

· 病例报告 ·

表现为巨人症的垂体柄中断综合征 1 例

杨彦 王煊 张婷婷 康姚洁

A case of pituitary stalk interruption syndrome with the manifestation of gigantism Yang Yan, Wang Xuan, Zhang Tingting, Kang Yaojie. Department of Endocrinology, Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China
Corresponding author: Wang Xuan, Email: endocrine@163.com

垂体柄中断综合征 (PSIS) 是由于垂体柄缺如或纤细所致的以不同程度的垂体前叶激素分泌缺乏为主要临床表现的罕见疾病^[1-2]。由于存在严重的生长激素缺乏, PSIS 患者的身高常显著低于同龄人^[3]。表现为巨人症的 PSIS 临床罕见。本文报道解放军第 302 医院内分泌科收治的表现为巨人症的 PSIS 患者 1 例,旨在提高对于该疾病的认识。

1 病例介绍

患者男性, 30 岁, 主因“身高显著高于同龄人、逾青春期无第二性征发育”于 2017 年 2 月就诊于解放军第 302 医院内分泌科。

患者于 1986 年 6 月 30 日出生, 为第 1 胎足月臀位顺产, 出生后有头皮血肿, Apgar 评分正常, 出生身长不详, 体重 3.5 kg。母乳喂养, 喂养过程无明显异常。出生后 70 d 出现黄疸, 当地医院曾诊断“黄疸性肝炎、贫血”, 具体诊治过程不详。此后生长过程如同龄儿。偏食, 不食蔬菜, 从小体型偏胖。患者常自觉乏力, 活动少, 抵抗力差, 间断感冒发烧, 上学时注意力不集中。1999 年无明显原因出现髋关节痛, 骨盆平片提示“股骨头坏死”。

患者 7 岁时身高为 123 cm, 处于班级中等, 以后身高开始偏高, 10 岁时身高 148 cm, 12 岁时身高 163 cm, 15 岁近 1 年身高增长 12 cm, 达到 182 cm, 并手足显著增大, 实际脚长 31 cm。至 15 岁仍无第二性征发育, 无遗精。

2001 年 7 月 (患者 15 岁时) 因“腰髋关节疼, 身高增长并手脚大 1 年余”就诊于北京协和医院。查体: 身高 182 cm, 体重 92 kg, 体重指数 27.8 kg/m², 血压 96/66~70 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。均匀性肥胖, 无明显肢端肥大面容, 皮肤、黏膜无明

显黄染。颈项皮肤黑棘皮样改变。甲状腺未触及明显肿大。心、肺、腹查体无明显阳性体征。无胡须、喉结、阴毛、腋毛生长, 阴茎牵长 4 cm, 左睾丸容积 4 ml, 右睾丸容积 3 ml。手长 22 cm, 脚长 31 cm。进一步辅助检查结果: 激素水平检测结果见表 1, 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 459 U/L (正常参考值: 5~40 U/L)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 392 U/L (正常参考值: 8~40 U/L)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT) 135 U/L (正常参考值: 11~50 U/L)。因当时疑诊巨人症, 行生长激素葡萄糖抑制试验, 结果提示生长激素水平始终偏低, 波动于 0.09~0.12 μ g/L (正常参考值: 0.06~5.0 μ g/L), 见表 2。骨龄 11~13 岁 (实际年龄 15 岁), 染色体核型 46, XY, 腹部超声提示: 脂肪肝。诊断: 垂体前叶功能减退。建议甲状腺片 20 mg/d、强的松 5 mg/d 治疗。但患者未遵医嘱服药。2003 年曾用“十一酸睾酮、绒促性素”治疗 1 年余, 具体情况不详, 睾丸体积稍有所增大。

2016 年 8 月因“腹胀伴双下肢肿胀半月余”就诊当地医院, 腹部 CT 提示肝硬化、腹水。期间完善内分泌激素检查 (表 1), 甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 201.1 IU/ml (正常参考值 < 115 IU/ml)、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 6.39 IU/ml (正常参考值 < 35 IU/ml)。垂体 MRI 显示垂体体积尚可, 垂体柄纤细, 垂体后叶高信号异位 (图 1)。左手腕关节平片提示骨龄显著落后、骨骺尚未闭合 (图 2)。

2017 年 2 月患者主因“身高显著高于正常、逾青春期无第二性征发育”就诊于解放军第 302 医院内分泌科。患者就诊时身高 207 cm、体重 115 kg, 脚长 33 cm。患者身高增长曾在 15 岁左右出现一个小高峰, 后身高呈持续增长, 无明显峰值, 近几年身高增速放缓 (图 3)。其父身高 178 cm, 其母身高 167 cm, 预测身高 179 cm。至就诊时无阴毛、腋毛、

胡须生长,无喉结,无变声,无晨勃、遗精。患者尿量正常,嗅觉正常,无头痛,无视力、视野异常,无畏寒、纳差表现。患者同时于解放军第 302 医院肝病科诊断为:肝硬化失代偿期合并腹水。

表 1 患者就诊过程中激素水平检查结果

激素	2001 年 7 月	2016 年 8 月	2017 年 2 月
FT ₃	1.90 pmol/L (正常参考值: 3.1~6.8 pmol/L)	2.74 pmol/L (正常参考值: 4.26~8.10 pmol/L)	
FT ₄	8.57 pmol/L (正常参考值: 12.0~22.0 pmol/L)	7.77 pmol/L (正常参考值: 10.0~28.2 pmol/L)	
TT ₃	0.86 μg/L (正常参考值: 0.66~1.92 μg/L)		1.09 nmol/L (正常参考值: 1.49~2.60 nmol/L)
TT ₄	3.91 μg/dl (正常参考值: 4.3~12.5 μg/dl)		53.1 nmol/L (正常参考值: 71.2~141 nmol/L)
TSH	8.14 mIU/L (正常参考值: 0.38~4.34 mIU/L)	4.65 mIU/L (正常参考值: 0.27~4.20 mIU/L)	7.97 IU/L (正常参考值: 0.465~4.68 IU/L)
ACTH		3.14 pmol/L (正常参考值: 1.6~13.9 pmol/L)	4.26 pmol/L (正常参考值 < 10.12 pmol/L)
皮质醇		91.96 nmol/L (正常参考值: 240~619 nmol/L)	83.5 nmol/L (正常参考值: 198.7~797.5 nmol/L)
24 h 尿游离皮质醇	<0.25 nmol/L (尿量 1 400 ml, 正常参考值: 55.2~215.3 nmol/24 h)		
睾酮	<0.35 nmol/L [正常参考值: (23.1±6) nmol/L]	<0.35 nmol/L (正常参考值: 6.07~27.1 nmol/L)	<0.45 nmol/L (正常参考值: 7.66~24.82 nmol/L)
LH	<0.07 IU/L [正常参考值: (4.7±3.2) IU/L]	<0.16 IU/L (正常参考值: 1.24~8.62 IU/L)	0.03 IU/L (正常参考值: 0.57~12.07 IU/L)
FSH	0.4 IU/L [正常参考值: (7.3±6.5) IU/L]	<0.2 IU/L (正常参考值: 1.27~19.26 IU/L)	0.27 IU/L (正常参考值: 1.37~13.58 IU/L)
PRL		398.02 mIU/L (正常参考值: 55.97~278.36 mIU/L)	44.27 μg/L (正常参考值: 3.46~19.4 μg/L)
GH	0.09~0.12 μg/L (正常参考值: 0.06~5.0 μg/L)	0.063 μg/L (正常参考值: 0.003~0.971 μg/L)	0.06 μg/L (正常参考值: 0.06~5.0 μg/L)
IGF-1			32 μg/L (正常参考值: 117~329 μg/L)

注:TSH:促甲状腺激素;ACTH:促肾上腺皮质激素;LH:黄体生成素;FSH:卵泡刺激素;PRL:催乳素;GH:生长激素;IGF-1:胰岛素样生长因子-1

表 2 生长激素葡萄糖抑制试验

时间	生长激素(μg/L)	血糖(mmol/L)
0 min	0.12	5.0
30 min	0.11	8.6
60 min	0.09	7.6
120 min	0.10	6.4
180 min	0.09	5.4

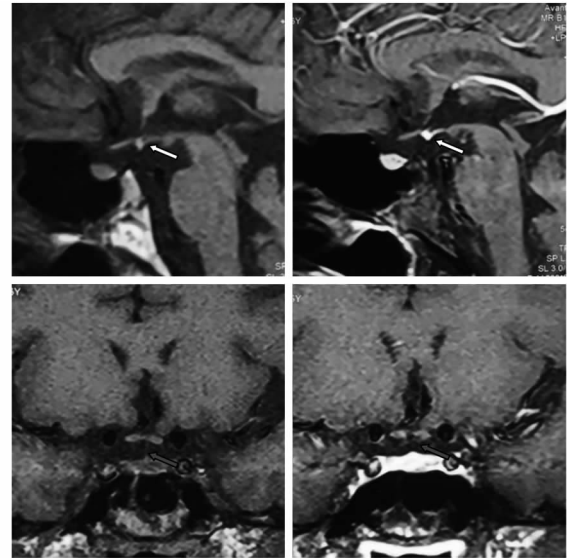


图 1 垂体核磁



图 2 左手腕关节平片(患者实际年龄 30 周岁)

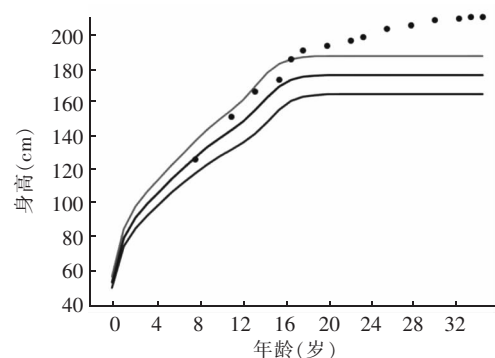


图 3 患者身高增长情况

体格检查:体温:36.5℃,脉搏:80 次/min,呼吸:18 次/min,血压:125/86 mmHg,身高:207 cm,体重:115 kg,体重指数:26.83 kg/m²,上部量 100 cm,下部量 107 cm,指间距 212 cm。一般情况尚可,精神差,面色苍白,无明显肢端肥大症面容。无胡须,无明显喉结,无腋毛生长。甲状腺未触及明显肿大。心肺查体未见明显异常。腹部膨隆,可见蜘蛛痣,肝脾触诊不满意,移动性浊音阳性。双下肢轻度可凹性浮肿。无阴毛生长,外生殖器幼稚型,阴茎牵长 4 cm,左侧睾丸 5 ml,右侧睾丸 3 ml。

激素水平检测结果见表 1, TgAb、TPOAb 及促甲状腺激素受体抗体均阴性。由于患者肝病较重,一般情况差,垂体储备功能并未进一步评估。血常规:白细胞 $2.53 \times 10^9/L$ (正常参考值: $3.97 \times 10^9 \sim 9.15 \times 10^9/L$)、中性粒细胞百分比 64.44% (正常参考值: 50% ~ 70%)、淋巴细胞百分比 29.64% (正常参考值: 20% ~ 40%)、红细胞 $3.89 \times 10^{12}/L$ (正常参考值: $4.09 \times 10^{12} \sim 5.74 \times 10^{12}/L$)、血红蛋白 113 g/L (正常参考值: 131 ~ 172 g/L)、血小板 $48 \times 10^9/L$ (正常参考值: $85 \times 10^9 \sim 303 \times 10^9/L$)、尿常规:尿比重 1.019 (正常参考值: 1.005 ~ 1.030)、肝功能:总蛋白 55 g/L (正常参考值: 60 ~ 83 g/L)、白蛋白 36 g/L (正常参考值: 35 ~ 55 g/L)、ALT 33 U/L (正常参考值: 5 ~ 40 U/L)、AST 40 U/L (正常参考值: 8 ~ 40 U/L)、 γ -GT 54 U/L (正常参考值: 11 ~ 50 U/L)、总胆红素 11.2 $\mu\text{mol}/L$ (正常参考值: 3.4 ~ 20.5 $\mu\text{mol}/L$)、直接胆红素 4.1 $\mu\text{mol}/L$ (正常参考值: 0 ~ 6.8 $\mu\text{mol}/L$)、胆碱酯酶 2 902 U/L (正常参考值: 5 000 ~ 12 000 U/L)、肾功能正常,尿酸 459 $\mu\text{mol}/L$ (正常参考值: 208 ~ 428 $\mu\text{mol}/L$)、血糖 5.1 mmol/L (正常参考值: 3.9 ~ 6.1 mmol/L)、总胆固醇 3.42 mmol/L (正常参考值: 2.8 ~ 5.2 mmol/L)、甘油三酯 0.71 mmol/L (正常参考值: 0.56 ~ 1.70 mmol/L)、高密度脂蛋白-胆固醇 1.03 mmol/L (正常参考值: 1.16 ~ 1.42 mmol/L)、低密度脂蛋白-胆固醇 2.41 mmol/L (正常参考值: 2.1 ~ 3.1 mmol/L)、胰岛素 31.8 mU/L (正常参考值: 2.6 ~ 24.9 mU/L)、凝血功能:凝血酶原时间 15.7 s (正常参考值: 10.2 ~ 14.3 s)、活动度 51.9% (正常参考值: 65% ~ 130%)。乙肝表面抗原、丙肝抗体、巨细胞病毒 IgM 及 IgG 抗体、EB 细胞病毒 IgM 抗体、自身免疫性肝病相关指标、血清铜、铜蓝蛋白均阴性。甲状腺超声提示:甲状腺多发低回声结节。腹部超

声提示:(1)肝硬化、脾大、腹水。(2)肝内多发稍低回声结节。(3)胆囊继发改变、胆囊结石。(4)脾静脉扩张。腹部核磁提示:(1)肝硬化、脾大,大量腹水,食管及胃底静脉曲张,脾静脉曲张,门脉右支栓子,肝左外叶 DWI 异常信号结节。(2)胆囊炎,胆囊结石。胃镜提示:食管静脉曲张(中)伴胃静脉曲张(Lemi, gb, D1.0, Rfl)、非萎缩性胃炎。

诊断:PSIS、巨人症、肝硬化失代偿期。

治疗:建议患者口服醋酸泼尼松龙片 5 mg/d,服用 2 周后加用左甲状腺素钠片 50 $\mu\text{g}/d$,择期十一酸睾酮替代治疗。至 2018 年 1 月随访,患者药物剂量调整为醋酸泼尼松龙片 5 mg/d、左甲状腺素钠片 75 $\mu\text{g}/d$,一般情况可,身高较前无明显增长,无第二性征,肝脏情况稳定。

2 讨论

身高增长与多因素有关,包括遗传、环境、营养、激素水平等。生长激素、甲状腺激素、性激素等多种激素对于身高增长起着十分重要的作用,其中生长激素的作用首屈一指。生长激素是一种肽类激素,在垂体前叶合成和释放,通过刺激肝脏和软骨组织产生胰岛素样生长因子(IGF)-1,从而促进生长。

生长激素缺乏的原因很多,包括先天或后天因素,其中 PSIS 即是因垂体柄先天发育异常所致的生长激素缺乏。PSIS 患者可表现为多种垂体前叶激素缺乏,其中最常见缺乏激素为生长激素,患者的典型表现是身高显著低于同龄儿。

尽管罕见,目前仍有少量生长激素缺乏患者达到正常终身高的报道。Matson^[4]及Holmes等^[5]在下丘脑-垂体区域肿瘤术后多种垂体激素缺乏患者中报道了这种现象。在视隔发育不良、空泡鞍患者中亦有类似报道^[6-7]。

正常身高的 PSIS 患者目前有罕见个案报道。Lee 等^[8]报道 1 例女性 PSIS 患者,预测身高 158.5 cm,终身高 168 cm。患者存在血脂异常及肝功能异常。内分泌激素测定提示垂体前叶多种激素缺乏,包括生长激素、促性腺激素、促甲状腺激素,催乳素水平轻度升高。Gonzalez Rozas等^[9]报道了 1 例 24 岁男性 PSIS 患者,身高 174 cm,生长激素 < 0.11 $\mu\text{g}/L$,合并全垂体功能减退症,同时合并不明原因肝硬化。吴丹等^[10]报道了 5 例身高正常的 PSIS 患者。但以巨人症为表现的 PSIS 患者目前尚未见报道。

此类患者身高增长的具体机制目前尚不明确。

有学者观察到 1 例合并垂体特异性转录因子祖先蛋白基因 (PROP1 基因) 突变的全垂体功能减退症患者终身高正常, 推测原因是由于患者存在性激素分泌障碍, 导致骨骺闭合延迟, 从而使得生长周期延长、终身高增高^[11]。有研究认为, 性激素对于生长激素的作用有轻度的拮抗效应, 在缺乏性激素的情况下, 少量的生长激素即能发挥较大的促生长效应^[12]。但既往的研究发现, PSIS 患者与生长激素缺乏但垂体柄正常患者相比, 尽管前者合并性激素缺乏的比例更高, 但二者身高落后程度却无显著差异^[3]。提示性激素缺乏导致的骨骺闭合延迟在此类患者中对于身高增长的影响有限, 此类患者的身高正常化可能存在其他原因。下丘脑-垂体部位肿瘤术后生长激素缺乏患者常存在高胰岛素血症和 (或) 高催乳素血症。有推测认为高胰岛素血症和 (或) 高催乳素血症能使此类患者体内的 IGF-1 水平正常化, 并限制 IGF 结合蛋白-3 水平的升高, 从而改变循环中 IGF-1 的分布。IGF-1 的促身高增长作用在此类患者中独立于生长激素^[13]。肥胖所致的瘦素水平升高亦被认为是此类患者身高正常的原因。瘦素可直接诱导软骨细胞增殖和成熟、刺激 IGF-1 和 IGF-1 受体基因表达, 高水平的瘦素可能在此类患者的身高增长中发挥重要作用^[14]。其他可能的机制包括: 生长激素分子的异质性导致测定值与生物活性不一致, 存在具有生长激素活性的生长激素受体抗体、患者对生长激素的敏感性增加等^[15]。

本例患者由于合并较严重的肝脏疾病、一般情况差, 未能进一步行生长激素激发试验, 但患者的生长激素基础值低, IGF-1 水平显著低于正常, 垂体核磁明确诊断 PSIS, 结合笔者既往的研究, PSIS 患者 100% 合并生长激素缺乏^[3], 故此例患者生长激素缺乏诊断明确。本例患者存在肥胖、高胰岛素血症、高催乳素血症, 不除外上述因素参与其身高显著增长, 但其身高增长的具体机制仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 杨彦, 郭清华, 母义明. 垂体柄中断综合征诊治进展 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(11): 952-956. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2011.11.022.
- [2] Guo Q, Yang Y, Mu Y, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in Chinese people: clinical characteristic analysis of 55 cases [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53579. DOI: 10.1371/journal.

- pone.0053579.
- [3] Yang Y, Guo QH, Wang BA, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 58 Chinese patients: clinical features and genetic analysis [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 79(1): 86-92. DOI: 10.1111/cen.12116.
- [4] Matson DD. Craniopharyngioma [J]. Clin Neurosurg, 1964, 10: 116-129.
- [5] Holmes LB, Frantz AG, Rabkin MT, et al. Normal growth with subnormal growth-hormone levels [J]. N Engl J Med, 1968, 279(11): 559-566. DOI: 10.1056/NEJM196809122791101.
- [6] Costin G, Murphree AL. Hypothalamic-pituitary function in children with optic nerve hypoplasia [J]. Am J Dis Child, 1985, 139(3): 249-254.
- [7] Geffner ME, Lippe BM, Bersch N, et al. Growth without growth hormone: evidence for a potent circulating human growth factor [J]. Lancet, 1986, 1(8477): 343-347.
- [8] Lee SS, Han AL, Ahn MB, et al. Growth without growth hormone in combined pituitary hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption syndrome [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 22(1): 55-59. DOI: 10.6065/apem.2017.22.1.55.
- [9] Gonzalez Rozas M, Hernanz Roman L, Gonzalez DG, et al. Panhypopituitarism due to absence of the pituitary stalk: a rare aetiology of liver cirrhosis [J]. Case Rep Endocrinol, 2016, 2016: 9071097. DOI: 10.1155/2016/9071097.
- [10] 吴丹, 母义明, 欧阳金芝, 等. 垂体柄中断综合征患者身高影响因素分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 959-961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.11.010.
- [11] Arroyo A, Pernasetti F, Vasilyev VV, et al. A unique case of combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation (R120C) associated with normal height and absent puberty [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2002, 57(2): 283-291.
- [12] Schwartz E, Wiedemann E, Simon S, et al. Estrogenic antagonism of metabolic effects of administered growth hormone [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1969, 29(9): 1176-1181. DOI: 10.1210/jcem-29-9-1176.
- [13] Bucher H, Zapf J, Torresani T, et al. Insulin-like growth factors I and II, prolactin, and insulin in 19 growth hormone-deficient children with excessive, normal, or decreased longitudinal growth after operation for craniopharyngioma [J]. N Engl J Med, 1983, 309(19): 1142-1146. DOI: 10.1056/NEJM198311103091902.
- [14] Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation [J]. J Bone Miner Res, 2002, 17(2): 200-209. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.2.200.
- [15] 冉兴无, 张磊, 熊萍, 等. 低生长激素性巨人症 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2001, 32(4): 621-623. DOI: 10.3969/j.issn.1672-173X.2001.04.042.

(收稿日期: 2018-03-15)