

垂体促甲状腺激素腺瘤的诊断和治疗进展

仇成傑 综述 卞留贯 审校

上海交通大学附属瑞金医院神经外科,上海 200025

摘要:垂体促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)腺瘤的患病率远低于其他垂体腺瘤,但是随着核磁共振影像学检查和敏感的化学检验应用,以及人们对 TSH 腺瘤认识的不断提高,TSH 腺瘤的早期诊断和发现率逐渐增加。目前除了经典的经蝶手术治疗,药物治疗和放射外科治疗也被应用到 TSH 腺瘤的治疗中。本文针对垂体 TSH 腺瘤的发病机制、诊断和治疗等进展作一综述。

关键词:TSH;垂体腺瘤;甲状腺功能亢进

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.024

1 流行病学

1960 年, Jailer 报道了第一例具有甲状腺功能亢进临床症状合并蝶鞍扩大影像表现的患者。他们称之为“TSH 异常分泌综合征”,并推测这是由垂体肿瘤所引起的^[1]。到今天为止,已经超过 450 例的垂体促甲状腺激素腺瘤(thyrotropin-secreting pituitary adenoma)病例报道。

TSH 腺瘤临床上罕见,占有垂体腺瘤的 0.5%~3%^[2,3],发病率约为 1/100 万^[4]。据文献报道,芬兰 TSH 腺瘤的发病率为每年 0.32/100 万^[5]。此外,瑞典通过流行病学调查发现 TSH 腺瘤的发病率在 1990~1994 年间为 0.05/100 万,2005~2009 年间增长至 0.26/100 万。而全国的年龄标准化发病率为每年 0.15/100 万^[3]。TSH 腺瘤发病率的显著增长与其他类型的垂体腺瘤类似^[2,5-7],这可能是由于越来越多的临床医生意识到 TSH 异常分泌综合征的存在,以及高敏感度免疫检测方法的应用^[8,9]。TSH 腺瘤发病年龄分布广泛(8~84 岁),多在 40~50 岁起病^[2],且女性多于男性^[3]。

2 发病机制

促甲状腺激素细胞只占有垂体细胞的 5%,但是分布于整个垂体,并且主要集中在垂体的前中部。这也就解释了为何侵袭性的 TSH 腺瘤大多位于垂体中部^[9]。TSH 腺瘤细胞与其他垂体腺瘤细胞有许多共同点^[12]。他们在光镜下都表现出嫌色性和多形性,具有大细胞核和明显的核仁。高分化

的 TSH 腺瘤细胞形态上与正常的促甲状腺激素细胞类似,而低分化的 TSH 腺瘤细胞形态瘦长,有不规则的细胞核、发育不良的粗面内质网以及细胞膜上稀疏散在的小分泌颗粒。值得注意的是,垂体腺瘤的良、恶性只能通过转移瘤的存在加以鉴别^[4]。与其他垂体腺瘤一样,TSH 腺瘤转化为恶性肿瘤并伴颅内多发转移是非常罕见的^[13]。

在二十世纪九十年代早期,已有文献证实 TSH 腺瘤为单克隆起源,即由单个变异的细胞不受控制地增生而形成的,单个细胞转化为肿瘤细胞后,多种促进因素促使该单克隆细胞扩增,这和其他类型的垂体腺瘤类似^[14]。进一步的研究显示 TSH 腺瘤与其他组织恶性肿瘤不同,原癌基因的突变(尤其是 Ras, gsp)和抑癌基因的突变(p53)并不常见^[15]。

也有学者认为促甲状腺激素细胞中的甲状腺激素受体(TR α 和 TR β)异常表达与 TSH 腺瘤有关^[8]。有研究证实 TRmRNA 转录后的缺陷产物与甲状腺激素的异常负反馈调节有关^[16]。在最近的研究中,Tagami 的团队通过克隆发现了一个新的甲状腺激素受体(TR α 4),并且证实 TR α 4 与 TR α 有轻微的拮抗作用。有趣的是,TR α 4 的表达与 TSH 腺瘤大小以及血清中游离甲状腺激素水平存在正相关的关系^[16]。

另外,TSH 分泌的昼夜节律也是 TSH 腺瘤发病机制中重要的研究方向。Roelfsema 及其团队通过量化患者的 TSH 异常分泌情况,发现了 TSH 分泌

收稿日期:2016-10-14;修回日期:2016-12-15

作者简介:仇成傑(1990-),男,在读博士生,主要从事垂体瘤研究。

通讯作者:卞留贯(1965-),教授,主任医师,博士生导师,主要从事垂体瘤研究。E-mail: rj11118@163.com。

的节律性^[12]。

3 临床表现

大部分的 TSH 腺瘤体积较大且呈侵袭性生长,常伴有肿瘤压迫症状。不幸的是,在过去许多 TSH 腺瘤患者因为伴有甲亢症状而被误诊为 Graves 病,他们中 30% 接受了不必要的甲状腺切除术或者放射性碘剂治疗,这反而会促进侵袭性大腺瘤的发展^[2,4]。对于甲亢症状, TSH 腺瘤患者的临床表现与其循环中的激素水平并不相符,比如房颤、心衰这类甲状腺毒性症状非常少见,也可能无典型的突眼、胫前黏液水肿和杵状指,这一点与未经治疗的原发性甲亢患者的临床表现不同^[2]。另外,若患者同时伴有生长激素或者泌乳素分泌过量,甲亢症状可能会被肢端肥大症状或者闭经泌乳综合征掩盖^[2]。TSH 患者最常见的临床表现就是甲状腺肿大,即使是对于那些接受过甲状腺切除术的患者,残留的甲状腺组织也会因为 TSH 的异常分泌而增生^[2]。有文献指出在 TSH 腺瘤患者中,甲状腺弥漫性肿大或结节性肿大的发生率大约为 70%^[22]。有部分合并有自身免疫性甲状腺炎的患者会出现双侧突眼症,而单侧突眼症是因为一侧眼眶受到肿瘤侵袭生长所致^[1,2]。当患者出现垂体功能减退后,性腺轴受到的影响最大。大多数混合性促甲状腺激素 (TSH)、泌乳素 (PRL) 腺瘤以及三分之一的单纯性 TSH 腺瘤女性患者都会出现月经紊乱,同时男性患者会出现性发育延迟和性欲减退^[2]。

4 诊断和鉴别诊断

诊断 TSH 腺瘤需要结合临床表现、内分泌激素检查、抑制试验和兴奋试验、以及影像学检查结果。

TSH 腺瘤内分泌激素检查特征是甲状腺激素水平合并正常或偏高的 TSH 水平。但是这要与其他一些情况鉴别,比如甲状腺炎早期阶段、复发性原发性甲亢、针对甲减不适当的甲状腺激素替代治疗、异嗜性抗体干扰、急性精神疾病、药物影响 (胺碘酮)、甲状腺激素抵抗 (Thyroid hormone resistance, RTH)、以及家族性高甲状腺素血症。反复测定甲状腺功能、稀释标本或者运用试剂沉淀干扰抗体都可以有效避免以上干扰^[20]。

进一步诊断 TSH 腺瘤需要使用抑制试验和兴奋试验。临床上,经典的 T3 抑制试验被用来诊断 TSH 腺瘤,该试验在既往有甲状腺切除史患者或者鉴别 TSH 腺瘤和继发性增生中有较好敏感性。患者先行第一次¹³¹I 试验,予 T3 口服后计算两次¹³¹I

摄入率差值,若第二次摄入率明显降低,抑制率 > 45%,提示 TSH 分泌可以被完全抑制,则排除 TSH 腺瘤。不过高龄和冠心病史是此试验的绝对禁忌征。TRH 兴奋试验也被广泛用于诊断 TSH 腺瘤。若患者在注射 TRH 后血清 TSH 无明显变化,则提示 TSH 腺瘤。但该试验在有甲状腺切除史的患者中敏感性较差,临床上也有 10% ~ 20% 的 TSH 腺瘤患者会对 TRH 兴奋试验产生反应。有学者建议临床上将 T3 抑制试验和 TRH 兴奋试验联合应用。

针对 TSH 指标异常的患者,有学者建议更进一步的检查,比如测定 α -GSU 以及 α -GSU/TSH 的摩尔比。针对垂体 MRI 未见明显大腺瘤的患者,学者建议进行基因检测来排除甲状腺激素抵抗综合征 (Thyroid hormone resistance syndrome, SRTH)^[24]。而对于经过以上检查仍然不能确诊的患者,可以进行 T3 抑制试验 (动态试验) 来帮助诊断。

TSH 腺瘤患者影像学特征明显,高分辨率 CT 或 MRI 增强可发现直径 > 3 mm 的肿瘤,这是诊断 TSH 腺瘤的重要手段。尤其是 MRI 具有软组织分辨率高、无创、多方位成像的特点,不仅能够清楚显示肿瘤的形态、大小、侵袭情况,还可准确判断肿瘤质地,准确评估手术风险,对临床确定手术方案具有指导意义。

许多非甲状腺疾病可以通过观察临床表现排除。但是 TSH 腺瘤的血清学特征为升高的甲状腺激素伴正常或偏高的 TSH 水平,这要与 SRTH 进行鉴别。而目前并无单一检查可以明确将两者鉴别,只有联合多项检查才能正确鉴别和明确诊断。因为 SRTH 是甲状腺消融术的禁忌症,误诊也会导致 RTH 患者接受不必要的垂体切除手术^[11]。RTH 患者临床上也会表现出典型的甲亢症状,内分泌检查甲状腺激素高水平以及 TSH 水平正常或偏高,而影像学检查提示无明显垂体腺瘤。此外,在抑制试验和兴奋试验中, TSH 腺瘤患者对 T3 抑制和 TRH 刺激均无明显反应;而 RTH 患者对 TRH 刺激反应正常,注射 T3 后 TSH 会被抑制^[4]。另外,大多数 TSH 腺瘤患者在注射生长抑素类似物后, TSH 和 FT3、FT4 都有明显下降,而 RTH 患者缺乏应答,这也可以用于鉴别诊断。

5 治疗

5.1 手术治疗

经蝶窦垂体瘤切除术依然被认为是治疗 TSH 腺瘤的经典方法^[8],其中经单鼻孔蝶窦入路最为常

见。如今内镜的广泛运用使得术者能够全方位地观察术野,避免遗漏病变,是 TSH 腺瘤患者手术治理的首选。尤其肿瘤明显向前颅窝底、鞍旁、斜坡侵袭生长,可选择内镜扩大经蝶窦入路。其他手术入路还包括经眶上锁孔入路、经翼点和额下入路。垂体 TSH 腺瘤手术入路的选择应该以视神经减压,肿瘤尽量切除为目的,选择符合患者病情的手术入路和治疗方案,有助于提高肿瘤全切率,改善患者预后。

有许多潜在因素会影响手术预后。有文献报道大约 23% ~ 90.9% 的病例中肿瘤呈侵袭性生长(包括侵犯海绵窦),这往往代表着手术效果不佳^[11,18]。不过,Yamada 及其团队研究表明针对肿瘤侵犯海绵窦或者巨大腺瘤,使用扩大经蝶窦入路能有效提高肿瘤全切率^[3]。另有文献指出肿瘤纤维化的发生率约为 40% ~ 81.2%^[9],这会使肿瘤更加难以全切从而导致手术效果不佳^[9]。

需要注意的是,以上的这些因素不仅会影响手术效果,也会引起围手术期的多种并发症,比如出血、脑脊液(CSF)漏、尿崩症、垂体功能减退^[17]。最新研究表明,术后的垂体功能减退发生率约为 50%^[17]。

5.2 药物治疗

5.2.1 生长抑素类似物 早在 20 世纪 70 年代,就有文献报道生长抑素不仅能抑制生长激素(GH)分泌,还能抑制 TSH 的分泌。在这之后,许多学者研究了生长抑素对正常人或者 TSH 腺瘤患者血清中 TSH 水平的影响^[20]。Weeke 及其团队第一次证实正常受试者在注射生长抑素 2 小时后,血清中的 TSH 水平明显下降。在这之后,有学者将生长抑素类似物(奥曲肽)用于治疗 TSH 腺瘤引起的 TSH 异常分泌和甲状腺功能亢进^[10],并且证实生长抑素类似物可以有效改善肿瘤患者视野缺损和缩减肿瘤体积^[9,17]。2012 年 Fliers 及其团队首次报道了一例 TSH 腺瘤患者,在接受长达 4 年的生长抑素类似物治疗后得到治愈,且停药 5 年后复查垂体 MRI 未见肿瘤复发^[21]。此外,术前应用生长抑素类似物(奥曲肽)可以改善甲亢临床症状,用于术前准备。

5.2.2 多巴胺激动剂 多巴胺是一种下丘脑神经激素,已经被证实对 TSH 的分泌有影响。在“TSH 异常分泌综合征”刚被提出的时候,就有研究证实多巴胺可以抑制正常受试者 TSH 的分

泌^[22]。之后的研究表明多巴胺激动剂可以抑制 TSH 腺瘤患者的 TSH 分泌。Mulinda 及其团队首次报道了通过运用卡麦角林(一种长效多巴胺激动剂)作为主要药物治疗手段,成功治愈一例混合性 TSH、PRL 大腺瘤患者^[23]。

5.3 放射外科

放射治疗包括传统放射治疗(CRT)和放射外科(RS),适用于无法或者不愿接受手术的患者,以及被用于术后残余肿瘤的治疗。有学者建议治疗剂量不低于 45 Gy,或者单次剂量 10 ~ 25 Gy。Brucker-Davis 的团队建议放射治疗应该被常规用于所有 TSH 腺瘤的治疗,而不是只针对术后未缓解的患者。不过由于药物治疗,尤其是生长抑素类似物的有效运用,目前放射治疗的使用不如以前频繁。

6 总结与展望

总的来说,由于现代影像技术和 TSH 敏感测定技术的发展,TSH 腺瘤的诊断得到了很大的发展。实验室检查的发展有助于鉴别 TSH 腺瘤和甲状腺抵抗综合征(RTH)。而随着对于 TSH 腺瘤这一罕见疾病发病机制的认识逐渐深入,生长抑素类似物和多巴胺激动剂也被广泛运用于治疗过程中。

目前,经蝶窦垂体瘤切除术依然是大多数 TSH 腺瘤的首选治疗方案,尤其是近年来随着内镜不断发展,内镜下扩大经蝶窦入路手术会成为今后主要趋势。药物治疗可用于术后未缓解或者复发的患者,单纯以药物为主的治疗方法仍需要更多的研究支持。而对于术后未缓解但是无法接受长时间药物治疗的患者,放射治疗也可以成为一个选择。

由于 TSH 腺瘤临床罕见,发病率低,对于患者的诊断、治疗更加依赖于对以往病例的回顾性分析,而非临床试验。随着对这种罕见肿瘤发病机制研究认识的深入,医生和学者们将制定出具有更好疗效的运用多种方法的联合治疗。

参 考 文 献

- [1] Jailer JW, Holub DA. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med.* 1960, 28:497-500.
- [2] Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, et al. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009, 23(5):597-606.
- [3] Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-

- secreting pituitary adenomas : a single-center study of 90 cases. *J Neurosurg.* 2014,121(6):1462-1473.
- [4] 姜晓华, 李栩, 韩俊峰, 等. 甲状腺肿, T3, T 升高伴 TSH 升高. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23(6): 568-570.
- [5] Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, et al. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010,95(9):4268-4275.
- [6] Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas : a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12): 4769-4775.
- [7] Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas : a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010, 72(3):377-382.
- [8] Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J.* 2013,2(2):76-82.
- [9] Socin HV, Chanson P, Delemer B, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas : diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol.* 2003,148(4):433-442.
- [10] Weeke J, Hansen AP, Lundaek K. Inhibition by somatostatin of basal levels of serum thyrotropin (TSH) in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975,41(1):168-171.
- [11] Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas : outcome of pituitary surgery and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014,99(6):2069-2076.
- [12] Roelfsema F, Pereira AM, Keenan DM, et al. Thyrotropin secretion by thyrotropinomas is characterized by increased pulse frequency, delayed diurnal rhythm, enhanced basal secretion, spikiness, and disorderliness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008,93(10):4052-4057.
- [13] Brown RL, Muzzafar T, Wollman R, et al. A pituitary carcinoma secreting TSH and prolactin : a non-secreting adenoma gone awry. *Eur J Endocrinol.* 2006,154(5):639-643.
- [14] Alexander JM, Biller BM, Bikkal H, et al. Clinically non-functioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J Clin Invest.* 1990,86(1):336-340.
- [15] Gittoes NJ, McCabe CJ, Verhaeg J, et al. An abnormality of thyroid hormone receptor expression may explain abnormal thyrotropin production in thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Thyroid.* 1998,8(1):9-14.
- [16] Tagami T, Usui T, Shimatsu A, et al. Aberrant expression of thyroid hormone receptor beta isoform may cause inappropriate secretion of TSH in a TSH-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011,96(6):E948-952.
- [17] 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? *Pituitary.* 2015,18(5):583-591.
- [18] Kirkman MA, Jaunmuktane Z, Brandner S, et al. Active and silent thyroid-stimulating hormone-expressing pituitary adenomas : presenting symptoms, treatment, outcomes, and recurrence. *World Neurosurg.* 2014,82(6):1224-1231.
- [19] Koulouri O, Moran C, Halsall D, et al. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6):745-762.
- [20] Arimura A, Schally AV. Increase in basal and thyrotropin-releasing hormone (TRH)-stimulated secretion of thyrotropin (TSH) by passive immunization with antiserum to somatostatin in rats. *Endocrinology.* 1976,98(4):1069-1072.
- [21] Fliers E, van Furth WR, Bisschop PH. Cure of a thyrotrophin (TSH)-secreting pituitary adenoma by medical therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012,77(5):788-790.
- [22] Burrow GN, May PB, Spaulding SW, et al. TRH and dopamine interactions affecting pituitary hormones secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977,45(1):65-72.
- [23] Mulinda JR, Hasinski S, Rose LI. Successful therapy for a mixed thyrotropin-and prolactin-secreting pituitary macroadenoma with cabergoline. *Endocr Pract.* 1999,5(2):76-79.
- [24] Teng X, Jin T, Brent GA, et al. A Patient With a Thyrotropin-Secreting Microadenoma and Resistance to Thyroid Hormone (P453T). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015,100(7):2511-2514.