



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.021

· 病例报告 ·

以尿崩症首诊的颅内生殖细胞瘤一例

王敏 朱新新 杨芳 晏益民

[关键词] 尿崩症; 颅内生殖细胞瘤; 首诊

[中图分类号] R736

[文献标识码] B

患者,男,24岁,未婚,因“多饮、多尿1年余”于2018年10月入武汉科技大学附属孝感医院。患者1年前无明显诱因出现口干、多饮、多尿,每日饮水量6~7L,尿量与饮水量相当,夜间需饮水才能入睡,偶感头部胀痛不适,无明显头痛、发热、恶心、呕吐等。患者曾多次于外院行相关检查示血糖、抗核抗体谱均正常,于外院行头颅MRI检查示垂体增大,垂体柄明显增粗,垂体后叶高信号丢失,尿常规检查提示低比重尿,诊断“尿崩症:鞍区占位性病变?其他?”,给予去氨加压素片50μg每日3次口服治疗后,口干、多饮、多尿症状明显缓解,夜间无需起床小便。1个月后调整为鞣酸加压素注射液0.35ml每周1次肌肉注射,自诉口干、多饮、多尿症状控制可,为明确诊断遂要求进一步住院治疗。既往身体健康,否认肝炎、结核等传染病史及外伤手术病史,有“氧氟沙星”过敏史。入院体格检查:T 36.9℃,P 70次/分,R 19次/分,Bp 110/70 mmHg。神志清楚,精神可。双侧甲状腺无肿大,质软,未闻及血管杂音。心率70次/分,律齐,未闻及病理性杂音。腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及肿大,双下肢无水肿。神经系统检查未见明显异常。入院完善相关检查:血常规、生化指标、凝血功能、肿瘤标志物、心电图检查结果均无明显异常。甲状腺功能:游离三碘甲腺原氨酸(FT₃)4.81 pmol/L(2.63~5.7 pmol/L),游离甲状腺素(FT₄)13.88 pmol/L(9.01~19.05 pmol/L),促甲状腺激素(TSH)0.021 μIU/ml(0.350~4.940 μIU/ml);皮质醇节律:早晨8时4.27 μg/dl(6.2~19.4 μg/dl),下午4时2.83 μg/dl(2.30~11.90 μg/dl),午夜12时0.50 μg/dl(2.30~11.90 μg/dl);性激素:绒毛膜促性腺激素(β-HCG)<1.20 mIU/ml(0~5.00 mIU/ml),垂体泌乳素(PRL)70.54 ng/ml(3.46~19.40 ng/ml),卵泡生成素(FSH)0.49 mIU/ml(0.95~11.95 mIU/ml),促黄体生成素(LH)0.46 mIU/ml(0.57~12.07 mIU/ml),雌二醇(E₂)29 pg/ml(11~44 pg/ml),孕酮Ⅱ0.2 ng/ml(0~0.2 ng/ml),睾酮<0.13 ng/ml(1.42~9.23 ng/ml);提示全垂体功能减退。血清甲胎蛋白(AFP)1.57 ng/ml(0~20.00 ng/ml),癌胚抗原(CEA)0.18 ng/ml(0~5.00 ng/ml);脑脊液β-HCG 1.46 mIU/ml

(0~3.00 mIU/ml),AFP<0.605 ng/ml(0~7.000 ng/ml),CEA<0.200 ng/ml(0~3.400 ng/ml),空腹血清生长激素(h-GH)360.6 pg/ml(200.0~8000.0 pg/ml),均在正常范围。脑脊液常规:无色,清晰透明,无凝块;球蛋白阴性,有核细胞数量10个/μl,红细胞数量50个/μl,皱缩红细胞百分比2%。脑脊液生化:腺苷脱氨酶(ADA)、乳酸脱氢酶(LDH)、脑脊液总蛋白、血糖正常,氯稍降低。尿常规提示低比重尿。胸部X线检查及视野检查未见异常;肝、胆、脾、胰、双肾超声检查示:右肾囊肿。垂体MRI平扫+增强检查示:垂体增大,垂体柄明显增粗,垂体后叶高信号丢失(图1、2)。诊断:1.生殖细胞瘤(IGM)中枢性尿崩症(CDI)全垂体功能减退;2.右肾囊肿。治疗:入院后给予患者鞣酸加压素片、醋酸可的松替代治疗,结合患者垂体MRI检查结果,考虑该患者鞍区占位性病变持续进展,经内分泌科、神经外科、肿瘤科、放疗科专家联合会诊,建议行诊断性放疗,给予20Gy试验性放疗后肿瘤明显缩小,继续给予全脑全脊髓放疗+化疗后复查垂体MRI结果显示肿瘤消失(图3)。随访:患者1年后复查皮质醇节律示:早晨8时2.46 μg/dl,下午4时1.68 μg/dl,午夜12时0.32 μg/dl,提示放疗后继发性肾上腺皮质功能减退,血常规、生化指标、尿常规、甲状腺功能三项检查均正常。2020年4月末次随访患者一般状况良好,各项激素水平均在正常范围。

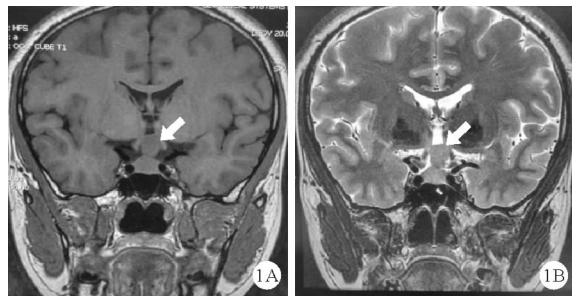


图1 患者MRI平扫检查结果[A:T₁加权像(T₁WI)冠状位提示鞍区类圆形肿块,呈等信号,内可见点状低信号,边界清晰;B:T₂加权像(T₂WI)冠状位提示病灶呈现等信号,内可见点片状高信号;如箭头所示]

讨论

世界卫生组织将颅内生殖细胞肿瘤(IGCTs)分为IGM和非生殖细胞性生殖细胞瘤(NGGCTs),NGGCTs又分为胚胎瘤、畸胎瘤(成熟和不成熟)、恶性转化型畸胎瘤、绒毛膜癌、卵黄囊瘤

基金项目:湖北省卫生健康委员会联合基金青年人才项目(WJ2019H170);孝感市自然科学基金计划项目(XGKJ2020010033)

作者单位:430000 武汉,武汉科技大学医学院(王敏、朱新新、杨芳);武汉科技大学附属孝感医院 孝感市中心医院内分泌科(晏益民)

通讯作者:晏益民,E-mail:yanyimin180@163.com

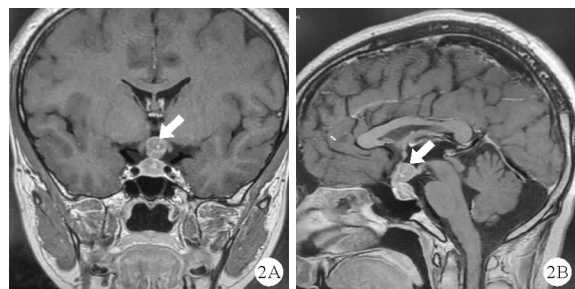


图2 患者 MRI 增强检查结果 (A: 冠状位; B: 矢状位; 如箭头所示)

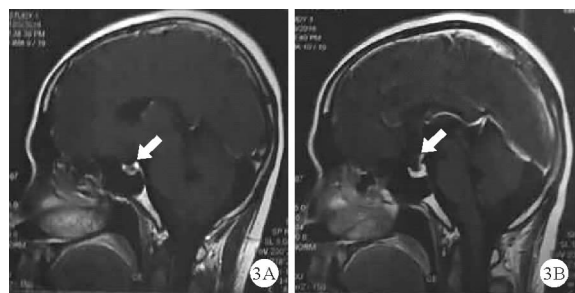


图3 患者放疗后复查 MRI 增强检查结果: 矢状位提示鞍区肿块消失

(内胚层瘤)和混合型肿瘤^[1],其中生殖细胞瘤最常见,占颅内生殖细胞肿瘤的 65%~75%^[2]。另外,根据血清及脑脊液中 HCG、AFP 水平,IGCTs 又可分为分泌型和非分泌型,分泌型比非分泌型预后更差。IGCTs 多见于儿童和青少年(年龄<20岁),男性多于女性。与西方国家相比,IGCTs 在东亚地区更为常见,说明环境及遗传因素在此类肿瘤的发生发展中起重要作用^[3]。我们现结合本病例特点,对 IGM 的临床表现、诊断及鉴别诊断、治疗进行讨论。

IGM 的临床表现与肿瘤部位有关。此类肿瘤好发于松果体区、鞍上区、基底节区及第三脑室旁,也可表现为双病灶性疾病(同时累及鞍上及松果体)。原发于松果体区的肿瘤可直接侵入并阻碍脑脊液循环,引起脑积水从而出现颅内压增高的症状^[4]。鞍上区生殖细胞瘤毗邻下丘脑、垂体、视交叉等重要神经组织,其临床表现具有一定特异性,可表现为肾上腺功能减退、性腺功能减退、生长激素缺乏、尿崩症、颅内压增高、视神经受累等,其中中枢性尿崩症为该病最具特征性的表现,可见于 90% 以上患者。若为双病灶性疾病,则上述症状均可出现。若累及基底节区可表现为面部和四肢偏瘫,运动功能亢进或减弱,且肿瘤的生长会加重这些症状^[5]。IGM 多发生于儿童和青少年,早期临床表现缺乏特异性,常被延误诊断,失去最佳治疗机会。

不同组织学类型的 IGCTs 治疗方案明显不同,因此,诊断和鉴别诊断是关键。临床诊断通常基于影像学、肿瘤标志物、外科活体组织和脑脊液细胞学检查,其中影像学检查是 IGM 最常用的诊断方法。IGM 在 CT 平扫上显示为稍高或等密度的圆形肿块,多伴有钙化及囊腔。IGM 在 MRI 平扫 T₁WI 显示为等或稍低信号,T₂WI 为等或稍高信号,扩散加权成像(DWI)为稍高信号,增强扫描为不均匀强化。同临床表现一样,IGM 的影

像学特征与肿瘤部位也有一定关系。鞍区生殖细胞瘤特征性影像学表现为神经垂体后叶 T₁WI 高信号缺失及垂体柄增粗^[6],而松果体区的生殖细胞瘤可见包裹性钙化。另外,33% 的基底节区生殖细胞瘤影像学检查可见华勒变性,这种特征可协助诊断^[7]。单纯 IGCTs 血清及脑脊液中 HCG、AFP 水平多正常^[8],而混有合体滋养细胞的 IGM 可有轻度升高,NGGCTs 可出现明显升高,因此血液及脑脊液中 AFP、HCG 水平是 IGM 诊断、鉴别诊断和病情评估的重要指标之一,与患者的预后也密切相关^[9]。活体组织病理检查是 IGCTs 的诊断金标准,有助于不同治疗方案的选择,但是由于手术及活体组织病理检查风险较大,临床上多采用诊断性放疗以明确诊断^[10]。

需要注意的是,IGM 早期实验室检查表现常不具有特异性,影像学检查未见肿瘤征象,从出现临床表现到影像学检查发现占位通常需要 6~24 个月,因此对于临床上病因不明的中枢性尿崩症,即使实验室及影像学检查未见明显异常,仍需考虑 IGM 可能,在对症治疗的同时需定期随访。另外,鞍区生殖细胞瘤患者常合并有下丘脑-垂体-靶腺轴功能低下,且多个靶腺轴激素功能低下者较多见。而激素水平对患者的术前评估及术后放疗并发症监测具有重要意义,因此患者围术期及随访期间的激素水平需重点监测^[11]。

IGM 的鉴别诊断需要从多方面考虑,如症状、病变部位等。尿崩症根据症状分为肾性尿崩(NDI)及 CDI,因此可在排除 NDI 后,再与可能累及垂体而出现尿崩症的疾病相鉴别,如淋巴性漏斗神经垂体炎(LINH)、朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)、鞍区淋巴瘤以及转移瘤等。根据病变部位,松果体和鞍区 IGM 需与胶质瘤、蛛网膜囊肿、颅咽管瘤、垂体瘤及转移瘤相鉴别^[12];基底节区 IGM 需与恶性淋巴瘤、胶质瘤相鉴别。

IGM 应进行多学科综合治疗,包括手术、化疗、放疗和内分泌治疗^[13]。除了活检和诊断外,手术对 IGM 的作用有限;而 IGM 对放疗高度敏感,单纯颅脊髓照射治疗的治愈率可超过 90%^[14],但辐射的长期不良反应可能影响儿童和青少年的生长、神经内分泌发育及继发性恶性肿瘤,因此放疗前可加短期化疗,以减少放疗的面积和剂量,并降低放疗不良反应的发生率。试验表明,化疗后予以低剂量放疗与单纯高剂量全脊髓放疗的效果相当。Joo 等^[15]研究发现,IGM 患者化疗后放疗的 5 年无复发生存率为 100%,而单纯局部放疗的 5 年无复发生存率为 70%。尽管目前 IGM 的预后较好,但仍有部分患者复发,因此需更多研究进一步明确 IGM 的治疗靶点。

综上所述,IGM 多发生于儿童、青少年,临床表现复杂,常被延误诊断。因此,临床医生更应加强对 IGM 的认识,做到早期诊断、早期治疗,从而进一步提高患者生存率,并在治疗过程中尽可能减少放疗带来的不良反应。

参考文献

- [1] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 803-820.
- [2] Lian X, Hou X, Yan J, et al. Treatment outcomes of intracranial germinoma: a retrospective analysis of 170 patients from a single institution[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(3): 709-715.
- [3] Seilanian TF, Aminzadeh B, Faraji RM, et al. Pineal and Suprasellar Germinoma Cooccurrence with Vertebra Plana: A Case Report[J]. Brain Tumor Res Treat, 2018, 6(2): 73-77.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.022

· 继续教育园地 ·

非酒精性脂肪性肝病与慢性肾脏病的相关性研究进展

蔡士铭 李月红

【摘要】 慢性肾脏病(CKD)及非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是临床常见疾病,近年发现CKD与NAFLD之间存在一定关联性。除了传统危险因素如高血压、糖尿病外,代谢综合征、肠道微生物、遗传因素等也参与其发病机制。本文就NAFLD与CKD的相关性研究进展进一步讨论。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 脂肪肝; 慢性肾脏病

【中图分类号】 R589

【文献标识码】 A

随着饮食习惯的改变,肥胖、糖尿病人群逐年增加,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患病率也随之升高。越来越多流行病学证据表明NAFLD是慢性肾脏病(CKD)的独立危险因素,NAFLD和CKD常与肥胖、高血压和2型糖尿病等伴存,NAFLD与CKD相互影响。NAFLD与胰岛素抵抗、遗传易感因素相关,当出现代谢性疾病引起肝脏脂肪变性、炎症和肝细胞肿胀时,可导致非酒精性单纯性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎,晚期肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌风险也显著增加^[1]。NAFLD是心血管病(CVD)的独立危险因素^[2],与CVD发病率、全因死亡率和生活质量下降风险有关^[3]。

一、NAFLD与CKD的共同发病机制

流行病学研究证据表明超过1/3的NAFLD患者有肾功能受损^[4],NAFLD患者的肾功能受损程度与肝病严重程度相关。NAFLD是代谢综合征在肝脏损害的表现,高血糖、高血压、高脂血症等可导致微血管和大血管损害,也是CKD发生的危险因素。与非NAFLD患者相比,NAFLD患者估算的肾小球滤过率

(eGFR)较低且容易合并蛋白尿,排除高血压、糖尿病、肥胖等因素后,NAFLD是CKD的独立危险因素^[5]。

NAFLD与CKD共同发病机制包括代谢综合征、胰岛素抵抗、脂代谢异常等。高血糖时胰岛素促进新生脂肪合成,胰岛素抵抗可引起游离脂肪酸异位沉积于非脂肪组织及脂联素水平下降,进而导致NAFLD的发生。动物实验证实胰岛素抵抗引起的高胰岛素血症可激活交感神经系统,引起肾小球毛细血管内皮收缩,肾脏血流动力学改变,导致肾脏损伤^[4]。胰岛素抵抗引起的脂代谢紊乱及炎症反应可损伤肾脏足细胞,引起蛋白尿及肾功能下降。

研究发现脂联素与胎球蛋白-A是NAFLD的重要影响因素^[6]。脂联素是由脂肪细胞分泌的细胞因子,有抗炎、增加胰岛素敏感性等作用。肝脏中的脂联素可避免肝糖原及脂肪异位生成。胎球蛋白-A可以抑制脂联素合成、促进胰岛素抵抗^[6]。NAFLD患者胎球蛋白-A水平升高和脂联素水平降低与胰岛素抵抗作用增加有关,为促进CKD发生的因素之一。NAFLD患者内脏肥胖和异位脂肪堆积增加,血浆中非酯化脂肪酸浓度增加,在高胰岛素血症时未能充分抑制非酯化脂肪酸的浓度,引起肝巨噬细胞激活^[7]。肝巨噬细胞激活及肝脏炎症可导致炎症细胞因子释放增加、肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增加及氧化应激等作用,导致CKD风险升高^[8]。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)及脂联素也是CKD重要的调节机制,脂联素

基金项目:首都临床特色研究与推广项目(Z181100001718129)

作者单位:102218 北京,清华大学附属北京清华长庚医院肾内科
清华大学临床医学院

通讯作者:李月红,E-mail:lyh01051@bthc.edu.cn

- [4] Reddy MP, Saad AF, Doughty KE, et al. Intracranial germinoma[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2015, 28(1): 43-45.
- [5] Shankar S, Wu X, Kalra VB, et al. Ectopic intracranial germinoma[J]. J Clin Neurosci, 2016, 31: 192-195.
- [6] Yildiz AE, Oguz KK, Fitoz S. Suprasellar masses in children: Characteristic MR imaging features[J]. J Neuroradiol, 2016, 43(4): 246-259.
- [7] Khairy S, Khubrani R, Al-Dandan S, et al. Thalamic germinoma: a challenging diagnosis, case report and literature review[J]. J Surg Case Rep, 2018, 2018(7): y154.
- [8] 王杰瑞, 张金岭, 车峰远. 颅内生殖细胞瘤诊断方法研究进展[J]. 精准医学杂志, 2018, 33(5): 467-470.
- [9] Nagasawa DT, Lagman C, Sun M, et al. Pineal germ cell tumors: Two cases with review of histopathologies and biomarkers[J]. J Clin Neurosci, 2017, 38: 23-31.
- [10] Kong Z, Wang Y, Dai C, et al. Central Nervous System Germ Cell Tumors: A Review of the Literature[J]. J Child Neurol, 2018, 33(9): 610-620.

- [11] 郭晓鹏, 汪强, 幸兵. 鞍区生殖细胞瘤的临床诊治进展[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(9): 30-32.
- [12] Bowzyk AA, Murray M, Horan G, et al. Current Management of Intracranial Germ Cell Tumours[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2018, 30(4): 204-214.
- [13] Phi JH, Wang KC, Kim SK. Intracranial Germ Cell Tumor in the Molecular Era[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2018, 61(3): 333-342.
- [14] Greenfield BJ, Jaramillo S, Abboud M, et al. Outcomes for pediatric patients with central nervous system germ cell tumors treated with proton therapy[J]. Clin Transl Radiat Oncol, 2016, 1: 9-14.
- [15] Joo JH, Park JH, Ra YS, et al. Treatment outcome of radiation therapy for intracranial germinoma: adaptive radiation field in relation to response to chemotherapy[J]. Anticancer Res, 2014, 34(10): 5715-5721.

(收稿日期:2020-06-27)

(本文编辑:张一冰)