

· 病例报告 ·

Rathke's 囊肿合并抗利尿激素分泌不当综合征 1 例并文献复习郭敏珊¹ 梁伟¹ 李莹²¹香港大学深圳医院内分泌与代谢科 518053; ²香港大学深圳医院医学影像中心放射科 518053

通信作者:梁伟, Email: liangw@hku-szh. org

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200625-06076

Rathke's cleft cyst presenting with SIADH: a case report and literature review Guo Minshan¹, Liang Wei¹, Li Ying². ¹Department of Endocrinology and Metabolism, the University of HongKong-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518053, China; ²Department of Radiology, Medical Imaging Center, the University of HongKong-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518053, China

Corresponding author: Liang Wei, Email: liangw@hku-szh. org

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200625-06076

Rathke's 囊肿(RCC)是 Rathke's 囊残留物引起的鞍内或鞍上非肿瘤性囊性病变,在常规影像学检查或非选择性尸检中发现率为 11.3%~33%^[1-3]。RCC 绝大多数无症状,若囊肿体积增大或囊内容物发生变化可出现临床症状,常见症状包括慢性头痛、垂体功能减退、视力下降、视野缺损,罕见发生卒中。抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH)是体内抗利尿激素(ADH)分泌异常增多或其活性作用超常,出现水潴留、稀释性低钠血症、尿排钠增多为特征的临床综合征^[4]。病因多为恶性肿瘤、中枢神经系统疾病、肺部疾病、药物等,而下丘脑-垂体疾病是罕见的病因。本文报道 RCC 合并 SIADH 1 例,结合文献复习并讨论,旨在加深对疾病的认识与思考。

1 病例资料

患者,女性,32 岁,汉族,因“头痛 1 周,恶心、呕吐 2 d”入院。患者 1 周前出现头痛,无头晕、呕吐、行走不稳,无视野缺损、视力下降,外院颅脑 CT 未见异常,予以氟桂利嗪、右旋酮洛芬氨丁三醇对症处理,患者症状改善。患者 2 d 前出现恶心、呕吐、头晕、视物模糊,无头痛、视野缺损、偏侧肢体无力,无腹痛、腹泻、发热,外院查血钠 117 mmol/L,即转诊香港大学深圳医院。患者既往有乙肝病毒携带史,3 个月前常规体检(包括血常规、尿常规、肝功能、肾功能、钠、钾、氯)无异常。个人史、家族史无特殊。入院查体:身高 160 cm,体重 63 kg,体重指数(BMI)

24.6 kg/m²,体温 36.1℃,脉搏 90 次/min,呼吸 20 次/min,血压 119/83 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),无精神萎靡,皮肤弹性正常,甲状腺不大,心、肺、腹查体无异常,颜面、四肢无水肿。神经系统:神清,对答切题,粗测视力、视野无异常,余颅神经查体无阳性体征,四肢肌力、肌张力对称正常,腱反射存在,病理征未引出,脑膜刺激征阴性。辅助检查:入院血钠 117 mmol/L,血渗透压 253 mOsm/kg,尿渗透压 831 mOsm/kg,尿钠 139 mmol/L;随机血糖 6.8 mmol/L,血脂谱总胆固醇 3.83 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇 2.32 mmol/L、甘油三酯 0.71 mmol/L,白蛋白 46 g/L,球蛋白 27 g/L;血肌酐 50 μmol/L,尿素 2.5 mmol/L,尿酸 113.2 μmol/L,血红细胞压积 33.1%;入院时(早晨 7 点)随机皮质醇 4.30 μg/dl,同步促肾上腺皮质激素(ACTH) 7.26 ng/L,次日上午 8 点皮质醇 25.68 μg/dl,同步 ACTH 44.16 ng/L,24 h 尿游离皮质醇 921 μg(尿量 1.343 L,参考值 58~403 μg/24h)。血常规、肝功能、甲状腺功能、心肌酶谱、N 端脑钠肽、糖化血红蛋白无异常。心电图正常。胸部 CT:右肺上叶尖段小结节,考虑肺内淋巴结或炎性肉芽肿可能。

入院后限水(<1 000 ml/d)、静脉及口服补钠,患者症状改善,血钠回升(表 1)。补充检查:C 反应蛋白、降钙素原、血沉、肿瘤标志物、结核感染干扰素释放试验均无异常。入院第 6 天复查 ACTH(早晨 8

点): 39.58 pg/ml, 皮质醇 (8am-4pm-0am): 15.54 $\mu\text{g/dl}$ -9.43 $\mu\text{g/dl}$ -3.01 $\mu\text{g/dl}$, 24h 尿游离皮质醇 154 μg , 过夜法 1 mg 地塞米松抑制试验可被抑制 (皮质醇 0.67 $\mu\text{g/dl}$)。性激素六项基本符合排卵期改变 [促卵泡生成素 (FSH) 4.09 mU/ml, 促黄体生成素 (LH) 1.28 mU/ml, 孕酮 0.73 ng/ml, 泌乳素 17.68 ng/ml, 雌二醇 502 pg/ml, 睾酮 0.79 ng/ml]。生长激素 0.403 ng/ml, 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 283 ng/ml (参考值 115 ~ 307 ng/ml)。垂体 MRI 平扫 + 增强 (图 1): (1) 垂体内异常信号影, 腺垂体实质受压位于前上方, 垂体后叶 T1 高信号可见。垂体占位考虑 RCC 卒中与垂体瘤卒中相鉴别。(2) 松果体囊肿。经内科治疗后患者症状改善, 血钠维持在 140 ~ 143 mmol/L, 无垂体前叶功能受累, 无神经功能障碍, 建议患者随访观察, 暂不手术治疗。随访 4 个月患者未严格限水 (入量 1 500 ~ 2 000 ml/d, 尿量约 1 500 ml/d), 监测血钠正常, 未出现尿崩症, 复查垂体 MRI (图 2)。影像学表现为

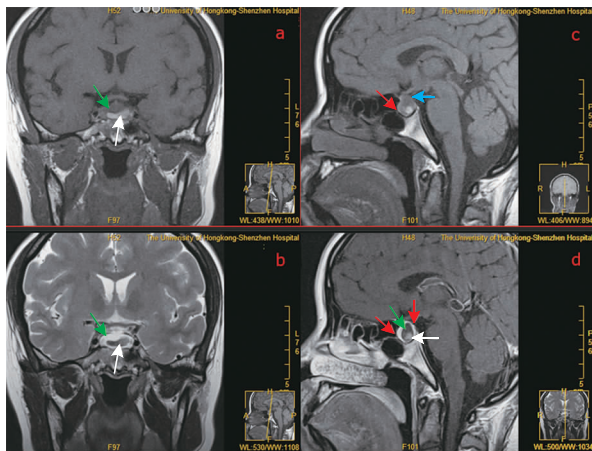
垂体占位囊内不均匀信号范围缩小, 但信号表现并未发生变化, 不同于垂体瘤卒中慢性期改变, 更可能是 RCC 卒中吸收、囊内结节显示或者是小范围的新发卒中, 故影像学诊断考虑 RCC 卒中。至此, 患者临床诊断为 RCC 卒中合并 SIADH。

2 讨论

SIADH 是临床低钠血症的常见病因之一, 由于体内 ADH 分泌异常增多或其活性作用超常导致。常见病因包括肿瘤 (尤其是肺部及纵隔肿瘤)、中枢神经系统疾病、肺部疾病、药物等。目前沿用的 SIADH 诊断标准是 Batter-Schwartz 标准^[5], 包括: (1) 低渗性低钠血症 (有效血浆渗透压 < 275 mOsm/kg)。 (2) 有效血容量正常。 (3) 不恰当的尿渗透压升高 (尿渗透压 > 100 mOsm/kg)。 (4) 在正常摄入钠及水的情况下尿钠排出异常增多 (尿钠 > 30 mmol/L)。 (5) 无进展性肾脏病、肝硬化或心力衰竭。 (6) 无甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能减退 (adrenal insufficiency, AI)、使用利尿剂等

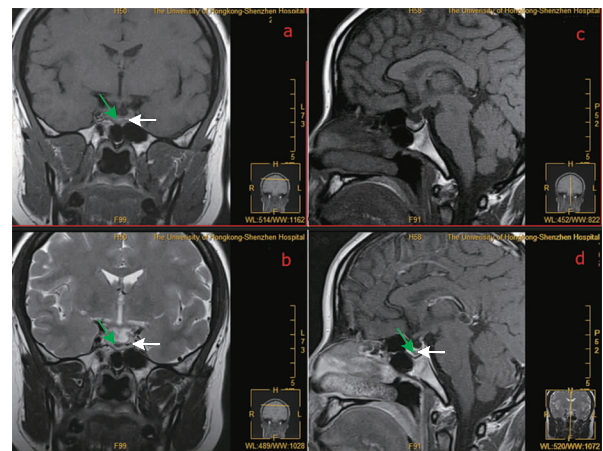
表 1 住院期间血钠变化及补钠情况

指标	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天	第 8 天
血钠 (mmol/L)	117	119	123	128	未查	140	143	143
补钠量 (g/d)	9	9	9	6	6	0	0	0



注: a, b 分别是冠状位 T1W 和 T2W 表现, c, d 分别是矢状位 T1W 和增强扫描表现。冠状位、矢状位均可见鞍区稍向鞍上突出的“葫芦状”占位, 最大范围 22 mm×13 mm×15 mm, 矢状位正常垂体显示较清楚, c, d 红色箭头为受压位于前上方的腺垂体 (T1W 信号与脑灰质相仿, 增强扫描可见明显强化), e 蓝色箭头为垂体柄受压。占位病变与正常垂体组织分界较清楚, 其内信号混杂。大部分为绿色箭头所示, 稍长 T1 长 T2 信号, 增强扫描未见强化。占位病变后份见不规则片状影, 范围 15 mm×6 mm×7 mm, 如白色箭头所示, 为短 T1 稍长 T2 信号, 增强扫描未见明显强化。未见蝶窦黏膜增厚。未见海绵窦受累

图 1 住院期间垂体 MRI 表现



注: a, b 分别是冠状位 T1W 和 T2W 表现, c, d 分别是矢状位 T1W 和增强扫描表现。对比图 1 可见垂体区占位体积明显缩小, 病变信号与图 1 相仿, 大部分为稍长 T1、长 T2 信号 (绿色箭头所示), 内见条索状短 T1、稍长 T2 信号影, 增强扫描未见明显强化 (白色箭头所示)

图 2 随访期垂体 MRI 表现

原因导致的伴有高渗尿的正常容量型低渗性低钠血症。本例患者以头痛、呕吐为主要表现,检查提示低钠血症、低血浆渗透压、高尿渗透压、尿钠排出增多,无甲状腺功能减退、AI、心肝肾功能不全、利尿剂使用等证据,笔者认为诊断 SIADH 明确。本病例特别之处在于入院时可疑的 AI。

目前下丘脑-垂体-肾上腺皮质 (HPA) 轴功能评价公认的标准为:基础状态下,晨 8:00 皮质醇 $<3 \mu\text{g/dl}$ 可诊断 AI;晨 8:00 皮质醇 $>18 \mu\text{g/dl}$ 可排除 AI。晨 8:00 皮质醇在 $3 \sim 18 \mu\text{g/dl}$ 之间,根据临床症状怀疑存在 AI 则需进一步进行激发试验^[6-8]。而国内外关于应激状态下 AI 的诊断尚无统一标准,正确评价皮质醇水平是否“适当地”升高存在巨大困难,这与应激程度无法量化、HPA 轴对于应激的应答个体差异大、外周组织对糖皮质激素抵抗等有关。大部分学者认为应激状态下随机皮质醇水平应高于 $18 \sim 20 \mu\text{g/dl}$;而对于严重应激情况(如脓毒血症、低血压、低血容量等),绝大多数患者皮质醇水平达 $25 \sim 30 \mu\text{g/dl}$ 或以上^[9]。在重症医学领域,危重症患者相关 AI 的诊断标准为:随机皮质醇 $<10 \mu\text{g/dl}$ 和(或)快速 ACTH 兴奋试验后 Δ 皮质醇 $<9 \mu\text{g/dl}$ ^[10]。对于非危重住院患者,Reddy^[11] 认为随机皮质醇 $>18 \sim 20 \mu\text{g/dl}$ 可排除 AI,而伴有低血压且随机皮质醇 $<5 \mu\text{g/dl}$ 则需疑诊 AI。

本例患者入院次日晨皮质醇 $>20 \mu\text{g/dl}$,24 h 尿游离皮质醇大于正常上限 2 倍,可排除 AI。但入院时低皮质醇水平(皮质醇 $4.30 \mu\text{g/dl}$,同步 ACTH 7.26 ng/L),HPA 轴似未“适当地”被激活。原因分析:(1)检验错误。如即刻重复检验或更换检验方法有助于鉴别。(2)检验干扰。ACTH、皮质醇分泌存在昼夜节律,大部分皮质醇与皮质醇结合球蛋白结合,约 10% 皮质醇以具有生物活性的游离形式存在。而应激发生急缓和严重程度对于 HPA 轴昼夜节律的影响、应激状态皮质醇结合球蛋白下降程度、特殊用药史(如雌激素)、基础疾病等,都会对 ACTH、皮质醇的检测造成干扰。如根据昼夜节律多次检测以及完善 ACTH 兴奋试验可对 HPA 轴功能有更恰当的判断,但国内尚无法获得试验用药物。(3)HPA 轴“顿挫”。HPA 轴短暂功能障碍继而自限性恢复,这一现象多见于糖皮质激素或某些抗精神病药物停用后,未见器质性疾病合并 HPA 轴“顿挫”的相关报道。但一项梅奥的研究显示,垂体瘤

卒中保守治疗组(18 例)治疗前评估有 8 例低皮质醇水平患者,其中 7 例需糖皮质激素替代治疗,在后续 1 年及以上的随访中仅 4 例需要长期糖皮质激素替代治疗^[12]。由此推测,鞍区急性占位效应可能导致 HPA 轴短暂功能障碍,具体机制不明。

RCC 是起源于 Rathke's 囊残余组织的先天性上皮性囊肿,好发于成年人,女性多于男性,临床预后较好。RCC 多无症状,少数可表现为慢性头痛、视力障碍、垂体功能减退,极少数 RCC 急性起病,表现为卒中样症状。Chaiban 等^[13] 在 2011 年第一次提出“RCC 卒中”这个概念,是指一组具有在临床、影像学或组织病理学上有囊内出血证据的综合征,是由于囊肿内出血造成其体积突然膨胀压迫周围的重要结构,产生相应症状,常与垂体瘤卒中较为相似,但临床症状不及垂体瘤卒中凶险、严重。也有相关研究认为卒中样 RCC 并非仅由囊肿出血导致,亦可见于囊肿破裂、黏多糖产生过多、化学刺激以及炎症反应等^[3,14-17]。

SIADH 合并 RCC 相关报告极为罕见。1995 年至今共报道 2 例 SIADH 合并 RCC,未查询到 RCC 卒中合并 SIADH。Iwai 等^[18] 报道 1 例 70 岁女性 1996 年因呕吐、腹泻、头痛就诊,确诊为 RCC 合并 SIADH,经限水、补钠治疗后症状好转,长期限水治疗血钠维持正常;1 年后再次出现低钠血症,检查后诊断为继发性 AI,患者拒绝手术治疗,长期糖皮质激素替代治疗。另外 Hsu 等^[19] 报道 1 例 SIADH,限水后血钠上升,随后出现短暂性中枢性尿崩症,最终经蝶窦手术后病理确诊为 RCC。国内尚未见 SIADH 合并 RCC 的文献报道。本例患者与国外的个案报道相比,均存在低钠血症,经限水、补钠治疗后电解质紊乱得到纠正。随访 4 个月 RCC 病变体积缩小,患者未持续限水亦未再发 SIADH。

RCC 导致 SIADH 具体机制尚不明确。前述国外 2 例个案报道中影像学均有垂体柄受压,Iwai 等^[18] 及 Hsu 等^[19] 认为由于 RCC 对垂体柄施加临界压力导致 ADH 的“开关效应”、继而出现 SIADH。更多的研究见于鞍区疾病合并 SIADH,主要包括垂体瘤、垂体瘤卒中、空泡蝶鞍、颅咽管瘤、鞍上蛛网膜囊肿等。Kanda 等^[20] 报道 1 例 SIADH、无功能垂体腺瘤,在垂体腺瘤术后低钠血症、高 ADH 水平均得到纠正,并结合类似的 4 例病例,推测 SIADH 是由于垂体腺瘤的占位效应(主要是垂体柄受压)促进

ADH 的释放增加,并指出这种情况下的 ADH 升高程度多低于异位 ADH 分泌的疾病。Beier 等^[21]报道的病例显示,巨大的鞍上蛛网膜囊肿累及第三脑室、鞍区,囊肿开窗术后 SIADH 完全恢复,故认为 SIADH 可能是由于鞍区占位效应的直接机械刺激和(或)渗透压受体和 ADH 分泌神经元的缺血性改变而导致。由此可见,下丘脑-垂体病变(尤其累及垂体柄)可能是 SIADH 的少见病因,二者的复杂关系尚待进一步深入研究。

3 总结

SIADH 病例如常规筛查未发现常见病因,且合并 HPA 轴异常,即使头颅 CT 正常,也应警惕鞍区疾病,建议完善垂体动态增强 MRI 检查。结论:垂体后叶和 HPA 轴变化可有顿挫现象,需要长期随访尿量、肾上腺皮质功能和垂体影像。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Larkin S, Karavitaki N, Ansorge O. Rathke's cleft cyst[J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 124: 255-269. DOI: 10. 1016/B978-0-444-59602-4. 00017-4.
- [2] Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, et al. Incidental pituitary lesions in 1 000 unselected autopsy specimens[J]. *Radiology*, 1994, 193 (1): 161-164. DOI: 10. 1148/radiology. 193. 1. 8090885.
- [3] Jung HN, Kim ST, Kong DS, et al. Rathke cleft cysts with apoplexy-like symptoms: clinicoradiologic comparisons with pituitary adenomas with apoplexy[J]. *World Neurosurg*, 2020, 142: e1-e9. DOI: 10. 1016/j. wneu. 2020. 03. 086.
- [4] 杨永年. 抗利尿激素分泌不当综合征//陈灏珠,林果为,王吉耀. 实用内科学[M]. 第 14 版. 北京:人民卫生出版社,2013: 1144-1145.
- [5] Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone[J]. *Am J Med*, 1957, 23 (4): 529-542. DOI: 10. 1016/0002-9343(57)90224-3.
- [6] 李朝晖,韦博,梁前垒,等. 腺垂体功能减退的诊断研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23 (9): 1645-1647. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-4287. 2019. 09. 055.
- [7] Peng J, Qiu M, Qi S, et al. Hypopituitarism patterns among adult males with prolactinomas[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 144: 112-118. DOI: 10. 1016/j. clineuro. 2016. 01. 029.
- [8] Can A, Gross BA, Smith TR, et al. Pituitary dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosurgery*, 2016, 79 (2): 253-264. DOI: 10. 1227/NEU. 0000000000001157.
- [9] Zaloga GP, Marik P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency[J]. *Crit Care Clin*, 2001, 17 (1): 25-41. DOI: 10. 1016/s0749-0704(h5)70150-0.
- [10] Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (6): 1937-1949. DOI: 10. 1097/CCM. 0b013e31817603ba.
- [11] Reddy P. Diagnosis and management of adrenal insufficiency in hospitalized patients[J]. *Am J Ther*, 2021, 28 (2): e238-e244. DOI: 10. 1097/MJT. 0000000000001064.
- [12] Singh TD, Valizadeh N, Meyer FB, et al. Management and outcomes of pituitary apoplexy[J]. *J Neurosurg*, 2015, 112 (6): 1450-1457. DOI: 10. 3171/2014. 10. JNS141204.
- [13] Chaiban JT, Abdelmannan D, Cohen M, et al. Rathke cleft cyst apoplexy: a newly characterized distinct clinical entity[J]. *J Neurosurg*, 2011, 114 (2): 318-324. DOI: 10. 3171/2010. 5. JNS091905.
- [14] Binning MJ, Liu JK, Gannon J, et al. Hemorrhagic and nonhemorrhagic Rathke cleft cysts mimicking pituitary apoplexy[J]. *J Neurosurg*, 2008, 108 (1): 3-8. DOI: 10. 3171/JNS/2008/108/01/0003.
- [15] Yokota H, Ida Y, Wajima D, et al. Rathke cleft cyst with evidence of rupture into subarachnoid space[J]. *World Neurosurg*, 2017, 97: 752. e1-752. e3. DOI: 10. 1016/j. wneu. 2016. 10. 072.
- [16] Neidert MC, Woernle CM, Leske H, et al. Ruptured Rathke cleft cyst mimicking pituitary apoplexy[J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2013, 74 Suppl 1: e229-e232. DOI: 10. 1055/s-0033-1343985.
- [17] Martinez Santos J, Hannay M, Olar A, et al. Rathke's cleft cyst apoplexy in two teenage sisters[J]. *Pediatr Neurosurg*, 2019, 54 (6): 428-435. DOI: 10. 1159/000503112.
- [18] Iwai H, Ohno Y, Hoshiro M, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) and adrenal insufficiency induced by Rathke's cleft cyst: a case report[J]. *Endocr J*, 2000, 47 (4): 393-399. DOI: 10. 1507/endoj. 47. 393.
- [19] Hsu YJ, Chau T, Yang SS, et al. Rathke's cleft cyst presenting with hyponatremia and transient central diabetes insipidus[J]. *Acta Neurol Scand*, 2003, 107 (5): 382-385. DOI: 10. 1034/j. 1600-0404. 2003. 00036. x.
- [20] Kanda M, Omori Y, Shinoda S, et al. SIADH closely associated with non-functioning pituitary adenoma[J]. *Endocr J*, 2004, 51 (4): 435-438. DOI: 10. 1507/endoj. 51. 435.
- [21] Beier AD, Cheshier SH, Chakraborty A, et al. Suprasellar arachnoid cyst resulting in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 6 (5): 486-488. DOI: 10. 3171/2010. 8. PEDS10156.

(收稿日期:2020-06-25)