

· 论 著 ·

垂体促甲状腺激素瘤的临床特点分析和治疗

马红¹, 梁琴香¹, 鲁华东², 王建腾³, 王云霞¹, 周彬彬¹, 田新华⁴

厦门大学附属中山医院, 福建医科大学厦门中山教学医院

(1. 内分泌科; 2. 病理科; 3 磁共振科; 4. 神经外科), 福建 厦门 361004

摘要: **目的** 探讨垂体促甲状腺激素瘤(垂体TSH瘤)导致中枢性甲亢的临床特点及治疗, 为临床治疗提供参考。**方法** 回顾性分析5例垂体TSH瘤患者的临床和实验室检查资料, 5例均有不同程度的代谢症状伴或不伴鞍区占位效应, 且血清FT4、FT3水平升高, TSH升高或正常, 均经垂体磁共振(平扫+增强)检查为大腺瘤。**结果** 4例行经鼻蝶神经内镜鞍区占位切除术, 1例行开颅垂体瘤切除术, 术后病理证实均为垂体腺瘤, 免疫组化TSH阳性。**结论** 甲亢患者血清TSH不被抑制时要警惕有无垂体TSH瘤的可能, 需及时行垂体磁共振检查, 若发现垂体腺瘤尽早手术治疗。

关键词: 垂体促甲状腺激素瘤; 磁共振检查; 甲状腺机能亢进

中图分类号: R581.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-8166(2018)08-1025-04

DOI:10.16440/j.cnki.1674-8166.2018.08.010

Clinical features and treatment of thyrotropin-secreting pituitary adenomas

MA Hong*, LIANG Qin-xiang, LU Hua-dong, WANG Jian-teng, WANG Yun-xia, ZHOU Bin-bin, TIAN Xin-hua

*Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital Xiamen University, Xiamen Zhongshan Teaching

Hospital of Fujian Medical University, Xiamen, Fujian 361004, China

Corresponding author: Ma Hong, Email: mah-169@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical features and treatment of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary adenomas (TSH adenomas). **Methods** The clinical and laboratory findings and treatment from 5 cases of TSH adenoma were retrospectively analyzed. The main presenting symptoms were hypermetabolism with or without symptoms due to sellar region tumor. They all had high levels of serum FT4 and FT3 with the high or normal level of TSH. MRI showed pituitary macro-adenomas in all patients. **Results** Four cases had transsphenoidal surgery, and one case had transcranial surgery. Histopathological examination showed thyrotropin-secreting pituitary adenoma in all cases, and immunohistochemical analysis showed TSH positive immunoreactivity. **Conclusion** Attention should be paid to the hyperthyroidism patients with non-suppressed serum level of TSH. MRI examination is helpful in diagnosis of pituitary adenoma. The initial therapeutic approach is to remove the tumor mass surgically.

Key words: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma; MRI examination; Hyperthyroidism

垂体促甲状腺激素(TSH)瘤引起的中枢性甲亢临床上罕见, 垂体TSH瘤约占垂体瘤的1%~2%^[1]。由于垂体TSH瘤发展缓慢, 而临床上甲亢为常见病, 因此中枢性甲亢容易误诊为原发性甲亢, 给予抗甲状腺药物治疗、手术切除甲状腺、¹³¹I治疗

后反而促进垂体瘤生长、增加肿瘤的侵袭性, 加重病情。本研究分析了2010年5月至2016年10月就诊厦门大学附属中山医院的5例垂体TSH瘤引起的中枢性甲亢患者的临床和实验室检查的特点, 旨在加强对TSH瘤引起的中枢性甲亢的认识, 以利于早期诊断并合理治疗。

作者简介: 马红, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 内分泌与代谢性疾病的诊治

通信作者: 马红, Email: mah-169@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 在厦门大学附属中山医院确诊和治

疗的 5 例 TSH 瘤患者。5 例患者中男 2 例，女 3 例；年龄 25~44 岁，平均年龄 36.8 岁；病程 1 周~10 年，平均病程 2.3 年。1 例患者在确诊之前在外院被误诊为甲亢、Graves 病，给予甲硫咪唑治疗 1 年。

1.2 临床表现

1.2.1 主要症状 5 例患者均有不同程度的甲状腺毒症表现，主要为多食、心悸、怕热、手抖，其中 1 例伴有闭经，2 例伴有肢端肥大的表现。

1.2.2 甲状腺查体 1 例患者甲状腺 II° 肿大，质软，无压痛，无结节，无血管杂音，余患者甲状腺无肿大。

1.2.3 视力及视野 1 例患者左侧周边视敏度下降，1 例患者双眼鼻侧上方部分视野缺损，余患者视

力视野正常。

1.2.4 内分泌检查 5 例患者均有血清游离甲状腺素 (FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 升高伴促 TSH 升高或正常，其中 1 例伴有促生长素 (GH) 升高，1 例伴有催乳素 (PRL) 升高，还有 1 例同时伴有 GH 和 PRL 都升高。5 例患者的促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 阴性。见表 1。

1.2.5 影像学检查 垂体磁共振检查 5 例患者均为大腺瘤，肿瘤最大直径 1.4~2.5 cm。肿瘤体积 (高度×左右径×前后径) 1.96~11.40 cm³。视交叉受压者 3 例 (例 2、例 4、例 5)，浸润海绵窦者 3 例 (例 2、例 3、例 4)。见表 1，图 1。

表 1 5 例 TSH 瘤患者的一般资料、内分泌检查、影像学检查

病例	性别	年龄 (岁)	病程 (个月)	TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)	FT3 (pmol/L)	GH (ng/ml)	PRL (mIU/L)	TRAb (IU/L)	肿瘤体积 (cm ³)	视交叉受压	浸润海绵窦
1	男	44	120	0.86	50.38	12.71	77.11	11.85	阴性	11.40	无	无
2	男	40	0.7	1.66	31.72	10.61	1.89	1077	阴性	13.06	有	有
3	女	37	0.3	1.20	26.24	6.97	31.64	3051	阴性	1.96	无	有
4	女	25	12	14.40	24.79	9.71	9.33	12.75	阴性	5.72	有	有
5	女	38	3	10.98	50.67	14.00	2.10	132	阴性	4.58	有	无

注：参考值范围 FT4: 12~22 pmol/L, FT3: 3.1~6.8 pmol/L, TSH: 0.27~4.2 mIU/L, GH: 0~10ng/ml, PRL: 男性 86~324 mIU/L, 女性非妊娠 102~496 mIU/L。

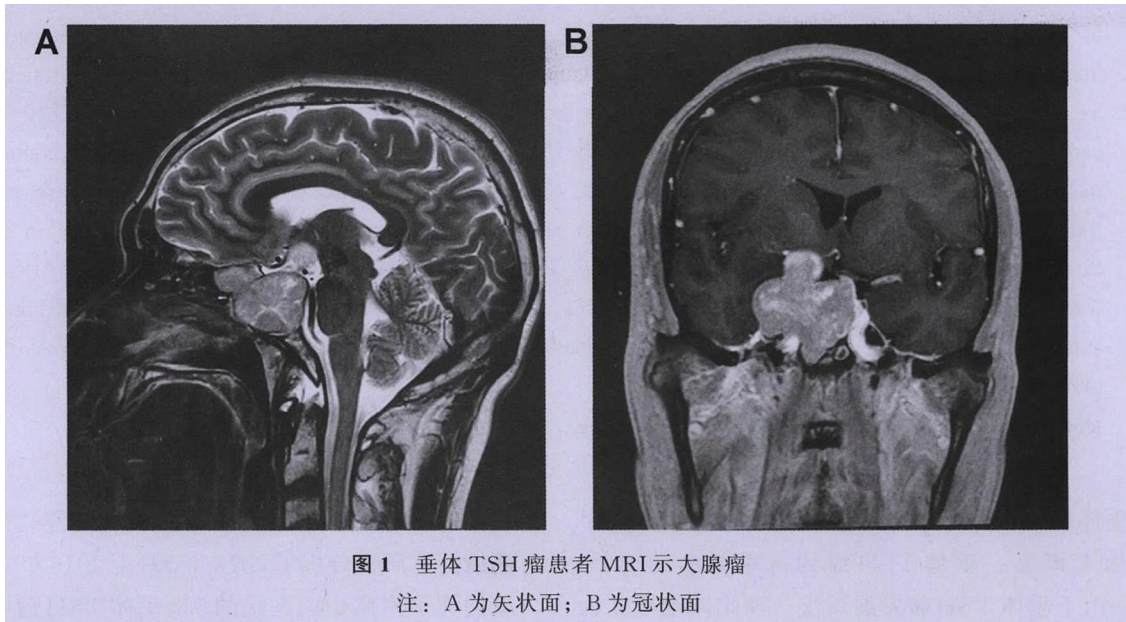


图 1 垂体 TSH 瘤患者 MRI 示大腺瘤
注：A 为矢状面；B 为冠状面

2 结果

2.1 治疗和随访 4 例患者行经鼻蝶神经内镜鞍区占位切除术，1 例行开颅垂体瘤切除术。术中见肿瘤质地韧 2 例，肿瘤质地软 3 例。术后 1 天复查 TSH: 0.13~2.20 mIU/L, FT3: 3.41~5.58 pmol/L,

FT4: 20.75~43.91 pmol/L。5 例患者随访 0.8~6.1 年，甲状腺激素和 TSH 水平如下：4 例 TSH 正常，1 例 TSH 稍高 4.98 mIU/L；3 例 FT4 正常，2 例 FT4 稍高 22.77~25.24 pmol/L；5 例 FT3 均正常。见表 2，图 2。

表 2 5 例垂体 TSH 瘤患者术前、术后第 1 天及随访的甲状腺功能比较

病例	术前			术后第 1 天			随访		
	TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)	FT3 (pmol/L)	TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)	FT3 (pmol/L)	TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)	FT3 (pmol/L)
1	0.86	50.38	12.71	0.13	43.91	5.58	0.98	20.78	5.11
2	1.66	31.72	10.61	0.52	20.75	3.71	0.60	22.77	3.86
3	1.20	26.24	6.97	0.63	25.65	4.51	1.15	16.60	4.82
4	14.40	24.79	9.71	2.20	23.64	3.41	4.98	19.49	2.86
5	10.98	50.67	14.00	0.52	30.75	3.86	3.12	25.24	5.92

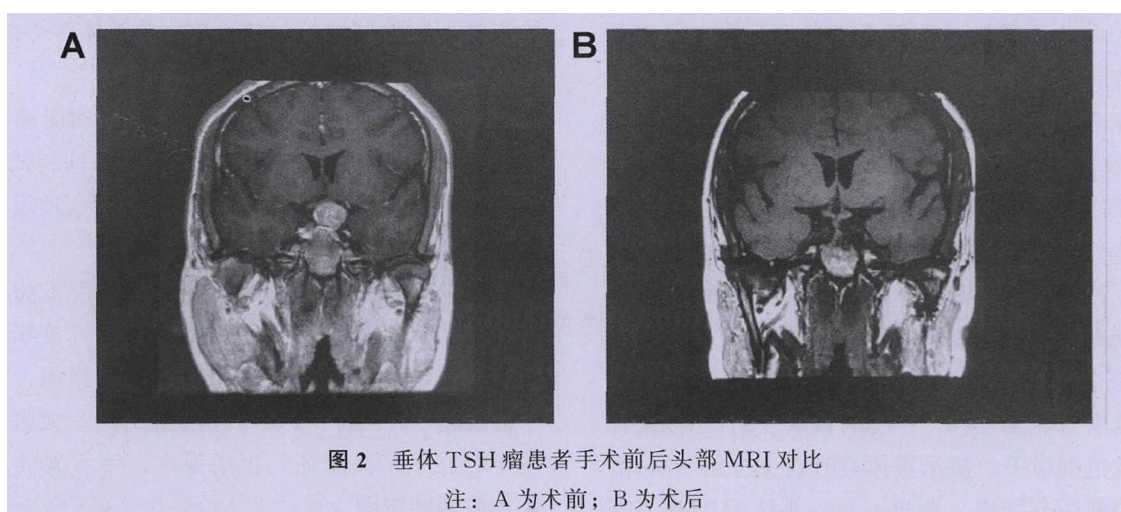


图 2 垂体 TSH 瘤患者手术前后头部 MRI 对比

注: A 为术前; B 为术后

2.2 肿瘤组织病理及免疫组化检查 5 例患者术后组织病理示均为垂体腺瘤, 免疫组化染色二步法, TSH 均为阳性 (+~++), 其中 1 例伴有 GH 阳性,

1 例伴有 PRL 阳性, 还有 1 例同时伴有 GH 和 PRL 阳性。见图 3。

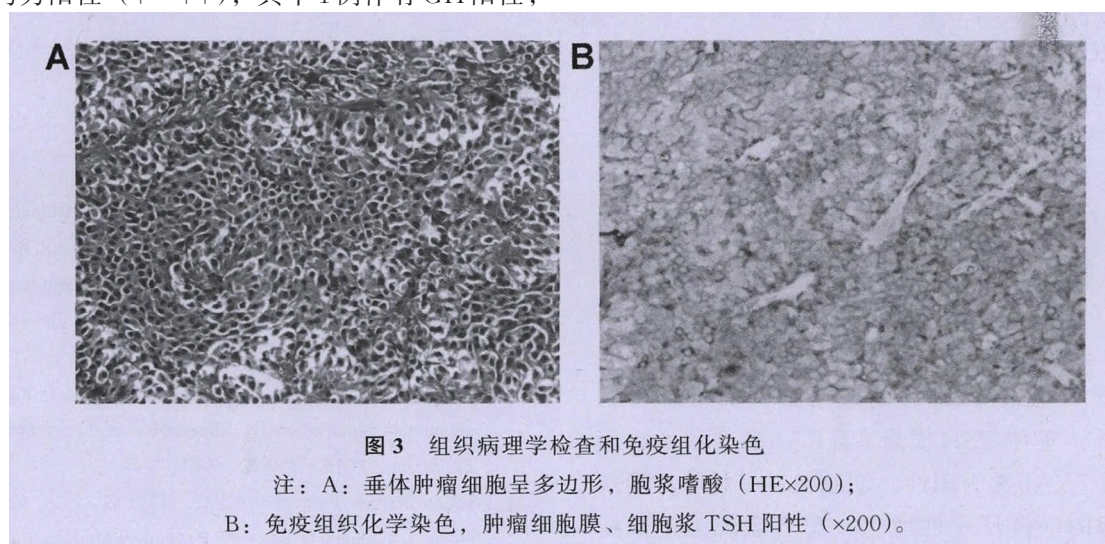


图 3 组织病理学检查和免疫组化染色

注: A: 垂体肿瘤细胞呈多边形, 胞浆嗜酸 (HE×200);

B: 免疫组织化学染色, 肿瘤细胞膜、细胞浆 TSH 阳性 (×200)。

3 讨论

垂体 TSH 瘤的主要临床症状有高代谢表现、甲状腺肿大及鞍区占位引起的症状, 如头痛、一过性视野缺损等。本病男女发病率无明显差异^[2]。90% 的垂体 TSH 瘤患者表现为甲状腺功能亢进症状, 如怕

热、多汗、心悸、多食、消瘦、易激惹、手抖等。本病可伴有弥漫性甲状腺肿, 但是一般无 Graves 病的甲状腺外体征, 如 Graves 病眼病及皮肤病变^[3]。垂体 TSH 瘤若较大易产生肿瘤的占位效应, 常导致头痛、视野缺损等症状。本研究中 5 例患者均有不同程度的甲状腺毒症表现, 主要为多食、心悸、怕热、

手抖, 其中 1 例伴有闭经, 2 例伴有肢端肥大的表现。

大多数垂体 TSH 瘤只分泌 TSH, 但也有少数 TSH 瘤为混合瘤, 伴有垂体内分泌轴上其他激素的异常, 主要为 GH 和 PRL, 表现为肢端肥大症和闭经泌乳, 可能是因为 GH 和 PRL 与 TSH 具有共同的转录因子 (Pit-1) 有关^[4,5]。本研究中 5 例患者的术后病理组织免疫组化染色, 其中 1 例伴有 GH 阳性, 1 例伴有 PRL 阳性, 还有 1 例同时伴有 GH 和 PRL 阳性。

垂体 TSH 瘤引起的中枢性甲亢的诊断应结合临床表现、内分泌学检查、影像学检查及病理组织免疫组化结果综合分析。

临床表现主要包括高代谢症状、甲状腺肿、鞍区占位效应。内分泌学检查, FT4、FT3 升高, TSH 升高或正常。垂体 TSH 瘤患者 TRAb 通常阴性。垂体分泌 TSH 增多, 引起甲状腺激素合成和分泌增多, FT4、FT3 升高, 是垂体 TSH 瘤的典型实验室检查表现。但是也有一部分垂体 TSH 瘤患者的 TSH 在正常范围内^[4,5], 本研究中有 3 例患者的 TSH 在正常范围内。当 FT4、FT3 升高时 TSH 不能被抑制到正常范围以下, 提示垂体具有自主分泌 TSH 的功能, 也要引起警惕, 要进一步行垂体 MRI 检查明确有无垂体瘤。垂体 MRI 检查, 大约 90% 为垂体大腺瘤或巨大腺瘤。本研究中 5 例行磁共振检查均为垂体大腺瘤, 术后病理免疫组化 TSH 均为阳性。

垂体 TSH 瘤要与原发性甲亢 (主要为 Graves 病)、原发性甲状腺功能减退症引起的垂体反应性增生、甲状腺激素抵抗综合征 (RTH) 鉴别。① Graves 病: Graves 病患者的临床症状通常比垂体 TSH 瘤患者严重, 可伴有突眼、胫前皮肤黏液性水肿, 而垂体 TSH 瘤极少合并突眼和胫前皮肤黏液性水肿。由于垂体 TSH 瘤一般为大腺瘤, 部分患者肿瘤局部浸润症状超出甲亢本身的表现, 约 2/3 存在视野缺损、头痛或者部分或全垂体功能减退^[6]。垂体 TSH 瘤患者血清 TSH 升高或正常, 而 Graves 病 TSH 降低; 垂体 TSH 瘤患者 TRAb 通常阴性, 而 Graves 病 TRAb 常为阳性。②原发性甲状腺功能减退症引起的垂体反应性增生: 患者表现为甲减症状, 血清 FT4 降低, TSH 升高, 补充左旋甲状腺素治疗后可改善。③RTH: RTH 是由于机体靶器官对甲状腺激素的反应性降低而产生的以 FT4、FT3 升高伴 TSH 升高或正常为特征的一组疾病, 多由于甲状腺激素受体 (TR) β 基因突变所致, 是一种常染色体显性遗传性疾病。RTH 患者有家族史的超过 80%^[4], 垂体 TSH 瘤患者一般无家族史。RTH 和垂

体 TSH 瘤均可表现为 FT4、FT3、TSH 升高和甲状腺肿大, 但是 RTH 患者影像学检查垂体 MRI 无大腺瘤。TRH 兴奋试验: 绝大多数垂体 TSH 瘤不被兴奋, 而绝大多数 RTH 呈现被兴奋^[7]。T3 抑制试验: 当患者对 TRH 兴奋试验无反应但垂体未见占位病变或者患者对 TRH 兴奋试验有反应或者甲状腺切除术后患者可行 T3 抑制试验。由于垂体 TSH 瘤患者具有自主分泌 TSH, T3 抑制试验 TSH 不被抑制^[5,8]。RTH 患者对 T3 的反应正常, TSH 可被抑制。生长抑素类似物抑制试验: 超过 90% 的垂体 TSH 瘤可以被抑制, 而 RTH 不被抑制^[9]。

本研究中 5 例患者垂体 MRI 检查均明确为大腺瘤, 故未进一步行 TRH 兴奋试验、T3 抑制试验及生长抑素类似物抑制试验, 5 例患者术后病理组织免疫组化均证实为垂体 TSH 瘤。

垂体 TSH 瘤首选手术治疗^[10]。在手术前可短期用抗甲状腺药物、 β 受体阻滞剂控制甲亢症状。生长抑素类似物对垂体 TSH 的分泌有抑制作用, 可用于术前准备^[11], 也可作为术后辅助治疗^[12]。放射治疗常用于存在手术禁忌证、拒绝手术、手术失败患者或者术前辅助应用。

垂体 TSH 瘤引起的中枢性甲亢虽然在临床上少见, 但是其治疗与其他原因引起的甲亢完全不同, 注意其实验室检查的特点, 可以早期发现, 早期诊断并合理治疗。故甲亢患者血清 TSH 升高或正常, 都要警惕有无垂体 TSH 瘤的可能, 及时行垂体磁共振检查, 发现垂体瘤尽早手术治疗。

参考文献:

- [1] Gatto F, Grasso LF, Nazzari E, *et al.* Clinical outcome and evidence of high rate post-surgical anterior hypopituitarism in a cohort of TSH-secreting adenoma patients: Might somatostatin analogs have a role as first-line therapy [J]. *Pituitary*, 2015, 18(5):1-9.
- [2] Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management [J]. *Endocrine*, 2016, 52(3):427-440.
- [3] Şefika Burçak Polat, Aydın C, Kaya G, *et al.* Clinical and Hormonal Characteristics of Patients with Syndrome of Inappropriate Secretion of Thyrotropin [J]. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*, 2016, 20(4):112-116.
- [4] Smallridge RC. Thyrotropin-secreting pituitary tumors [J]. *Endocrine Reviews*, 1996, 17(6):610.
- [5] Tjörnstrand A, Filipsson NH. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic Approach to TSH-producing

(下转第 1031 页)

素分泌异常、遗传倾向等因素是导致小儿遗尿症发生的主要原因,但目前仍未完全明确其具体发病机制^[3]。但有学者通过大量调查数据显示,超过40%的原发性、继发性遗尿症患者存在不同程度的心理行为问题,而既往临床一般多将重点放在遗尿症患者遗尿程度、间隔、次数、尿液性状改变等方面,而常常忽略患儿心理行为等伴随表现,这也可能是导致遗尿症患者临床治疗效果不理想的原因之一^[4]。

本组研究结果显示,78例患儿遗尿年龄、性别分布具有显著差异,男患儿明显多于女患儿,并且发病年龄集中于5~10岁,家属均存在不同程度的夜间叫醒患儿起床排尿的习惯,而心理行为异常调查中发现遗尿症患者主要存在紧张怕羞心理、多动障碍、注意缺陷、情绪不稳表现,并且多动障碍、注意缺陷阳性例数明显多余其他症状,提示注意缺陷多动障碍与儿童原发性遗尿症的发生或其心理行为异常具有一定的相关性^[5]。而结合本研究结果分析认为,大部分遗尿症患者存在不同程度的心理行为异常,学习能力低下的儿童表现为接受新事物、新知识的能力差,理解力低下,情商发育迟缓等,语言障碍的患儿则表现为语言表达能力差、少言寡语、自卑情绪严重等^[6,7],而本研究发现患儿心理行为异常中以注意缺陷与多动障碍较为常见,这可能与患儿的神经系统发育障碍具有一定的联系,若遗尿表现长期不能解除,不仅会影响儿童的正常生活与活动,同时也会加重患儿的心理行为异常表现,影响儿童的正常精神发育与人格成长,加重注意缺陷

与多动障碍症状^[8]。

综上所述,儿童原发性遗尿症主要以5~10岁的男儿童常见,而遗尿症的发生与心理行为的异常具有密切相关性,其可作为诱发与促进儿童原发性遗尿症的重要因素,其中以注意缺陷、多动障碍表现较为多见,表明二者之间具有显著的相关性。但本研究仍存在一定的缺点与不足,如样本容量过小可能导致结果结论客观性不足,并且本研究并未针对原发性遗尿症患者心理干预后的症状与表现进行研究,这有待于进一步调查证实。

参考文献:

- [1] 刘芳,麻宏伟,戴晓梅,等.原发性遗尿症儿童感觉统合能力的对照研究[J].中国当代儿科杂志,2010,12(5):341-343.
- [2] 卢涛,杨凡.儿童原发性遗尿症的治疗进展[J].中国儿童保健杂志,2010,18(5):395-397.
- [3] 王亚飞,苏恺,周小骏,等.小儿原发性遗尿(PNE)的研究进展[J].内蒙古中医药,2013,32(7):118-119.
- [4] 唐柳平,马梁红.原发性遗尿症患者心理健康与其母亲焦虑情绪相关性的分析[J].临床荟萃,2010,25(9):808-809.
- [5] 周蔚然,刘小梅,沈颖,等.儿童原发性遗尿症发病机制的研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(23):1828-1830.
- [6] 潘晓芬,雷辛衍,林国模,等.6~11岁原发性遗尿症儿童心理问题及相关因素研究[J].中国儿童保健杂志,2016,24(5):525-528.
- [7] 郭骏,孔院容,王金叶,等.黄冈市黄州区5~7岁儿童原发性遗尿症及其致心理障碍的流行病学调查分析[J].实用预防医学,2017,24(5):590-593.
- [8] 喻璨,罗洪,吴晓涓.探讨心理行为对单症状性夜间遗尿患儿的疗效[J].心理医生,2017,23(7):452-453.

收稿日期:2018-02-01 修回日期:2018-03-26 责任编辑:皮志超

(上接第1028页)

- ing Pituitary Adenoma [J]. Eur J Endocrinol, 2017,177(4):EJE-16-1029.
- [6] Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, et al. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas [J]. BEST PRACT RES CL EN, 2009,23(5):597-606.
 - [7] Vale SD, Martins AF, Lopez-Presa D, et al. Thyrotropin secreting microadenoma—case report of a patient with goiter [J], 2017.
 - [8] Beck-Peccoz P, Persani L. TSH-induced hyperthyroidism caused by a pituitary tumor [J]. NAT CLIN PRACT EN-DOC, 2006,2(9):524.
 - [9] Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, et al. Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005,62(2):176.
 - [10] Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, et al. Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors: Diagnostic Criteria, Thyroid Hormone Sensitivity, and Treatment Outcome in 25 Patients Followed at the National Institutes of Health [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999,84(2):476.
 - [11] Fang HJ, Fu Y, Wu HW, et al. Short-term Preoperative Octreotide for Thyrotropin-secreting Pituitary Adenoma [J]. Chin Med J (Engl), 2017,130(8):936-942.
 - [12] Rimareix F, Grunenwald S, Vezzosi D, et al. Primary Medical Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas by First-Generation Somatostatin Analogs: A Case Study of Seven Patients [J]. Thyroid, 2015,25(8):877.
- 收稿日期:2018-02-08 修回日期:2018-04-01 责任编辑:皮志超