



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.019

· 病例报告 ·

垂体促甲状腺激素混合瘤合并甲状腺自身抗体阳性一例

黄怡静 温小明 梁欣欣 徐玲玲

[关键词] 垂体促甲状腺激素瘤; 垂体混合瘤; 甲状腺自身抗体; 自身免疫性甲状腺疾病; Graves 病

[中图分类号] R584.1;R581.1

[文献标识码] B

患者,男,36岁,因“发现垂体占位1个月”于2021年8月21日入院。患者曾于3年前体检时发现甲状腺功能(简称甲功)异常,2年前无明显诱因出现心悸、多汗、怕热及脾气改变(易怒),当时未予重视及诊治。1个月前因骨质疏松至外院复查,发现甲功异常[血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)12.36 pmol/L(3.09~7.42 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)31.45 pmol/L(7.64~16.03 pmol/L),总三碘甲状腺原氨酸(TT₃)3.75 nmol/L(1.01~2.48 nmol/L),总甲状腺素(TT₄)217.04 nmol/L(69.97~152.52 nmol/L),促甲状腺激素(TSH)1.411 μIU/ml(0.38~5.33 μIU/ml)],甲状腺自身抗体[抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)]均为阳性,进一步行垂体磁共振(MRI)增强结果提示垂体右份大腺瘤。口服甲疏咪唑2天后停药,为进一步诊治遂于我院就诊。患者近期体重无明显下降。1年前因外伤骨折发现严重骨质疏松,服用补钙及补充活性维生素D类药物,无其他特殊病史,患者父母甲功检查及甲状腺抗体检查均未见异常。入院体格检查无明显异常。实验室检查:血常规、尿便常规、肝肾功能、血脂均未见明显异常。24 h尿游离皮质醇1 089.18 nmol/24 h(53.20~876.30 nmol/24 h),血8AM皮质醇172.69 nmol/L(7AM~9AM 117.75~686.85 nmol/L)、8AM促肾上腺皮质激素(ACTH)12.43 pg/ml(7AM~9AM 7.20~63.40 pg/ml);甲状腺功能:FT₃ 7.89 pg/ml(2.00~4.40 pg/ml)、FT₄ 3.02 ng/ml(0.93~1.70 ng/ml)、TT₃ 2.2 ng/ml(0.8~2.0 ng/ml)、TT₄ 14.81 μg/dl(5.10~14.10 μg/dl)、TSH 1.60 mIU/L(0.27~4.20 mIU/L)、TPOAb 170.20 IU/ml(<34.00 IU/ml)、TRAb 2.60 IU/L(<1.75 IU/L)、TGAb 437.10 IU/ml(<1150.00 IU/ml)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)768.0 ng/ml(109.0~284.0 ng/ml),生长激素(GH)及性激素结合球蛋白(SHBG)水平在正常范围,性激素五项[卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)、泌乳素(PRL)、睾酮(Testo)]均未见异常,总I型胶原氨基端延长肽(PINP)88.00 ng/ml(9.06~76.24 ng/ml),同时段血钙(Ca)、血磷(P)、甲状旁腺素(PTH)、降钙素(CT)均未见明显异常。胸部正侧位片未

见明显异常。甲状腺超声结果:甲状腺实质回声不均匀;甲状腺右侧叶实性结节,甲状腺影像报告和数据系统的分级标准(TI-RADS)分级:Ⅲ类;甲状腺周围未见明显肿大淋巴结。甲状腺放射性核素平面显像(ECT)结果:甲状腺轻度增大,形态及位置正常,甲状腺双叶显像剂分布欠均匀;甲状腺内未见明显局限性显像剂分布浓聚、稀疏或缺损影,甲状腺右叶下极凉结节。垂体MRI增强结果:考虑垂体大腺瘤(图1)。眼科视野检查未见异常。为进一步明确诊断及治疗,患者遂至广东省人民医院就诊,住院期间奥曲肽抑制试验结果:24 h TSH较0 h的抑制率为73%,24 h TSH较2 h的抑制率为62%。甲状腺素受体β基因突变检测未见异常。初步诊断为垂体TSH瘤,于2021年9月22日在该院行经蝶入路内镜下垂体部分切除术,术前继续予奥曲肽每次0.1 mg、每12 h 1次治疗。术后垂体MRI增强结果:垂体术后改变;考虑蝶窦血性积液。术后病理组织切片结果提示垂体腺瘤;免疫组化结果:ACTH(-)、FSH(-)、TSH(部分+)、hGH(弥漫+)、LH(-)、Prolactin(弱+)、Ki67(<1%+)、CK(点状+)。明确诊断为垂体TSH混合瘤。患者术后1个月复查TSH 0.85 mIU/L、FT₃ 5.39 pg/ml、FT₄ 2.4 ng/ml,甲状腺抗体仍为阳性,IGF-1 350 ng/ml、P1NP 86.30 ng/ml;SHBG水平较前下降,性激素、皮质醇、ACTH水平均未见异常。术后2个月复查TSH 0.96 mIU/L、FT₃ 5.76 pg/ml、FT₄ 2.19 ng/ml。术后3个月复查垂体MRI增强结果:垂体瘤术后改变,未见明显肿块影(图2)。术后8个月复查TRAb、SHBG水平均明显升高,FT₃ 25.26 pg/ml、FT₄ >7.77 ng/ml、TSH 0.145 mIU/L;甲状腺ECT结果:甲状腺中度增大,摄碘增高(图3),提示甲功亢进,考虑合并Graves病;垂体MRI增强检查提示垂体瘤术后改变,未见明显肿块影。予抗甲状腺药物甲疏咪唑每次10 mg、每日2次口服治疗。治疗1个月后(2022年7月1日)复查甲功提示FT₃ 7.34 pg/ml、FT₄ 2.73 ng/ml,甲状腺自身抗体水平仍升高。术后11个月复查垂体MRI增强结果同前。

讨论

垂体TSH瘤表现为FT₃、FT₄水平升高而TSH不被抑制,其在垂体瘤中占比在0.5%~2.0%,发病率约1/100万人,70%的垂体TSH瘤仅分泌TSH,其余30%为混合瘤,可同时分泌TSH及其他垂体前叶激素,GH和(或)PRL最常同时分泌^[1]。垂体TSH瘤需与甲状腺激素抵抗(RTH)相鉴别,本例患者垂体

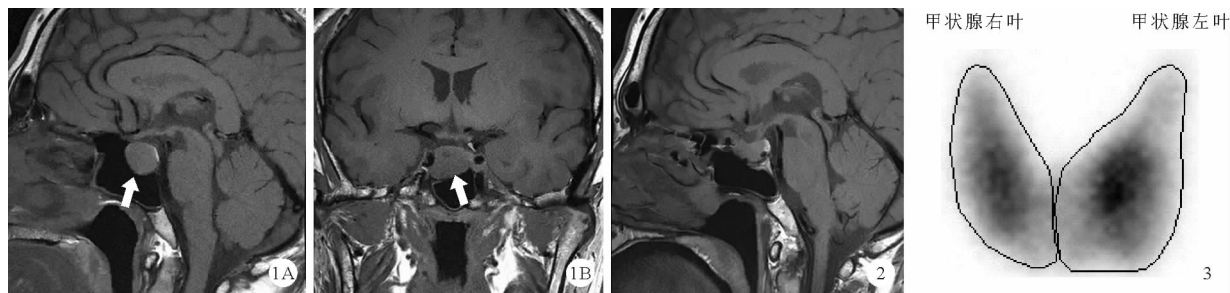


图1 2021年8月23日我院垂体MRI增强检查结果:垂体窝内病灶,如箭头所示;A:矢状位,B:冠状位(T1加权像) 图2 2021年12月30日(术后3个月)我院复查垂体MRI增强结果 图3 2022年5月30日(术后8个月)我院复查甲状腺ECT结果

影像学检查可见占位性病变,且无甲状腺疾病家族史(父母甲功及抗体水平均正常),未见甲状腺素受体 β 基因突变,因此不支持RTH。本例患者奥曲肽抑制试验结果显示TSH被抑制,提示TSH腺瘤可能,目前奥曲肽抑制试验方法及结果判定尚未统一标准^[2]。据文献报道,24h TSH较2h的抑制率最佳诊断截点为44.46%^[3]。本例患者在广东省人民医院行奥曲肽抑制试验24h TSH较2h的抑制率为62%,支持TSH瘤的诊断,且应用生长抑素类似物可改善TSH瘤分泌,可在术前应用^[4]。

本例患者诊断垂体TSH瘤合并TRAb阳性,术后检查甲状腺抗体仍为阳性,考虑合并Graves病。垂体TSH瘤合并Graves病极为罕见,检索文献发现迄今仅有8例经病理诊断明确TSH瘤合并Graves病的病例报道^[5-12]。Arai等^[11]报道,TSH瘤合并Graves病患者采用外科手术切除垂体TSH瘤后,未应用抗甲状腺药物治疗,患者TSH、FT₃、FT₄水平逐渐正常,且TRAb水平逐渐下降,可能因为异常过度分泌的TSH可产生导致Graves病的特异性抗体^[12],手术使TSH分泌正常可改善其联合Graves病所致的甲状腺毒症血症。然而,四川大学华西医院曾报道TSH瘤合并Graves病男性患者,因存在Graves病的临床表现及体征、甲状腺激素升高、TSH水平降低及TRAb阳性,予抗甲状腺药物治疗后,患者表现不同于一般Graves病患者,在FT₃、FT₄水平恢复正常时出现TSH水平显著升高,进而逐步诊断垂体TSH瘤。该患者在TSH瘤术后TSH、FT₃、FT₄水平逐步恢复至正常范围,而TRAb、TGAb、TPOAb仍为阳性,术后1年Graves病复发,复查垂体MRI未见肿瘤残留,再次予抗甲状腺药物治疗,但随后3年的随访均可见垂体MRI提示肿块占位,不排除TSH瘤复发^[5]。本例患者术后1个月及2个月TSH、FT₃、FT₄水平均有所下降,但一直未降至正常范围,术后8个月复查甲功及自身抗体结果提示甲亢、Graves病复发,因此我们将持续随访以观察患者甲功及抗体的变化。

文献检索发现以青年男性骨质疏松此不典型症状起病的TSH瘤,骨质疏松可继发于甲亢,TSH作为独立因素控制骨形成及骨吸收,TSH抑制破骨细胞形成,并抑制成骨细胞分化和抑制I型胶原的表达^[13],与本例一致。本例患者应用生长抑素类似物作术前准备,未见手术禁忌征,首选经蝶窦入路垂体腺瘤切除手术,彻底根治肿瘤,术后患者恢复可,复查垂体MRI未见明显残留。患者术后Graves病应用抗甲状腺药物甲巯咪唑,可导致TSH升高,后续仍需定期复查垂体MRI以排查有无垂体瘤复发可能。若有上述情况,可采用药物治疗(如生长抑素类似物)及放射治疗。本例患者经术后病理组织切片检查证

实为混合瘤,分泌的垂体前叶激素包括TSH、GH、PRL,术前患者实验室检查中PRL水平不高,GH基础值正常而IGF-1水平升高,仅表现为甲亢亢进症状,无肢端肥大表现,后续应继续随访。甲状腺激素作用于周围靶腺组织相关指标(如肝脏的SHBG、P1NP),可在TSH瘤患者中检测到其水平升高,而本例患者SHBG水平不高,依据文献可能与其共同分泌GH相关,因GH可有效地抑制SHBG分泌^[14]。本例患者的诊治过程提示,当FT₄、FT₃水平高于正常范围,且TSH水平不被抑制时,提示有TSH腺瘤可能,如同时出现甲状腺抗体阳性则需警惕合并甲状腺自身免疫疾病可能。

参考文献

- [1] Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas[J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42(12): 1401-1406.
- [2] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体促甲状腺激素腺瘤诊治专家共识(2017)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(15): 1128-1131.
- [3] Han R, Shen L, Zhang J, et al. Diagnosing Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas by Short-Term Somatostatin Analogue Test[J]. Thyroid, 2020, 30(9): 1236-1244.
- [4] Herguido NG, Fuentes ED, Venegas-Moreno E, et al. Surgical Outcome and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors in a Tertiary Referral Center[J]. World Neurosurg, 2019, 130: e634-e639.
- [5] Li J, Tan H, Huang J, et al. Case report of recurrent atrial fibrillation induced by thyrotropin-secreting pituitary adenoma with Graves' disease[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(24): e11047.
- [6] Ramos-Leví AM, Moreno JC, Álvarez-Escollí C, et al. Coexistence of thyroid hormone resistance syndrome, pituitary adenoma and Graves' disease[J]. Endocrinol Nutr, 2016, 63(3): 139-141.
- [7] Kamoun M, D'Herbomez M, Lemaire C, et al. Coexistence of thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma and graves' hyperthyroidism[J]. Eur Thyroid J, 2014, 3(1): 60-64.
- [8] Fu J, Wu A, Wang X, et al. Concurrent Graves' Disease and TSH Secreting Pituitary Adenoma Presenting Suppressed Thyrotropin Levels: A Case Report and Review of the Literature[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 523.
- [9] Ogawa Y, Tominaga T. Thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma presenting with recurrent hyperthyroidism in post-treated Graves' disease: a case report[J]. J Med Case Rep, 2013, 7: 27.
- [10] Koriyama N, Nakazaki M, Hashiguchi H, et al. Thyrotropin-producing pituitary adenoma associated with Graves' disease[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 151(5): 587-594.
- [11] Arai N, Inaba M, Ichijyo T, et al. Thyrotropin-producing pituitary adenoma simultaneously existing with Graves' disease: a case report[J]. J Med Case Rep, 2017, 11(1): 9.
- [12] Kamoi K, Mitsuma T, Sato H, et al. Hyperthyroidism caused by a pituitary thyrotrophin-secreting tumour with excessive secretion of thyrotrophin-releasing hormone and subsequently followed by Graves' disease in a middle-aged woman[J]. Acta Endocrinol (Copenh), 1985, 110(3): 373-382.
- [13] de Rougemont A, Mourou MG, Riou JP. Atypical thyrotrophin-secreting pituitary microadenoma revealed by severe osteoporosis in a young man[J]. J Bone Miner Metab, 2009, 27(4): 513-518.
- [14] Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors[J]. Endocr Rev, 1996, 17(6): 610-638.

(收稿日期: 2022-03-24)

(本文编辑: 高婷)