

论著 · 临床研究

儿童甲状腺功能减低并发垂体增生 8 例报告

徐爱晶 李堂

(青岛大学医学院附属医院儿内科, 山东 青岛 266003)

[摘要] 目的 探讨甲状腺功能减低致垂体增生的内分泌激素的改变及治疗效果。方法 回顾性分析 8 例甲状腺功能减低致垂体增生儿童(3 例男性, 5 例女性, 年龄 5 ~ 9 岁)的临床资料, 治疗随访 1 ~ 6 年。结果 8 例患儿的甲状腺激素水平降低, 促甲状腺素(TSH)及血浆泌乳素(PRL)水平增高, 予以甲状腺素替代治疗, 用药 2 ~ 6 月后, 血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)、TSH 及 PRL 恢复正常, 垂体体积恢复正常大小。其中 6 例身高增长由治疗前 3.1 ± 0.5 cm/年, 提高到治疗后 11.6 ± 1.7 cm/年, 差异有显著性($P < 0.01$)。另外 2 例儿童甲状腺素替代治疗后身高增长不理想, 予以基因重组人生长激素(rhGH)治疗后, 随访身高增长为 11 cm/年。8 例均无垂体增生复发。结论 对于身材矮小儿童进行甲状腺功能及垂体检查十分必要, 甲状腺素替代治疗是儿童甲状腺功能减低致垂体增生的有效手段。在垂体增生恢复后仍然合并生长激素缺乏的患儿予以生长素治疗可以获得满意的身高增长。 [中国当代儿科杂志, 2010, 12(1):17-20]

[关键词] 身材矮小; 甲状腺功能减低; 垂体增生; 生长激素; 儿童

[中图分类号] R725.8 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)01-0017-04

Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism in children: report of 8 cases

XU Ai-Jing, LI Tang. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao 266003, China (Li T, Email: litang@qd-public.sd.cninfo.net)

Abstract: Objective To study the changes in hormone levels and the therapy of pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism in children. **Methods** The clinical data of 8 children with pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism (5 girls and 3 boys) at ages of 5 to 9 years were studied retrospectively. All of the children had a short stature. They were followed up 1 to 6 years. **Results** The thyroid hormone levels decreased and the serum thyroid stimulating hormone (TSH) and prolactin (PRL) levels increased in the 8 children. After 2 to 6 months thyroxine replacement therapy, the levels of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and serum TSH and PRL returned to normal, and the pituitary enlargement regressed to normal in the 8 children. Of them, 6 children's height growth rate increased significantly from 3.1 ± 0.5 cm per year to 11.6 ± 1.7 cm per year ($P < 0.01$). The other 2 cases had low growth rate and then received additional recombinant human growth hormone (rhGH) therapy. Their height growth rate increased by 11 cm per year. Pituitary hyperplasia did not recur in the 8 children during the follow-up. **Conclusions** The thyroid function and pituitary examinations are necessary for children with a short stature. Thyroxine substitution therapy appears to be effective for primary hypothyroidism secondary to pituitary hyperplasia. rhGH replacement therapy after regression of the pituitary enlargement can result in a satisfactory height growth in children with low thyroid hormone levels and growth hormone deficiency. [Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12(1):17-20]

Key words: Short stature; Primary hypothyroidism; Pituitary hyperplasia; Growth hormone; Child

甲状腺功能减低伴有垂体增生在成人较为常见, 儿童报道较少。从垂体 MRI 表现上与垂体腺瘤很难区分, 误诊而行垂体手术可以引起严重的全垂体功能低下, 患者需终生激素替代治疗。本病在儿童甲状腺功能减低症状可不典型而多以生长发育迟滞就诊。目前国内报道较多的是其 MRI 或者 CT 的表现, 很少监测其生长激素水平。现就我院自 2002 年 5 月至 2005 年 8 月收治的以身材矮小为主诉就诊的 8 例病人临床资料及随访结果报告如下。

[收稿日期] 2009-04-30; [修回日期] 2009-07-06
[作者简介] 徐爱晶, 女, 博士, 主治医师。
[通信作者] 李堂, 教授。

1 临床资料

1.1 一般资料

8例患儿来源于2002年5月至2005年8月以身材矮小就诊于本院儿科内分泌门诊的儿童中,其中男性3例,女性5例,年龄5~9岁,平均 6.9 ± 1.3 岁。8例均有身材矮小,身高均低于同年龄同性别正常儿童标准身高2个标准差以上;大便干结(每1~4 d 1次)。6例伴食欲差,多睡。2例伴有肥胖。7例智力正常或接近正常;1例伴有智力倒退。1例有头痛、头晕。8例均无视力、视野障碍,均无甲状腺肿大。

1.2 内分泌检查

8例患儿的甲状腺激素水平均降低,促甲状腺激素(TSH)和血浆泌乳素(PRL)水平增高。TSH 73.3 ± 10.9 mU/L(正常值0.27~0.42 mU/L)、游离三碘甲腺原氨酸(FT₃) 2.4 ± 0.6 pmol/L(正常值3.6~6.8 pmol/L)、游离四碘甲腺原氨酸(FT₄)

6.5 ± 1.9 pmol/L(正常值12~22 pmol/L);PRL 38.4 ± 9.0 μ g/L(正常值1.6~13.8 μ g/L)。初诊时行2项生长激素刺激试验(精氨酸、胰岛素)显示生长激素峰值4例<5 μ g/L,2例为5~10 μ g/L,2例>10 μ g/L。血浆抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和抗过氧化物酶抗体(TMAb)水平正常3例,升高5例。

1.3 影像学检查

X线骨龄检查:8例患儿左侧腕部骨龄检测(GP图谱法)示骨龄延迟18月至4岁,平均为 3.8 ± 1.1 岁。

甲状腺扫描所有病例在治疗前利用放射性核素^{99m}TcO₄静态显像法确定甲状腺形态和功能的改变。发现3例甲状腺发育不良,2例摄碘功能低下,3例正常。

垂体MRI检查均提示垂体“腺瘤”,表现为等T₁略长T₂信号,向鞍上生长,直径1.2~3.1 cm,增强后示均匀强化,垂体上缘均呈特征性的圆钝改变(图1)。

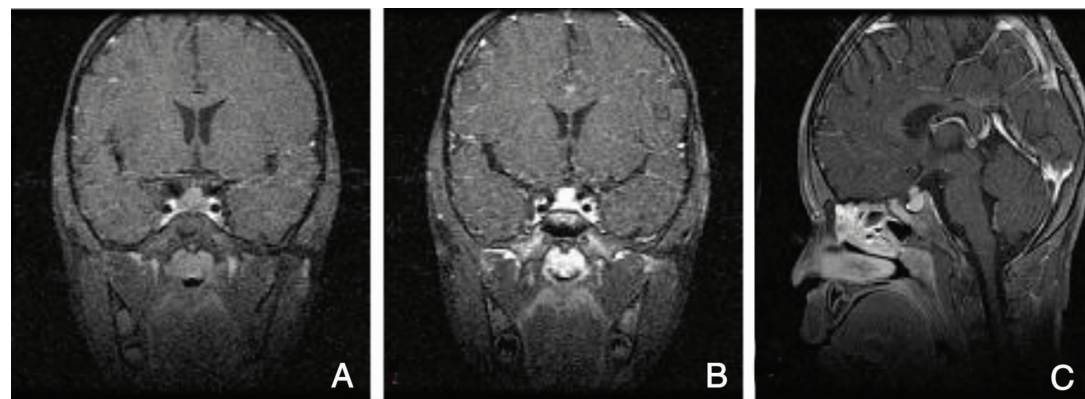


图1 垂体MRI检查 A:冠状面T₁WI平扫垂体信号均匀,其上缘对称性隆起,垂体柄居中,未见增粗;B:冠状面增强扫描示病变上缘圆钝呈穹隆状改变;C:矢状面T₁WI示鞍区一质地均匀的肿物,向鞍上生长。

1.4 治疗

8例患儿均行左旋甲状腺素钠(L-thyroxine, L-T₄,优甲乐或雷替斯)替代治疗,每日5~10 μ g/kg;调整最佳用药剂量,并于15 d后复查。有2例患儿在治疗6个月后复查垂体MRI,垂体增生恢复时加用重组人生长素(rhGH)每日0.1 U/kg,采用赛增(金磊生长素,长春金赛药业有限公司生产)睡前皮下注射。

1.5 观察及随访

每月随访一次,记录患儿身高、体重、生长速率,观察性征变化,每6月复查骨龄,然后计算治疗前后生长速率和骨龄。每月复查FT₃、FT₄、TSH、PRL。

每3月复查生长激素刺激试验及垂体MRI。第二性征评价采用Tanner分期,以乳房发育进入B₂期(女孩)和睾丸容积>4 mL(男孩)作为进入青春发育标志。

1.6 随访结果

应用甲状腺素替代治疗后平均3个月内达到理想效果:甲状腺功能正常,PRL水平正常。FT₃、FT₄、TSH、PRL治疗前与治疗6个月相比,差异均有显著性($P < 0.01$),但治疗6个月与22个月相比差异无显著性。大便正常,未发现医源性甲亢,治疗安全有效。其中6例生长速率由治疗前 3.1 ± 0.5 cm/年,提高到治疗后 11.6 ± 1.7 cm/年,差异有显著性

($P<0.01$)。22月复查骨龄为 7.6 ± 1.5 岁。随访观察有1例女性患儿于11岁,1例男性患儿于13岁出现第二性征发育。3月后垂体MRI 7例恢复正常,1例6月后恢复正常。6例患儿3月后复查生长激素刺激试验生长激素峰值均 $>10\mu\text{g/L}$ 。另有2例患儿治疗后身高增长不理想,分别为 4.4 cm/年 及 4.8 cm/年 ,复查生长激素刺激试验生长激素峰值1例仍小于 $5\mu\text{g/L}$,1例 $5\sim10\mu\text{g/L}$,此2例患儿在连续2次复查垂体MRI 体积恢复正常后(6月后)给予重组人生长素(rhGH)治疗,随访观察治疗5年,身高增长平均为 11 cm/年 (见表1)。

表1 L-T4 及 rhGH 治疗前后比较 ($\bar{x}\pm s$)

	治疗前	治疗6月	治疗22月
年龄(岁)	6.9 ± 1.3	7.5 ± 1.3	8.7 ± 1.3
身高(cm)	102.4 ± 7.5	107.3 ± 7.5^a	$121.3\pm7.2^{a,b}$
身高 SDS	-3.1 ± 0.1	-2.4 ± 0.4^a	$-0.9\pm0.5^{a,b}$
生长速度(cm/年)	3.1 ± 0.5	10.1 ± 3.0	12.1 ± 0.6^a
骨龄(岁)	3.8 ± 1.1	—	7.6 ± 1.5^a
体重(kg)	23.1 ± 3.0	25.5 ± 2.9	$29.4\pm3.7^{a,b}$
FT ₃ (pmol/L)	2.4 ± 0.6	3.8 ± 0.7^a	4.7 ± 0.8^a
FT ₄ (pmol/L)	6.5 ± 1.9	14.6 ± 3.3^a	17.3 ± 2.4^a
TSH(mIU/L)	73.3 ± 10.9	2.1 ± 4.9^a	0.4 ± 0.1^a
PRL($\mu\text{g/L}$)	38.4 ± 9.0	12.5 ± 4.8^a	7.1 ± 3.4^a

a:与治疗前相比, $P<0.01$; b:与治疗6月相比, $P<0.05$

2 讨论

成人甲状腺功能减低所致的垂体增生最早由Niepce于1851年发现。Khawaja等^[1]通过对53例甲状腺功能减低病人行垂体MRI检查,发现70%病人伴有垂体增生。有关儿童甲状腺功能减低所致的垂体增生的病例报道较少。Desai等^[2]报道有61%儿童甲状腺功能减低可致蝶鞍体积增大。该病在成人表现有甲状腺功能减低症状及泌乳表现,而在儿童以生长发育迟滞、身材矮小为突出表现,也有表现为性早熟和高泌乳素血症^[3],甲状腺功能减低症状可不明显。本组8例患儿缺乏典型的甲状腺功能减低症状,因而长期被家长忽视,而以矮身材就诊时行甲状腺功能及垂体MRI检查时发现的。分析其发病原因可为先天性甲状腺功能减低及桥本甲状腺炎,后者是儿童和青少年甲状腺功能减低的最常见原因^[4]。本组病例中桥本甲状腺炎也占较大部分,血浆抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和抗过氧化物酶抗体(TMAb)阳性共为5例。因而应警惕临床症状不明显的桥本甲状腺炎所致的垂体增生。本组先天性甲状腺功能减低患儿早期并未出现明显临

床症状,无特殊面容也无明显智力障碍,考虑此部分患儿甲状腺部分缺如或者功能低下,甲状腺扫描证实此点。本病在儿童发病年龄多为 $8\sim14$ 岁^[5],本组病例发病为 $5\sim9$ 岁,可能与例数较少有关。

垂体增生是指某一型垂体细胞数量的绝对增加,局部弥漫形成结节状,而非肿瘤形成。垂体增生可以分为生理性和病理性增生。原发甲状腺功能减低性垂体增生是一种病理性垂体增生。甲状腺功能减低时,患者末梢血中甲状腺素减少,反馈性刺激垂体前叶分泌TSH的细胞代偿增大所致。此种原因导致的垂体腺增生,经临床对原发病治疗后垂体可恢复正常,故又称良性增生。垂体增生的MRI表现为垂体前叶体积增大,近似球形,在T1WI呈等信号,T2WI呈等或高信号,其信号均匀与脑干信号相近,垂体柄无移位。垂体增生平扫很难与垂体微腺瘤相鉴别,注射造影剂后垂体呈早期均匀强化,此为与垂体瘤的主要区别点^[6-8];并且垂体微腺瘤垂体上缘多呈不对称性隆起而致垂体柄病理性偏移。但垂体柄移位与否对于鉴别诊断意义不大^[9]。垂体TSH细胞腺瘤虽然其在垂体腺瘤的发病率只占2%,但其具有高的TSH水平,并且增生垂体细胞增殖可导致突变而引起肿瘤形成^[10],因而有极少数甲状腺功能减低的患者可发生垂体TSH腺瘤。可以通过TRH刺激试验及 α 亚单位/TSH的比率来鉴别,在TSH细胞腺瘤TRH刺激试验无反应, α 亚单位/TSH的比率增高,二者的敏感性分别为71%和83%^[11]。

甲状腺功能减低性垂体增生,除使TSH特异性升高外,非特异性的其他促激素如卵泡刺激素(FSH)、PRL等也升高,致内分泌发生紊乱。在成人可有泌乳表现,在儿童也可以出现高泌乳素血症。由于甲状腺素是生长激素合成的刺激因素,因此甲状腺功能减低患儿生长激素的分泌也可减少。通过对动物^[12]及甲状腺功能减低致垂体增生病人^[13]垂体活检均证实存在产TSH及生长激素的双分泌细胞,即促甲状腺素生长素细胞(thyrosomatotroph),认为垂体细胞存在可逆性转分化(reversible transdifferentiation)。当机体功能需要时可引起其表型变化,甲状腺功能减低时生长激素细胞可转分化为TSH细胞,从而引起生长激素分泌减少。此2种细胞均具有垂体特异性的转录因子Pit-1基因表达位点,因而推测Pit-1基因在垂体细胞的转分化中发挥重要调控作用。另外,生长激素及TSH基因5'端均存在有T3受体(TR)^[14],T3可促进生长激素基因转录,mRNA合成和生长激素分泌表达,抑制TSH表

达。因而当 T3 分泌减少时生长激素也相应减少。

甲状腺功能减低性垂体增生的治疗主要采用甲状腺素替代治疗,治疗从小剂量开始,文献报道一般于 2~4 月垂体体积恢复正常,最短为 1 周^[15],也有报道时间可长达一年半^[16]。在儿童病例垂体体积恢复时间一般要长于成人,多为 6~12 个月,并且服用甲状腺激素的剂量相对较大。随着甲状腺激素的治疗,转分化为 TSH 细胞的生长激素细胞数量也逐步减少,垂体体积恢复正常。本研究中 8 例患儿的垂体体积平均 3 月恢复正常,有 1 例患儿于服药 6 个月后恢复正常。本病经用甲状腺素替代治疗后内分泌激素紊乱可消除并获得满意身高增长,并且可有第二性征发育。目前关于甲状腺素与生长激素同时应用治疗甲状腺功能减低的病例鲜有报道。本组治疗的 2 例患儿在应用小剂量的甲状腺素治疗的同时给予 rhGH 治疗,复查甲状腺激素水平维持在正常水平。此 2 例患儿治疗 5 年随诊生长激素刺激试验仍未恢复正常,考虑与部分转分化为 TSH 细胞的生长激素细胞没有完全恢复有关,也可能与 Pit-1 基因突变有关。儿童此年龄阶段为身高发育的关键时期,在此期内给予相应的生长素治疗可以获得满意的身高增长,至于今后生长素水平能否恢复正常尚需进一步的观察随诊。在应用 rhGH 时,因其可促进细胞的有丝分裂,某些肿瘤发生的危险性可能会增加^[17]。Bogarin 等^[18]曾分析应用 rhGH 与中枢神经系统肿瘤的发展与复发并不相关。我们在应用期间密切观察其 MRI 表现及激素水平变化,垂体增生并未复发。

儿童矮身材原因很多,部分甲状腺功能减低患儿表现矮小而无特殊面容,且智力发育与正常儿童差异较小,难以通过临床表现来鉴别,易造成漏诊。因此对矮身材儿童进行常规甲状腺功能测定十分必要。本病伴发的垂体增生应注意与垂体瘤相鉴别以免误诊而行手术治疗加重病人的负担。对于合并生长激素缺乏的患儿给予相应的治疗可获得更加满意的身高增长。

[参 考 文 献]

[1] Khawaja NM, Taher BM, Barham ME, Naser AA, Hadidy AM,

Ahmad AT, et al. Pituitary enlargement in patients with primary hypothyroidism[J]. *Endocr Pract*, 2006, 12(1):29-34.
[2] Desai MP, Mehta RU, Choksi CS, Colaco MP. Pituitary enlargement on magnetic resonance imaging in congenital hypothyroidism [J]. *Arch Pediatr Adol Med*, 1996, 150(6):623-628.
[3] Alves C, Alves AC. Primary hypothyroidism in a child simulating a prolactin-secreting adenoma[J]. *Childs Nerv Syst*, 2008, 24(12):1505-1508.
[4] 王德亮,解建军,张喜凤,王明经. 儿童慢性淋巴细胞性甲状腺炎 76 例临床分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2003, 18(8):486-487.
[5] Joshi AS, Woolf PD. Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism; a case report and review of the literature[J]. *Pituitary*, 2005, 8(2):99-103.
[6] 李莹,雷益,徐坚民,龚静山,陈宇,黄颢. 儿童和青少年垂体疾病的 MRI 诊断[J]. *中国医学影像技术*, 2005, 21(8):1196-1198.
[7] 李桂林,田宇,李永宁,王任直. 原发性甲状腺功能减低性垂体增生的诊断和处理[J]. *中国实验诊断学*, 2006, 10(6):601-604.
[8] 朱妍,郝继山,刘庆国,焦德让. 垂体增生与垂体腺瘤[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2005, 4(4):361-362.
[9] 马慧静,邵剑波. 青春前期儿童甲状腺功能减低致垂体增生的 MRI 表现[J]. *临床放射学杂志*, 2007, 26(3):298-300.
[10] Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors [J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4:97-126.
[11] Clarke MJ, Erickson D, Castro MR, Atkinson JL. Thyroid-stimulating hormone pituitary adenomas [J]. *J Neurosurg*, 2008, 109(1):17-22.
[12] Diaz-Espineira MM, Galac S, Mol JA, Rijnberk A, Kooistra HS. Thyrotropin releasing hormone-induced growth hormone secretion in dogs with primary hypothyroidism [J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2008, 34(2):176-181.
[13] Vidal S, Horvath E, Kovacs K, Cohen SM, Lloyd RV, Scheithauer BW. Transdifferentiation of somatotrophs to thyrotrophs in the pituitary of patients with protracted primary hypothyroidism[J]. *Virchows Arch*, 2000, 436(1):43-51.
[14] Burnside J, Darling DS, Carr FE, Chin WW. Thyroid hormone regulation of the rat glycoprotein hormone α -subunit gene promoter activity[J]. *J Biol Chem*, 1989, 264(12):6886-6891.
[15] Ashley WW Jr, Ojemann JG, Park TS, Wippold FJ 2nd. Primary hypothyroidism in a 12-year-old girl with a suprasellar pituitary mass; rapid regression after thyroid replacement therapy; case report[J]. *J Neurosurg*, 2005, 102(4 Suppl):413-416.
[16] Atchison JA, Lee PA, Albright AL. Reversible suprasellar pituitary mass secondary to hypothyroidism[J]. *JAMA*, 1989, 262(22):3175-3177.
[17] Hindmarsh PC, Dattani MT. Use of growth hormone in children [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006, 2(5):260-268.
[18] Bogarin R, Steinbok P. Growth hormone treatment and risk of recurrence or progression of brain tumors in children: a review [J]. *Childs Nerv Syst*, 2009, 25(3):273-279.

(本文编辑:王庆红)