

其他肿瘤

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001681

垂体促甲状腺激素瘤的临床分析与诊治探讨

叶凡豪¹, 龙彪², 许洁³, 俞捷³, 李显文¹, 杨孟雪¹, 杨波¹, 廖玉兰¹,李娅¹, 代敏¹, 李凤萍¹, 李思成¹, 李洁¹, 王雪梅¹

(1. 遵义医学院附属医院内分泌科, 遵义 563000; 2. 黔东南州人民医院儿科, 凯里 556000;

3. 遵义医学院公共卫生学院, 遵义 563000)

【摘要】目的:探讨垂体促甲状腺激素(thyrotropin, TSH)瘤的不同临床表现, 提高对垂体 TSH 瘤的认识, 降低漏诊率和误诊率。**方法:**收集 3 例不同类型的垂体 TSH 瘤或可疑为垂体 TSH 瘤患者的临床特征、生化指标、影像学资料、免疫组化结果、手术方式和术后情况。**结果:**1 例以甲状腺毒症和甲状腺肿大为首发症状及体征, 2 例以肿瘤占位效应为首发症状; 2 例甲状腺素水平升高, 3 例 TSH 均升高; 3 例垂体磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)均提示垂体大腺瘤; 1 例行“肿瘤切除术”, 2 例行“经鼻蝶窦垂体腺瘤切除术”; 2 例免疫组化 TSH 阳性; 随访过程中 2 例术后出现“腺垂体功能减退症”, 经过补充垂体激素治疗目前病情均较稳定。**结论:**经典的垂体 TSH 瘤临床较容易识别, 但特殊类型的垂体 TSH 瘤比较容易漏诊或误诊, 需要加强医务工作者对垂体 TSH 瘤各种临床表现的认识, 针对各种类型的患者进行个体化诊治。

【关键词】垂体促甲状腺激素瘤; 甲亢; 免疫组织化学; 静止性**【中图分类号】**R736.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2016-11-27

Clinical analysis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary adenomas

Ye Fanhao¹, Long Biao², Xu Jie³, Yu Jie³, Li Xianwen¹, Yang Mengxue¹, Yang Bo¹, Liao Yulan¹,Li Ya¹, Dai Min¹, Li Fengping¹, Li Sicheng¹, Li Jie¹, Wang Xuemei¹

(1. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College; 2. Department of Pediatrics, Qiandongnan People's Hospital; 3. School of Public Health, Zunyi Medical College)

【Abstract】Objective: To describe the diverse clinical and laboratory manifestations of multiple thyrotropin-secreting pituitary adenomas cases and to improve diagnostic success. **Methods:** Clinical characteristics, biochemical indicators, imaging and immunohistochemical staining results, surgical procedures, and postoperative outcomes were collected for three cases with identified or suspected thyrotropin-secreting pituitary adenomas. **Results:** Thyrotoxicosis and thyroid enlargement were the first symptoms and signs in one case, while space occupying effects of tumors were the first symptoms in the other two cases. Levels of thyroxine increased in two cases and those of TSH increased in all three cases. Pituitary magnetic resonance imaging(MRI) in all three cases indicated pituitary macroadenoma. One patient underwent tumorectomy and the other two underwent transnasal-sphenoidal resection of pituitary adenoma. TSH-positive immunohistochemical staining was observed in two cases. During follow-up, two cases of hypopituitarism occurred, both of which improved following hypophyseal hormone therapy. **Conclusion:** Typical TSHoma can be identified by TSH measurement and pituitary MRI, but clinicians should be aware of atypical clinical manifestations for improved diagnostic accuracy. Treatment should be tailored according to clinical manifestations.

【Key words】thyrotropin-secreting pituitary adenomas; hyperthyroidism; immunohistochemical staining; static**作者简介:**叶凡豪, Email: 351235820@qq.com,

研究方向: 糖尿病慢性并发症、垂体疾病。

通信作者:杨孟雪, Email: yangmengxue01@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号: 81560147); 贵州省科技攻关资助项目[编号: 黔科合 SY 字(2012)3116 号]; 贵州省科学技术基金资助项目[编号: 黔科合 J 字 LKZ(2013)53 号]; 遵义医学院博士启动基金资助项目(编号: F-588)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180514.0906.003.html>

(2018-05-03)

垂体促甲状腺激素 (thyrotropin, TSH) 瘤仅占所有垂体肿瘤的 0.5%~3%, 虽然至今为止已报道的例数超过 450 例^[1], 但仍有许多临床医生因其低患病率而缺乏充分认识, 最终导致漏诊或误诊为原发性甲亢。此外, 部分患者临床表现和内分泌血清学检查不典型, 增加了垂体 TSH 瘤的诊断难度。本文总结了 2015 年 6 月至 2016 年 1 月在遵义医学院附属医院诊治的 3 例确诊或可疑诊断为垂体 TSH 瘤患者的临床资料, 包括临床表现、内分泌学检查、影像学检查、治疗和术后恢复情况, 旨在为该病的诊治提供新的认识。

1 对象和方法

纳入 2015 年 6 月至 2016 年 1 月在遵义医学院附属医院就诊的 3 例确诊或可疑诊断为垂体 TSH 瘤的患者临床资料, 平均年龄 (47.33 ± 11.68) 岁, 其中男性 1 例, 女性 2 例。采集患者以下资料: ①临床症状、体征; ②住院前诊治经过; ③实验室检查: 甲状腺激素水平 (T3、T4、FT3、FT4)、垂体激素 [(TSH、生长激素 (growth hormone, GH)、催乳素 (prolactin, PRL)、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)]、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF)、血常规、肝肾功能; ④影像学检查: 垂体磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI); ⑤手术方式; ⑥免疫组织化学染色; 3 例手术治疗的病理切片均行免疫组织化学染色测定 TSH 及其他垂体激素抗原表达情况。3 例患者分别用 ABC 表示。本研究已获得患者本人的同意及遵义医学院附属医院的伦理委员会批准。

2 结果

2.1 临床特征

本研究包括 2 例女性和 1 例男性患者, 平均年龄 47 岁, 患者 A 因心悸、易饥、四肢无力、月经减少等甲状腺毒症就诊, 并误诊为原发性甲亢予甲疏咪唑片治疗 2 个月; 患者 B 和 C 因颅内压迫症状 (头痛) 就诊, 其中 1 例有月经减少和甲状腺肿大, 另 1 例存在视物模糊症状。所有患者均没有表现出突眼、胫前黏液性水肿、杵状指、溢乳等, 详见表 1。

2.2 术前实验室及辅助检查

患者 B 和 C 的血清 TSH 水平均升高, 患者 A 的血清 TSH 水平正常; 患者 A 和 B 的 FT3、FT4 水平升高, 但患者 C 的 FT3、FT4 水平正常; 所有患者的垂体 MRI 检查均提示垂体大腺瘤。且所有患者的血常规、肝肾功能、IGF、GH、FSH、LH、PRL 均无异常, 详见表 2 和图 1。

表 1 3 例垂体瘤患者一般资料和部分临床表现

Tab.1 General patient information and clinical manifestations of 3 cases of pituitary adenomas

项目	患者 A	患者 B	患者 C
年龄 (岁)	45	37	60
性别	女	女	男
病程 (年)	1 年	3 年	2 年
甲状腺肿大	无	I 度	无
甲状腺毒症	有	仅有月经减少	无
视物模糊	无	无	有
视野缺损	无	无	无
头痛	无	有	有
溢乳	无	无	无
误诊	原发性甲亢	无	无

表 2 术前甲状腺功能及影像学检查结果

Tab.2 Preoperative thyroid function and imaging results

项目	患者 A	患者 B	患者 C
FT3 (pmol/L)	11.3	9.7	5.2
FT4 (pmol/L)	36.2	39.5	14.0
TSH (μ IU/mL)	3.184	13.067	7.237
MRI 提示肿瘤大小 (mm)	28 × 22 × 20	20 × 16 × 17	16 × 18 × 14

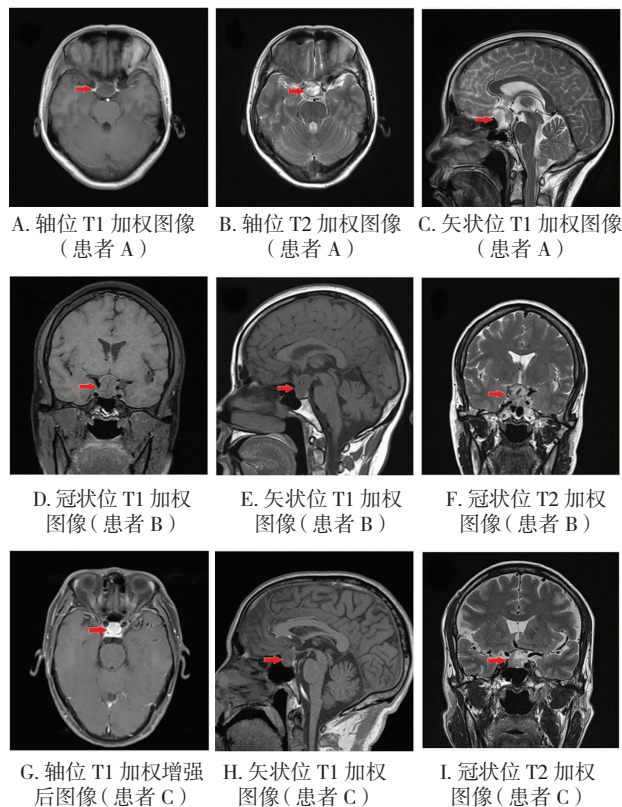


图 1 垂体 MRI 结果

Fig.1 Results of pituitary MRI

2.3 手术方式及免疫组化结果

2.3.1 手术方式 3 例患者均行“经鼻蝶窦垂体腺瘤切除

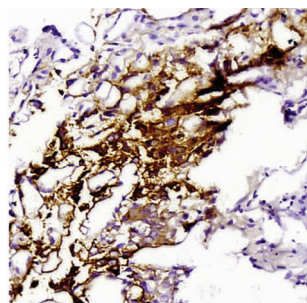
术”,且患者 A 后续进一步行“鞍肿瘤切除术”。

2.3.2 免疫组化结果 患者 A 的 TSH、p53 阳性,患者 B 的 TSH、FSH、ACTH、PRL 阳性,患者 C 仅 FSH 阳性,详见表 3 和图 2(注:患者 A 由于在中国人民解放军第三军医大学新桥医院行手术治疗,本研究无其免疫组化图片,但患者出院小结附有免疫组化结果)。

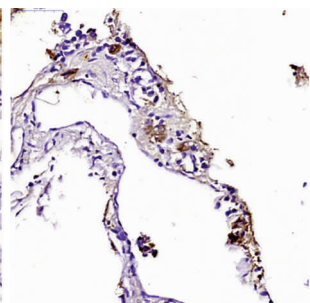
表 3 免疫组化结果

Tab.3 Immunohistochemical staining results

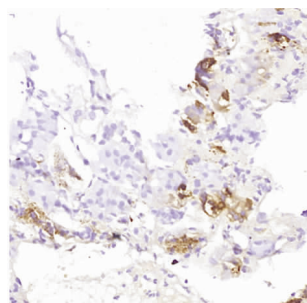
项目	患者 A	患者 B	患者 C
TSH	+	+	-
FSH	-	+	+
hGH	-	-	-
ACTH	-	+	-
PRL	-	+	-
LH	-	-	-
p53	+	-	-



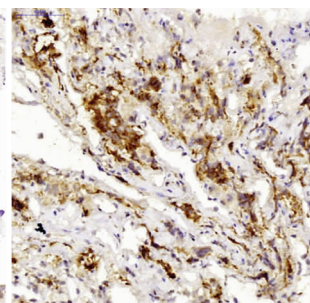
A. TSH(+) (患者 B)



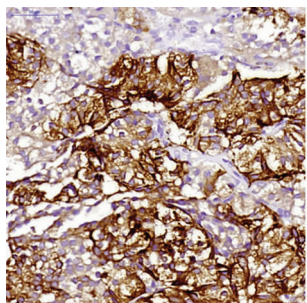
B. ACTH(+) (患者 B)



C. FSH(+) (患者 B)



D. PRL(+) (患者 B)



E. FSH(+) (患者 C)

图 2 患者 B 和 C 垂体肿瘤细胞的免疫组化染色结果 (400 ×)

Fig.2 Immunohistochemical staining results (400 ×) of pituitary tumor cells in patient B and C

2.4 术后情况

术后 3 d,复查甲状腺功能:患者 A 的 FT3、FT4、TSH 降低,患者 B 和 C 均正常,详见表 4。术后随访半年至 1 年时间,患者 A 一直服用糖皮质激素类药物及甲状腺素类药物替代治疗,临床表现、生化指标、垂体及靶腺激素控制均尚可。而患者 B 仅仅服用糖皮质激素类药物替代治疗,在术后 3 个月后又出现了腺垂体功能减退症。患者 C 术后至今腺垂体功能尚正常。

表 4 术后 3 d 甲状腺功能结果

Tab.4 Postoperative (three days after surgery) thyroid function

项目	患者 A	患者 B	患者 C
FT3(pmol/L)	3.09	4.8	4.1
FT4(pmol/L)	9.81	19.3	17.1
TSH(μIU/mL)	0.058	0.721	2.120

3 讨论

垂体 TSH 瘤是一种能引起甲状腺功能亢进的垂体肿瘤,在疾病自然发展中多表现为侵入性大腺瘤^[2-3]。本研究中 3 例患者也均为大腺瘤。但随着超敏 TSH 的应用和垂体 MRI 的发展,微腺瘤所占比例较前明显升高^[4]。Yamada 等的研究发现微腺瘤占 TSH 瘤的 18%,但最近微腺瘤的确诊病例数(12/45)明显高于之前所确诊的病例数(4/45)^[5]。

本研究中的 3 例患者临床表现虽有不同,但都可作为垂体 TSH 瘤的首发症状。垂体 TSH 瘤发病隐匿,进展缓慢,可以表现出甲亢症状和弥漫性甲状腺肿的体征,以甲状腺毒症和甲状腺肿大来就诊,但 TSH 瘤患者的甲状腺功能亢进症状及体征要明显轻于原发性甲亢患者^[6],突眼、胫前黏液性水肿和周期性麻痹等表现更为少见,因垂体肿瘤直径超过 1 cm,可表现有因压迫鞍膈所致的头痛症状,该症状发生率达到了 72%以上^[7],还可出现视力下降、视物模糊。由于甲状腺毒症和垂体瘤压迫 FSH 和 LH 细胞,从而可以出现月经紊乱或闭经等。

患者 A 初次就诊时误诊为原发性甲亢并长期采用抗甲状腺药物治疗方案,这不仅不能使中枢性甲亢得到有效控制,反而刺激垂体瘤迅速侵袭性生长,加重甲状腺毒症,增加手术的难度和术后复发的机会^[8]。Beck-Peccoz 和 Persani 的研究^[9]验证了这一点,他们发现在未经抗甲状腺药物治疗的 TSH 瘤患者中 66%为大腺瘤,而接受抗甲状腺药物治疗后的 TSH 瘤患者中 81%为大腺瘤。

功能性垂体 TSH 瘤的血清学特点是升高的甲状腺激素水平伴不适当升高或正常促甲状腺激素水平(垂体不被抑制)^[10],本研究的患者 A 和 B 的甲状腺功能结果较典型,均与之吻合。本研究发现患者 C 的 TSH 水平虽然明显异常,但 FT3、FT4 水平在正常范围内,以垂体 TSH 瘤为诊断进行分析,考虑可能与以下原因有关:血清中检测到的 TSH 实际上是血清中 β -TSH 的水平。TSH 是一种由 α 亚基和 β 亚基组成的糖蛋白激素。 β 亚基作为 TSH 的生物活性成分,需要与 α 亚基结合在一起才能发挥全部作用。如果 TSH 被各种因素水解为只有微弱的生物学活性的 β 亚基,就无法促进甲状腺激素的分泌。本研究还发现垂体激素血清学检查中,除 TSH,其他垂体激素均未见异常。大部分的垂体 TSH 瘤仅单纯释放 TSH,少部分合并分泌 GH 或 PRL,这可能与 TSH 与 GH 和 PRL 同属于 Pit-1 表达调控系统的激素有关。极少部分合并分泌促性腺激素,而目前尚未发现合并分泌 ACTH 的报道^[1]。

本研究中各患者垂体激素免疫组化结果均不完全相同。患者 A 病理结果仅 TSH 阳性,其他垂体激素均阴性,是垂体 TSH 瘤最常见的病理结果。这与赵苇苇等^[8]的研究结果一致。赵苇苇等^[8]研究发现 15 例 TSH 瘤病理结果:13 例为单纯 TSH 分泌瘤,只有 2 例分别为 TSH 合并 FSH 和 TSH 合并 PRL 瘤。患者 B 免疫组化结果除 TSH 阳性外,ACTH、FSH 和 PRL 亦为阳性,考虑可能以下两点原因:①该腺瘤是多激素混合瘤,但血清水平仅 TSH 明显升高,这说明一个或多个激素组化阳性并不意味着这些激素分泌水平升高;②术中切除范围超过病变组织,使病理切片含有分泌 ACTH、FSH、PRL 的正常垂体细胞。

针对患者 C,根据其内分泌血清学检查和免疫组化结果,诊断考虑以下两种可能:①静止性垂体 TSH 瘤是一种特殊类型的垂体 TSH 瘤。此类患者以肿瘤占位效应起病,无明显甲亢症状,以甲状腺激素水平轻度升高或正常、TSH 水平高于正常为血清学特点,瘤细胞的免疫组化特点和超微结构虽与常见的垂体 TSH 瘤类似,免疫组化染色 TSH 却可为阳性或者阴性^[11-12],这与患者 C 的资料完全一致。然后学术界将此类疾病归类为 TSH 瘤范畴的观点仍存在争议。②垂体无功能大腺瘤并发亚临床甲减。垂体无功能大腺瘤包括促性腺激素腺瘤、无特征细胞腺瘤、嫌色细胞腺瘤及沉寂型腺瘤,其中绝大多数起

源于促性腺激素细胞^[13],实际上是一种不典型的促性腺激素瘤。患者 C 免疫组化诊断为垂体 FSH 瘤,且结合血清 TSH 水平轻度升高,FT3、FT4 正常的特点,考虑并发亚临床甲减的可能:由于甲状腺激素合成或释放障碍造成甲状腺激素分泌减少,反馈引起促甲状腺素升高,升高的促甲状腺素刺激甲状腺肿大、增生和代偿性甲状腺激素释放增加,使血甲状腺激素恢复正常。应用 TRH 兴奋试验有助于鉴别 TSH 分泌异常的原因是静止性垂体 TSH 瘤还是原发性亚临床甲减。3 例在我院住院期间均未行 TRH 兴奋试验,以内分泌激素水平和垂体 MRI 提示大腺瘤而初步诊断垂体 TSH 瘤,但强烈建议医务人员在鉴别原发和继发性甲状腺疾病时能够进一步完善 TRH 兴奋试验,对了解下丘脑-垂体-甲状腺轴功能状态具有重要的临床意义。继发于垂体病变的 TSH 升高,TSH 水平在注射 TRH 后多无变化;而当病变主要在甲状腺时,TRH 兴奋试验呈过高反应,静脉注射 TRH 后 TSH 显著增高。无论诊断如何,因患者 C 仅血清 TSH 水平轻度升高($<10.0 \mu\text{IU/mL}$),并非手术禁忌证,故治疗上都以手术切除垂体肿瘤为首选。术后血清 TSH 恢复至正常水平,在临床上更加支持其诊断为静止性垂体 TSH 瘤。

“经鼻蝶窦垂体瘤切除术”被作为一线治疗方案而首选^[14-15]。但患者 A 因肿瘤较大,且质地较坚韧,首次采用以上手术方式失败。因此在第二次手术时选择行“鞍区肿瘤切除术”才成功切除肿瘤。

垂体 TSH 瘤是一种少见病,本研究初步探讨了垂体 TSH 瘤的不同临床表现,并提出了目前静止性垂体 TSH 瘤的认识。因此,单纯依靠临床表现、实验室检查容易误诊、漏诊,在高度怀疑垂体 TSH 瘤时应结合影像学资料(如垂体 MRI 等)协助对该病进行诊断,从而使得患者得以早诊断、早治疗,以期最大可能防漏诊、误诊,避免神经、内分泌系统症状的出现和加重。

参 考 文 献

- [1] Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management [J]. *Endocrine*, 2016, 52 (3): 427-440.
- [2] Marucci G, Faustini-Fustini M, Righi A, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumours: significance of “atypical adenomas” in a series of 10 patients and association with Hashimoto thyroiditis as a cause of delay in diagnosis [J]. *J Clin Pathol*, 2009, 62 (5): 455-459.