

## · 病例报告 ·

## 垂体柄阻断综合征 3 例及文献复习

马婧<sup>1</sup> 唐佳<sup>2</sup> 权金星<sup>1</sup><sup>1</sup>甘肃省人民医院内分泌科, 兰州 730000; <sup>2</sup>兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000

通信作者: 权金星, Email: quanxt@sina.com

基金项目: 国家自然科学基金(81260136, 81860091)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.015

**Pituitary stalk interruption syndrome: three cases report and literatures review** Ma Jing<sup>1</sup>, TangJia<sup>2</sup>, Quan Jinxing<sup>1</sup>. <sup>1</sup> Department of Endocrinology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China;<sup>2</sup> The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Quan Jinxing, Email: quanxt@sina.com

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81260136, 81860091)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.015

垂体柄阻断综合征(PSIS)是指垂体柄纤细或缺如合并神经垂体异位,下丘脑分泌的激素不能通过垂体柄输送到垂体所致的系列征候群<sup>[1]</sup>。1987年,国外首次报道该综合征,直到2004年国内首次有个案报道<sup>[2-3]</sup>。PSIS作为新近被认识的疾病之一,相关研究报道不断深入,其以生长激素缺乏(GHD)最为常见,常合并其他多种垂体激素缺乏。由于PSIS的临床表现复杂多样,且对该综合征的认知度较低,漏诊率和误诊率仍然居高不下。目前,垂体MRI是诊断此病最可靠的方法<sup>[3-4]</sup>。现就甘肃省人民医院内分泌科近年收治的3例PSIS患者进行报道,同时对该病进行文献复习。

### 1 病例资料

病例1,男性,31岁,主因“生长发育迟缓19年”于2016年11月24日入院,患者系早产足先露,第一胎,自然分娩,出生时无窒息,出生体重正常,12岁发现生长发育较同龄儿明显迟缓,每年身高增长1~2 cm,无怕冷、嗜睡,无注意力不集中,无尿床。家族中无类似病史。体格检查:身高153 cm,体重44 kg,低于同年龄、同性别第三百分位数,上臂指尖距154 cm,智力低于同龄人,无阴毛、腋毛,无喉结,听力和嗅觉无异常。生长激素激发试验峰值出现在90 min,生长激素峰值0.110 μg/L,明显低于正常。外周血染色体:46,XY。B超示甲状腺体积偏小;右侧睾丸11.6 mm×5.0 mm,左侧睾丸10.8 mm×4.9 mm;左手腕平片示:左手第一掌骨斑片状高密度灶,左腕发育迟缓。垂体MRI示垂体形态变扁,

垂体柄变细,垂体后叶向后上方异位。实验室检验结果见表1。

病例2,女性,15岁,主因“生长发育迟缓6年”于2017年2月21日入院,患儿系足月顺产,第一胎,家族中无类似病史。体格检查:身高132 cm,体重27 kg,均明显低于同年龄、同性别第三百分位数。上臂指尖距离132 cm,智力低于同龄人,听力和嗅觉正常。乳腺发育:Tanner II期,无腋毛、阴毛,幼女式外阴,月经未来潮。外周血染色体:46,XX。1年前当地医院行超声检查提示“先天性子宫发育不全,幼稚子宫”。患儿甲状腺功能和促肾上腺皮质激素(ACTH)正常,生长激素激发试验峰值出现在60 min,生长激素峰值2.81 μg/L,低于正常水平。实验室检查结果见表1。戈那瑞林试验黄体生成素(LH)峰值8.42 IU/L,卵泡刺激素(FSH)峰值28.72 IU/L,未见明显异常。B超示子宫内膜厚5 mm,左上肢骨平片示左手正位片未见明显异常,掌指骨骺未闭合。垂体MRI示垂体柄下部纤细,局部显示不清,神经垂体后移。

病例3,女性,17岁,主因“生长缓慢16年,第二性征不发育5年”于2018年10月23日入院,患者系第一胎,足月难产,足先露,出生时存在窒息,窒息时间约4~5 min,出生时体重约3.5 kg,生后母乳喂养。自出生后生长发育较同龄儿明显落后,平均每年增长约2~4 cm。至今第二性征不发育,无阴毛、腋毛,无嗅觉,视力、听力、智力异常,现初中三年级,学习成绩差,父亲身高164 cm,母亲身高160 cm。

家族中无类似病史。体格检查:身高 131 cm, 体重 29.5 kg, 体重指数  $17.19 \text{ kg/m}^2$ , 均明显小于同年龄、同性别第三百分位数。上部量 65 cm, 下部量 66 cm, 听力、嗅觉正常。乳腺发育: Tanner II 期, 无腋毛、阴毛, 幼女式外阴, 月经未来潮。右肘关节呈外旋畸形。实验室检验结果见表 1。外周血染色体: 46, XX。甲状腺功能正常, 生长激素激发试验峰值出现在 90 min, 生长激素峰值  $0.081 \mu\text{g/L}$ , 明显低于正常。戈那瑞林试验 LH 峰值  $0.27 \text{ IU/L}$ , FSH 峰值  $1.43 \text{ IU/L}$ 。妇科彩超示盆腔内未探及子宫及双侧卵巢轮廓。左上肢骨平片示左手正位片未见明显异常, 掌指骨骺未闭合; 垂体 MRI 示腺垂体发育不良、垂体柄缺如及神经垂体异位(图 1)。

## 2 讨论

1987 年, Fujisawa 首次报道 PSIS, 其发病率约为  $0.5/10$  万, 在新生儿中为  $1/10\ 000 \sim 1/4\ 000$ <sup>[1-5]</sup>。男性患者多于女性, 多无家族史,  $52\% \sim 63\%$  的特发性 GHD 患者及  $11.2\%$  的垂体前叶功能减退症患者

经垂体 MRI 检查证实为 PSIS<sup>[6]</sup>。一项研究纳入 114 例 PSIS 患者, 男性占  $90.35\%$ , 其中 GHD、性功能减退症、肾上腺功能减退症、甲状腺功能减退症、高催乳素血症的比例分别为  $100\%$ 、 $94\%$ 、 $84.2\%$ 、 $74.6\%$ 、 $28.1\%$ <sup>[7]</sup>。

PSIS 的发病机制尚不明确, 其中围产期损伤和遗传因素为目前两大主要病因。由于该病常伴有难产、胎位异常等围产期事件, 早期多数专家认为其发病机制可能与围产期创伤(缺氧、颅脑损伤等)有关。Reynaud 等<sup>[8]</sup>报道, 83 例 PSIS 患者中,  $20.6\%$  为新生儿窘迫,  $18.0\%$  为臀位生产。由于胎臀位产程延长使得胎儿头颅在产道内挤压时间延长, 垂体柄过度牵拉, 可能导致垂体柄断裂; 出生后窒息使垂体柄及垂体前叶缺血、缺氧, 导致垂体及垂体柄低灌注受损<sup>[9]</sup>。

垂体激素的缺乏可单独存在, 也可与生长激素、促性腺激素、促甲状腺激素(TSH)和 ACTH 等并存。Kikuchi 等<sup>[10]</sup>研究显示, PSIS 中生长激素缺乏、促性

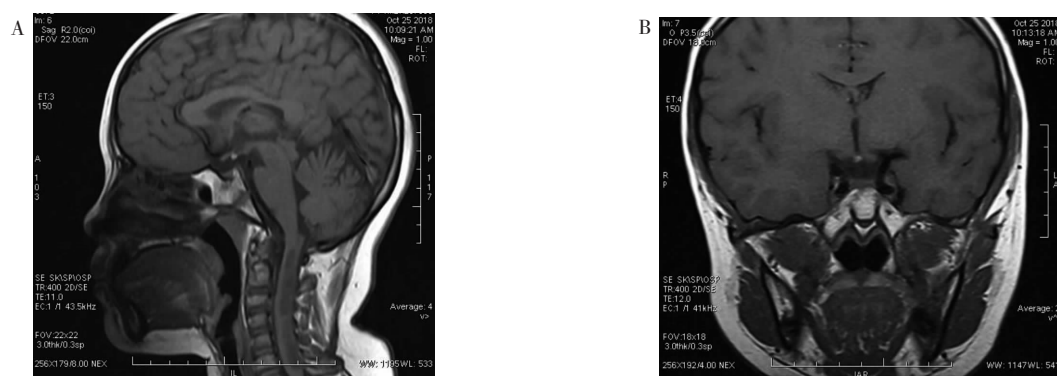
表 1 3 例患者的实验室检验结果

	TSH (mIU/L)	T <sub>3</sub> (nmol/L)	T <sub>4</sub> (nmol/L)	FT <sub>3</sub> (pmol/L)	FT <sub>4</sub> (pmol/L)
病例 1	3.19	1.72	34.04	3.30	6.02
病例 2	3.67	2.52	69.87	6.42	9.87
病例 3	4.80	1.39	63.45		
参考范围	0.35 ~ 4.95	0.89 ~ 2.45	62.68 ~ 150.84	2.63 ~ 5.71	9.01 ~ 19.05

	LH (IU/L)	FSH (IU/L)	PRL (μg/L)	E <sub>2</sub> (ng/L)	TESTO (nmol/L)	DHEA-S (μg/dl)
病例 1	0.16	0.33	38.20	< 10.00	< 0.45	8.70
病例 2	2.97	3.97	10.26	114.00	1.01	163.50
病例 3	0.06	0.52	12.49	< 10.00	< 0.45	4.80
参考范围	1.80 ~ 11.78	3.03 ~ 8.08	5.18 ~ 26.53	51.00 ~ 251.00	1.36 ~ 4.73	29.70 ~ 182.20

	GH (μg/L)	IGF-I (μg/L)	IGFBP-3 (μg/L)	ACTH (ng/L)	CORL (nmol/L)
病例 1	0.10	< 25.00	1.80	12.20	79.10
病例 2	3.69	218.00	34.70	42.10	305.70
病例 3	0.10	27.00		14.40	27.50
参考范围	0.24 ~ 1.00	237.00 ~ 996.00	3.50 ~ 10.00	7.20 ~ 63.30	102.00 ~ 536.00

注: TSH: 促甲状腺激素; LH: 黄体生成素; FSH: 卵泡刺激素; PRL: 催乳素; E<sub>2</sub>: 雌二醇; TESTO: 睾酮; DHEA-S: 硫酸脱氢表雄酮; GH: 生长激素; IGF-1: 胰岛素样生长因子-1; IGFBP-3: 胰岛素样生长因子结合蛋白-3; ACTH: 促肾上腺皮质激素; CORL: 血浆皮质醇



注: A: 垂体矢状位图像; B: 垂体冠状位图像

图 1 病例 3 垂体 MRI 结果

腺激素缺乏、TSH 缺乏和 ACTH 缺乏的患病率分别占 100%、72.7%、45.5% 和 27.5%。由于 PSIS 患者往往在 GHD 同时合并其他垂体激素缺乏,个体之间身高差异大,其中性激素的相对和绝对缺乏都可以使骨骺闭合延迟,因此最终身高不一定矮小。Lee 等<sup>[11]</sup>报道 1 例严重 GHD 而最终身高达中上水平(168 cm)而以出生后反复低血糖惊厥的 PSIS。此外,PSIS 亦有以高催乳素血症、反复低钠血症、中枢性甲状腺功能减退症为首表现的报道<sup>[12]</sup>。在新生儿中,可能表现为低血糖、胆汁淤积症、隐睾或小阴茎畸形、肌力减退或痉挛<sup>[13]</sup>,应引起临床医师的重视。尿崩症不常见于 PSIS,因为虽有垂体柄横断,垂体后叶高信号消失,但断端上方的垂体柄残端在第三脑室漏斗隐窝底部的正中隆起形成一个异位垂体后叶(EPP),使下丘脑分泌抗利尿激素,发挥代偿作用,故一般较少出现抗利尿激素不足的表现。但亦有研究报道一定比例的患者合并中枢性尿崩症<sup>[14]</sup>。本研究中,病例 1 患者多轴受累,同时存在完全性 GHD、肾上腺皮质功能减退症、甲状腺功能减退症及性腺功能减退症,病例 2 患者甲状腺功能、ACTH 未见异常,戈那瑞林试验结果未见异常,生长激素激发试验峰值明显低于正常,病例 3 患者甲状腺功能未见异常,表现为低促性腺激素性性腺功能减退症、GHD、ACTH、血浆皮质醇、性激素水平低。

PSIS 的临床表现复杂隐匿,常以身材矮小为主要表现,而就诊患者年龄普遍偏大,往往发展几年甚至 10 余年才来就诊,目前尚有身高过高以及身高在正常范围内的患者,为 PSIS 早期发现带来一定的困难<sup>[15]</sup>。杨春伟等<sup>[16]</sup>报道 110 例 PSIS,初诊时误诊率高达 95.7% (96/110),中位误诊时间 6.0 年。本研究中 3 例患者就诊时间均偏久。PSIS 的诊断主要依赖 MRI,其在影像学上存在三联征<sup>[17]</sup>:(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 EPP 高信号,EPP 是 PSIS 的特征性标志。(3)垂体前叶发育不良。同时结合其他实验室检查、基因检测等技术,进行全面评估。

对于 PSIS 的治疗,各种垂体前叶激素和靶腺激素的终身替代治疗是唯一有效的方法,同时激素的种类及剂量应全面合理<sup>[18]</sup>。一项回顾性研究表明,严重的生长激素和胰岛素样生长因子-1 缺乏的 PSIS 患者,维生素 D 的使用和生长激素的峰值有良好的相关性<sup>[19]</sup>。对于同时存在 ACTH 和 TSH 缺乏的患者,糖皮质激素替代治疗应先于甲状腺激素,以免诱发肾上腺危象。对于伴有性腺功能减退症的 PSIS 患

者进行促性腺激素释放激素(GnRH)脉冲治疗可能重启垂体-性腺轴功能<sup>[20]</sup>。一项对女性特发性低促性腺激素性性腺功能减退症患者的研究发现,在接受 GnRH 脉冲治疗后,60% 的患者重建了正常月经周期<sup>[21]</sup>。此外,一项对男性特发性低促性腺激素性性腺功能减退症患者的研究发现,通过 GnRH 治疗 18 个月,所有患者的性激素水平和睾丸体积都较治疗前有明显增加<sup>[22]</sup>。本研究中 3 例患者,通过对详细采集病史、全面评估垂体功能以及影像学的检查,诊断为 PSIS。根据其累及的轴进行替代治疗:病例 1 给予强的松 2.5 mg 1 次/d、优甲乐 12.5 μg 1 次/d、十一睾酮软胶囊 40 mg 1 次/d、注射用绒促性素 2 000 IU 隔日 1 次替代治疗;病例 2 给予人生长激素 4 U 1 次/d、维生素 D 钙咀嚼片 0.3 g 1 次/d、阿法骨化醇软胶囊 0.25 μg 1 次/d。病例 3 给予氢化可的松(早 20 mg,晚 10 mg)、生长激素 4 U 1 次/d、戊酸雌二醇 0.5 mg 1 次/d。经过随访,3 例患者病情稍有好转,但因诊治时间晚,错过最佳的治疗时机,在身材矮小和性腺发育不良方面改善不明显。此外,本研究中 3 例患者均未出现尿崩症,而对于存在尿崩症的患者,应同时予以去氨加压素治疗。

综上所述,PSIS 的临床表现复杂多样,主诉不一,容易让人先入为主,患者常首诊于泌尿科、妇产科、耳鼻喉科、消化内科、内分泌科等多个科室,在临床上漏诊率和误诊率高。因此,临床上需详细的询问病史,应从围产期事件、母亲孕期病史、出生时的体质量、身高、一般生长发育史、性发育史、骨龄、智力发育情况、既往用药史等多方面综合分析。生长发育迟缓以及性腺发育不良是本病最常见的就诊原因,临床工作者需加强认识,提高警惕,尽早地明确诊断。由于多数垂体前叶激素的缺乏状态可以通过尽早的替代治疗得到缓解,大大改善预后,因此,早期正确诊治对于患者的预后及生活质量有很大的意义,同时还可减轻患者及其家庭经济和精神负担。

## 参 考 文 献

- [1] Ioachimescu AG, Hamrahian AH, Stevens M, et al. The pituitary stalk transection syndrome: multifaceted presentation in adulthood [J]. Pituitary, 2012, 15 (3): 405-411. DOI: 10.1007/s11102-011-0337-9.
- [2] Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, et al. Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging [J]. Radiology, 1987, 165 (2): 487-489. DOI: 10.1148/radiology.165.2.3659371
- [3] 刘影,李传福,屈传强,等.垂体柄阻断综合征 1 例报告[J].

- 临床神经病学杂志, 2004, 17(6):456. DOI:10.3969/j.issn.1004-1648.2004.06.038.
- [4] 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.
- [5] El Chehadeh-Djebbar S, Callier P, Masurel-Paulet A, et al. 17q21.31 microdeletion in a patient with pituitary stalk interruption syndrome[J]. Eur J Med Genet, 2011, 54(3): 369-373. DOI: 10.1016/j.ejmg.2011.03.001.
- [6] 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.
- [7] 韩白玉, 张倩, 李乐乐, 等. 114 例垂体柄中断综合征临床分析[J]. 中国医学科学院学报, 2016, 38(5): 534-538. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.05.007.
- [8] 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.
- [9] 徐宜艳, 刘华, 周玲玲. 垂体柄阻断综合征 1 例[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(9): 718. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfekjz.2016.09.036.
- [10] Kikuchi K, Fujisawa I, Momoi T, et al. Hypothalamic-pituitary function in growth hormone-deficient patients with pituitary stalk transection[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1988, 67(4): 817-823. DOI: 10.1210/jcem-67-4-817.
- [11] Lee SS, Han AL, Ahn MB, et al. Growth without growth hormone in combined pituitary hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption syndrome[J]. Send to Ann Pediatr Endocrinol, 2017, 22(1): 55-59. DOI: 10.6065/apem.2017.22.1.55.
- [12] Jang KM, Ko CW. Delayed diagnosis of pituitary stalk interruption syndrome with severe recurrent hyponatremia caused by adrenal insufficiency[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 22(3): 208-212. DOI: 10.6065/apem.2017.22.3.208.
- [13] Boueill T, Bassi C, Rouleau S, et al. Pituitary stalk interruption syndrome: a rare and severe cause of pituitary deficiency laboratory diagnosis of a newborn case[J]. Ann Biol Clin (Paris), 2017, 75(2): 215-221. DOI: 10.1684/abc.2017.1222.
- [14] Zhang Q, Zang L, Li YJ, et al. Thyrotrophic status in patients with pituitary stalk interruption syndrome[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(2): e9084. DOI: 10.1097/MD.0000000000009084.
- [15] 陈闪闪, 魏祎, 杜玮, 等. 垂体柄阻断综合征合并身高过高: 1 例报告并文献复习[J]. 分子影像学杂志, 2017, 40(4): 501-503. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4500.2017.04.30.
- [16] 杨春伟, 王敏, 王金山, 等. 垂体柄中断综合征 96 例误诊分析[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(10): 1023-1025. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.10.002.
- [17] 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.
- [18] El Chehadeh S, Bensignor C, de Monléon JV, et al. The pituitary stalk interruption syndrome: endocrine features and benefits of growth hormone therapy[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2010, 71(2): 102-110. DOI: 10.1016/j.ando.2009.11.007.
- [19] Delecroix C, Brauner R, Souberbielle JC. Vitamin D in children with growth hormone deficiency due to pituitary stalk interruption syndrome[J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 11. DOI: 10.1186/s12887-018-0992-3.
- [20] 郑俊杰, 茅江峰, 伍学焱, 等. GnRH 脉冲治疗对男性垂体柄中断综合征患者垂体-睾丸轴功能的影响[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(21): 1668-1672. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.21.011.
- [21] Abel BS, Shaw ND, Brown JM, et al. Responsiveness to a physiological regimen of GnRH therapy and relation to genotype in women with isolated hypogonadotropic hypogonadism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2): E206-E216. DOI: 10.1210/jc.2012-3294.
- [22] 杨毓莹, 孙首悦. 脉冲泵治疗性腺功能减退症新进展[J]. 药品评价, 2016, 13(3): 57-61. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2016.03.013.

(收稿日期: 2019-02-03)

(本文编辑: 刘欣)

## · 消息 ·

### 2020 年第 2 期部分文题介绍

1. miRNA-320 表达水平及其靶基因内皮素-1 与多囊卵巢综合征易感性及临床特点的关系研究 2. 1990—2015 年滨海新区甲状腺癌流行特征及长期发病趋势分析 3. 新型减肥药氯卡色林的减肥疗效与安全性的研究进展 4. 甲状腺相关眼病治疗新进展 5. 第三代芳香化酶抑制剂促生长作用的有效性及安全性 6. GABA 能信号系统与胰岛素抵抗 7. SGLT2 抑制剂对 2 型糖尿病患者血清尿酸水平影响的研究进展 8. 铁代谢与糖尿病及其并发症的关系 9. 芦荟药理作用及对糖尿病创面愈合研究进展 10. 糖尿病对肿瘤发生的影响及机制研究进展 11. 糖尿病与带状疱疹相关性的研究进展 12. Turner 综合征合并部分性中枢性尿崩症、自身免疫性甲状腺炎 1 例 13. 甲泼尼龙静脉冲击治疗致窦性心动过缓 1 例并文献复习

本刊编辑部