

肿瘤合并腺垂体功能减退危象 2 例

Tumor Complicated with Hypopituitarism Crisis: Two Cases Report

CAO Qi-jun, LI Yan-hong

曹启军, 李艳红

(慈溪市人民医院, 浙江 慈溪 315300)

摘要: 收治 2 例肿瘤合并腺垂体功能减退危象的患者, 现结合治疗经过和相关文献, 对腺垂体功能减退危象的病因、诱因、主要临床表现、诊治要点等进行回顾性分析。

关键词: 肿瘤; 腺垂体功能减退症; 危象; 病例报告

中图分类号: R73 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2015)04-0350-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.04.B020

1 临床资料

病例 1: 50 岁, 家庭妇女, 因“胃癌术后 2 个月, 乏力纳差 3 天”入院。当时为胃癌 IIIb 期术后, 在外院行第二周期化疗后第 9 天, 化疗方案“多西他赛+卡培他滨”, 第一周期化疗自述无明显不良反应。既往 28 年前因产后大出血诊断“席汉氏综合征”, 平时长期口服泼尼松片治疗。入院前两天患者查血常规 WBC $1.6 \times 10^9/L$, N $0.1 \times 10^9/L$, Hb 105g/L, PLT $105 \times 10^9/L$, 停用卡培他滨, 并给予升白细胞针剂治疗。入院时患者神志淡漠, 有呕吐和腹泻, 皮肤干燥白腻, 腋温 $38.4^\circ C$, 血压测不出, 心率 92 次/min, 呼吸 19 次/min。CT 提示多浆膜腔积液。急查血化验提示 WBC $2.2 \times 10^9/L$, N $0.8 \times 10^9/L$, Hb 111g/L, PLT $200 \times 10^9/L$, Na 110mmol/L, Cl 72mmol/L, Cr $246 \mu mol/L$, 一次查皮质醇正常范围, ACTH 8.28ng/L 减低, 查甲状腺功能提示 T3 0.82nmol/L, FT3 1.81pmol/L, TSH $0.3 \mu IU/ml$, 均减低。入院后立即给予抗休克、抗感染、升白细胞, 地塞米松 20mg/d, 纠正电解质紊乱, 止吐止泻等支持治疗, 入院第 3d 开始给予补充小剂量左旋甲状腺素片 $25 \mu g$, 3d 后增加至 $50 \mu g/d$ 维持口服。患者病情稳定好转, 地塞米松逐渐减量并改为强的松口服维持, 状态良好出院。

病例 2: 女性, 47 岁, 已在省级医院行鞍区神经节细胞瘤手术, 术后一般状态差, 不能行走, 反复出现小的癫痫发作, 根据手术医师要求持续口服抗癫痫药物, 无其他病史。入院时表情稍淡漠。入院后出现反应迟钝, 头颅 CT 未见明显异常, 查腺垂体功能提示: ACTH 小于 5ng/L, T3 0.49nmol/L, T4 45.6nmol/L, TSH $0.34 \mu IU/ml$, 早 8 点皮质醇 $27.74 \mu g/L$, ACTH 小于 5ng/L。数小时后患者神志不清, 出现酸中毒深大呼吸,

体检单侧肌张力消失, 病理征阳性; 血糖 38mmol/L, 血气分析示呼吸性酸中毒+代谢性酸中毒, 邀请 ICU、呼吸、内分泌、神经内科联合会诊, 给予降糖、补液、纠酸、补充皮质激素、吸氧等强化对症支持治疗。虽经积极抢救, 患者生命体征未见好转, 当晚患者家属决定自动出院, 离院后患者死亡。

2 讨论

2.1 病因

腺垂体功能减退症是由不同病因引起腺垂体全部或者大部受损, 导致一种或者多种垂体激素分泌不足所致的临床综合征, 临床总体上较为罕见。主要有两大类病因: 原发性病因包括垂体肿瘤(鞍区肿瘤及鞍旁肿瘤)、缺血性坏死(希恩综合征^[1,2]、糖尿病、动脉粥样硬化、颞动脉炎)、感染(脑膜炎、脑炎、流行性出血热、结合、梅毒、真菌等)、医源性损伤(手术或放射治疗)、垂体卒中(多见于垂体瘤内出血、梗死、坏死等)、垂体浸润(血色病、组织细胞增生症、肉芽肿等), 其他少见疾病(垂体周围组织病变如海绵窦血栓、颈内动脉瘤、空泡蝶鞍、自身免疫性疾病等)。继发性病因包括垂体柄破坏(脑外伤颅底骨折损伤垂体柄、手术、其他肿瘤及血管瘤累及)、下丘脑和中枢神经系统疾病(原发及转移性淋巴瘤、白血病、炎症、各种脂质累积病、肉芽肿)、饥饿和神经性厌食、外源性激素抑制如糖皮质激素治疗、特发性或者遗传性腺垂体功能减退等^[3]。临床工作中最常见的病因为垂体瘤, 其他常见病因为希恩综合征即产后大出血导致腺垂体缺血坏死, 垂体医源性损伤。我科收治 2 例患者 1 例病因为希恩综合征, 另 1 例为鞍区手术损伤。

2.2 诱因

腺垂体功能减退症患者机体应激能力下降, 并发危象常有明确的诱因, 见于各种应激状态, 最常见的是感染, 其他包括腹泻、呕吐、失水、饥饿、受寒、中暑、手术、放化疗、外伤、麻醉、酗酒及各种镇静安眠药物, 降血糖药物等均可以诱发危象^[4]。

2.3 临床表现

腺垂体功能减退症并发危象的临床表现复杂^[5], 主要与受影响的激素种类和受累程度有关。危象发生的根本相关病理生理基础是腺垂体损伤致促肾上腺皮质激素(ACTH)和/或

通讯作者: 曹启军, 主治医师, 硕士; 慈溪市人民医院肿瘤内科, 浙江省慈溪市南二环东路 999 号(315300); E-mail: caoqijun6345@163.com

收稿日期: 2013-08-31; **修回日期:** 2013-10-16

促甲状腺素(TSH)分泌不足导致下游靶腺激素不足。TSH分泌不足机体各系统机能减低,代谢减慢,可出现低体温、表情淡漠、反应迟缓、怕冷、健忘、面色苍白、眉毛头发稀少、心率慢、心音低钝等甲状腺功能减退表现。ACTH分泌不足致肾上腺皮质激素尤其是糖皮质激素缺乏,糖皮质激素对于糖、脂肪、蛋白质和水盐代谢以及多种组织器官功能均有重要作用,如减少,可出现无力、食欲不振、不耐饥饿、血糖血钠处于低值、体重减轻、血压偏低、易感染、肤色变浅等^[4]。

危象发作前患者以精神志改变和胃肠症状加重最为突出。患者表现为软弱无力、精神萎靡,虽神志是清醒的,但明显淡漠嗜睡,对医护人员也不愿答理。胃肠症状为明显的厌食、恶心、自发地呕吐或进食、饮水即吐,有些还有中上腹痛。胃肠症状有的长达2~4周,渐渐加重发展到严重呕吐,这样的患者消瘦、失水、软弱和精神萎靡更明显。体温可减低、正常或有高热,血压大多偏低或有体位性低血压。有高热患者往往只有半天左右,伴恶心、呕吐等症状便进入危象期。服用镇静、安眠药诱发昏迷的患者常无以上危象前期表现,可直接在睡眠中进入昏迷。

在危象期,患者常出现严重低血糖、昏迷、休克。临床类型多种,包括低血糖性昏迷、低钠性昏迷、低温性昏迷、混合性昏迷、水中毒性昏迷等^[5]。体温上异常可表现为高热,脉搏可以不相称增快;也可表现为低体温,肛温低于30℃的患者预后差。其中低血糖、低血钠、水中毒型昏迷常与肾上腺功能低下相关,常合并周围循环衰竭;而低体温、黏液性水肿常与甲状腺功能低下关系更密切。临床上混合型最常见,即患者体内缺乏多种激素,临床上常兼有各型的表现。特别指出,危象发作时,中枢神经系统除表现为淡漠和昏迷外,还可出现中央髓鞘溶解症和精神障碍甚至癫痫样发作^[6],前者可表现为偏瘫、闭锁症,激素替代治疗后可缓解。精神障碍可表现为烦躁、谵妄和幻觉,有时是作为治疗中皮质激素的不良反应出现,需减少剂量;而癫痫样发作有时是垂体损伤的直接表现,有时继发于低钠和低血糖的脑损伤。了解该症在神经系统的复杂表现有利于排除干扰,早期确立诊断。低体温者可损伤心肌导致心肌酶谱重度升高,应避免误诊为重症心肌炎。

2.4 诊断

腺垂体功能减退危象发作时甲状腺功能T₃、T₄、FT₃、FT₄、TSH常低于正常;肾上腺功能检查可见尿皮质醇和血皮质醇均减低,ACTH减低。CRH和TRH兴奋试验可用于排除下丘脑病变。性腺轴和生长激素轴均可同样表现激素水平低下^[4]。结合患者腺垂体损伤的相关病史,以及意识改变、低钠低氯、低血糖、休克、高热或者低体温等临床表现,结合以上实验室检验改变,可以确立诊断。

2.5 危象的治疗

一般治疗:未昏迷者可进食高热量、高蛋白和富含维生素饮食,还需提供适量的钠、钾、氯,不宜过度饮水。垂体危象

的发作可能有多种诱发因素,首先应去除各种诱因。感染是最常见、最重要的诱因,预防和控制感染是使危象尽快治愈的关键之一。根据感染的具体情况选用有效安全的抗生素,剂量和疗程要足够。患者应安置在有良好抢救治疗的病房,注意保暖,环境安静。正确记录出入液量。由于皮质激素和生长激素缺乏后极易出现低血糖和昏迷,降糖药、镇静药、中枢抑制剂、麻醉剂等要慎用。

对症治疗:积极对症治疗是挽救生命的重要措施,如果存在低血糖,应以最快速度补充葡萄糖,如有顽固低血糖存在应注意同时补充皮质激素,仍不能缓解考虑生长激素缺乏,第一个24小时补糖量不低于150~200g。同时纠正水和电解质紊乱,伴有脱水时血钠水平往往不能反映真实的缺钠状态,补液时应适量补钠。严重低钠低氯血症在使用糖皮质激素的同时,可使用3%的高渗氯化钠注射液,为提高血钠浓度和减少肺水肿危象,在补钠的同时可用呋塞米,根据血钠、尿量调整输入量。慢性低血钠纠正血钠应缓慢进行,以血钠浓度升高0.5~1.0mmol/(L·d)为宜,以防止桥脑脱髓鞘^[7]。积极控制感染和液抗休克,必要时可使用升压药物。保持正常体温,有高热时首选物理降温法,及时去除诱因,慎用药物降温。低温者可用热水浴或者电热毯等将患者体温回升到35℃,再配合激素替代治疗^[4]。血糖、血电解质、尿素氮和血气分析等测定对抢救治疗是必须的,必须动态监测,指导治疗用药。

激素替代治疗^[8]:根据病史和临床表现尽早开始激素替代治疗是成功救治患者的关键,不必等待实验室检查结果,完成标本收集后即开始治疗。首先应补充糖皮质激素。危象时都需静脉给药,糖皮质激素的补充首选氢化可的松100mg在2~4h内滴入,一般病例第1个24h用氢化可的松200~300mg左右,持续点滴,剂量过大可引起兴奋等反应。血压明显下降的患者可先予静脉注射50mg氢化可的松琥珀酸钠,病情稳定后逐渐减量,通常在3~8d后视病情改为口服皮质激素,2~3周内减到维持量^[5]。感染性休克的患者在用抗生素治疗和抗休克的同时,可酌情用大剂量皮质激素。补充糖皮质激素才能有效纠正低血糖、低血压、低钠低氯血症,但对于对水中毒、失钠、低体温型,糖皮质激素剂量不可过大,200mg/d左右即可,否则会使肾小球滤过率增加,排钠增加,可引起或加重低钠和水中毒,过量皮质激素也会抑制甲状腺功能,使昏迷加重。维持量度过危象期后,需长期服用维持量的皮质激素,补充体内肾上腺皮质分泌不足和加强应激能力,维持量可采用强的松每日5~7.5mg(轻症患者有时每天2.5mg强的松已可维持),用量超过7.5mg/d时,会出现欣快、失眠等皮质激素过量的反应。通常早上口服每日总量的2/3,下午口服1/3。遇有发热、感染、创伤等应激情况时要积极治疗,同时加大强的松剂量至维持剂量的2~3倍^[4]。不能口服时改用静脉滴注氢化钠可的松,防止诱发危象。

甲状腺素一般在糖皮质激素补充3~5d后再开始补充,

且应从小剂量开始,如果在使用糖皮质激素之前或同时使用较大剂量甲状腺激素,可因加快糖皮质激素代谢而诱发肾上腺危象^[2];有报道显示即使没有明显肾上腺皮质机能不全者,在应用甲状腺素后也可能会出现肾上腺皮质的急性衰竭^[9]。对低体温的患者应用甲状腺激素尤为重要,但应在用肾上腺皮质激素之后使用,以免加重肾上腺皮质负担而诱发危象。也有报告认为对于低体温型肾上腺功能减退者,小剂量肾上腺皮质激素和甲状腺激素可以同时补充^[6]。一般选用左旋甲状腺素,开始每日 25μg,每两周增加 25μg 直至每日维持用量 75~100μg。对于年老、心功能欠佳或有冠心病者剂量增加应更加缓慢以避免诱发心绞痛。同样的,遇有严寒或病情加重或者持续应激时应适当加大甲状腺素剂量。

总之,腺垂体功能减退危象是可能危及患者生命的内科危急重症。相当多的腺垂体功能减退症与肿瘤关系密切,肿瘤本身或者抗肿瘤治疗措施如手术、放疗、化疗及其产生的并发症,均可能作为诱因甚至是直接病因导致危象发作,肿瘤专科医师应加强对该病的认识。笔者认为,治疗成功的关键是要根据患者的实际表型进行及时而精确的激素替代治疗,准确把握治疗细节。激素替代顺序的颠倒或者剂量不当均有可能使病情进一步恶化。

参考文献:

- [1] Kilicli F, Dokmetas HS, Acibucu F. Sheehan's syndrome [J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(4):292-295.
- [2] Chen JH. Clinical analysis of 59 Sheehan's syndrome [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2008, 28(2):72-73. [陈锦宏. 希恩综合征 59 例临床分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(2):72-73.]
- [3] Lu ZY, Zhong NS. Medicine [M]. Seventh Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009. 698-700. [陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009. 698-700.]
- [4] Wang JY. Medicine [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006. 865-869. [王吉耀. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006. 865-869.]
- [5] Zhao AR. Research progress of hypopituitarism crisis after delivery [J]. Journal of Baotou Medical College, 2011, 27(2): 137-140. [赵爱荣. 产后垂体功能减退危象研究进展 [J]. 包头医学院学报, 2011, 27(2): 137-140.]
- [6] Liu JX, Zhang JW. Retrospective analysis of 48 hypopituitarism [J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2012, 35(7):58-60. [刘俊祥, 张军文. 腺垂体功能减退症 48 例回顾性分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(7):58-60.]
- [7] Wang WH. Analysis of diagnosis and treatment for hypopituitarism crisis [J]. Zhejiang Clinical Medical Journal, 2003, 5(3):220. [王文化. 垂体危象诊治分析 [J]. 浙江临床医学, 2003, 5(3):220.]
- [8] Smith JC. Hormone replacement therapy in hypopituitarism [J]. Expert Opin Pharmacother, 2004, 5(5):1023-1031.
- [9] Ye RG, Lu ZY. Medicine [M]. Sixth Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004. 710. [叶任高, 陆再英. 内科学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 710.]

本刊启事

近期发现有人恶意向《肿瘤学杂志》投稿作者发送虚假性、欺骗性内容的留言、通知,进行诈骗活动。他们主要通过短信方式通知稿件作者缴纳稿件相关费用,或者假冒《肿瘤学杂志》工作人员向用户索取用户名或密码。对这种恶劣的违法行为,本刊将持续保持关注,并向公安机关举报。同时郑重地提醒广大作者:

本刊版面费收取通知是以邮件形式 (zlxzz04@126.com) 发送到作者在投稿系统注册时使用的电子邮箱,同时附文稿的校对清样 (PDF 格式),并以《肿瘤学杂志》投稿系统发送短信提醒作者查看相关邮件,但该短信中不会提及具体的收费金额等,请务必以邮件内容为依据!作者均可自行登录投稿系统查看并核对稿件的有关信息。

本刊不收取审稿费,不收取任何形式的加急费等额外费用。请各位作者收到类似诈骗短信时,务必提高警惕,有任何问题可及时联系编辑部,电话:0571-88122280 (编务办公室),0571-88122556 (主任办公室)。

《肿瘤学杂志》网址 <http://www.chinaoncology.cn> 电子邮箱: zlxzz04@126.com