



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.020

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.020

· 病例报告 ·

垂体促甲状腺激素分泌瘤一例

祖瓦丽亚古丽·艾合买提 张洁

[关键词] 促甲状腺激素分泌瘤; 甲状腺功能亢进症; 垂体腺瘤

[中图分类号] R584.4

[文献标识码] B

患者,男,39岁,2019年6月4日因“怕热、多汗、心慌2年”入院。患者自诉2017年起出现怕热、多汗、心慌、大便次数增多等症状,未行诊治。2018年11月23日因上述症状加重于外院就诊,检查甲状腺功能结果提示异常(表1);甲状腺超声结果:甲状腺右叶囊实性结节,考虑囊腺瘤可能,甲状腺右叶囊性灶伴囊内钙乳症。外院诊断考虑“甲状腺腺瘤伴甲状腺功能亢进症”,建议患者予甲疏咪唑片30mg/日口服治疗,患者遵医嘱治疗后症状未见明显改善,治疗期间出现头痛,以左侧颞部为主,呈胀痛,与劳累及情绪激动无关,服用止痛药可缓解,多次复查甲状腺功能结果提示异常(表1),后多次发作遂于我院就诊。体格检查:T 36.3℃,P 90次/分,R 21次/分,Bp 141/88 mmHg,身高163 cm,体重63 kg,腹围83 cm,BMI 23.71 kg/m²。无突眼、眼征阴性,无甲状腺肿大及压痛,未扪及结节,无血管杂音,心肺腹无异常,双手平举细颤试验阳性,无胫前黏液性水肿。既往体健,2018年于外院确诊为肺结核,服用半年药物(具体药物及剂量不详),复查治愈后停抗结核药物。无甲状腺疾病家族史。入院后实验室检查结果:甲疏咪唑片停用第1天甲状腺功能:血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃) 7.90 pmol/L(3.08~6.77 pmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),血清游离甲状腺素(FT₄) 26.30 pmol/L(12.09~22.10 pmol/L),血清促甲状腺激素(TSH) 11.97 μIU/ml(0.27~4.20 μIU/ml),甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab) 8.13 IU/ml(<35 IU/ml),抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb) <10 IU/ml(<116 IU/ml);甲疏咪唑片停用

第5天甲状腺功能:FT₃ 7.90 pmol/L,FT₄ 4.98 pmol/L,血清TSH 6.14 μIU/ml,甲状腺球蛋白(TG) 198.0 ng/ml(1.4~7.8 ng/ml),甲状腺结合球蛋白(TBG)、血生长激素(GH)、泌乳素(PRL)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)均正常。血、尿、大便常规、肝肾功能及电解质未见异常。因患者口腔内有8颗金属义齿,无法行MRI,行鞍区CT结果示:鞍区占位,病变大小约为2.4×1.6 cm,包绕左侧海绵窦。视野检查及摄碘率均未见异常。甲状腺超声结果示:甲状腺右叶实性结节、囊实性结节,甲状腺影像报告和数据系统(TI-RADS) 3级。彩色血流多普勒显像(CDFI)结果示:未见血流信号,余实质内部回声均匀,血流信号不丰富。奥曲肽抑制试验结果示:24 h抑制率16%,见表2。垂体MRI平扫加增强结果示:鞍区异常信号影,病变大小约为2.6×1.6 cm,包绕左侧海绵窦,增强扫描不均匀明显强化,其内囊性部分无明显强化,考虑垂体大腺瘤,呈侵袭性生长。初步诊断为垂体TSH瘤,会诊后转神经外科于全麻下行神经内镜下经蝶骨垂体病损切除术+视神经减压术+脑脊液鼻漏修补术+鼻中隔成形术治疗,术后复查甲状腺功能结果示:FT₃ 11.72 pmol/L,FT₄ 67.60 pmol/L,血清TSH 0.92 μIU/ml。术后病理结果:(垂体)形态符合垂体腺瘤;免疫组化结果示:ACTH(-)、B-LH(-)、Cam5.2(+)、ER(-)、FSH(-)、Ki-67(+)1%、PIT-1(+)、Prolactin(-)、SF-1(+)、T-PIT(-)、TSH(+)、局灶a-HCG(+)、hGH(-)、CgA(+)、CD56(+)、Syn(+)。明确诊断为“垂体TSH分泌瘤”。

表1 患者入院前历次复查甲状腺功能结果比较

日期	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH (μIU/ml)	TPO-Ab (IU/ml)	TGAb (IU/ml)	TRAb (IU/L)	甲疏咪唑片治疗用量
2018年11月23日	14.77	50.29	4.96	16.86	10	0.30	30 mg/d
2019年1月2日	4.29	23.17	6.86	-	-	-	30 mg/d
2019年2月14日	11.74	30.16	8.11	-	-	-	30 mg/d
2019年3月4日	4.06	15.42	16.04	-	-	-	30 mg/d
2019年4月18日	4.75	11.65	38.18	-	-	-	20 mg/d
2019年5月27日	8.26	26.78	17.43	17.62	10	0.3	15 mg/d

注:正常参考值范围:FT₃:3.10~6.80 pmol/L;FT₄:12.00~22.00 pmol/L;TSH:0.27~4.20 μIU/ml;TPO-Ab:0~34.00 IU/ml;TGAb:0~115 IU/ml;促甲状腺激素受体抗体(TRAb):0.30~1.58 IU/L

基金项目:新疆维吾尔自治区科技厅平台建设资助项目(PT1601)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科

通讯作者:张洁,E-mail:tangzhangjienfm@163.com

表 2 奥曲肽抑制试验血清 TSH 水平

时间	TSH(μ IU/ml)
0 h	4.56
2 h	4.09
4 h	4.43
6 h	4.35
8 h	4.45
24 h	3.90

(TSH-oma)”。2019 年 9 月 12 日,患者术后随访复查结果示 FT₃ 11.32 pmol/L, FT₄ 37.18 pmol/L,血清 TSH 水平正常。

讨 论

TSH-oma 是一种罕见的垂体腺瘤,约占垂体瘤的 0.5% ~ 2.0%^[1],可在任何年龄发病,且发病无明显性别差异^[2-4]。值得注意的是,约 75% ~ 80% 的 TSH-oma 为单纯性腺瘤,20% ~ 25% 的 TSH-oma 为混合性腺瘤,混合性腺瘤特征为合并分泌其他垂体前叶激素,最常见为 GH 或 PRL^[5],但 TSH-oma 发病机制至今未知^[6]。

TSH-oma 临床表现包括甲状腺功能亢进和肿块效应^[1]。范晓静等^[4]的一项基于 1981 ~ 2017 年国内中文数据库的 Meta 分析结果显示,TSH-oma 最常见临床表现为甲状腺毒症,其次为颅内占位引起的压迫症状如头痛、视野缺损、视力下降或视物模糊,少数患者可伴有特殊临床表现如肢端肥大表现、溢乳、心房纤颤、周期性麻痹。既往研究发现,与单激素肿瘤患者相比,多激素肿瘤患者更易出现甲状腺功能亢进症状^[7]。因此早期 TSH-oma 症状与原发性甲状腺功能亢进症类似,易误诊为后者并予抗甲状腺功能亢进治疗,导致垂体肿瘤增大而侵犯周围正常组织,出现肿瘤压迫症;部分患者甚至会接受甲状腺切除术及放射碘治疗。本例患者主要表现为甲状腺毒症,因外院忽视实验室检查结果中 FT₃、FT₄ 水平增高且 TSH 水平未被抑制等,同时未完善影像学检查,故误诊为“甲状腺腺瘤伴甲状腺功能亢进症”,予甲疏咪唑片口服治疗 7 个月,而患者治疗期间症状不但无明显改善反因多次发作就诊。可见临床早期发现 TSH-oma,不仅可帮助临床医生制订正确治疗方案、早期解决问题,更可有效预防肿瘤增大出现的压迫症及手术难度的增加。

诊断 TSH-oma 需结合临床表现、实验室检查[三碘甲状腺原氨酸(T₃)抑制试验、奥曲肽抑制试验、TSH 释放激素(TRH)兴奋试验]结果、垂体 MRI、病理学及免疫组化结果等。TSH-oma 的内分泌激素检查特征为高水平的 FT₃ 和 FT₄ 合并正常或偏高的 TSH 水平^[8]。需与其他情况相鉴别,如甲状腺激素或 TSH 检测方法的干扰、甲状腺激素抵抗综合征(RTH)等。为进一步诊断 TSH-oma 需行 T₃ 抑制试验和 TRH 兴奋试验。其中 T₃ 抑制试验在既往有甲状腺切除史患者或鉴别垂体 TSH 腺瘤和 RTH 中有较高敏感性,试验中 TSH-oma 患者 TSH 水平不受抑制, RTH 患者则有部分抑制,但此试验对老年或存在心血管疾病的患者忌用^[2,9]。再者,可用长效生长抑素受体类似物(SSA)作为区分 TSH-oma 和 RTH 的手段,因患有 TSH-oma 的患者可能显示出游离 T₃、T₄ 和 TSH 水平的显著降低, RTH 患者则不会出现类似情况^[10]。与 RTH 患者另一个重要鉴别点在于 RTH 作为显性遗传疾病,甲状腺激素受体 β 基因(TR β)突变,若在一级

亲属中发现类似疾病,则高度提示 RTH^[5]。明确诊断 TSH-oma 的一个依据是其病理学结果为垂体腺瘤,免疫组化多数 TSH 阳性,少数 TSH 阴性。本例患者实验室检查结果中 FT₃、FT₄、TSH 水平均高于正常,家族史无异常,垂体 CT 和 MRI 结果均提示鞍区异常信号影,考虑垂体大腺瘤,术后病理诊断符合垂体腺瘤,免疫组化 TSH(+)。综合考虑该患者诊断应为 TSH-oma。

TSH-oma 的治疗首选经鼻蝶窦入路手术,2013 年欧洲甲状腺协会指南指出手术切除是垂体 TSH 腺瘤的一线治疗方式。如有手术禁忌或患者拒绝接受手术治疗,可考虑进行垂体分区立体定向放射治疗或放射外科治疗,再者行药物治疗包括首选生长抑素类似物,如奥曲肽、兰瑞肽以对 SSTR2 的高亲和力力和 SSTR5 的相对低亲和力结合,诱导 TSH 和糖蛋白激素 α 亚单位(α -GSU)分泌减少,恢复甲状腺功能至正常水平^[5,11-12];其次选多巴胺受体激动剂如溴隐亭、卡麦角林等。手术或放射治疗后的治愈标准尚无统一论,要综合考虑治疗后甲状腺功能亢进症状、神经系统表现、神经影像学改变及甲状腺激素、TSH 水平等因素。本例患者治疗首选经蝶骨垂体病损切除术,术后 10 天甲状腺功能检查结果提示患者 FT₃、FT₄、TSH 水平较前明显下降,病情好转出院。

综上所述,TSH-oma 为罕见的垂体腺瘤,甲状腺毒症为首发症状的患者,应仔细观察实验室检查结果,发现 TSH 未被抑制时积极完善相关影像学检查,必要时完善抑制试验并与兴奋试验鉴别,综合分析,从而减少误诊和漏诊。

参 考 文 献

- [1] Astaf'eva LI, Kadashev BA, Shishkina LV, et al. Clinical and morphological characteristics, diagnostic criteria, and outcomes of surgical treatment of TSH-secreting pituitary adenomas[J]. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko, 2016, 80(6): 24-35.
- [2] Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, et al. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(5): 597-606.
- [3] Nazato DM, Abucham J. Diagnosis and treatment of TSH-secreting adenomas: review of a longtime experience in a reference center[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(4): 447-454.
- [4] 范晓静, 臧丽, 杜锦, 等. 对国内 153 例垂体促甲状腺素腺瘤临床报道的文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(8): 660-666.
- [5] Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors[J]. Eur Thyroid J, 2013, 22(2): 76-82.
- [6] Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, et al. Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(2): 566-575.
- [7] Capraru OM, Gaillard C, Vasiljevic A, et al. Diagnosis, pathology, and management of TSH-secreting pituitary tumors. A single-center retrospective study of 20 patients from 1981 to 2014[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2019, 80(4): 216-224.
- [8] Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management[J]. Pituitary, 2019, 22(1): 79-88.
- [9] Tjrmstrand A, Nyström HF, et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(4): R183-R197.
- [10] Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, et al. Different response to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism[J]. Clin Endocrinol, 2005, 62(2): 176-181.
- [11] Gatto F, Barbieri F, Castelletti L, et al. In vivo and in vitro response to octreotide LAR in a TSH-secreting adenoma: characterization of somatostatin receptor expression and role of subtype 5[J]. Pituitary, 2011, 14(2): 141-147.
- [12] Colao A. Treatment of pituitary tumours in 2014: Advances in therapy of adenomas secreting GH, ACTH and TSH[J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(2): 73-74.

(收稿日期:2020-08-30)

(本文编辑:高婷)