

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.039

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.039>

· 临床病例讨论 ·

生长激素水平正常的肢端肥大症 1 例并文献复习

杨婧茹, 李卓, 马云霄, 郭蔚莹

(吉林大学第一医院内分泌代谢科, 长春 130021)

[摘要] 肢端肥大症最常见的原因是生长激素(growth hormone, GH)分泌过多。本文报道1例42岁肢端肥大症女性, 因间断头痛伴颜面改变、肢端粗厚入院, 无性功能改变及溢乳, 基础GH水平、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)及泌乳素(prolactin, PRL)水平在正常范围, 磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)增强显示大小约0.5 cm结节状异常强化影, 行经蝶窦鞍区病损切除术, 术后病理证实为垂体生长激素瘤, 免疫组织化学显示GH阳性, 灶状PRL阳性。正常或低基础GH的肢端肥大症临床上十分罕见, 具体发病机制尚不完全清楚, 有待进一步研究。

[关键词] 肢端肥大症; 生长激素; 垂体生长激素腺瘤

Acromegaly with normal basal growth hormone levels: A case report and literature review

YANG Jingru, LI Zhuo, MA Yunxiao, GUO Weiyang

(Department of Endocrinology and Metabolism, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract The most common cause of acromegaly is excess of growth hormone (GH) secretion. Here we report a 42-year-old female patient, who was admitted to hospital for intermittent headache with facial change and acral thickening. There was no sexual function change and galactorrhea. Basal serum GH level, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) level and prolactin (PRL) level were within normal range. Magnetic resonance imaging (MRI) enhanced scan showed a nodular abnormally enhanced shadow measured about 0.5 cm, which was removed through transsphenoidal microsurgery. After operation, pathology confirmed a GH-secreting pituitary adenoma and immunohistochemical study of the tumour showed positivity for GH and focal positivity for PRL. It is clinically rare in the acromegaly with low or normal basal GH level. Its specific pathogenesis is not fully understood, which needs further study.

Keywords acromegaly; growth hormone; growth hormone-secreting pituitary adenoma

收稿日期 (Date of reception): 2020-08-23

通信作者 (Corresponding author): 郭蔚莹, Email: guowy@jlu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 吉林省自然科学基金 (20200201306JC)。This work was supported by Jilin Provincial Natural Science Foundation, China (20200201306JC).

肢端肥大症是一种起病隐匿的慢性进展性内分泌疾病,患者就诊时病程可能已达数年甚至10年以上。在全世界的患病率约为4 600/100万,每年每百万人中约有116.9例新发病例,男性平均诊断年龄为40岁,女性为45岁^[1]。主要病因是体内产生过量生长激素(growth hormone, GH),95%以上的肢端肥大症患者是由分泌GH的垂体腺瘤所致^[1]。长期过度分泌的GH可导致全身软组织、骨和软骨过度增生,引起面容改变、手足肥大、皮肤粗厚、内脏增大、骨关节病变以及睡眠呼吸暂停综合征等。此外,垂体肿瘤压迫症状、糖尿病、高血压、心脑血管疾病、呼吸系统疾病及结肠癌等恶性肿瘤发生率也会相应增加,这些代谢紊乱性疾病和并发症严重影响患者健康和生存质量。

不同于经典肢端肥大症及巨人症患者,正常或低基础GH的肢端肥大症或和巨人症十分罕见,其临床症状、体征与经典的肢端肥大症或和巨人症相似,但GH的分泌不同于经典类型。经文献检索,国外自20世纪70年代以来陆续报道了近10例正常或低基础GH的肢端肥大症^[2-4],国内曾报道过1例低GH性巨人症^[5]。吉林大学第一医院发现1例GH水平正常的肢端肥大症,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者,女,42岁,因“间断头痛伴颜面改变、肢端粗厚8年余”于吉林大学第一医院住院治疗。患者8年余前无明显诱因出现头痛症状,呈锐性痛,偶伴乏力、夜间盗汗、关节疼痛,并发现颜面逐渐变丑陋、指端逐渐肥厚,鞋码从36码增加到38码,无肢体抽搐,无溢乳,期间就诊于

多家医院,未见颅内明显异常及体内激素异常。后就诊于吉林大学第一医院门诊,行鞍区MRI示:鞍区异常信号影,遂以“鞍区占位性病”收入吉林大学第一医院神经外科。既往史:高血压病史15年;2004年右侧眼睛频繁患角膜炎、角膜溃疡,治疗15年,现右眼视力测不出。无肢端肥大症家族史。其父亲患有高血压。月经史:近10年,月经规律,周期23~24 d,月经量少,末次月经2019年10月25日。体格检查:身高153 cm,体重63 kg,体重指数36.91 kg/m²,血压134/95 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。眉弓、下颌骨前突,鼻唇沟隆起,鼻翼增大(图1),唇舌肥厚;双手掌及双脚掌增宽增厚,双足趾粗大,活动自如。

1.2 辅助检查

1.2.1 实验室检查

术前空腹血糖、糖化血红蛋白、肝功能、肾功能、尿酸、血脂等正常。

内分泌检查:入院时基础激素水平及术后第3天激素水平见表1, TSH降低,余无异常。手术前后GH及PRL水平见图2。

1.2.2 影像学检查

术前磁共振鞍区(包括海绵窦)普通增强:垂体形态欠规整,垂体偏右侧见结节状异常强化影,大小约0.5 cm,增强扫描呈低强化。垂体柄略左偏。视交叉结构对称,未见明确异常。检查结论/诊断:垂体内异常强化影,考虑腺瘤可能(图3)。

术后第1天磁共振鞍区(包括海绵窦)普通增强:垂体形态不规整,前下部见欠规则,不均匀低强化影,垂体柄无明显偏移。视交叉、双侧颈内动脉未见明显异常。符合鞍区术后改变(图4)。

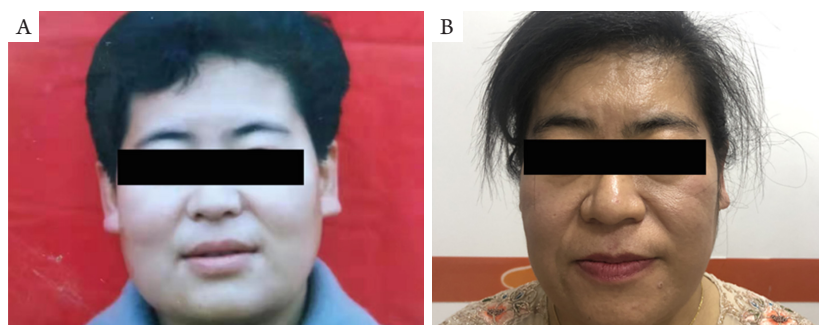


图1 面部外观的变化

Figure 1 Changes in facial appearance

(A)既往面容;(B)现在面容。

(A) Past; (B) Now.

表1 入院时及术后第3天激素水平

Table 1 Hormone levels at admission and hormone levels on the 3rd day after surgery

激素	入院时基础激素水平	术后第3天激素水平	参考值范围
h-GH/(ng·mL ⁻¹)	1.81	0.25	0.06~6.88
胰岛素样生长因子/(ng·mL ⁻¹)	259	—	111~284
促甲状腺激素/(μU·mL ⁻¹)	1.8079	0.3268	0.35~4.94
游离T3/(pmol·L ⁻¹)	5.60	4.49	2.63~5.70
游离T4/(pmol·L ⁻¹)	13.59	11.97	9.01~19.05
泌乳素/(mU·L ⁻¹)	531.43	309.03	70.81~566.50
卵泡刺激素/(mU·L ⁻¹)	7.030	—	3.85~8.78
促黄体生成素/(mU·L ⁻¹)	7.240	—	2.12~10.89
雌二醇/(pmol·L ⁻¹)	805.000	—	179.83~1 068.00
孕酮/(nmol·L ⁻¹)	1.290	—	16.41~59.02
睾酮/(nmol·L ⁻¹)	1.820	—	0.35~2.60

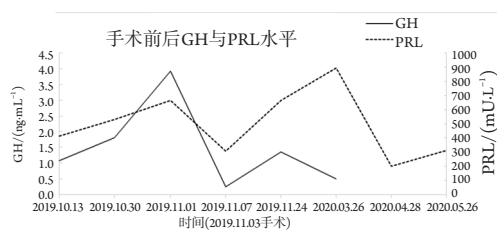


图2 手术前后GH和PRL水平

Figure 2 GH and PRL levels before and after operation

1.2.3 病理

病理诊断：垂体腺瘤(图5)。结合免疫组织化学结果符合垂体GH细胞性腺瘤(致密颗粒型)。免疫组织化学：Ki-67+(<1%)，ACTH(-)，FSH(-)，GH(+)(图6)；LH(-)，PRL(灶状+)(图7)；

TSH(-)，Syn(+)，CgA(+)，CAM 5.2(核周+)，SF-1(-)，T-PIT(-)。

1.3 诊断及随访

该病例有间断头痛伴颜面改变、肢端变粗厚，查体可见眉弓、下颌骨前突，鼻唇沟隆起，双手掌及双脚掌增宽增厚，双足趾粗大。辅助检查：鞍区磁共振提示垂体内异常强化影，考虑腺瘤可能。经蝶窦鞍区病损切除术，术后病理诊断为垂体GH瘤，免疫组织化学显示GH阳性，灶状PRL阳性。患者内分泌激素水平无明显异常。此外，患者目前尚无糖尿病、心脑血管疾病、呼吸系统疾病等并发症。综上可明确诊断：肢端肥大症、垂体GH腺瘤。

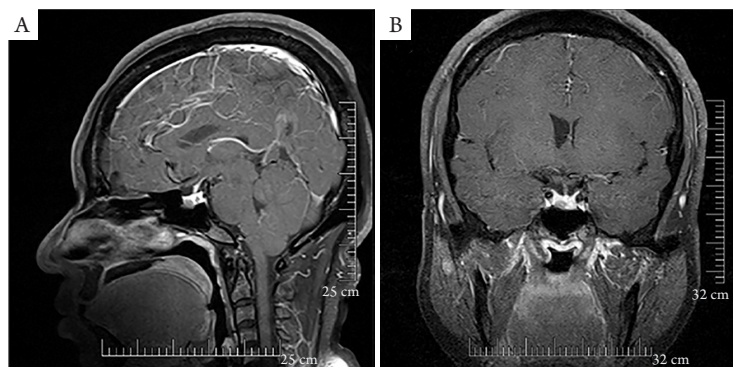


图3 术前鞍区MRI增强

Figure 3 Preoperative MRI enhancement in saddle area

(A)矢状位；(B)冠状位。

(A) Sagittal position; (B) Coronal position.

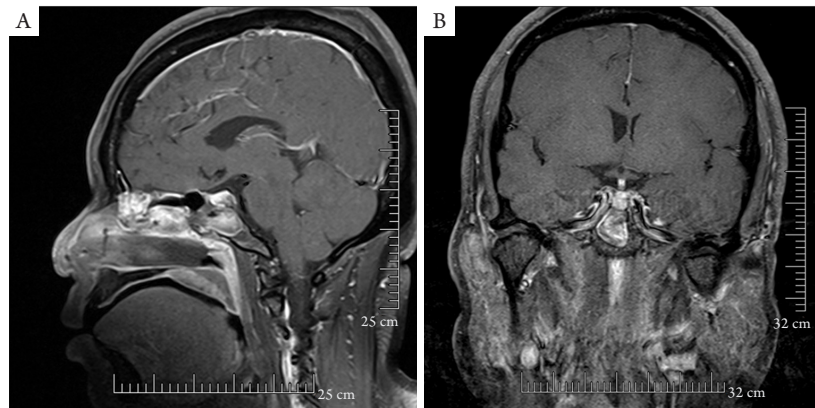


图4 术后(第1天)鞍区MRI增强

Figure 4 Postoperative (the 1st day) MRI enhancement in saddle area

(A)矢状位; (B)冠状位。

(A) Sagittal position; (B) Coronal position.

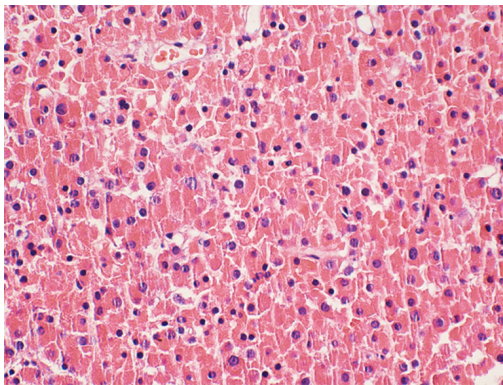


图5 垂体GH腺瘤(HE, × 40)

Figure 5 GH-secreting pituitary adenoma (HE, × 40)

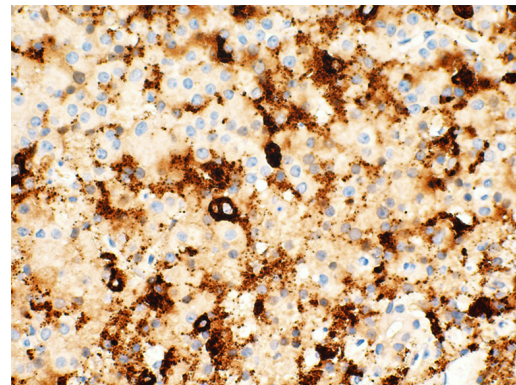


图7 PRL在腺瘤细胞中呈局灶性免疫反应(IHC, × 100)

Figure 7 Focal immunoreactivity for PRL in adenoma cells (IHC, × 100)

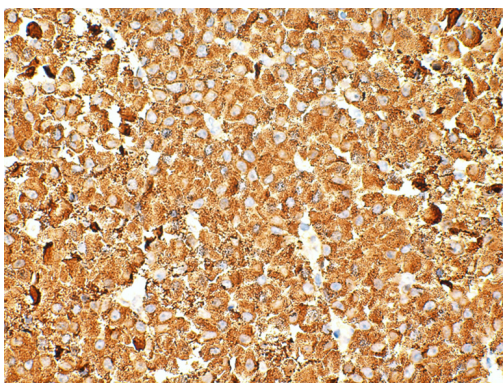


图6 GH在腺瘤的大部分细胞中呈弥漫性免疫反应(IHC, × 100)

Figure 6 Immunoreactivity for GH throughout the majority of cells in the adenoma (IHC, × 100)

术后患者头痛明显缓解, 鞋码未再增大, 自觉穿鞋较术前轻松; 月经量进行性减少, 周期不规律, 手术2个月后停经, 无明显泌乳, 术后3个半月检查发现PRL水平明显升高(890.61 mU/L), 磁共振鞍区(包括海绵窦)普通增强: 垂体形态不规整, 左侧较右侧略饱满, 垂体信号欠均匀, 不均匀强化, 垂体柄大致居中。视交叉、双侧颈内动脉未见明显异常(图8)。予以溴隐亭2.5 mg, 1次/d口服, 1个月后PRL水平下降(204.18 mU/L), 改服1.25 mg, 1次/d, 半个月后月经恢复。继续随访中。

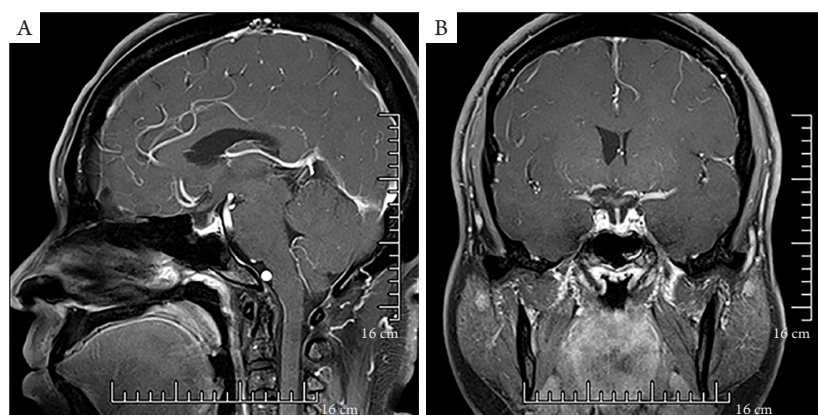


图8 术后(3个半月)鞍区MRI增强

Figure 8 Postoperative (three and a half months) MRI enhancement in saddle area

(A)矢状位; (B)冠状位。

(A) Sagittal position; (B) Coronal position.

2 讨论

肢端肥大症是一种起病隐匿的慢性进展性内分泌疾病, 多由GH和IGF-1释放增加引起, 大多数病例是由分泌GH的垂体瘤引起的, 少数情况下由垂体增生或GH或GH释放激素(growth hormone releasing hormone, GHRH)的异位分泌引起^[6]。患者起病甚为缓慢, 身体改变逐渐发生, 有时会被认为衰老的正常变化, 而且这些改变对患者的一般情况无明显影响, 因而易被忽视。同时, 在临床上, 诊断和治疗的延误会使其并发症发生率明显增加。尽管发展缓慢, 肢端肥大症仍是一种威胁生命的疾病, 无法治愈, 目前的治疗方法只是控制症状。肢端肥大症的表现是系统性的, 大多数患者死于呼吸和心脏系统并发症, 但目前通过治疗, 大多数患者可以获得良好的生活质量, 术后及长期监测至关重要, 需要终身监测GH和IGF-1的水平^[1]。

本病例具有肢端肥大症的临床特点, 与经典肢端肥大症患者不同, 该患者基础血清GH值多次测量均在正常范围, 与Mims等^[2-4]报道的相似。查阅相关文献, GH水平正常的肢端肥大症的发病机制如下: 1)垂体卒中。垂体卒中可能是肿瘤分泌GH减少的原因^[7]。本病例有头痛病史, MRI显示垂体形态欠规则, 不排除此种可能。2)非脉冲式GH的分泌。脉冲式GH释放可最大限度地刺激生长, 而持续GH释放则最大限度地使受体和GH结合蛋白增加。Mims等^[2]研究发现: 正常受试者通常在24 h内表现出高峰值和非常低的GH浓度, 而GH浓度持续低于经典性肢端肥大症的患者, 夜间

基础和随机GH浓度正常, 昼夜相对保持不变。垂体或下丘脑, 或两者都控制着自主GH的分泌, 尽管GH水平在正常范围内, 全天低而恒定的GH水平可能引起GH作用增强, 从而导致肢端肥大症。3)生长抑素的合成。生长抑素的合成被证明发生在一些垂体肿瘤细胞中, 可导致GH释放减少^[8]。4)PRL具有促生长活性。许多学者认为PRL也具有促生长活性, 因为它属于具有相似结构特征的所谓的PRL-GH家族。Racine等^[9-10]分析连续22例肢端肥大症患者的腺瘤, 发现所有肿瘤都含有PRL反应细胞。高泌乳素血症存在于25%~65%的肢端肥大症患者中, 通过2种可能的机制发生: 解剖性或功能性切断下丘脑垂体, 抑制垂体上的PRL抑制因子, 以及腺瘤过度产生GH和PRL。5)GH受体抗体具有GH活性。Campino等^[11]曾发现一种分子量较大的GH(称为大分子GH), 其实际上是抗GH受体免疫球蛋白, 具有GH样活性的GH型受体抗体已在1例未发现垂体或颅外肿瘤的肢端肥大症患者中被描述。因此, 抗GH受体抗体可能在一些肢端肥大症发病中起作用。6)组织对GH敏感性增高。Daughaday等^[12]及Yoshida等^[4]推测此类患者对GH特别敏感, 对于相同水平的血清GH, 患者组织的敏感性增高。

GH水平正常的肢端肥大症临床上十分罕见, 具体发病机制尚不完全清楚, 有待进一步研究, 患者正常的激素水平为诊断增加了难度, 这也提示我们, 在临床实践中要认真询问病史, 并进行体格检查, 全面评估患者的临床表现, 避免诊断思维上的偏差和局限性, 在诊断过程中既要考虑常见病、多发病, 也要重视少见病。

参考文献

1. Adigun OO, Nguyen M, Mesfin FB. Acromegaly[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
2. Mims RB, Bethune JE. Acromegaly with normal fasting growth hormone concentrations but abnormal growth hormone regulation[J]. Ann Intern Med, 1974, 81(6): 781-784.
3. Feingold KR, Goldfine ID, Weinstein PR. Acromegaly with normal growth-hormone levels and pituitary histology. Case report[J]. J Neurosurg, 1979, 50(4): 503-507.
4. Yoshida T, Shimatsu A, Sakane N, et al. Growth hormone (GH) secretory dynamics in a case of acromegalic gigantism associated with hyperprolactinemia: nonpulsatile secretion of GH may induce elevated insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 levels[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(1): 310-313.
5. Ran XW, Zhang L, Xiong P, et al. Gigantism with low serum level of growth hormone: a case report[J]. J West Chi Univ Med Sci, 2001, 32(4): 621-623.
6. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, et al. Acromegaly[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 20.
7. Miyazaki R, Yoshida T, Sakane N, et al. Acromegalic gigantism with low serum level of growth hormone and elevated serum insulin-like growth factor-I[J]. Intern Med, 1995, 34(3): 183-187.
8. Pagesy P, Li JY, Rentier-Delrue F, et al. Growth hormone and somatostatin gene expression in pituitary adenomas with active acromegaly and minimal plasma growth hormone elevation[J]. Acta Endocrinol, 1990, 122(6): 745-752.
9. Racine MS, Barkan AL. Somatostatin analogs in medical treatment of acromegaly[J]. Endocrine, 2003, 20(3): 271-278.
10. Lloyd RV, Cano M, Chandler WF, et al. Human growth hormone and prolactin secreting pituitary adenomas analyzed by in situ hybridization[J]. Am J Pathol, 1989, 134(3): 605-613.
11. Campino C, Szecowka J, Lopez JM, et al. Growth hormone (GH) receptor antibodies with G H-like activity occur spontaneously in acromegaly[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1992, 74(4): 751.
12. Daughaday WH, Starkey RH, Saltman S, et al. Characterization of serum growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I in active acromegaly with minimal elevation of serum GH[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1987, 65(6): 617-623.

本文引用: 杨婧茹, 李卓, 马云霄, 郭蔚莹. 生长激素水平正常的肢端肥大症1例并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(8): 1971-1976. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.039

Cite this article as: YANG Jingru, LI Zhuo, MA Yunxiao, GUO Weiyong. Acromegaly with normal basal growth hormone levels: A case report and literature review[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(8): 1971-1976. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.039