

## · 综述 ·

## 垂体柄阻断综合征的病因分析及诊疗进展

程海燕 吴文君 卜瑞芳

【摘要】 垂体柄阻断综合征(PSIS)的病因和发病机制目前尚不明确。近来研究表明,有遗传因素参与 PSIS 的发生、发展,尤以 HESX1、LHX4 基因缺陷最为密切。PSIS 的临床表现复杂多样,随不同年龄及不同垂体激素缺乏而表现各异。早期诊治对患者激素缺乏症状的改善至关重要,MRI 是唯一能明确此病诊断的影像学方法,胰岛素样生长因子及其结合蛋白 3 可与 MRI 联合提高对 PSIS 的诊断率。

【关键词】 垂体柄阻断综合征;HESX1 基因;LHX4 基因

**Etiology analysis and treatment of pituitary stalk interruption syndrome** Cheng Haiyan, Wu Wenjun, Bu Ruifang. Department of Endocrinology, Nanjing Medical University Affiliated Wuxi People Hospital, Wuxi 214000, China

Corresponding author: Wu Wenjun, Email: wuwenjung@hotmail.com

【Abstract】 The etiology and pathogenesis of pituitary stalk interruption syndrome (PSIS) is still unclear. Recent studies suggest that genetic factors take a great part in the etiopathogenesis of PSIS, especially the defect of gene HESX1 and LHX4. The clinical manifestations of PSIS are complex and diverse, because they change with different ages and different types of hormone deficiencies. Early diagnosis and treatment is very important to improve the clinical manifestation of these patients. MRI is the only imageological examination to diagnose PSIS, and insulin-like growth factor-1 and its binding protein 3 combined with MRI can improve the diagnostic rate of PSIS.

【Key words】 Pituitary stalk interruption syndrome; HESX1 gene; LHX4 gene

垂体柄阻断综合征(PSIS)是垂体柄缺如或变细导致下丘脑分泌的激素不能经过垂体柄运送至垂体后叶,无法通过垂体门脉系统作用于垂体前叶所致的一系列临床症候群。PSIS 是一种罕见的疾病,在活产新生儿中的发病率为 1/10 000 ~ 1/4 000,在生长激素缺乏症(GHD)的人群中可达 63% 左右。PSIS 以 GHD 最为常见,常合并其他多种垂体激素的缺乏,但由于不同的年龄段、不同组合及程度的激素缺乏,PSIS 的临床表现复杂多样,常导致临床诊治的延误,MRI 是诊断此病的最可靠的影像学方法<sup>[1]</sup>。迄今为止,PSIS 的病因及发病机制尚无定论,围产期异常是最早被提出的病因假说,然而越来越多的研究发现,PSIS 的发病可能存在遗传学机制。本文将对 PSIS 的病因及发病机制、临床表现及诊断作一综述。

## 1 PSIS 的病因及发病机制

### 1.1 两类假说 目前 PSIS 的病因和发病机制尚无

定论,以往多数学者认为与围产期异常因素(臀位产、足先露、横位产、围产期窒息)和颅脑外伤有关,但近年来越来越多的研究提示,有遗传因素参与 PSIS 的发生。Argyropoulou 等<sup>[2]</sup>对 46 例 GHD 患者行 MRI 检查发现:PSIS 组与垂体正常解剖组相比,围产期异常的发生率无显著差异,但合并畸形(面部畸形、阴茎短小)的发生率显著升高,推测 PSIS 起病可能与遗传因素有关。Pinto 等<sup>[3]</sup>对 51 例 PSIS 患者进行研究,发现 61% 的患者具有以下特征:家族型起病;合并面部畸形、阴茎短小或其他畸形。此外,还有少数个案病例报道 PSIS 还可合并其他疾病如 Fanconi 综合征、Prader-Willi 综合征。基于上述研究,众多学者推测可能有遗传因素参与 PSIS 的起病,并指出围产期异常表现很可能不是 PSIS 的致病原因,而恰恰是其临床表现形式之一。

1.2 遗传学假说 随着 PSIS 家族型起病及伴发畸形的发现,学者们对 PSIS 起病的研究方向开始转为遗传学。近年来陆续有研究报道,PSIS 患者存在垂体激素基因及转录因子基因的缺陷,其中以 HESX1、LHX4 基因关系最为密切<sup>[4-6]</sup>。HESX1 是一对转录抑制因子,其抑制作用可能与垂体的初始发育相关。HESX1 基因突变曾在罹患膈视神经发育

不全、腺垂体发育不全、神经垂体异位的患者中发现,文献报道其纯合突变经常与垂体激素、影像学及临床改变有关,其杂合突变经常与不同表现的颅脑中线结构畸形和视神经发育不全有关。Reynaud 等<sup>[4]</sup>在 PSIS 患者中发现一个 HESX1 基因纯和突变产生一个截断蛋白,导致同源域和辅抑制物结合的全部丢失。HESX1 p. Arg109X 突变产生一个截断蛋白,含有与 DNA 结合有关并需要与 N-CoR 相关的辅抑制物成分在内的同源异型域。LHX4 是 LIM 同源结构域转录因子的一种,调控 LIM 同源结构域蛋白,其在脑垂体的发生过程中发挥关键作用。Reynaud 等<sup>[4]</sup>对 39 例不合并视神经发育不全的 PSIS 患者进行了 LHX4 检测,发现具有多种垂体激素缺乏症(CPHD)家族史的 3 例患者发生了 LHX4 基因突变,其中 2 例为无意义的等位基因突变(p. Gly370Ser, p. Thr90Met),1 例为常见的 LHX4 基因多态性。LHX4 基因突变总的发生率非常低,但在有 CPHD 家族史、且不合并视神经发育不全的 PSIS 中发生率较高,有文献报道 LHX4 基因突变的 PSIS 患者 60% 有垂体激素缺乏症的家族史<sup>[5-6]</sup>。因此,推测 LHX4 可作为有 CPHD 家族史的 PSIS 患者遗传学筛查指标,但仍需要大样本量的 LHX4 基因突变患者提供内分泌和影像学的数据来优化进行 LHX4 基因筛查的人群。国内 Yang 等<sup>[7]</sup>对 53 例 PSIS 患者研究发现,1 例存在一个新型的 HESX1 杂合子序列突变(c. 142A > T, p. T48S),另外还有 3 种 LHX4 基因多态性(c. 63T > C, p. G21G; c. 450C > T, p. N150N; c. 983A > G, p. N328S)。另有散在的 PSIS 病例报道 SOX3、PROKR2、GPR161 等基因异常<sup>[3,8-10]</sup>。

值得一提的是,Tatsi 等<sup>[11]</sup>发现,全前脑畸形综合征主要表现为面部中线结构畸形,与 PSIS 患者存在的畸形相似,由于 10% ~ 15% 的全前脑畸形患者已明确存在某些特殊基因突变(如 SHH、TGIF、SIX3),故研究者对 30 例 PSIS 或单纯垂体发育不全的患者行 SHH、TGIF、SIX3 基因检测,发现有 2 例患者存在 SHH、TGIF 基因突变,而无 SIX3 基因突变。Bashamboo 等<sup>[12]</sup>也在 PSIS 患者中对已明确存在于全前脑畸形患者的特殊基因突变进行检测,发现两者存在共同的基因突变,如 CDON 基因突变。因此推测 PSIS 的病因可能与全前脑畸形相关突变基因有关,PSIS 很可能是全前脑畸形的临床表现形式之一。

## 2 PSIS 的临床表现

临床上 PSIS 诊断年龄相差较大,为 3.6 ~ 19.7 岁<sup>[3,4,8,13]</sup>。诊断年龄的差异体现了对于 PSIS 临床诊断水平的差异,这主要归因于 PSIS 复杂多样的临床表现。在新生儿期多表现为新生儿低血糖、新生儿黄疸时间延长、隐睾症、小阴茎畸形;在年龄较大

的儿童和成人主要表现为生长迟缓,多数还伴性发育异常<sup>[3,4]</sup>。新生儿期即诊断为 PSIS 的仅为极少数,生长迟缓常是 PSIS 患者就诊的主要原因。Adan 等<sup>[14]</sup>研究发现,88% 的 PSIS 患者 5 岁前即出现生长迟缓,远高于一过性或特发性的 GHD 患者。Argyropoulou 等<sup>[2]</sup>研究发现,PSIS 患者较垂体解剖正常的 GHD 患者生长迟缓出现的年龄更早、身材更短小,生长激素激发试验生长激素峰值更低,同时影像学显示垂体高度更短。上述研究结果提示,对于生长迟缓发生早、生长激素明显降低的患者需高度警惕 PSIS 可能。然而,许多 PSIS 患者幼年出现生长迟缓时并未重视,直到青春期无第二性征发育才来就诊。虽然单一性 GHD 缺乏也可延迟第二性征发育,但 PSIS 患者中 CPHD 较单一的 GHD 更为常见,临床发现的此类患者多合并促性腺激素缺乏,若再伴有促甲状腺激素缺乏,则第二性征发育就更差,因此,对于儿童期确诊为 PSIS 患者,若存在 CPHD,在之后的随访中应重视性腺的发育。10 ~ 20 岁的 PSIS 患者有从单一的 GHD 进展为 CPHD 的可能,因此,对于诊断初期表现为单一 GHD 的患者仍需要密切随访观察其他垂体腺体功能以警惕其进展为 CPHD<sup>[3]</sup>。此外,研究发现 PSIS 好发于男性,具体原因尚不明确,很值得进一步探讨。

## 3 PSIS 的诊断及筛查

3.1 PSIS 的 MRI 诊断 PSIS 主要依靠影像学诊断,而 MRI 是目前唯一能明确此病诊断的影像学方法,PSIS 典型的 MRI 表现为:(1)垂体柄缺如或明显变细。(2)垂体窝内垂体后叶无高信号,可于第三脑室漏斗隐窝或正中隆起见异位垂体后叶(EPP)高信号,EPP 是 PSIS 的特征性的标志。(3)垂体前叶发育不良<sup>[15]</sup>。Wang 等<sup>[16]</sup>对 59 例 PSIS 患者行 MRI 检查发现,垂体柄缺如患者 EPP 的发生率更高,生长激素及垂体前叶激素分泌量更低,因此提出 MRI 不仅可协助 PSIS 诊断,而且可协助判断 PSIS 激素缺乏类型及其严重程度。Wang 等<sup>[17]</sup>对 74 例 PSIS 患者行 MRI 分析发现,垂体柄缺如的患者比垂体柄变细的患者 CPHD 发生率更高,且垂体前叶及其靶器官分泌的激素水平更低,而两者在 GHD 发生率及生长激素分泌量上无显著差异,这与 Wang 等<sup>[17]</sup>的发现存在差异。但上述研究均提示:垂体柄缺如较垂体柄变细更易引起 CPHD,且激素缺乏严重程度更甚,其原因尚不明确。基础研究认为,下丘脑细胞分泌的某种下丘脑激素只能经一定的门静脉到达腺垂体的相应细胞,调节某一种垂体激素的合成和释放,而垂体各条长门静脉血流供应区域很少发生交叉重叠,因此,垂体柄阻断的程度越厉害,长门静脉阻断的越多,相应的垂体激素合成和释放缺陷的种类也就越多;但垂体柄阻断后,相应的垂体激素并不完全缺乏,这可能与短门静脉携带一部分神

经内分泌物质的血流供应有关。虽然理论上 PSIS 可合并尿崩症,但临床上较为罕见,这与 EPP 的形成有关。EPP 是否形成与垂体柄横断程度及位置有关,动物实验发现,当垂体柄横断发生在垂体柄近端或正中隆起时,则没有 EPP,易引起尿崩症。

**3.2 PSIS 的实验室指标** PSIS 患者垂体及相关靶腺激素缺乏特点已在本文中详细描述,除上述激素指标外,Adan 等<sup>[14]</sup>研究发现,胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 及其结合蛋白-3 (IGFBP-3) 对 PSIS 引起的 GHD 诊断的敏感性较好。该研究表明,虽然生长激素在 PSIS、一过性 GHD、特发性 GHD 患者中都处于低值且差异无统计学意义,但 PSIS 患者血清 IGF-1 及 IGFBP-3 水平较后两者都低,且具有统计学意义。因此,IGF-1、IGFBP-3 可与 MRI 联合应用于 PSIS 的诊断,提高 PSIS 的诊断率。

**3.3 PSIS 的早期筛查** 确诊的 PSIS 患者需按序行激素替代治疗,临床效果显著。早发现、早诊断、早治疗对改善患者激素缺乏症状至关重要,尤其是身高和性腺的发育;若延误诊治时机,不仅影响生长发育,甚至会对患者的性格和社会心理造成严重的影响。虽然“三早”对 PSIS 的诊治极为重要,但临床诊疗过程中要注意对疑似患者进行必要的初筛,避免造成医疗资源的浪费。生长迟缓是 PSIS 最为常见的就诊原因,生长激素研究会对这类患者提出一些参考标准进行初筛,包括身高、目标身高与实际身高的差值、生长速度等,Lemaire 等<sup>[18]</sup>对上述参考标准又进行了重新评估和优化,建议对生长迟缓的患者先根据其生长速度及 IGF-1 进行初筛,对于怀疑 GHD 患者,再进一步行相关检查包括生长激素测定、垂体 MRI 等。

综上,关于 PSIS 起病假说的变迁,虽然越来越多的学者倾向于遗传学假说,但目前研究报道的基因突变仅占 PSIS 患者的 5% 左右,仍需要更多、更大样本量的研究提供更充分的遗传学证据支持上述观点。除遗传学假说是 PSIS 的研究热点外,MRI 表现也是其研究热点,但仅有少量研究关注新生儿期及婴幼儿期 PSIS 患者,也缺乏对于 PSIS 患者内分泌系统受损的长期随访研究,这不利于 PSIS 的早期诊断及治疗效果的评估,希望以后的研究能对上述方面给予更多的关注。

## 参 考 文 献

- [1] Bar C, Zadro C, Diene G, et al. Pituitary stalk interruption syndrome from infancy to adulthood: clinical, hormonal, and radiological assessment according to the initial presentation [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (11): e0142354. DOI: 10.1371/journal.pone.0142354.
- [2] Argyropoulou M, Perignon F, Brauner R, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency [J]. *J Pediatr*, 1992, 120 (6): 886-891.
- [3] Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, et al. Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82 (10): 3450-3454.
- [4] Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164 (4): 457-465. DOI: 10.1530/EJE-10-0892.
- [5] Castinetti F, Saveanu A, Reynaud R, et al. A novel dysfunctional LHX4 mutation with high phenotypical variability in patients with hypopituitarism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (7): 2790-2799. DOI: 10.1210/jc.2007-2389.
- [6] Pfäffle RW, Hunter CS, Savage JJ, et al. Three novel missense mutations within the LHX4 gene are associated with variable pituitary hormone deficiencies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (3): 1062-1071. DOI: 10.1210/jc.2007-1525.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Pham LL, Lemaire P, Harroche A, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 53 postpubertal patients: factors influencing the heterogeneity of its presentation [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (1): e53189. DOI: 10.1371/journal.pone.0053189.
- [10] Karaca E, Buyukkaya R, Pehlivan D, et al. Whole-exome sequencing identifies homozygous GPR161 mutation in a family with pituitary stalk interruption syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (1): E140-E147. DOI: 10.1210/jc.2014-1984.
- [11] Tatsi C, Sertedaki A, Voutetakis A, et al. Pituitary stalk interruption syndrome and isolated pituitary hypoplasia may be caused by mutations in holoprosencephaly-related genes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (4): E779-E784. DOI: 10.1210/jc.2012-3982.
- [12] Bashamboo A, Bignon-Topalovic J, Rouba H, et al. A nonsense mutation in the hedgehog receptor CDON associated with pituitary stalk interruption syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (1): 12-15. DOI: 10.1210/jc.2015-2995.
- [13] Gascoin-Lachambre G, Brauner R, Duche L, et al. Pituitary stalk interruption syndrome: diagnostic delay and sensitivity of the auxological criteria of the growth hormone research society [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (1): e16367. DOI: 10.1371/journal.pone.0016367.
- [14] Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Diagnostic markers of permanent idiopathic growth hormone deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78 (2): 353-358.
- [15] Tsai SL, Laffan E, Lawrence S. A retrospective review of pituitary MRI findings in children on growth hormone therapy [J]. *Pediatr Radiol*, 2012, 42 (7): 799-804. DOI: 10.1007/s00247-012-2421-3.
- [16] Wang Q, Hu Y, Li G, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 59 children: the value of MRI in assessment of pituitary functions [J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173 (5): 589-595. DOI: 10.1007/s00431-013-2214-1.
- [17] Wang W, Wang S, Jiang Y, et al. Relationship between pituitary stalk (PS) visibility and the severity of hormone deficiencies: PS interruption syndrome revisited [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83 (3): 369-376. DOI: 10.1111/cen.12788.
- [18] Lemaire P, Brauner N, Hammer P, et al. Improved screening for growth hormone deficiency using logical analysis data [J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15 (1): MT5-MT10.

(收稿日期:2015-11-03)