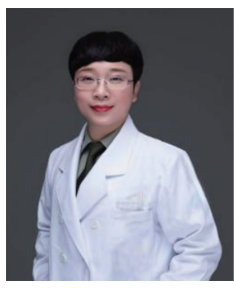


• 指南解读 •

《儿童和青少年垂体腺瘤的诊断与治疗共识指南》要点解读*

梁小雪, 隆 敏[△]

(陆军军医大学第一附属医院内分泌科, 重庆 400037)



隆 敏, 陆军军医大学第一附属医院内分泌科主任, 中美联合培养博士, 博士研究生导师, 博士后合作导师。陆军科技英才, 国家科技重大专项课题负责人, 重庆市杰出青年科学基金获得者, 重庆市中青年医学高端人才内分泌垂体性腺疾病工作室负责人, 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会第三届委员会委员, 重庆市医学会糖尿病学分会副主任委员, 重庆市医师协会内分泌代谢科分会常委, 重庆市医师协会青春期医学分会委员会常委。重庆市医学会内分泌学分会垂体性腺学组组长, 陆军军医大学红医科研名师, 陆军军医大学第一附属医院西南杰青英才, 国家自然科学基金通讯评审专家。担任 *Journal of Advanced Research* 等多个 SCI 杂志审稿人和客座编辑。主持国家科技重大专项(四大慢病)课题、国家自然科学基金面上与青年项目、重庆市杰青等共 21 项科研项目。在 *CNS* 子刊及 *Diabetes* 等杂志发表 SCI 论文 33 篇; 第一或通信作者发表国内统计源论文 40 余篇。重庆市科技进步一等奖 1 项, 国家专利 4 项, 中国 10 大糖尿病研究最具影响力奖 2 项。

[摘 要] 垂体腺瘤在儿童和青少年中较为罕见, 由于缺乏针对这一年龄群体的高质量证据, 其诊断与治疗具有挑战性。除了瘤体本身占位和激素分泌异常特性, 包括外科手术、放射治疗等在内的干预性手段也存在继发后续并发症的风险, 影响该类人群的长期预后, 如生长发育和的生活质量等。2014—2022 年, 国际上一个多学科专家小组通过系统化的文献检索和德尔菲共识法, 于 2024 年制定了首个针对 19 岁以下儿童和青少年的垂体腺瘤诊断与治疗共识指南。该文就该指南包含的与神经影像学、视觉评估、组织病理学、遗传学、垂体手术和放射治疗相关的建议, 以及针对各类型垂体瘤(催乳素瘤、库欣病、巨人症和肢端肥大症、临床无功能腺瘤和促甲状腺激素瘤)的建议要点进行了解读, 以期为该类患者的诊治提供建议。

[关键词] 垂体腺瘤; 儿童; 青少年; 共识指南; 解读

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.04.001 中图法分类号: R736.4

文章编号: 1009-5519(2025)04-0817-05 文献标识码: A

Key points interpretation of the Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas in Childhood and Adolescence*

LIANG Xiaoxue, LONG Min[△]

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] Pituitary adenomas are relatively rare in children and adolescents. Due to the lack of high-quality evidence specific to this age group, their diagnosis and treatment pose challenges. In addition to the space-occupying nature of the tumor itself and the abnormal hormone secretion characteristics, interventional measures such as surgical operations and radiotherapy also carry the risk of secondary complications, which affect the long-term prognosis of this group of people, such as growth and development and quality of life. From 2014 to 2022, an international multidisciplinary expert panel, through systematic literature review and the Delphi consensus method, developed the first consensus guideline for the diagnosis and treatment of pituitary adenomas in children and adolescents under 19 years old in 2024. This article interpreted the recommendations in the guideline related to neuroimaging, visual assessment, histopathology, genetics, pituitary surgery, and radiotherapy, as well as the key points of recommendations for various types of pituitary tumors (prolactinomas,

* 基金项目: 重庆市中青年医学高端人才内分泌垂体性腺疾病工作室资助项目(渝卫人[2023]10 号)。

[△] 通信作者, E-mail: longmin_casper@163.com。

Cushing's disease, acromegaly and gigantism, clinically non-functioning adenomas, and thyrotropinomas), with the aim of providing guidance for the diagnosis and treatment of such patients.

[Key words] Pituitary adenoma; Children; Adolescents; Consensus guideline; Interpretation

垂体腺瘤是起源于垂体前叶激素分泌细胞的肿瘤,通常为良性。在儿童和青少年(以下简称 CYP)中,功能性垂体腺瘤常常会导致激素分泌过多,从而产生一系列典型症状和体征,如青春期延迟、闭经或生长速度过快等。但是这些症状在生长发育过程中可能因个体差异显现得并不明显,加之这个年龄组该类肿瘤患病率不高,容易被忽视,进而导致诊断延误^[1-2]。这些因素使得垂体腺瘤的诊断和治疗在 19 岁以下的 CYP 中具有挑战性。此外,与成年人相比,该年龄组的垂体腺瘤往往更具有侵袭性,由家族遗传因素引发的可能性也更高^[3-4]。

垂体腺瘤患者的生存率虽然较高,但潜在的严重后遗症会降低患者的生活质量,甚至限制其寿命。由于患有垂体腺瘤的 CYP 平均预期还能存活 6~70 年,因此其接受诊疗后的生活质量至关重要,为了维持这类患者正常生长发育、学习、生活及工作,部分甚至需要全生命周期的垂体激素替代治疗。因为缺乏针对这一年龄段的高质量治疗建议证据,CYP 垂体腺瘤的诊疗充满挑战。为了应对这些挑战,英国小儿内分泌与糖尿病学会及儿童癌症与白血病小组委托制定了《儿童和青少年垂体腺瘤的诊断与治疗共识指南》(以下简称指南),这份指南旨在为多个学科的临床医生提供一份基于证据和专业意见的文件,以便他们优化对疑似患有垂体腺瘤的 CYP 的管理,改善其健康状况。这份指南的第一部分在神经影像学、视力评估、组织病理学、遗传学、垂体手术和放射治疗等几个方面对 CYP 垂体腺瘤的诊疗提出了建议,而第二部分则针对每种不同类型的垂体腺瘤提出了建议。

1 CYP 垂体腺瘤诊疗的一般性建议

1.1 CYP 垂体腺瘤的神经影像学检查 指南强调对于出现视野缺损或有垂体激素分泌异常症状和体征的 CYP,建议提供垂体平扫及增强薄层磁共振成像(MRI),且推荐将 3-Tesla MRI 用于手术计划或术中 MRI 以提高切除的完整性。

1.2 CYP 垂体腺瘤的视觉评估 指南建议对患有垂体腺瘤的 CYP 提供视力评估、视野评估及眼底检查。对于确诊患有垂体腺瘤且可能存在严重视力或视野缺损的 CYP,考虑进行基线光学相干断层扫描,且建议在一线治疗后的 3 个月内进行视力随访评估。

1.3 CYP 垂体腺瘤组织病理学的评估 指南推荐对手术切除的垂体腺瘤组织进行组织病理学评估,包括对垂体激素和 Ki-67 进行免疫染色,以便准确地对垂体肿瘤进行分类。

1.4 CYP 垂体腺瘤遗传学的评估 指南建议对所有患有垂体腺瘤的 CYP 提供遗传评估以指导治疗和家庭监测,这点和成人垂体瘤诊治的建议有所区别。

1.5 CYP 垂体腺瘤手术的建议 如果患有垂体腺瘤的 CYP 需要手术,指南建议采用内镜下经蝶窦手术作为首选,因为其在保护垂体功能方面可能具有更好的效果^[5]。对所有接受手术的垂体腺瘤 CYP,在围手术期和术后应提供严格的液体和电解质平衡监测^[6]。

1.6 CYP 垂体腺瘤放射治疗的建议 对于患有垂体腺瘤的 CYP,当肿瘤有症状、持续生长、对药物治疗抵抗且手术无法切除时,应提供放射治疗。对于有放射治疗指征的 CYP,考虑采用外照射分次放射治疗,总剂量为 45.0~50.4 Gy,每天 1.8 Gy 的分次剂量^[7];若有条件,可采用质子束疗法或高度适形光子疗法进行分次放射治疗;在个别情况下,单次分割放射外科治疗可能适用于年龄较大的患者。

2 特定垂体瘤的诊疗建议

2.1 催乳素瘤

2.1.1 临床特征 催乳素瘤是 CYP 中最常见的垂体腺瘤类型,每年约 10 万名儿童新发^[8]。血清中高浓度的催乳素会通过抑制下丘脑 kisspeptin 激素的分泌,进而抑制促性腺激素的分泌^[9]。因此,患有高催乳素血症的 CYP 可能会出现头痛、视野缺损、身材矮小、青春期延迟或停滞、原发性闭经、溢乳、月经紊乱等^[8,10]。男孩可能会出现男性乳房发育^[11]。

2.1.2 生化评估 指南建议对患有高催乳素血症的 CYP,可于日间任意时间采集单次血样检测催乳素水平^[12],或通过多次连续测量血清催乳素水平以排除应激因素和催乳素脉冲式分泌的影响,这一建议和目前国际成人相关指南并不完全一致^[13]。值得一提的是,指南提出高催乳素血症的诊断应依据特定年龄和性别的催乳素参考范围,并排除诸如甲状腺功能减退、肝肾功能损害及使用导致高催乳素血症的药物等混杂因素。当发现血清催乳素水平轻度或偶然升高时,应评估基线大分子催乳素水平,因为除具有生物活性的单体催乳素外,血清中可能存在生物活性较低的“大分子催乳素”,目前常规检测无法区分单体催乳素与大分子催乳素。因此,在初次评估无症状的高催乳素血症时,需排除大分子催乳素干扰。指南还提出,对于患有较大垂体病变且催乳素水平正常或轻度升高的 CYP,应进行血清稀释后催乳素水平的连续测量。

2.1.3 治疗 对于患有催乳素瘤的 CYP,指南建议

采用多巴胺激动剂作为一线治疗药物,其可以降低血清催乳素水平并诱导肿瘤缩小,其中卡麦角林是首选的多巴胺激动剂,其效果更佳且不良反应较少^[14]。对标准剂量卡麦角林耐药的 CYP 可施行剂量递增方案,每周剂量可增加至 3.5 mg,在特殊情况下可增加至每周 7.0 mg。而对于无法耐受或对高剂量卡麦角林耐药的催乳素瘤的 CYP,应提供手术治疗。此外,对于在使用卡麦角林期间出现视力恶化的催乳素瘤 CYP,应进行手术治疗。对于不适合手术的患者可进行放射治疗。对药物治疗、手术和放射治疗均耐药的侵袭性垂体肿瘤 CYP,可考虑替莫唑胺治疗。

鉴于多巴胺激动剂的不良反应,建议在开始多巴胺激动剂治疗时应进行超声心动图检查;对于每周接受超过 2.0 mg 卡麦角林治疗的患者,应每年进行 1 次超声心动图监测;对于每周接受 ≤ 2.0 mg 卡麦角林治疗的患者,每 5 年进行 1 次超声心动图监测。

2.1.4 随访与监测 如果药物治疗后血清催乳素水平已恢复正常至少 2 年,且 MRI 未见残留催乳素瘤,可考虑逐渐减少卡麦角林剂量以维持正常催乳素水平,并最终停止治疗,同时继续监测血清催乳素水平至少 2 年^[13]。

2.2 库欣病

2.2.1 临床特征 库欣病由分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)的垂体腺瘤引起,是 ACTH 依赖性库欣综合征最常见的形式,但在 CYP 中较为罕见,其发病率为每年每百万人口中有 0.5 例新发病例^[15]。患有库欣病的 CYP 可能出现生长发育迟缓,伴有身材矮小和体重增加。指南建议,只有体重增加原因不明且伴有生长速率下降或身高百分位数随时间下降的 CYP 才需要进行检查。

2.2.2 生化评估 指南建议对于 CYP 中疑似库欣综合征的情况,若满足以下 2 种情况之一,即可有效排除该病症:(1)2 次 24 h 尿游离皮质醇(UFC)测量结果均正常,且低剂量地塞米松抑制试验(LDDST)结果也正常,具体 LDDST 的方案为每 6 小时服用 0.5 mg 地塞米松,持续 48 h;若患者体重小于 40 kg,则按 30 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的剂量服用,持续 48 h。(2)午夜睡眠时血清皮质醇浓度低于 50 nmol/L。对于已确诊为库欣综合征的 CYP,上午 9:00 ACTH 水平正常或升高可支持这一诊断。在已确诊库欣综合征的患者中,促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)试验期间,若皮质醇水平相较于基线升高超过 20%,则支持垂体源性 ACTH 分泌过多的诊断。

2.2.3 诊断(神经影像学检查和双侧岩下窦取血)

在诊断方面,指南指出,对于已确诊为 ACTH 依赖性库欣综合征且垂体 MRI 未发现腺瘤的 CYP,应进行双侧岩下窦取血检查以确认 ACTH 分泌过多的中枢

来源。在双侧岩下窦取血检查期间,若在 CRH 或去氨加压素刺激前,中枢与外周 ACTH 比值 $\geq 2:1$,且在 CRH 或去氨加压素刺激后,该比值 $\geq 3:1$,则可确认 ACTH 分泌过多源于垂体。如果在 CRH 或去氨加压素刺激后,双侧岩下窦之间的 ACTH 比值 ≥ 1.4 ,则可为肿瘤定位提供信息。

2.2.4 治疗 指南建议对于患有库欣病的 CYP,选择性腺瘤切除术作为一线首选治疗方案^[16]。对于疾病持续存在或复发的 CYP,考虑进行再次手术。对于复发且无法通过根治性手术治愈的库欣病 CYP,建议施行放射治疗^[17]。对于患有库欣病且正等待手术切除或放射治疗起效的 CYP,可给予口服药物治疗以减轻皮质醇负荷,如甲吡酮或酮康唑,但因其不良反应,它们在 CYP 库欣病的长期治疗中作用有限。此外,指南还强调仅在重症监护环境下为患有库欣病的 CYP 提供静脉输注依托咪酯治疗,用于紧急控制严重的皮质醇过多情况。而对于患有严重难治性库欣病的 CYP,在危及生命的紧急情况下才考虑进行双侧肾上腺切除术^[18]。

2.2.5 随访与监测 指南指出,对于所有尚未完成线性生长且库欣病已缓解的 CYP,在明确治疗后应尽快进行生长激素缺乏症的动态测试,并密切监测青春期发育进程,以识别生长激素缺乏和低促性腺功能减退症。对于已证实生长激素缺乏或未出现追赶生长的库欣病缓解期 CYP,应及时启动生长激素替代治疗。遗憾的是,由于缺乏相应证据,该指南未对该类患者生长激素和性腺轴替代/启动治疗的时机和方案进行推荐。此外,指南还指出,对于有骨质疏松高风险的 CYP 患者,考虑在向成年过渡前进行骨密度评估。为评估库欣病复发的可能性,指南建议对于所有已从库欣病中缓解的 CYP,在至少 2 年的时间里每 6 个月进行 1 次临床检查、24 h UFC 检测、电解质检测及清晨血清皮质醇检测,并终身进行每年 1 次的临床评估。对于怀疑库欣病复发的 CYP,应启用与初次诊断时相同的检查流程。另外,对于已从库欣病中缓解的 CYP 还应考虑对其精神和神经认知方面的共病情况进行长期监测。

2.3 生长激素过量与巨人症/肢端肥大症

2.3.1 临床特征 巨人症是由分泌生长激素的垂体腺瘤在骨骺融合前分泌大量生长激素引起的,若在骨骺闭合后仍过量分泌生长激素则会造成肢端肥大症^[19]。指南指出,对于身高过高(超过 2 个标准差)或身高增长速度持续加快且具有肢端肥大症特征的 CYP,无论其是否伴有青春期延迟或停滞,或有无垂体腺瘤家族史,都应进行生长激素过量的检测。

2.3.2 生化评估 指南推荐,与年龄、性别和 Tanner 分期相匹配的正常范围相比,血清胰岛素样生长因

子-1(IGF-1)水平升高,可支持生长激素过量的诊断。对于进行葡萄糖负荷试验后血清生长激素水平未能抑制到 $1\text{ }\mu\text{g/L}$ 以下的 CYP,可考虑生长激素过量的诊断^[20]。这部分患者建议行垂体动态评估以检测其他垂体前叶激素可能存在的功能减退或亢进。此外,指南建议对所有患有 Carney 综合征、McCune-Albright 综合征及多发性内分泌肿瘤 1 型(MEN1)或 MEN1 样疾病的 CYP,应进行垂体激素过量的生化筛查。

2.3.3 治疗 对于大多数患有生长激素分泌型腺瘤的 CYP,应选择垂体手术以减轻生长激素负荷^[21-22]。建议术前使用生长抑素类似物和(或)生长激素受体拮抗剂进行药物治疗以快速控制症状和体征,并支持围手术期气道管理。对于生长激素过量且术后有残留病灶的 CYP,建议给予单一药物治疗或联合药物治疗,并通过体格发育测量及生长激素和 IGF-1 的血清水平来评估药物治疗的疗效。指南还建议,对于患有生长激素分泌型腺瘤、肿瘤生长未得到控制且手术和药物治疗效果不完全的 CYP,应给予垂体放射治疗,但颅底纤维发育不良患者除外。对于接受放射治疗的生长激素分泌型腺瘤 CYP,应间歇性减少药物剂量或停药以评估疗效。

2.3.4 随访与监测 指南指出,没有证据表明生长激素过量的 CYP 在儿童时期需要常规进行结肠息肉筛查,对于患有巨人症或肢端肥大症的 CYP,在生长激素和 IGF-1 水平降至安全范围前,应避免对颌骨、脊柱和关节畸形进行矫正手术^[23]。

2.4 促甲状腺激素瘤 分泌促甲状腺激素的腺瘤在儿童中极为罕见,相关文献也仅限于病例报告。这类患者表现为甲状腺激素水平升高,且促甲状腺激素未被抑制。

2.4.1 诊断与治疗 对于甲状腺素血症且促甲状腺激素未被抑制的 CYP,尤其是存在临床甲状腺毒症及神经或视力恶化的情况,应评估是否为促甲状腺激素瘤。对于已确诊为促甲状腺激素瘤的 CYP,建议在术前使用生长抑素类似物进行治疗,以促使甲状腺功能恢复正常^[24]。指南指出,此类患者经蝶窦手术作为首选治疗方案。

2.4.2 随访与监测 患有促甲状腺激素瘤的 CYP,指南建议定期进行甲状腺功能检查和 MRI 检查。对于术后有肿瘤残留、对药物治疗耐药或复发性促甲状腺激素瘤的 CYP,若无法再次手术,可考虑垂体放射治疗^[25]。

2.5 无功能垂体腺瘤

2.5.1 诊断与检查 指南指出,当垂体激素分泌未见明显异常,且血清甲胎蛋白(AFP)和 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平未见升高,以及排除其他鞍上

和颅内病变后可诊断为无功能垂体腺瘤。对所有疑似无功能垂体腺瘤的 CYP,建议进行垂体激素的基线和动态评估。

2.5.2 治疗 仅当患有无功能垂体腺瘤的 CYP 出现症状(如垂体功能减退)、视觉通路受到威胁,或者 MRI 显示肿瘤进展时,方需提供治疗。建议经蝶窦手术作为首选治疗方案,复发性或有症状的患者,可考虑二次手术或放射治疗^[26]。

2.5.3 随访与监测 手术后患者建议在术后至少 3、6 个月及术后 1、2、3、5 年进行 MRI 监测。对于患有偶然发现的无功能垂体腺瘤的 CYP,建议在 12 个月时对微小偶发瘤进行 MRI 监测;如果情况稳定,随后 3 年内每隔 1~2 年进行 1 次,之后逐渐降低监测频率;对于体积较大的偶发瘤,在 6 个月时进行 MRI 监测,如果情况稳定,随后 3 年内每年进行 1 次,之后逐渐减少监测频率。

2.6 CYP 中的促性腺激素瘤 在 CYP 中有功能的促性腺激素腺瘤极为罕见,这类腺瘤可导致同性性早熟或卵巢过度刺激综合征^[27-28]。分泌 β -HCG 的生殖细胞肿瘤可能会造成鉴别诊断上的难题,因为其症状可能与有功能的促性腺激素瘤的症状相重叠。

3 结 语

CYP 对比于成年人在获得适合其年龄段且高度专业化的垂体腺瘤诊疗方面处于劣势。CYP 垂体腺瘤的发病率、病因、症状体征、侵袭性及预后与成年人不尽相同,其诊疗更具有挑战性。本指南是首个系统梳理 CYP 垂体腺瘤诊疗难点的共识指南,其目的在于为患有垂体腺瘤的 CYP 实现平等且优化的医疗服务建议,为临床提供从诊断到长期管理的全面框架。由于是第 1 版有关 CYP 垂体腺瘤的共识指南,还存在很多不完善的方面,未来需加强多中心协作与数据共享,推动 CYP 垂体疾病研究的深化与个体化治疗的实现,这对于提高该类 CYP 长期生活质量至关重要。

参考文献

- [1] KELLY A P, GREENFIELD J P, DOBRI G A, et al. Pediatric pituitary adenomas are more aggressive, more likely to be hormone producing and are more difficult to cure than adult pituitary adenomas: case series and systematic literature review[J]. Childs Nerv Syst, 2022, 38(4): 729-738.
- [2] JAYANT S S, PAL R, RAI A, et al. Paediatric pituitary adenomas: clinical presentation, biochemical profile and long-term prognosis[J]. Neurol India, 2022, 70(1): 304-311.
- [3] BECKERS A, PETROSSIANS P, HANSON J, et al. The causes and consequences of pituitary gigantism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(12): 705-720.

- [4] BARRY S, KORBONITS M. Update on the genetics of pituitary tumors[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020, 49(3): 433-452.
- [5] DHANDAPANI S, NARAYANAN R, JAYANT S S, et al. Endonasal endoscopic versus microscopic transsphenoidal surgery in pituitary tumors among the young: a comparative study & meta-analysis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 200: 106411.
- [6] LAMAS C, DEL POZO C, VILLABONA C, et al. Clinical guidelines for management of diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after pituitary surgery[J]. *Endocrinol Nutr*, 2014, 61(4): e15-e24.
- [7] STORR H L, PLOWMAN P N, CARROLL P V, et al. Clinical and endocrine responses to pituitary radiotherapy in pediatric Cushing's disease: an effective second-line treatment[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(1): 34-37.
- [8] HOFFMANN A, ADELMANN S, LOHLE K, et al. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis[J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(1): 125-132.
- [9] SONIGO C, BOUILLY J, CARRÉ N, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(10): 3791-3795.
- [10] ARYA V B, AYLWIN S, HULSE T, et al. Prolactinoma in childhood and adolescence-tumour size at presentation predicts management strategy: single centre series and a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 94(3): 413-423.
- [11] EREN E, TÖREL ERGÜR A, İŞGÜVEN Ş P, et al. Clinical and laboratory characteristics of hyperprolactinemia in children and adolescents: National survey[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2019, 11(2): 149-156.
- [12] VILAR L, FREITAS M C, NAVES L A, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients[J]. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31(5): 436-444.
- [13] PETERSENN S, FLESERIU M, CASANUEVA F F, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(12): 722-740.
- [14] ALIKASIFOGLU A, CELIK N B, OZON Z A, et al. Management of prolactinomas in children and adolescents: which factors define the response to treatment[J]. *Pituitary*, 2022, 25(1): 167-179.
- [15] NEWELL-PRICE J, BERTAGNA X, GROSSMAN A B, et al. Cushing's syndrome[J]. *Lancet*, 2006, 367(9522): 1605-1617.
- [16] BILLER B M, GROSSMAN A B, STEWART P M, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2454-2462.
- [17] ACHARYA S V, GOPAL R A, GOERGE J, et al. Radiotherapy in paediatric Cushing's disease: efficacy and long term follow up of pituitary function[J]. *Pituitary*, 2010, 13(4): 293-297.
- [18] MCARTHUR R G, HAYLES A B, SALASSA R M. Childhood cushing disease: results of bilateral adrenalectomy[J]. *J Pediatr*, 1979, 95(2): 214-219.
- [19] KATZNELSON L, LAWS E R J, MELMED S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): 3933-3951.
- [20] FRED A P U, REYES C M, NURUZZAMAN A T, et al. Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly[J]. *Pituitary*, 2003, 6(4): 175-180.
- [21] ABE T, TARA L A, LÜDECKE D K. Growth hormone-secreting pituitary adenomas in childhood and adolescence: features and results of transnasal surgery[J]. *Neurosurgery*, 1999, 45(1): 1-10.
- [22] DYER E H, CIVIT T, VISOT A, et al. Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas in children[J]. *Neurosurgery*, 1994, 34(2): 207-212.
- [23] HAMPTON R E. Acromegaly and resulting myofascial pain and temporomandibular joint dysfunction: review of the literature and report of case[J]. *J Am Dent Assoc*, 1987, 114(5): 625-631.
- [24] RABBIOSI S, PERONI E, TRONCONI G M, et al. Asymptomatic thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma in a 13-year-old girl: successful first-line treatment with somatostatin analogs[J]. *Thyroid*, 2012, 22(10): 1076-1079.
- [25] MAZERKINA N, TRUNIN Y, GORELYSHEV S, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenoma in an 11-year-old boy with type 1 autoimmune polyglandular syndrome[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(2): 237-240.
- [26] MEHRZIN M. Pituitary tumors in children: clinical analysis of 21 cases[J]. *Childs Nerv Syst*, 2007, 23(4): 391-398.
- [27] GRYNGARTEN M G, BRASLAVSKY D, BALLERINI M G, et al. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome caused by a follicle-stimulating hormone-secreting pituitary macroadenoma in an early pubertal girl[J]. *Horm Res Paediatr*, 2010, 73(4): 293-298.
- [28] NTALI G, CAPATINA C, GROSSMAN A, et al. Clinical review: functioning gonadotroph adenomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12): 4423-4433.