

下丘脑综合征的管理与治疗干预

文/《妇儿健康导刊》特约撰稿 潘 锋

下丘脑综合征(hypothalamic syndrome, HS)是一种由疾病或其他治疗导致下丘脑损伤引起的一组疾病,下丘脑功能紊乱增加了代谢综合征的风险,可导致肥胖等多种并发症。国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢中心巩纯秀教授指出,HS患儿预后的改善必须以预防或减少患儿的下丘脑损伤为目标,降低下丘脑损伤严重程度将有利于提高患儿生活质量,降低并发症发生率和死亡率。

HS 源于下丘脑损伤

巩纯秀介绍,下丘脑的解剖位置位于脑基底部,构成第三脑室侧壁和底部,向下延伸至垂体柄、大脑皮层、小脑和脑干的相交处,下丘脑主要由核团、神经纤维束、下丘脑神经垂体束构成。下丘脑有不同的分区,每个分区里核团功能均不相同:一、视前区分为室前内侧核和室前外侧核,与调节体温和散热有关;视上区有三个部分,视交叉上核的作用是睡眠-觉醒中枢、调节代谢、生殖;视上核与水代谢相关;视旁核连接神经垂体,产生催产素、精氨酸血管升压素,与糖代谢有关。二、结节区有三个部分:弓状核调节能量代谢,背内侧核与体温调节、生理调节和脂肪代谢相关,腹内侧核与情绪、攻击、能量平衡及性功能相关。三、乳头体区有三个部分:乳头体核与记忆等边缘系统活动有关,结节乳头体核与睡眠觉醒有关,下丘脑后核与产热保温有关。下丘脑的神经元与来自其他部位的神经纤维突触联系广泛,神经递质种类复杂,主要可分为两大类。一类是肽类物质,包括脑啡肽、 β -内啡肽、神经降压素、P物质、血管活性肠肽及胆囊收缩素等;另一类是单胺类物质,主要有多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺等。下丘脑的功能是调节体内各种稳态,涉及全身多种复

杂生理过程如排尿、食欲(摄食中枢)、温度(体温调节中枢)、压力、生殖、水盐平衡(抗利尿激素、渗透压感受器)、血糖、睡眠周期(周期调控中枢)、新陈代谢、嗅觉、血压、口渴、生长、性和记忆等,因此,下丘脑-垂体轴是生长、生殖和稳态的中枢协调器。

巩纯秀介绍,下丘脑不是一个有明确解剖边界的器官,而是一个“有形无体”的区域,是一个含有多种组分/核团的区域。HS是一种由疾病或因疾病治疗引起的下丘脑损伤而罹患的病症,最常见的病因是罕见的非癌性鞍旁肿块,如颅咽管瘤、生殖细胞肿瘤、胶质瘤、Rathke裂囊肿和朗格汉斯细胞组织细胞增生症,以及遗传神经发育综合征如Prader-Willi综合征(Prader-Willi syndrome, PWS)、视-隔发育不良(septo-optic dysplasia, SOD)等。SOD是伴有透明隔缺失或发育不良的视觉诊断,其可导致侧脑室额角的沟通呈盒状,引发穹窿、视交叉和(或)视神经发育不良。SOD可与其他畸形相关联,包括大脑皮层发育畸形、小垂体腺、小垂体柄或垂体柄缺失、异位神经垂体等。

巩纯秀介绍,HS首次由纽约市哥伦比亚大学神经病学临床医学教授I.S.WECHSLER, M.D.于1956年提出,其通过观察一组不同的患者,发现患者临床表现各异,出现肥胖、睡眠倒置、精神行为异常、体温过低、尿崩症、癫痫、高血压、昏迷等,但都与下丘脑受累有关,因此提出HS。HS的特点是下丘脑功能异常及神经精神症状,但HS的诊断标准、病因、发病机制和治疗尚无统一标准。

巩纯秀介绍,HS按病因分为6类,包括炎症性下丘脑疾病、颅脑外伤性下丘脑疾病、肿瘤性下丘脑疾病、血管损伤性下丘脑疾病、垂体切除/垂体柄离断后下丘脑疾病、放疗引起的下丘脑疾病。HS按功能分为8类,包括神经-内分泌代谢型下丘脑疾病如脑型肥胖

综合征、脑型消瘦综合征、下丘脑性无排卵,自主神经-血管型/自主神经-内脏型下丘脑疾病,体温调节障碍型下丘脑疾病,睡眠障碍型下丘脑疾病,假性神经症/精神病样下丘脑疾病,癫痫(间脑癫痫)型下丘脑疾病,神经营养障碍型下丘脑疾病和神经肌肉型下丘脑疾病。对于患有鞍上肿瘤的 HS 儿童,公认的 Muller 放射影像学评分将 HS 严重程度分成 3 级:0 级为无下丘脑受累或病变;I 级为下丘脑受累或下丘脑前部病变,但未累及乳头体及其以上的下丘脑区;II 级为下丘脑受累或下丘脑前、后区病变,即累及乳头体及其以上的区域。下丘脑功能障碍临床评分可分为:I 级(轻度),术后存在肥胖且在情感或行为上没有其他可指示下丘脑损伤的变化;II 级(中度),出现肥胖或体重增加,以及明显的摄食过量期或有相关的情感行为或记忆变化;III 级(严重),存在极端体重增加和严重的摄食过量以及其他临床表现如渴感受损、愤怒行为或体温调节、记忆和睡眠觉醒模式障碍。

临床表现多样

中南大学湘雅三医院神经内科刘鼎副主任医师介绍,HS 临床表现多种多样,主要有内分泌功能障碍、神经系统表现、体温调节异常、性功能障碍、尿崩症、精神障碍等,由于个体差异临床表现可能有所不同。临床常见 HS 患儿出现明显的体重增加或肥胖、垂体功能障碍、尿崩症、体温不稳定和(或)睡眠障碍,此外下丘脑受损的儿童还可能出现包括冲动控制紊乱、攻击性和发作性愤怒以及社交、情绪和神经认知功能受损等特定的行为障碍,患鞍上肿瘤的儿童,尤其是在其进行额下入路等神经外科手术中,下丘脑前额叶结构的损伤可能会损害其社交能力。

刘鼎分别介绍了 HS 内分泌功能障碍、神经精神系统功能障碍等的临床表现。HS 内分泌功能障碍主要包括:一、全部下丘脑释放激素缺乏,可引起全部垂体前叶功能降低,造成性腺、甲状腺和肾上腺皮质功能等减退。二、促性腺激素释放激素分泌失常,男性和女性促性腺激素释放激素分泌亢进时会出现性早熟,而女性减退时可能会出现下丘脑性闭经,而男性减退时则会出现肥胖、性发育不全和嗅觉丧失等。催乳素释放抑制因子分泌失常,催乳素分泌过多可发生溢乳症

或溢乳-闭经综合征,可出现长期闭经或月经稀发、自发性溢乳等情况,而催乳素分泌减少或缺乏则表现为身体消瘦、月经不调、月经量少,伴有恶心、呕吐等。三、促肾上腺皮质激素释放激素分泌失常可导致肾上腺皮质增生型皮质醇增多症,表现为向心性肥胖、满月脸、皮肤菲薄、多毛等。四、促甲状腺激素释放激素分泌失常患者会出现下丘脑性甲状腺功能亢进症,表现为消瘦、心悸、腹泻等,部分患者会出现下丘脑性甲状腺功能减退症,表现为乏力、体重增加、智力减退、食欲降低等。五、生长激素释放激素分泌失常,亢进者可出现肢端肥大症、巨人症,减退者可出现侏儒症。六、抗利尿激素分泌失常,亢进者可出现抗利尿激素分泌过多症,减退者可出现尿崩症。

HS 神经精神系统功能障碍可表现为睡眠障碍和神志异常。患儿可出现嗜睡、失眠或二者交替出现的情况,以及出现多食、肥胖或顽固性厌食消瘦。有研究发现,下丘脑受损儿童可能表现出睡眠障碍的症状,包括启动或维持睡眠问题、比预期醒得早以及白天嗜睡,有病态肥胖的儿童有患阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)的风险,伴有打鼾、缺氧和白天嗜睡。视交叉上核、腹外侧视前核和下丘脑侧区的神经核团以及褪黑素等参与睡眠的昼夜节律调节,颅咽管瘤是发生于儿童鞍区的少见良性肿瘤,术后患儿常出现睡眠-觉醒周期紊乱、白天嗜睡、获得性发作性睡病和 OSAS。术后 3~6 个月上述表现更明显。下丘脑受损较重(肿瘤 Muller 分级 ≥ 2 级)患儿更易出现白天嗜睡。下丘脑外侧损伤常出现发作性睡病、猝倒和嗜睡。接受放疗患儿嗜睡更明显,术后肥胖也加重睡眠障碍。白天嗜睡会严重影响患儿生活质量,增加食欲和体重,以下措施有助于改善睡眠障碍。重建睡眠-觉醒节律,增加白天体育活动时间 and 强度;夜间睡眠时佩戴呼吸机治疗 OSAS;尝试多巴胺再摄取抑制剂药物治疗;补充雄激素和生长激素,有助于改善体力,增加肌肉含量和白天活动能力。如果后腹外核及视前区存在病变可能会引起精神异常,表现为过度兴奋、哭笑无常、定向力障碍、幻觉、易被激怒、情绪失控、攻击性和发作性愤怒、社交和情绪障碍、认知功能受损。思维和行为异常与特定损伤部位有关,下丘脑后部乳头体损伤可引起情景记忆缺陷,额叶区损伤可导致注意力、处理速度和执行功能缺陷。如果患儿出

现上述情况建议及时到医院神经内科完善脑电图、颅脑 CT 等检查, HS 精神疾病的治疗需要得到来自心理医学科的支持。

此外, HS 可出现体温调节异常, 表现为高温、低温或者变异性体温。HS 会出现体温过低($\leq 36^{\circ}\text{C}$)或过高($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$), 通常表现为三种情况: 一是无规律的轻度体温升高($\leq 38^{\circ}\text{C}$), 或每天上午体温升高到 37°C , 下午未经处理自行降低到正常且无感染证据。二是季节相关, 夏天体温更高, 患者体温常受周围环境温度影响, 因此调节室温, 根据环境温度变化及时增减衣物可减少体温波动。三是全身不出汗, 退热药疗效差, 可采用冰袋或乙醇擦拭等物理降温方式或观察体温变化, 等待体温自行下降。HS 性功能障碍可导致女性性欲减退、月经不调、闭经不育、性早熟、发育延迟, 男性性欲减退、阳痿、性早熟、发育延迟等。如果病变累及视上核、室旁核等可能会导致尿崩症, 临床表现为多饮、多尿。

严重影响患儿生活质量

专家介绍, 根据下丘脑功能障碍的严重程度, HS 患儿的生活质量可能会受到不同程度的影响, 如尿崩症患儿的生活质量可能受到特别严重的影响, 口渴调节不足、病态肥胖和行为问题, 需要持续监测患儿的水和钠平衡、饮食和行为, 改善患儿生活质量。颅咽管瘤是一种罕见的儿科脑肿瘤, 约占鞍上区肿瘤的 50%。颅咽管瘤患儿生活质量与 HS 的关系已得到广泛研究, 患儿生活质量降低和社会心理健康受损。肿瘤复发、下丘脑受损伤、反复手术、放疗以及肿瘤或治疗的结果(如视力丧失、肥胖、垂体功能低下、癫痫和疼痛)已被证明可降低颅咽管瘤患儿的生活质量。有研究发现, 在对 102 例颅咽管瘤患儿的评估中, 相比下丘脑受累的 42 例患儿, 没有下丘脑受累的 60 例患儿在基线和随访时有较好的生活质量。此外, 也有研究称患有 HS 的颅咽管瘤患儿存在情绪异常, 主要表现为抑郁和焦虑。儿童期发病的颅咽管瘤患者的生活质量可能比成人期发病患者的生活质量更容易受影响。这种差异可能是由于 HS 多发于儿童; 此外, 儿童期发病的颅咽管瘤患者在建立事业、职业生活和家庭方面都可能会遇到困难, HS 对患儿生活质量的影响凸显了加强身体、

心理和社会心理康复的重要性。

PWS 最初被描述为有肥胖、身材矮小和性腺功能减退的综合征, 但现在被认为是一种严重的遗传神经发育障碍, 由于特定的下丘脑功能障碍造成患儿营养、内分泌发育和自主神经功能发育障碍。生长激素缺乏发生在大多数 PWS 患者中, 人类重组生长激素是第一个且目前仍然是唯一获得批准的可用于治疗 PWS 儿童的方法, 患儿对生长激素治疗表现出高度敏感性。对 PWS 患儿及其家属的生活质量研究甚少, 已有的研究表明, PWS 儿童所有维度的生活质量都较低, 与肥胖儿童相比, 近 50% 的儿童生活质量降低。PWS 患儿的生活质量高于其父母, 超过 50% 的母亲在生下患有 PWS 的孩子后辞职或换工作。另一项研究发现与健康兄弟姐妹相比, 15 例 PWS 成人患者(年龄 19~42 岁)的生活质量较低。治疗 PWS 肥胖的各种方法已经开发或正在进行计划中, 通过高频刺激引起脑功能损伤或调节脑网络, 已用于治疗帕金森病、强迫症、肌张力障碍和癫痫等, 有研究者正在探索用脑深部刺激来治疗下丘脑肥胖和其他饮食障碍。

六大治疗干预措施

巩纯秀表示, 对儿童 HS 的治疗尚没有通用的方法, 而是取决于病因、年龄、下丘脑功能障碍严重程度、受累程度、临床表现和体征等, 对不同的疾病综合征进行专病管理, 目前主要从心理社会障碍、嗜食、睡眠障碍、能量消耗降低、高胰岛素血症和垂体功能低下等 6 个临床领域对 HS 进行管理和治疗干预。

一、干预社会心理障碍。HS 患儿可能有特定的心理行为障碍, 对患儿及其父母的社会心理支持是多学科团队的重要工作之一。所有 HS 患儿都需要进行强制性社会心理评估, 有效问卷可用于评估颅咽管瘤患儿的神经行为、社交和情绪功能障碍, 也适用于其他 HS 患儿。识别社会心理障碍的根本原因是治疗 HS 患儿的一个重要方面, 对于疾病的深入了解将有助于创造 HS 患儿成长最好的环境; 同时, 治疗特定的社会心理障碍或精神状况如抑郁、焦虑、冲动控制障碍或严重的食物渴望行为, 需要额外的社会心理和精神支持。除与下丘脑损伤相关的内在因素外, 受 HS 和相关疾病影响的个体可能会受到源于自身慢性疾病导致的社会

心理压力的不利影响,药物治疗可能对改善多动症和减轻注意力障碍有所帮助。

二、管理干预嗜食(摄食过量)。摄食过量是一种极端的暴饮暴食,患儿持续产生饥饿感并且不正常地摄入与自身需求相关的食物。用于评估摄食过量的方法包括食物频度问卷,如摄食过量问卷以及食物记录和24小时回忆,问卷要求受试者记录其在特定时间内的食物摄入量。这些自我报告需要严格遵守真实性,尤其是对肥胖者来说低报食物摄入量的风险很高,因此最好使用来自观察员报告或护理人员的第三方报告评估而非患者的自我评估,特别是对于PWS患儿。临床也发现并非所有的下丘脑损伤儿童都会发生摄食过量的现象,这说明存在特定的神经核调节食欲,在某些情况下这些神经核可能仍然完整而未受损。对摄食过量的管理主要通过教育并结合饮食和社会心理咨询来实现,已有几种药物开始被尝试用于减少嗜食。

三、管理睡眠障碍。睡眠问题会极大地影响患儿和家庭生活,降低白天的精力,增加白天的嗜睡、食欲和体重。HS一旦发现睡眠问题后应尽早转诊到睡眠专科医疗机构,专业医生在找到睡眠障碍的病因后可采取正确的治疗方法。评估睡眠障碍首先要了解长期睡眠史,其中特别要关注睡眠因素、疾病因素、心理因素、家庭因素、环境因素和身体活动因素,其次是使用一份适合受试者年龄的睡眠调查问卷;另外,活动记录仪可以确认睡眠模式是否受到干扰,如睡眠时间过长、早醒或白天频繁午睡等,在获取以上信息后可以采取个体化的治疗措施来优化患儿睡眠-觉醒节律。排除OSAS可进行多导睡眠描记术和二氧化碳描记术检查,这两项检查将有助于了解睡眠潜伏期和睡眠结构;24小时褪黑素测试可以帮助区分由褪黑素分泌紊乱引起的昼夜节律问题,或褪黑素反应紊乱引起的睡眠问题。根据病因不同睡眠障碍治疗方法可能有很大差异,可以采取的措施包括改善睡眠卫生,指导缓解担忧、焦虑或抑郁以及夜间换气治疗OSAS。

四、减少能量消耗。可以通过积极的日常物理疗法或运动来增加身体锻炼,同时充分治疗潜在原因如

睡眠问题和垂体缺乏。在肥胖动物模型实验中,催产素治疗导致体重减轻的部分原因是增加了能量消耗,但还需要大型临床试验来确定催产素在人类减肥中的安全性、有效性和潜在机制。

五、管理高胰岛素血症。高胰岛素血症管理的基石是饮食和体育锻炼的生活方式干预,此外药物治疗高胰岛素血症可能也十分重要,高胰岛素血症的治疗需遵循个体化原则。由于肠道-下丘脑反馈回路在部分下丘脑肥胖患者中似乎仍然有效,可以考虑用饱腹感和肠道激素GLP1进行治疗。GLP1可促进食物摄入的减少,并与下丘脑(弓状核和背内侧核)、迷走神经和后脑以及海马体和中脑缘奖励通路中的受体结合。

六、替代治疗垂体功能低下。通过积极、合理、足量的激素替代来管理垂体功能低下,对于促肾上腺皮质激素缺乏患者必须用氢化可的松替代治疗,但氢化可的松的过度替代可能会对体重和体成分产生负面影响。就颅咽管瘤和其他肿瘤类型的肿瘤进展和复发风险而言,生长激素替代是安全的,生长激素可以促进生长,而生长激素的替代对肥胖的发生没有影响。

此外,专家强调在家庭环境中辅导照顾者是管理的一个重要方面。为了通过饮食和药物治疗成功地维持一种新的生活方式,患儿和家长应该在家庭环境中由多学科团队和专家团队提供密切和密集的指导和监测,目的是不仅要让患儿而且要让家庭成员和在学校或工作环境中的个人充分了解HS,为患儿提供最佳的环境,使其能够发展和参与社会,但HS从儿童到成人医疗的转变仍长期具有挑战性。巩纯秀最后表示,HS患儿预后的改善必须以预防或减少获得性疾病的下丘脑损伤为目标。降低下丘脑损伤的严重程度将直接改善生活质量,降低并发症发生率和死亡率。对于出现获得性或遗传性HS的患儿,可以通过专业机构对下丘脑损伤的个性化管理和未来的协作干预试验来实现结果的改善。神经外科手术可能会导致下丘脑损伤从而导致HS,使得系统性手术治疗受限或变得不必要。治疗下丘脑肥胖的新药物正在研发中。