· 病例报告 ·

分化型甲状腺癌手术与^{131}I 治疗后随访中意外出现甲状腺激素抵抗 1 例

沈晨天　罗全勇
上海交通大学附属第六人民医院核医学科,上海　200233
通信作者:罗全勇, Email: luoqy@ sjtu.edu.cn
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200608-00226

Unexpected resistance to thyroid hormone during routine follow-up after total thyroidectomy and ^{131}I ablation of differentiated thyroid carcinoma: a case report

Shen Chentian, Luo Quanyong
Department of Nuclear Medicine, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China
Corresponding author: Luo Quanyong, Email: luoqy@ sjtu.edu.cn
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200608-00226

患者男,40 岁,因“甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)^{131}I 治疗后 5 年,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)升高 2 个月”就诊。患者于 2014 年 9 月在本科行 3 700 MBq ^{131}I 清除残留甲状腺组织(简称清甲)治疗(治疗前 TNM 分期:T1N1M0),治疗前停服左甲状腺素钠片 3 周后检测甲状腺功能(简称甲功):游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)1.96 [3.10~6.80 (括号内为正常参考值范围,下同)] pmol/L,游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4) 4.54 (12.00~22.00) pmol/L,TSH>100.00(0.27~4.20) mU/L。治疗后^{131}I 全身扫描示颈部残留甲状腺摄取^{131}I。此后患者常规随访,口服左甲状腺素钠片(137.5 μg/d)替代治疗(患者体质量约 70 kg),无不适主诉。2019 年 3 月复查甲功:FT_3、FT_4、TSH 均正常(TSH 1.35 mU/L);颈部超声未见异常。半年后于当地复查甲功示 TSH 异常升高(52.50 mU/L),但患者无不适主诉,体质量较前也无明显变化。患者平素未服用其他药物及特殊食物,排除肠道吸收问题后怀疑检测有误,2 d 后再次复查甲功,结果显示 TSH 依旧异常升高(52.26 mU/L);后又在当地另一医院复查甲功示 TSH 异常升高(54.78 mU/L)。为除外垂体 TSH 瘤,患者于当地医院行垂体增强 MRI 检查,结果示垂体未见异常。该患者^{131}I 治疗后,左甲状腺素钠片抑制治疗过程中出现异常 TSH 升高,排除体质量改变、检测、药物因素影响、药物吸收以及垂体 TSH 瘤后,考虑为甲状腺激素抵抗(resistance to thyroid hormone, RTH)。为进一步明确诊断,嘱患者改服甲状腺片 120 mg/d(40 mg, 每日 3 次),服用 2 个月后复查甲功示 TSH 较前稍有下降(43.54 mU/L);遂嘱患者服用甲状腺片 160 mg/d,2 个月后复查甲功示 TSH 较前继续下降(23.14 mU/L),但仍明显高于正常,提示治疗有效;患者无不适主诉,遂嘱患者服用甲状腺片 200 mg/d,2 个月后当地复查甲功示 TSH 为 0.14 mU/L,患者无不适主诉,提示加大甲状腺片服用剂量后,TSH 可被完全抑制。由于本例患者无外周甲功低下或亢进表现,体格检查无殊,综上分析,本例患者最终临床诊断为垂体型 RTH。现患者口服甲状腺素片 175 mg/d,无明显不适主诉,TSH 未见升高(1.73 mU/L)。

讨论　临床中如果发现 FT_3、FT_4 和 TSH 同时增高,应该考虑的诊断和鉴别诊断至少包括以下 3 种情况:(1) TSH 检测因素干扰,比如 macro-TSH、异嗜性抗体等的干扰;(2) 垂体 TSH 瘤;(3) RTH。本例患者在分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)手术和^{131}I 清甲治疗后,左旋甲状腺素(levothyroxine, *L*-T_4)替代抑制治疗期间意外出现 TSH 异常增高,经过排除各种因素后,如患者体质量变化、药物吸收问题、检测问题、垂体 TSH 瘤,最终临床诊断为垂体型 RTH。

临床上,RTH 可分为全身型、垂体型和外周型[1]。目前诊断 RTH 最直接和明确的方法是基因诊断,但临床通常需要联合多项试验进行综合评价,可选择的试验项目包括以下几种。(1) TSH 释放激素(TSH-releasing hormone, TRH)兴奋试验:垂体型 RTH 反应经 TRH 刺激后 TSH 升高, 外周型和全身型大多无反应;另外,由于大多数 TSH 瘤的 TSH 不能被 TRH 兴奋,因此该试验可用于 RTH 和 TSH 瘤的鉴别诊断,但 TRH 在国内目前难以获得。(2)生长抑素抑制试验:由于 TSH 瘤表达生长抑素受体,因此其可抑制 TSH 瘤的分泌,最新研究发现注射生长抑素 24 h 后的血清 TSH 与 2 h TSH 比值可以有效鉴别 TSH 瘤和 RTH[2]。(3)三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3) 抑制试验:可直接评估垂体及外周组织对甲状腺激素的反应,是目前诊断 RTH 的可靠试验,但国内目前难以获得 T_3;本例患者通过改服较大剂量甲状腺片进行替代抑制治疗正是利用了其成分中含有 T_3 这一特点,并起到了诊断与治疗的双重作用。其他方法还包括大剂量低塞米松抑制试验、胰高血糖素试验等。

RTH 的发病机制至今尚未完全阐明,但主要归结于甲状腺激素受体基因突变导致甲状腺激素作用的靶组织对甲状腺激素反应低下[3-5];垂体型 TRH 也可能由非受体因素所致,如垂体中使甲状腺素(thyroxine, T_4)脱碘生成 T_3 的特异性Ⅱ型 5′-脱碘酶缺陷,此时应予以 T_3 治疗。RTH 可伴发多种甲状腺疾病,如甲状腺肿、甲状腺结节、甲功亢进、桥本甲状腺炎等[1],但合并 DTC 的国内外报道较少[6-7]。Ünlütürk 等[6]发现了 2 例 TRH 合并 PTC 的患者,术前 TSH 均在正常

范围内,术后则表现为常规 L-T_4 剂量下无法抑制的高 TSH 水平;其中 1 例基因测序发现甲状腺激素 β 受体(thyroid hormone receptor beta, THRB)基因第 334 位密码子中发生单核苷酸替换突变(T>C, M334T 突变),另 1 例则未见突变[6]。遗憾的是本例患者未能进行基因检测以进一步明确。

当 DTC 患者存在 RTH 时,TSH 抑制治疗必将面临挑战。对于这类患者,由于理论上 T_3 对甲状腺激素受体的敏感性高于 T_4,考虑到目前国内没有 T_3,笔者推荐 TSH 抑制治疗使用含有 T_3 的甲状腺片。甲状腺激素替代治疗的剂量将大于常规 TSH 抑制治疗时的剂量,而较大剂量的甲状腺激素可能带来一定不良反应,比如甲功亢进相关症状等,因此,如何确定这类患者的 TSH 目标值显得非常重要。对于那些动态风险分层为中、低危患者,建议适当放宽 TSH 限值,以不引起心动过速(心率大于 100 次/min 或患者自觉心跳过快)的最低 TSH 值为目标;对于那些动态风险分层为高危的患者,在努力达到常规 TSH 目标值的同时,建议适当增加保护心脏及预防骨质疏松的药物,比如美托洛尔、维生素 D、钙剂等。期待未来能获得更好的药物用于 RTH 合并 DTC 患者的治疗,比如甲状腺激素类似物替拉曲考(3, 3′, 5-triiodothyroacetic acid, Tiratricol),可选择性抑制垂体 TSH 分泌,而对于外周器官的影响则较小[8]。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 沈晨天:研究实施、论文撰写;罗全勇:研究指导、论文修改

参 考 文 献

[1] 孙洪平,曹琳,曹雯,等.甲状腺激素抵抗综合征的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(6): 430-432. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2019.06.024.
Sun HP, Cao L, Cao W, et al. The research progress of thyroid hormone resistance syndrome[J]. J Clin Intern Med, 2019, 36(6): 430-432. DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.06.024.

[2] 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. DOI:10.1089/thy.2019.0470.

[3] 管昌田.垂体选择性甲状腺激素抵抗一例[J].中华核医学杂志, 2004, 24(2): 125. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2004.02.027.
Guan CT. A case of pituitary selective thyroid hormone resistance[J]. Chin J Nucl Med, 2004, 24(2): 125. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2004.02.027.

[4] Concolino P, Costella A, Paragliola RM. Mutational landscape of resistance to thyroid hormone beta (RTHβ)[J]. Mol Diagn Ther, 2019, 23(3): 353-368. DOI:10.1007/s40291-019-00399-w.

[5] le Maire A, Bouhours-Nouet N, Soamalala J, et al. Two novel cases of resistance to thyroid hormone due to THRA mutation[J]. Thyroid, 2020, 30(8): 1217-1221. DOI:10.1089/thy.2019.0602.

[6] Ünlütürk U, Sriphrapradang C, Erdoğan MF, et al. Management of differentiated thyroid cancer in the presence of resistance to thyroid hormone and TSH-secreting adenomas: a report of four cases and review of the literature[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(6): 2210-2217. DOI:10.1210/jc.2012-4142.

[7] Aoyama M, Yamasaki S, Tsuyuguchi M. A case of resistance to thyroid hormone diagnosed after total thyroidectomy for thyroid cancer[J]. J Med Invest, 2015, 62(3-4): 268-271. DOI:10.2152/jmi.62.268.

[8] Visser WE. Therapeutic applications of thyroid hormone analogues[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2021, 82(3-4): 170-172. DOI: 10.1016/j.ando.2020.03.004.

(收稿日期:2020-06-08)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊有关文章涉及课题基金项目的标注要求

论文所涉及的课题如取得国家或部、省级以上基金或属攻关项目,应列出(双语著录)。中英文基金项目分别置于中文关键词、英文 Key words 下方,如“基金项目:国家自然科学基金(39570835)”、“Fund program: National Natural Science Foundation of China (39570835)”,并附基金证书复印件。

本刊编辑部