

垂体腺瘤术后继发真性红细胞增多症一例报告

聂丁 李斌 程建华 赵澎 郭搏

100022 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(聂丁、赵澎); 100022 首都医科大学北京市神经外科研究所(李斌、程建华); 100039 北京, 解放军总医院第二医学中心 国家老年疾病临床研究中心血液科(郭搏)

通信作者: 郭搏, Email: drguobo@163.com; 赵澎, Email: zhaopeng@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.11.014

【关键词】 垂体腺瘤; 垂体前叶功能障碍; 真性红细胞增多症

A case report of polycythemia veritas secondary to pituitary adenoma surgery Nie Ding, Li Bin, Cheng Jianhua, Zhao Peng, Guo Bo

Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100022, China (Nie D, Zhao P); Beijing Neurosurgical Institute, Capital Medical University, Beijing 100022, China (Li B, Cheng JH); Department of Hematology, Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing 100039, China (Guo B)

Corresponding authors: Guo Bo, Email: drguobo@163.com; Zhao Peng, Email: zhaopeng@ccmu.edu.cn

【Key words】 Pituitary adenoma; Hypophysial anterior lobe dysfunction; Polycythemia vera

垂体腺瘤是颅内常见的良性肿瘤,占颅内肿瘤的10%~15%^[1]。肿瘤通过压迫周围正常组织可产生视力下降、头痛等临床症状。垂体腺瘤可分为功能性垂体腺瘤(functional pituitary adenomas, FPA) (泌乳素腺瘤、促肾上腺皮质激素腺瘤、生长激素腺瘤或甲状腺激素分泌腺瘤)和非功能性垂体腺瘤(non-functional pituitary adenomas, NFPA),这取决于构成肿瘤的细胞类型^[2]。FPA除可引起占位效应外,由于其激素分泌高于正常水平,还可导致全身效应^[3]。手术治疗是目前最主要也是最有效的方法^[4],但在经历手术后,部分患者可发生如脑脊液漏、尿崩、感染、垂体功能减退、电解质紊乱等并发症。其中,垂体功能减退是指一种或多种垂体激素的缺乏,通常表现为慢性且终身的状况,需要长期药物替代治疗^[5]。

真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)是一种以红细胞计数增加为特征的骨髓增殖性疾病,起病隐袭,进展缓慢,可分为红细胞增多期及红细胞增多后期(表现为肝脾肿大、脾亢和骨髓纤维化等)。90%的PV病例中存在Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)基因突变^[6-7]。PV通常将导致血栓或出血,最终可发展为骨髓纤维化或白血病。目前的研究显示,垂体腺瘤和PV之间存在一定的关系,且大多数

的病例报告中肿瘤的类型为FPA^[8]。本文报道1例在术后第17年确诊为PV的NFPA患者。

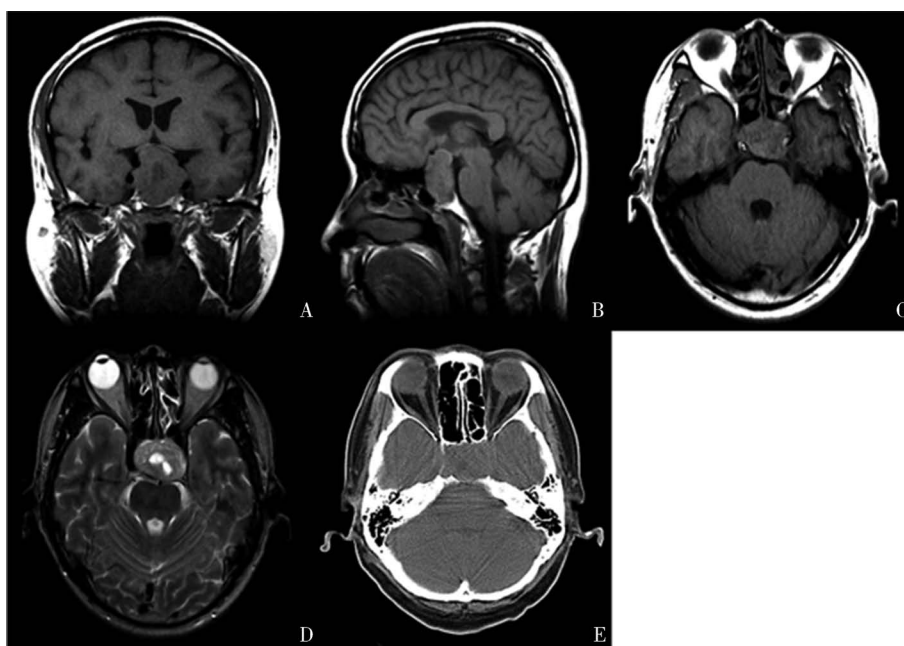
临床资料 患者男,70岁,主因“头痛伴左眼视力下降2个月”于2003年入院。入院时垂体相关激素水平均在正常范围内,MRI和CT示鞍区占位性病变(3.5 cm×3.0 cm)。见图1。同年6月,其接受了“经鼻显微镜下垂体腺瘤切除术”,术中证实该患者存在垂体卒中,病理检查示肿瘤类型为NFPA;术后出现垂体功能下降,实验室检查示促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)为1.92 mIU/ml,雌二醇(estradiol, E2)为0.01 pg/ml,孕酮(progesterone, P4)为0.01 ng/ml,睾酮(testosterone, T)为0.1 ng/ml,并给予激素替代治疗。2004年,该患者出现“头晕,恶心”等症状,当时这被认为是由于术后激素低水平导致,随即将用药调整为“左旋甲状腺素50 μg/d,氢化可的松片20 mg/d和肌肉注射十一酸睾酮250 mg/月”。然而,在药物治疗过程中,患者未遵医嘱规律用药并自行停药。2005年,患者出现“下肢乏力、水肿,阴毛、腋毛稀少,性功能下降”的症状和体征,实验室检查提示垂体激素水平低下,并诊断为“继发性垂体前叶功能障碍”,给予药物替代治疗后,症状得到缓解,并定期复查相关激素水平。见图2。2014年,患者出现“头晕”症状,

实验室检查示红细胞(red blood cell, RBC)计数为 $5.578 \times 10^{12}/L$,血红蛋白(hemoglobin, Hb)为183 g/L,白细胞(white blood cell, WBC)计数为 $6.19 \times 10^{10}/L$,网织红细胞(reticulocyte, Ret)百分比为1.853%,未给予特殊治疗,并定期进行血液检查。见图3、图4。2020年复查示, RBC为 $6.02 \times 10^{12}/L$, Hb为182 g/L,红细胞生成素(erythropoietin, EPO)为3.92 mIU/ml(正常范围:4.50~31.88 mIU/ml);骨髓检查发现粒细胞分化障碍, JAK2(V617F)基因突变。结合血常规分析,诊断为PV,采取治疗性红细胞单采(therapeutic red cell apheresis, TRCA)治疗,收集红细胞悬液600 ml,每周3次皮下注射干扰素300 μ g。目前,患者头晕症状有所好转。在此期间,患者未出现脾肿大等症状及体征。

讨论 垂体功能低下是垂体腺瘤术后常见的并发症,其特点是单种或多种垂体激素的部分或完全丧失^[9]。本例患者在手术治疗后出现激素水平下降,而垂体卒中可能也是影响激素水平的原因之一^[10]。垂体功能低下的存在通常意味着需要长期服药^[11]。虽然当时患者接受了药物治疗,但没有定期规律服药。2年后,由于内分泌的持续紊乱,患者出现了相应的临床症状,在被诊断为“继发性垂体前叶功能障碍”后,接受了长期的激素替代治疗,症状得到缓解。值得注意的是,该患者为老年男性,术后睾丸激素水平下降,长期接受十一酸睾酮替代治疗,而睾酮治疗的一个常见不良反应即是红细胞增多症^[12]。

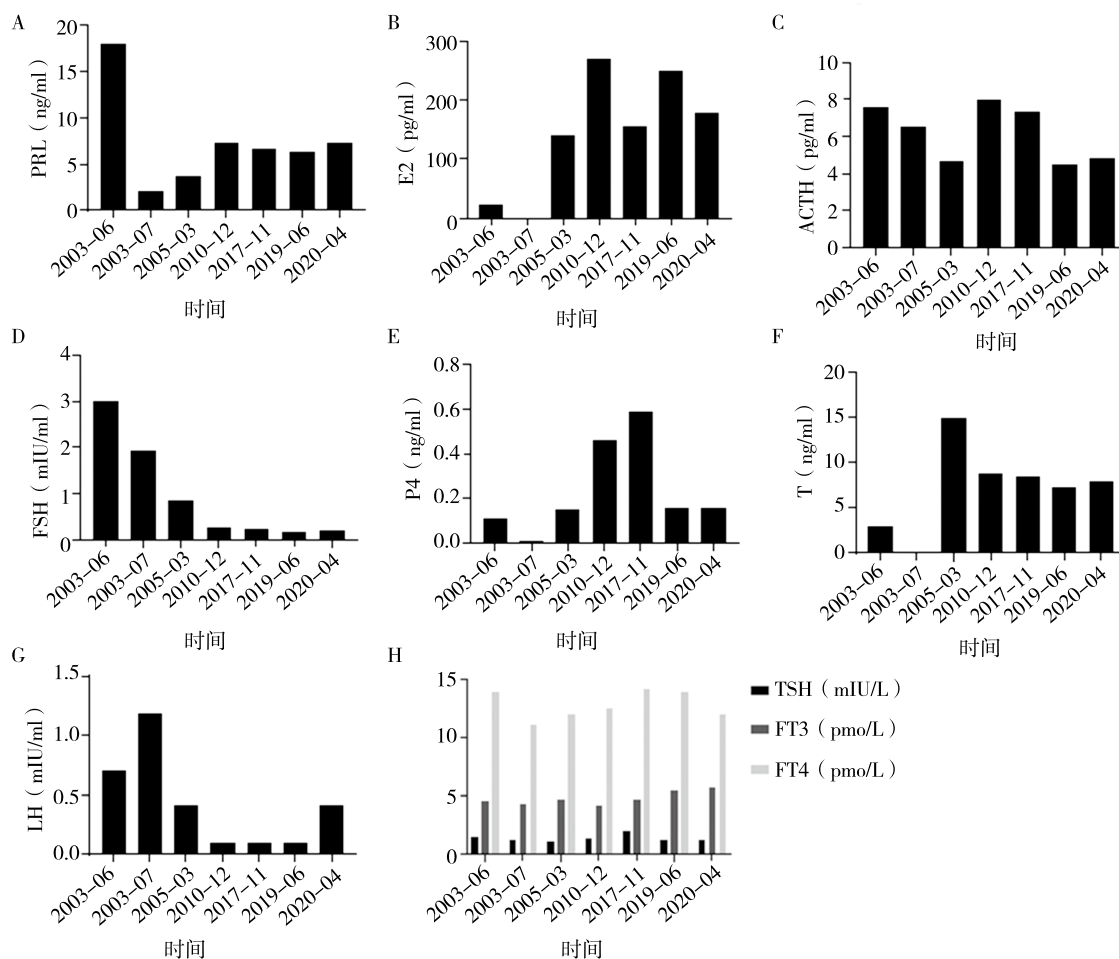
研究显示,在接受雄激素治疗的老年患者中,红细胞增多更为常见^[13-14]。与此同时,糖皮质激素也被用作本例患者激素替代治疗的一部分。研究人员发现,长期使用糖皮质激素会导致红细胞增多^[15]。正是由于这些原因,患者在2014年出现了RBC和Hb水平增高,但当时并没有诊断为PV。在一项超过27 000例患者的研究中,研究人员发现雌激素的应用可以降低PV的患病风险^[16]。Wirth等^[17]报道了雌激素用于治疗PV的病例。本例患者在经历肿瘤切除后,雌激素水平长期处于低水平,这可能是影响该患者PV发展的一个因素。此外,患者的下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能在整个病程中也异常。一方面, PV患者JAK2(V617F)突变可增加皮质醇分泌^[18];另一方面,文献中也报道了少数伴有PV的肾上腺功能不全病例,说明肾上腺激素水平异常与PV存在密切的关系^[19-20]。PV是一种克隆性疾病,是主要的骨髓增生性疾病之一,是红细胞增多症最常见的主要原因^[21]。近95%的PV病例中,存在酪氨酸激酶JAK2(V617F)第14外显子的获得性突变,即该蛋白617位缬氨酸被苯丙氨酸所取代,突变的JAK2与促红细胞生成素受体、血小板生成素受体和粒细胞集落刺激因子受体以及其他受体结合,最终激活各种信号通路,导致受影响的细胞增殖^[22]。

目前, PV、垂体腺瘤与垂体前叶功能障碍三者之间的关系尚不明确,需要更多的临床证据予以证实。笔者认为,本例患者存在的垂体腺瘤卒中以及



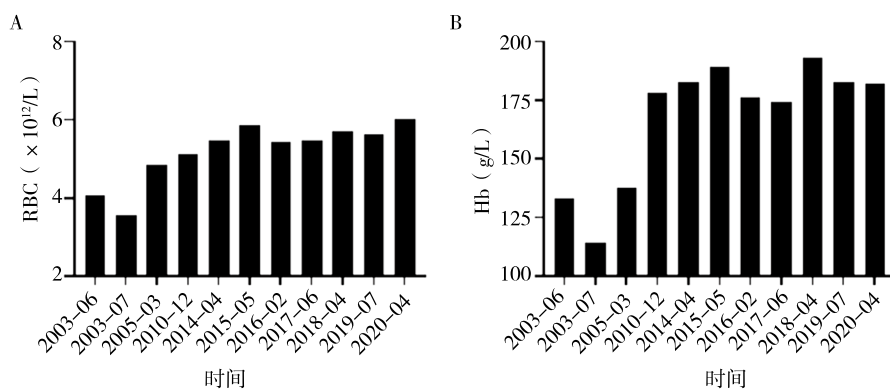
注: A 3.5 cm × 3.0 cm鞍区占位, MRI冠状位; B 3.5 cm × 3.0 cm鞍区占位, 矢状位; C 3.5 cm × 3.0 cm鞍区占位, 轴位平扫; D 肿瘤内可见长T2信号; E 轴位CT影像

图1 垂体腺瘤患者头部MRI及CT影像



注: A 泌乳素(PRL)水平; B 雌二醇(E2)水平; C 促肾上腺激素(ACTH)水平; D 促卵泡激素(FSH)水平; E 孕酮(P4)水平; F 睾酮(T)水平; G 黄体生成素(LH)水平; H 促甲状腺激素(TSH)、血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)及血清游离甲状腺素(FT4)水平; 指标正常值为, PRL 1.39 ~ 24.20 ng/ml, E2 20.0 ~ 508.00 pg/ml, ACTH < 46 pg/ml, TSH 2.0 ~ 138.0 mIU/ml, P4 0.10 ~ 1.00 ng/ml, T 3.0 ~ 10.0 ng/ml, LH 0.40 ~ 105.00 mIU/ml, TSH 0.34 ~ 5.60 mIU/L, FT3 3.67 ~ 10.43 pmol/L, FT4 7.5 ~ 21.1 pmol/L

图2 垂体腺瘤术后继发红细胞增多症患者激素水平变化(2003—2020年)

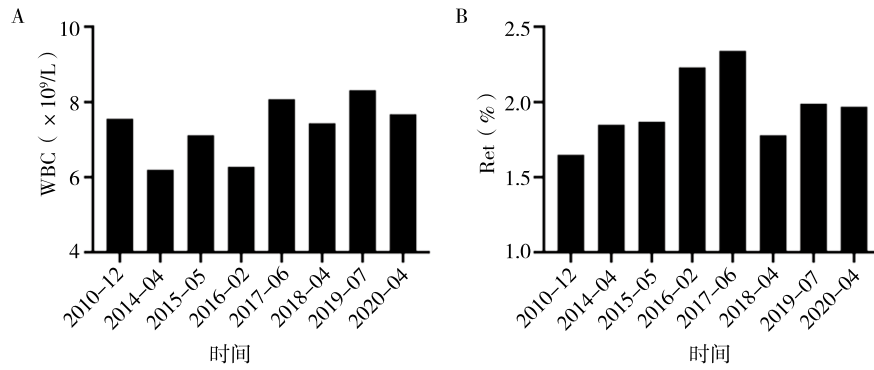


注: A 红细胞计数(RBC)变化; B 血红蛋白(Hb)变化; 正常值为, RBC $(4.0 \sim 5.5) \times 10^{12}/L$, Hb 130 ~ 170 g/L

图3 垂体腺瘤术后继发红细胞增多症患者红细胞和血红蛋白的变化(2003—2020年)

术后出现的垂体功能低下引起了全身激素变化,并在长期接受雄激素及糖皮质激素替代治疗后首先引起RBC和Hb水平升高,随后由于雌激素的长期缺乏促进了疾病的发展,最终在多因素的作用下引起

PV的发生。根据本研究报告,临床医师在应用激素替代治疗垂体腺瘤术后引起的激素水平降低时,应结合血常规检查关注患者血象的变化,并合理调整治疗方案。对于在治疗过程中存在红细胞增多的患



注: A 白细胞(WBC)计数变化; B 网织红细胞(Ret)变化; 正常值为, WBC (4.0 ~ 10.0) × 10⁹/L, Ret 0.40% ~ 1.20%

图4 垂体腺瘤术后继发红细胞增多症患者白细胞和网织红细胞的变化(2003—2020年)

者,有必要区分PV和继发性红细胞增多症,以避免诊断或治疗不及时导致的不良后果。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 收集资料、文章撰写为聂丁,资料总结分析为李斌、程建华,文章指导、修订为郭搏、赵澎

参 考 文 献

[1] Grizzi F, Borroni EM, Vacchini A, et al. Pituitary adenoma and the chemokine network: a systemic view[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, 6: 141. DOI: 10.3389/fendo.2015.00141.

[2] Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(4): 521-535. DOI: 10.1007/s00401-017-1769-8.

[3] Kemeny HR, Elsamadicy AA, Farber SH, et al. Targeting PD-L1 initiates effective antitumor immunity in a murine model of cushing disease[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(5): 1141-1151. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3486.

[4] Zhang J, Wang Y, Xu X, et al. Postoperative complications and quality of life in patients with pituitary adenoma[J]. *Gland Surg*, 2020, 9(5): 1521-1529. DOI: 10.21037/gss-20-690.

[5] Prodam F, Caputo M, Mele C, et al. Insights into non-classic and emerging causes of hypopituitarism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 17(2): 114-129. DOI: 10.1038/s41574-020-00437-2.

[6] Lu X, Chang R. Polycythemia Vera[M]. *StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.*, 2020.

[7] Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(6): 761-770. DOI: 10.1200/jco.2010.31.8436.

[8] Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, et al. New perspectives on polycythemia vera: from diagnosis to therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5805. DOI: 10.3390/ijms21165805.

[9] Romero CJ, Nesi-França S, Radovick S. The molecular basis of hypopituitarism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2009, 20(10): 506-516. DOI: 10.1016/j.tem.2009.06.005.

[10] Barkhoudarian G, Kelly DF. Pituitary apoplexy[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30(4): 457-463. DOI: 10.1016/j.nec.2019.06.001.

[11] Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, et al. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management[J]. *Pituitary*, 2019, 22(4): 422-434. DOI: 10.1007/s11102-019-00960-0.

[12] Basaria S. Male hypogonadism[J]. *Lancet*, 2014, 383(9924): 1250-1263. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61126-5.

[13] Jones SD Jr, Dukovac T, Sangkum P, et al. Erythrocytosis and polycythemia secondary to testosterone replacement therapy in the aging male[J]. *Sex Med Rev*, 2015, 3(2): 101-112. DOI: 10.1002/smrj.43.

[14] Gooren LJ. Androgens and male aging: current evidence of safety and efficacy[J]. *Asian J Androl*, 2010, 12(2): 136-151. DOI: 10.1038/aja.2010.4.

[15] Kremyanskaya M, Mascarenhas J, Hoffman R. Why does my patient have erythrocytosis?[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2012, 26(2): 267-283, vii-viii. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.02.011.

[16] Leal AD, Thompson CA, Wang AH, et al. Hormonal and reproductive factors and risk of myeloproliferative neoplasms in postmenopausal women[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(1): 151-157. DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-15-0613.

[17] Wirth L. Myeloid metaplasia in a case of estrogen-treated polycythemia vera: association with myocardial infarction[J]. *J Am Geriatr Soc*, 1971, 19(9): 807-809. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1971.tb02433.x.

[18] Bilgir O, Kebapcilar L, Alacacioglu I, et al. Subclinical hypercortisolism among polycythemia vera patients[J]. *Intern Med*, 2010, 49(13): 1277-1280. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2763.

[19] Michiels J, Bememan Z, Schroyens W, et al. Bilateral adrenal swelling as a cause of chest, back, and upper abdominal pain in essential thrombocythemia and polycythemia vera is due to microvascular ischemic thrombosis rather than to hemorrhage[J]. *Ann Hematol*, 2002, 81(12): 691-694. DOI: 10.1007/s00277-002-0500-5.

[20] Pachipala K, Gutknecht D. Bilateral adrenal hemorrhage associated with essential thrombocytosis[J]. *Am J Hematol*, 2005, 81(2): 150-151. DOI: 10.1002/ajh.20477.

[21] Wille K, Sadjadian P, Griesshammer M. Differential diagnosis of erythrocytosis - background and clinical relevance[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2019, 144(2): 128-135. DOI: 10.1055/a-0739-8340.

[22] James C, Ugo V, Le Couédic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera[J]. *Nature*, 2005, 434(7037): 1144-1148. DOI: 10.1038/nature03546.

(收稿日期: 2021-07-06)

(本文编辑: 赵金鑫)