“拨乱反正”谈甲功异常

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003128

垂体促甲状腺激素腺瘤2例报告并文献回顾

余雪婷，鞠海兵，赵　静
（中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院内分泌科，昆明　650000）

Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: 2 case reports and review of the literature

Yu Xueting, Ju Haibing, Zhao Jing
(*Department of Endocrinology, 920th Hospital of PLA Joint Lojistics Support Force*)

【中图分类号】R584　　【文献标志码】B　　【收稿日期】2022-06-14

垂体促甲状腺激素腺瘤（thyrotropin-secreting adenoma）简称促甲状腺素（thyroid stimulating hormone，TSH）瘤，是一种功能性垂体腺瘤，国内外报道均较为罕见，仅占垂体腺瘤的0.5%~3%[1]。TSH瘤是中枢性甲亢的主要原因，多以血清游离甲状腺激素水平升高、血清TSH水平不被抑制及甲状腺毒症表现为特征。随着检测技术提高、影像技术普及和内分泌专科医师意识提高，TSH瘤的检出率不断提高。近年来，国内外逐渐报道了一些更为隐蔽的非典型垂体TSH腺瘤或与原发性甲状腺功能减退症伴发的垂体TSH腺瘤。本文报道2例症状不典型、甲功检查结果不同的垂体TSH腺瘤病例。

1　病例1

1.1　病例情况

患者女性，24岁，2017年1月因“甲状腺肿大伴甲功异常2年余”就诊于中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院门诊，患者于2014年9月（产后4个月）开始无明显诱因出现甲状腺肿大，无怕冷、浮肿、大便及皮肤性状改变、情绪变化等不适，体质量亦无明显变化。就诊于当地医院完善甲状腺功能检查提示：TSH 67.11（0.25~4）μIU/mL（注：括号内为正常值参考范围，下同），三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T3）1.01（1.4~3.4）nmol/L，甲状腺素（thyroxine，T4）48.84（57.9~173.7）nmol/L，游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine，FT3）1.78（3.1~6.5）pmol/L，游离甲状腺素（free thyroxine，FT4）5.32（9~23.2）pmol/L，抗甲状腺蛋白抗体（anti-thyroglobulin antibodies，TGAb）69.56%（<30%）、甲状腺微粒体抗体（thyroid microsomal auto-antibodies，TMAb）41.52%（<20%）。2014年9月9日甲状腺超声：甲状腺体积增大，内部回声增粗、不均，血流丰富（桥本甲状腺炎可能）。当时诊断为“甲状腺功能减退症”，建议口服左甲状腺素钠片替代治疗。因个人原因并未及时用药。从2015年3月患者开始口服左甲状腺素钠片50 μg/d替代治疗，2016年2月再次当地医院就诊复查甲状腺功能3项结果提示：TSH 10.58（0.27~4.2）μIU/mL，FT3 5.89（3.10~6.8）pmol/L，FT4 15.91（12~22）pmol/L，继续同剂量左甲状腺素钠片治疗至2017年1月，复查甲功全套：TSH 100（0.27~4.2）μIU/mL，T3 0.84（1.2~3.1）nmol/L，T4 20.41（66.0~181.0）nmol/L，FT3 2.17（3.1~6.8）pmol/L，FT4 3.24（12~22）pmol/L，抗甲状腺球蛋白抗体（anti-TG）4 000 IU/mL（<115），抗甲状腺过氧化物酶抗体>600（0.27~4.2）μIU/mL。病程中服药规律，甲状腺肿大逐渐加重，既往史、家族史、月经史无明显异常，育有1子。入院后体格检查：生命体征平稳，双眼无突出，甲状腺Ⅲ度肿大，质软，双手细颤（-）。复查甲功全套：TT3 1.01（0.66~1.61）ng/mL，TT4 5.07（5.44~11.85）μg/dL，TSH 51.22（0.49~4.91）μIU/mL，FT3 5.93（3.28~6.47）pmol/L，FT4 5.09（7.64~12.03）pmol/L。根据患者既往病史、体征及相关辅助检查，考虑诊断“自身免疫性甲状腺炎引起的甲状腺功能减退症”。

1.2　诊疗经过

予左甲状腺素钠片75 μg口服1次/d替代治疗后，每3个月规律地在门诊复诊，经过积极调整左甲状腺素钠剂量，患者T3、T4、FT3、FT4逐渐趋于正常，甚至出现T4、FT3升高，TSH持续偏高，1年追踪随访过程中从未降至正常水平。2017年12月5日行垂体磁共振（magnetic resonance imaging，MRI）提示垂体微腺瘤，结果如图1所示。2017年11月行泌乳素：5.33（3.5~24.2）ng/mL，08:00皮质醇7.75（6.7~22.5）μg/dL。继续甲状腺激素替代治疗，每半年随访。经过2年随访及甲

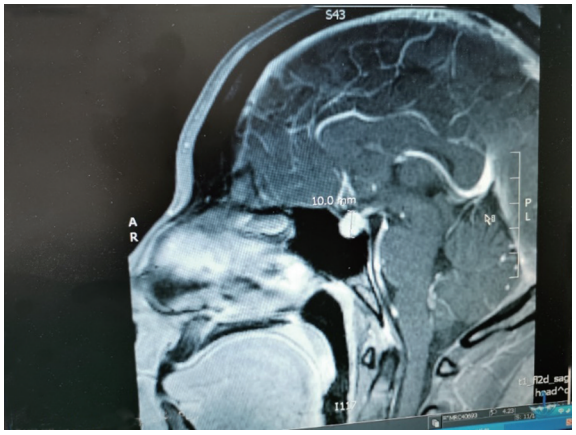
作者介绍：余雪婷，Email：297907922@qq.com，
研究方向：内分泌代谢性相关疾病研究。
通信作者：鞠海兵，Email：juhaibing113@163.com。
优先出版：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.0911.022.html（2022-11-15）

表1 2017年至2021年病例1服药情况及甲功检测情况

检测时间	服药剂量/(μg·d^{-1})	TSH	TT3	TT4	FT3	FT4
2017年1月11日	50	51.22↑	1.01	5.07↓	5.93	5.09↓
2017年2月15日	75	38.36↑	1.52	12.09↑	6.86↑	9.01
2017年3月22日	50	40.54↑	1.23	11.4	6.97↑	6.92↓
2018年1月31日	50	36.81↑	1.29	12.44↑	7.04↑	9.02
2018年4月25日	50	56.98↑	1.24	9.58	6.72↑	7.79
2019年3月20日	62.5	50.05↑	1.17	10.46	6.34	7.33
2019年10月30日	87.5	28.163↑	1.25	13.64↑	6.51	7.65
2020年10月28日	100	14.157↑	1.34	11.23	6.06	8.99
2021年2月3日	100	8.261↑	1.66↑	14.92↑	5.10	7.73

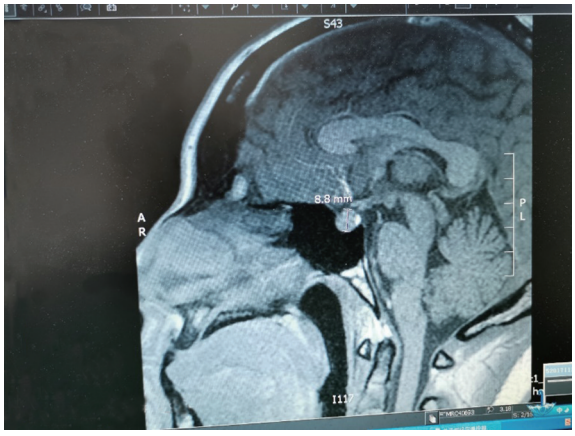
注：服药均为左甲状腺素钠片（优甲乐）；TSH：促甲状腺激素，正常值范围0.49~4.91 μIU/mL；TT3：总三碘甲状腺原氨酸，正常值范围0.66~1.61 ng/mL；TT4：总甲状腺素，正常值范围5.44~11.85 μg/dL；FT3：游离三碘甲状腺原氨酸，正常值范围3.28~6.47 pmol/L；FT4：游离甲状腺素，正常值范围：7.64~16.03 pmol/L

状腺素剂量调整治疗，患者TSH仍未达标，见表1。2019年11月6日复查垂体MRI考虑垂体微腺瘤，同图2。查生长激素（growth hormone，GH）0.6（0.13~9.88）ng/mL，胰岛素样生长因子1（insulin-like growth factor 1，IGF-1）208（117~329）ng/mL，促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）40.2（7.2~63.4）pg/mL，聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）沉淀及抗异嗜性抗体阻断剂-11（heterophilic blocking reagent-11，HBR-11）阻断处理后排除干扰TSH检测的异嗜性抗体后TSH水平检测仍高，奥曲肽试验：在奥曲肽注射2 h后TSH下降45%，见表2；甲状腺功能相关基因检测未发现明确致病基因（包括DUOX2、DUOXA2、FOXE1、IYD等在内的47个基因）变异，同时检测患者儿子甲功未见异常。诊断“①甲状腺功能减退症；②垂体促甲状腺激素瘤”。考虑患者垂体瘤较小，无明显压迫症状及其他垂体激素异常分泌表现，未行手术治疗，患者目前孕2胎，继续甲状腺激素替代治疗，病情稳定，继续随访中。



注：蝶鞍不扩大，鞍底未见下陷，垂体形态饱满、上缘隆起，高度约10 mm，垂体下缘局灶稍长T1信号、增强后强化程度低于正常实质，长径约1.7 mm，垂体柄无偏移，视交叉未见受压，左右颈动脉形态正常。考虑垂体微腺瘤

图1 2017年病例1鞍区（含垂体）MRI平扫+增强检查



注：蝶鞍不扩大，鞍底未见下陷，垂体形态饱满、上缘隆起，高度约8 mm，垂体下缘局灶稍长T1信号、增强后强化程度低于正常实质，长径约9 mm，垂体柄无偏移，视交叉未见受压，左右颈动脉形态正常。考虑垂体微腺瘤

图2 2019年病例1鞍区（含垂体）MRI平扫+增强检查

表2 病例1奥曲肽试验结果

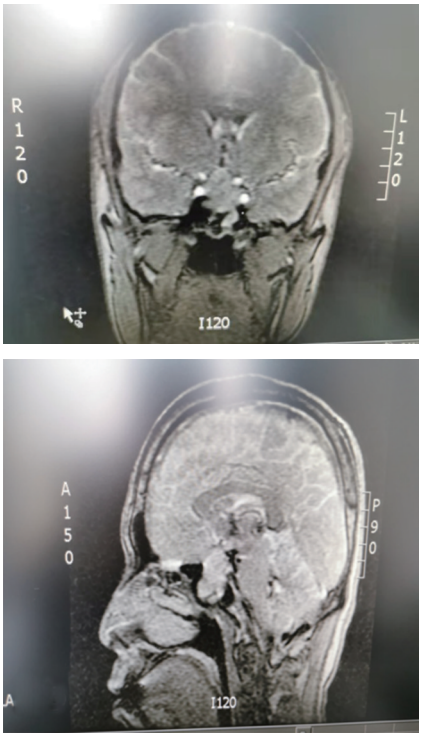
检测时间	TSH	TT3	TT4	FT3	FT4
空腹	29.961	1.35	11.46	6.35	8.3
奥曲肽注射2 h后	16.617	1.49	11.42	5.84	8.46

2 病例2

2.1 病例情况

患者男性，48岁，因“发现甲功异常20 d”就诊于中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院门诊，因体检时发现甲功异常（TSH、FT3、FT4升高），无明显多食、心悸、消瘦、突眼，无头痛、头晕，无泌乳等不适，视力较前稍有下降。既往有“高血压”病史，口服奥美沙坦10 mg 1次/d，血压控制可。家族中无类似病史。查体：体温36.8℃，脉搏78次/min，呼吸18次/min，血压140/83 mmHg，发育正常，体型中等，双眼无凸眼，瞳孔等大等圆，甲状腺未触及明显肿大，心肺腹及四肢

查体未见明显异常。相关辅助检查结果如下：①性激素全套：卵泡生成素 13.81（1.27~19.26）mIU/mL，血清促黄体生成素 6.17（1.24~8.26）mIU/mL，垂体泌乳素 11.49（2.64~13.3）ng/mL，孕酮 0.54（0.1~0.84）ng/mL，睾酮 6.9（1.75~7.81）ng/mL，雌二醇 30.36（15~38.95）pg/mL；甲功全套：TT3 1.91（0.66~1.61）ng/mL，TT4 16.44（5.44~11.85）μg/dL，TSH 6.205（0.49~4.91）μIU/mL，FT3 10.29（3.28~6.47）pmol/L，FT4 27.54（7.64~12.03）pmol/L，②甲状腺超声：甲状腺双侧叶囊性暗区（考虑：滤泡囊肿）；甲状腺右侧叶囊实性回声结节（TI-RADS：3 类）。垂体 MRI 鞍区占位性病变，考虑垂体大腺瘤，如图 3。



注：蝶鞍扩大，鞍底下陷，鞍区见分叶状中等 T1T2 信号为主肿块影，大小约 33 mm ×20 mm ×22 mm，相邻突破蝶窦，向上至右旁视交叉，部分包裹双侧颈内动脉，垂体柄显示不清

图 3　病例 2 术前垂体 MRI

2.2　诊疗经过

2021 年 1 月 5 日全麻下行内镜下经蝶鞍区占位切除术，术后病理显示：（鞍区占位）符合垂体腺瘤，总大小 1 cm × 0.8 cm ×0.3 cm，免疫组化：TSH（+）、FSH（-）、LH（-）、GH（+）、ACTH（-）、Prolaction（+）、P53（-）、Ki-67 1%~2%（+）。术后复查 MRI 提示肿瘤全切，如图 4，术后次日复查：甲功全套：TT3 1.12（1.3~3.1）nmol/L，TT4 91.3（66~181）nmol/L，TSH 0.931（0.27~4.2）μIU/mL，FT3 3.94（3.1~6.8）pmol/L，FT4 28.25（12~22）pmol/L；08:00 皮质醇：577.10（171~536）nmol/L。术后予醋酸泼尼松片 5 mg 1 次/d，每周减半片，左甲状腺素钠 50 μg 口服 1 次/d 治疗。出院规律服药 1 个月后复查：性激素全套：卵泡生成素 12.9（1.27~19.26）mIU/mL，血清促黄体生成素 5.87（1.24~8.26）mIU/mL，垂体泌乳素 1.96（2.64~13.3）ng/mL，孕酮 0.43（0.1~0.84）ng/mL，睾酮 4.93（1.75~7.81）ng/mL，雌二醇 28.23（15~38.95）pg/mL；甲功全套：TT3 1.14（0.66~1.61）ng/mL，TT4 10.07（5.44~11.85）μg/dL，TSH 2.47（0.49~4.91）μIU/mL，FT3 6.46（3.28~6.47）pmol/L，FT4 14.62（7.64~12.03）pmol/L；皮质醇：7.68（6.7~22.6）μg/dL，停用醋酸泼尼松片，继续行左甲状腺素钠片替代治疗，逐渐减量至 2021 年 7 月完全停药。

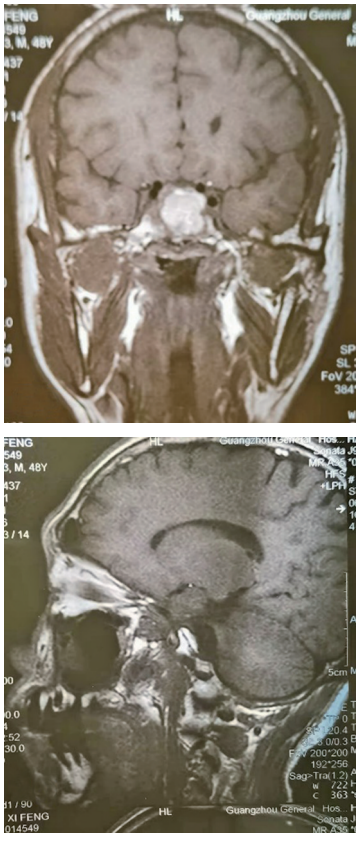


图 4　病例 2 术后 1 d 垂体 MRI

3　讨　论

垂体促甲状腺激素腺瘤发病较为罕见，是一种来源于垂体分泌促甲状腺激素的肿瘤，考虑单克隆起源垂体腺瘤，发病原因不明确、致病基因与相关基因诊断也尚无研究[2]。直至 20 世纪 60 年代，随着一种更敏感的促甲状腺素分析方法的问世，Hamilton 等才报道了第一例垂体 TSH 瘤[3]。

TSH 腺瘤好发于垂体前叶前中部，原因是 TSH 细胞主要分布在此，虽然 TSH 腺瘤多为大腺瘤，但微腺瘤的发现比例也逐渐增加，其免疫组化染色呈糖蛋白 α 亚单位和 TSH β 亚单位单独阳性或伴有 GH、PRL 阳性[4]。因为 TSH 的异常分泌，临床可能表现为甲状腺毒症的症状，如心悸、怕热、出汗、腹泻、体质量减轻、情绪暴躁、失眠等，也包括甲状腺肿大，严重者可能并发甲亢性心脏病、甲亢周期性麻痹，甚至诱发甲亢危象[2]。因此，很多时候容易被误诊为单纯性甲亢，一旦使用抗甲亢药物或碘-131 等抗甲亢治疗，可能导致疾病的进一步发展甚至出现严重并发症。

Cyprich J等[5]的研究提出垂体TSH瘤可分为分泌型和沉默型2类。功能性垂体TSH瘤典型表现为中枢性甲亢，沉默型垂体TSH瘤也是垂体TSH瘤的一种罕见亚性，免疫组化提示TSH阳性，在肿瘤切除前没有临床或生化证据显示甲亢[6]，其原因尚不清楚，Bertholon-Grégoire M等[7]推测这些肿瘤可能释放各种不活跃的TSH亚型，或者肿瘤细胞可能只是没有分泌足够的TSH达到导致甲亢临床症状的阈值。虽然沉默型垂体TSH瘤很少见，但对医生来说考虑这些病变是很重要的，特别是在甲状腺功能减退、头痛和视力障碍患者的鉴别诊断中。随着实验检测技术敏感性的增加及专科医师意识的提高，即使患者临床表现不典型，有经验的医师仍然容易识别出仅在实验室检查中表现为“中枢性甲亢”的病例，例如病例2中的患者，体检时发现甲功异常便可较早完善垂体MRI检查识别垂体瘤的可能性，从而避免误诊，尽早行手术明确病理诊断及治疗，最终达到良好预后。

近些年国内外也报道了一些更为隐匿的垂体TSH瘤，例如有患者同时伴有原发性甲状腺功能减退症、TSH升高和垂体肿块，而垂体肿块术后的病理显示为促甲状腺激素腺瘤[8]，整个发病过程与病例1中的患者较为相似。这一类患者同时有亚临床甲减（或甲减）和垂体TSH分泌瘤，2种疾病的结合导致对垂体瘤的诊断延迟。在原发性甲状腺功能减退症患者中，TSH浓度通常升高，T4浓度较低，两者均可通过左旋甲状腺素治疗恢复正常。长期服药不依从或治疗不足的患者可因下丘脑甲状腺素反馈抑制的丧失而导致促甲状腺激素增生。在影像学上，垂体增生可被误认为是垂体腺瘤。区分两者很重要，因为它们的管理不同。促甲状腺激素增生通常对甲状腺激素替代有反应，而分泌TSH的腺瘤可能需要手术和（或）生长抑素治疗。

当症状不典型的患者检测到TSH不恰当分泌时，首先应重视其鉴别诊断。首先，需排外甲状腺激素自身抗体存在的可能性，除外甲状腺疾病不同阶段或药物影响、除外血清中干扰物的存在、除外甲状腺激素转运蛋白异常的情况[2]；其次，可完善甲状腺素受体β基因突变检查、生长抑素类似物（奥曲肽）抑制试验等鉴别甲状腺激素抵抗综合征[9]；而尽早完善垂体MRI明确是否有垂体腺瘤表现，了解与周围组织的关系及解剖学表现则有助于手术的制定及预后的评估[2]。治疗上，垂体TSH大腺瘤以手术治疗为主，术前可根据患者情况使用生长抑素控制症状[10]；对同时分泌泌乳素和TSH的垂体瘤，口服溴隐亭每日5 mg也被证明有效，但对单纯的垂体TSH瘤则无效[11]；因TSH腺瘤表面有生长抑素受体表达，长效生长抑素类似物对甲亢的控制及肿瘤缩小也有作用；当患者有手术或药物禁忌证时，放射治疗也可适用[12]。本报道中病例2患者经过手术治疗后预后良好，术后短期使用泼尼松与左甲状腺素替代治疗，半年后逐渐停药，动态复查相关指标仍然维持正常。病例1患者诊断垂体TSH腺瘤合并原发性甲状腺功能减退症，经甲状腺激素替代治疗后甲状腺素及游离甲状腺素等指标维持正常，尽管TSH仍然处于高水平，但垂体功能正常，无明显占位症状，继续随访观察。

参 考 文 献

[1] 姜晓华，蔡 洁，王卫庆，等. 垂体促甲状腺素瘤的临床特点与诊治分析[J]. 中华内分泌代谢杂志，2012，34(9)：729-733.
Jiang XH，Cai J，Wang WQ，et al. Clinical characteristics and diagnostic analysis of thyrotropinoma[J]. Chin J Endocrinol Metab，2012，34(9)：729-733.

[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.
Chinese Pituitary Adenoma Collaborative Group. Expert consensus on diagnosis and treatment of pituitary thyrotropin adenoma in China (2017)[J]. Natl Med J China，2017，97(15)：1128-1131.

[3] Beck-Peccoz P，Brucker-Davis F，Persani L，et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors[J]. Endocr Rev，1996，17(6)：610-638.

[4] Scheithauer BW，Kovacs KT，Young WF Jr，et al. The pituitary gland in hyperthyroidism[J]. Mayo Clin Proc，1992，67(1)：22-26.

[5] Cyprich J，Donoho DA，Brunswick A，et al. Surgical management of clinically silent thyrotropin pituitary adenomas：a single center series of 20 patients[J]. J Clin Neurosci，2020，71：70-75.

[6] Azzalin A，Appin CL，Schniederjan MJ，et al. Comprehensive evaluation of thyrotropinomas：single-center 20-year experience[J]. Pituitary，2016，19(2)：183-193.

[7] Bertholon-Grégoire M，Trouillas J，Guigard MP，et al. Mono- and plurihormonal thyrotropic pituitary adenomas：pathological，hormonal and clinical studies in 12 patients[J]. Eur J Endocrinol，1999，140(6)：519-527.

[8] Myers A，Hatanpaa KJ，Madden C，et al. Thyrotropin-secreting adenoma in a patient with primary hypothyroidism[J]. Endocr Pract，2011，17(6)：939-940.

[9] Teng XC，Jin T，Brent GA，et al. A patient with a thyrotropin-secreting microadenoma and resistance to thyroid hormone(P453T)[J]. J Clin Endocrinol Metab，2015，100(7)：2511-2514.

[10] Sanno N，Teramoto A，Osamura RY. Long-term surgical outcome in 16 patients with thyrotropin pituitary adenoma[J]. J Neurosurg，2000，93(2)：194-200.

[11] Socin HV，Chanson P，Delemer B，et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas：diagnosis and management in 43 patients[J]. Eur J Endocrinol，2003，148(4)：433-442.

[12] Rouach V，Greenman Y. Thyrotropin-secreting pituitary tumors [M]//The Pituitary. Amsterdam：Elsevier，2011：619-636.

（责任编辑：唐秋姗）