

诊疗经验

父女共患垂体型甲状腺激素抵抗综合征 1 例
并文献回顾朱海莹^{1*} 刘健玲¹ 周东红¹ 冯烈²¹暨南大学附属顺德医院内分泌代谢科,广东佛山 528305²暨南大学附属第一医院内分泌代谢科,广州 510630

关键词 甲状腺激素抵抗综合征; 甲状腺功能亢进症; 误诊; 基因

中图分类号 R581 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20230214

甲状腺激素抵抗综合征(resistance to thyroid hormone, RTH)是由于靶器官对甲状腺激素(thyroid hormone, TH)的反应性下降而产生的以血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)和/或游离甲状腺素(FT₄)升高、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平正常或升高为特征的一组疾病^[1]。该病属于罕见疾病且临床表现呈现多样性,实验室检查异质性多,容易误诊或漏诊。现对暨南大学附属顺德医院内分泌代谢科诊治的1例父女共患垂体型甲状腺激素抵抗综合征(pituitary resistance to thyroid hormone, PRTH)的临床表现及其诊治经过进行总结,并复习相关文献,以提高对该病的认识。

病例资料

患者男,36岁,因“多食善饥、消瘦2个月”到我院内分泌代谢科门诊就医。患者2个月以来体重下降4 kg,时有心慌、烦躁,无发热多汗、乏力、手抖,无颈部疼痛,无腹痛,无失眠,无大便次数增加。体格检查:T 36.1℃,P 92次/min,BP 100/70 mmHg,呼吸16次/min,身高166 cm,体重50 kg,体重指数(body mass index, BMI)18.1,消瘦体型,手无震颤,步行入院。无突眼,甲状腺不大,双肺呼吸音清,未闻及啰音。HR 92次/min,律齐,心界不大,心瓣膜听诊区未闻及杂音。腹部平软,无压痛及反跳痛。双下肢无浮肿。实验室检查:血清FT₃ 9.72 pmol/L(正常值:3.10~6.80 pmol/L),FT₄ 39.84 pmol/L(正常值:12~22 pmol/L),TSH 4.33 μIU/mL(正常值:0.27~4.20 μIU/mL),甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab):15.7 IU/mL(正常值:0~115 IU/mL),抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab):9.14 IU/mL(正常值:0~

34 IU/mL),促甲状腺素受体抗体(TSHR-Ab):0.3 IU/L(正常值:0~1.75 IU/L),血常规、肝功能、抗核抗体、凝血功能等检查结果均正常。影像学检查:甲状腺超声示:甲状腺左侧叶大小约40 mm×14 mm×17 mm,右侧叶约39 mm×16 mm×17 mm,峡部约1.4 mm,包膜光滑,内部回声欠均匀。双侧叶可见囊性结节,大小约2.9 mm×1.6 mm(左)、2.2 mm×1.2 mm(右),形态规则,边界清,内可见点状强回声,后伴彗尾。双侧颈动脉鞘周围未见明显肿大淋巴结。血流显像CDFI:甲状腺内部见短杆状血流信号,甲状腺上动脉频谱测值为:PS 24 cm/s、ED 13 cm/s、RI 0.47。囊性结节周边及内部未见血流信号分布。脑垂体CT平扫加增强、肺部、腹部CT平扫均未见异常。因本院尚未开展¹³¹I摄取率项目,故患者没有行此项检查。

诊治经过 因患者有明显甲状腺毒症表现,结合以上检查,初步诊断为甲状腺功能亢进症,Graves病,予甲巯咪唑治疗,20 mg/d。自2021年4月14日至2021年8月30日,患者自觉症状好转,期间5月14日至5月21日因患者出现心慌予普萘洛尔治疗,之后好转停药。甲状腺功能检查示FT₃、FT₄明显下降至正常值,但TSH从轻度升高、短暂下降至正常、之后明显升高,见表1,考虑实验室检查与初步诊断严重不符,8月30日停药观察病情变化。停药期间,患者再次出现多食善饥、心慌、消瘦,体重下降1.5 kg。2021年11月11日,根据患者临床症状与实验室检查,修正诊断为“RTH”,治疗方面为抑制TSH过度分泌,试予“左甲状腺素钠片50 μg,1次/d,心得安10 mg,3次/d”治疗,多食善饥及心慌明显好转。2021年11月24日,基因测序结果示

*通信作者:朱海莹,E-mail:909630732@qq.com,广东省佛山市顺德区容桂桂洲大道东50号

THRβ 基因杂合变异,为 PRTH,常染色体显性遗传,药物调整为“左甲状腺素钠片 100 μg,1 次/d,富马酸比索洛尔 5 mg,1 次/d”。2021 年 12 月 26 日及 2022 年 3 月 2 日检查甲状腺功能示:TSH 维持正常,FT₃ 8.78 pmol/L,FT₄ 35.3 pmol/L,见表 1。2022 年 3 月 3 日药物调整为“左甲状腺素钠片 50 μg,1 次/d,富马酸比索洛尔 2.5 mg,1 次/d”,患者无明显不适,体重增加 2 kg,并坚持门诊随访 1 年。

2021 年 7 月 30 日,患者带其女儿就诊,诉其身材瘦小要求行甲状腺功能检查。女儿 5 岁 11 月,自幼较同龄人明显身材矮小,智力正常,饮食正常,无耳聋,无颈部增粗、怕热多汗、手颤,无怕冷、便秘、水肿。体格检查:身高 100 cm,体重 17 kg,发育正常,营养中等,神志清楚,消瘦,眼睑无水肿,巩膜无黄染,无突眼,听力正常。颈无抵抗,气管居中,甲状腺不大,HR 90 次/min,律齐,心瓣膜听诊区未闻及杂音。腹部平软,肝脾肋下未触及。双下肢无浮肿。余未见异常。自 2021 年 7 月 31 日至 8 月 17 日实验室检查:FT₃、FT₄、三碘甲状腺原氨酸(TT3)及甲状腺素(TT4)均升高,TSH 一度正常后升高,见表 2。患儿于 2021 年 8 月 1 日转至儿科门诊,建议行基因测序,暂不予药物处理,密切观察病情变化。目前未做随访。

基因测序 患者夫妻及其女儿共 3 人在外院完成核心家系全外显子组测序。2021 年 11 月 24 日测序结果显示:THRβ 基因(OMM * 190160)是 TH 抵抗的致病基因,其中患者及其女儿的 THRβ 基因(NM 00046)检出 c. 1357C > T(p. P4538)杂合变异,见图 1。结合患者及其女儿的表现皆为甲状腺功能亢进和 TSH 升高,考虑患者及其女儿为共患 PRTH,常染色体显性遗传。

讨 论

发病率与分类 RTH 是罕见的内分泌疾病,1967 年 Refetoff 等^[2]首先报道了一对表亲婚配夫妇所生的 6 个小孩中有 2 人患有 RTH。我国近年也有基因突变的 RTH 家系或散发病例报道^[3]。迄今为止 RTH 确切发病率尚不清楚,有报道大约每 40 000 个新生儿中有 1 例 RTH 患者,男女发病无明显区别^[4,5]。

根据各组织对 TH 抵抗程度不同,临床更倾向将 RTH 分为 3 种类型^[6]:全身抵抗型(generalized resistance to thyroid hormone, GRTH)、垂体抵抗型(PRTH)和外周抵抗型(peripheral resistance to thyroid hormone, perRTH)。各型的鉴别要点见表 3^[7]。

病因 本病以基因突变和家族性发病占 75% ~

表 1 患者实验室检查结果

检查时间	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH (μIU/mL)	TG-Ab (IU/mL)	TPO-Ab (IU/mL)	TSHR-Ab (IU/L)
2021 年 4 月 14 日	9.72	39.84	4.33	15.7	9.14	0.3
2021 年 5 月 4 日	9.48	37.31	3.33			
2021 年 5 月 29 日	9.11	32.54	3.49			
2021 年 6 月 30 日	9.85	28.35	13.25			
2021 年 7 月 30 日	6.30	15.30	44.70			
2021 年 8 月 30 日	5.46	12.30	100.00			
2021 年 9 月 29 日	12.10	26.70	3.67	18.30	0.809	0.25
2021 年 11 月 11 日	9.13	26.80	8.68			
2021 年 12 月 26 日	7.58	33.40	2.22			
2022 年 3 月 2 日	8.78	35.3	3.13			

表 2 患者女儿的实验室检查结果

检查时间	TT3 (nmol/L)	TT4 (nmol/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH (μIU/mL)	TG-Ab (IU/mL)	TPO-Ab (IU/mL)	TSHR-Ab (IU/L)
2021 年 7 月 31 日	-	-	14.1	33.5	3.77	17.88	5.0	1.46
2021 年 8 月 3 日	-	-	9.48	37.31	3.33			
2021 年 8 月 17 日	6.78	223.0	17.6	32.10	4.86			

注:TT3 正常值参考范围:1.3~3.1 nmol/L,TT4 正常值参考范围:66~181 nmol/L,FT₃ 正常值参考范围:3.10~6.80 pmol/L, FT₄ 正常值参考范围:12~22 pmol/L,TSH 正常值参考范围:0.27~4.20 uIU/mL,TG-Ab 正常值参考范围:0~115 IU/mL, TPO-Ab 正常值参考范围:0~34 IU/mL,TSHR-Ab 正常值参考范围:0~1.75 IU/L

85%，散发病例占15%~25%，真正后天获得性RTH极罕见，其中，基因突变主要与THR β 有关^[8]。值得注意的是，15%的患者并没有明确的基因突变，考虑与TH的作用、转运以及代谢缺陷等多个方面有关^[9]，故本病不能以THR β 基因突变作为唯一的诊断依据，应结合临床表现综合考虑。

诊断与鉴别诊断 RTH发病率相对低，临床表现呈现多样性且个体间差异大，其中最常见的表现为甲状腺肿(65%~95%)、其次是多动症(33%~68%)和心动过速(33%~75%)^[10]，其他特征包括情感障碍、学习障碍、发育迟缓、骨龄延迟、听力缺失等，常被误诊为其他的甲状腺疾病而给予不必要的治疗。国内文献报道因误诊予以抗甲状腺药物、¹³¹I治疗的患者分别为73%和13%^[11]；国外 Amor等^[12]报道多达19%的患者在确诊前接受过某种类

型的甲状腺消融治疗，故准确诊断RTH非常重要。若发现患者有以下表现中任何1项，均应考虑RTH可能，必要时需行进一步检查以明确诊断：①甲状腺肿大，无甲状腺功能异常表现，而血清T₃、T₄多次检测均增高；②甲状腺肿大，临床表现为甲状腺功能减低，血清T₃、T₄升高；③甲状腺肿大，临床表现为甲状腺功能亢进，但血清T₃、T₄和TSH均升高并能排除垂体肿瘤；④甲状腺功能减低患者使用较大剂量剂量的TH制剂仍不显效；⑤甲状腺功能亢进患者采用多种治疗方法而易复发；⑥家族中有本病患者。

需要鉴别的主要疾病包括：①垂体TSH肿瘤；②异位TSH综合征，多见于肺癌、支气管癌、直肠癌等；③其他，如碘甲亢、原发性甲状腺功能减退症、甲状腺毒症等。

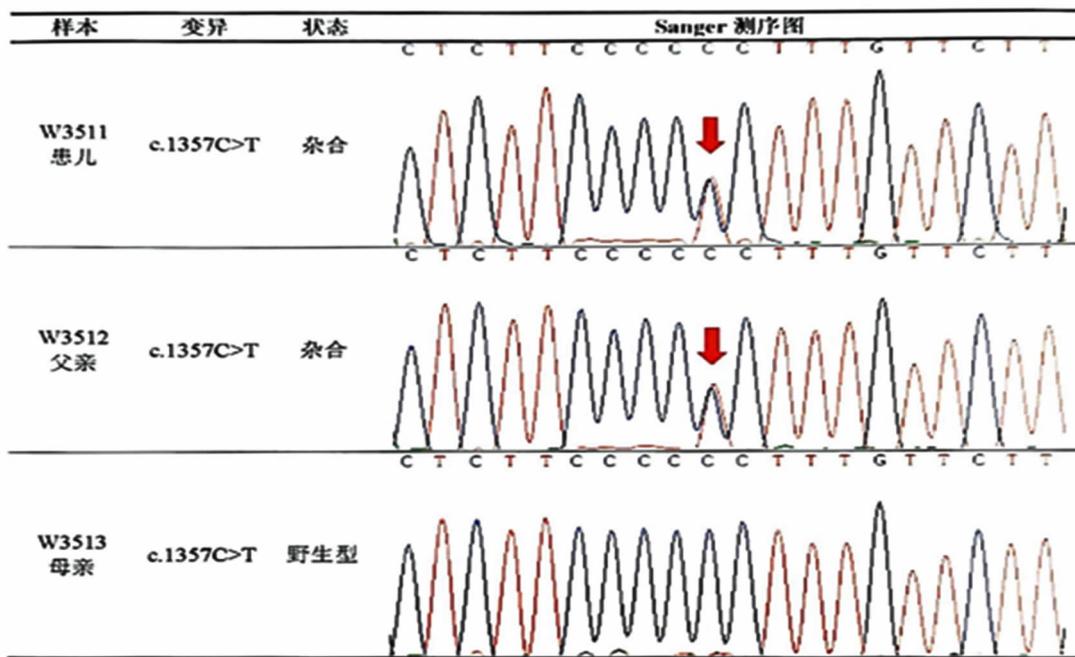


图1 基因测序结果

表3 RTH 3种类型的鉴别要点

分型	GRTH	PRTH	perRTH
发病率	最常见	不常见	极罕见
特点	垂体和外周组织均对TH不敏感，TH代偿性增高	仅垂体对TH不敏感，TSH过度分泌，TH合成增加；而外周组织对TH反应正常	仅表现外周组织对TH不敏感，垂体TSH细胞对TH反应正常
临床表现	大多数无临床表现，少部分表现为甲状腺功能减低	轻度或中度甲状腺功能亢进，但无突眼、胫前黏液性水肿	多表现为甲状腺功能减低
甲状腺功能	血TH升高，TSH正常或升高	血TH升高，TSH正常或升高	血TH升高，TSH正常或升高
治疗方法	通常不需要治疗，出现甲状腺功能减低表现可予补充TH	对症治疗为主，三碘甲状腺乙酸(THRI-AC)可能有效，不推荐使用抗甲状腺药物	补充TH

回顾文中的父女两人,患者出现甲状腺毒症的症状,女儿出现生长发育迟缓表现,两人的实验室检查皆提示 FT₃、FT₄ 升高(女儿 TT₃、TT₄ 同时升高),TSH 不被抑制表现为升高或正常(女儿 TSH 一度正常),被误诊予抗甲状腺药物治疗,后及时发现实验室结果与初步诊断严重不符,临床修正诊断为 PRTH,最终通过基因测序确定父女两人为共患 PRTH。

治疗 目前本病尚无根治性治疗方法,也无明确的指南及专家共识,治疗目的是减轻症状。大多数 RTH 患者可通过增加内源性 TH 分泌而代偿不敏感组织对 TH 的抵抗来进行主动调节。当 RTH 患者升高的血清 TH 水平能适应外周组织对激素抵抗程度时,患者可以正常生长发育,临床表现或仅为轻度的甲状腺肿大,可予密切观察而不需要药物治疗。在临床工作中,应注意避免采用单纯以降低血清 TH 水平为目的治疗措施。对于有症状的患者可以根据病情严重程度和不同 RTH 类型选择不同的治疗方法。

1. 甲状腺功能亢进的治疗:对有甲状腺功能亢进症状的 PRTH 的治疗是必要的。PRTH 因垂体对 TH 不敏感而外周组织敏感,故血清 TSH 和 TH 水平均升高。治疗上抑制 TSH 过度分泌是关键。抑制垂体分泌的药物包括糖皮质激素、生长抑素和多巴胺类药物,但均存在副作用大、疗效不理想等问题。TRIAc 是目前世界上公认治疗 PRTH 疗效确切的药物,其能够抑制 TSH,又不增加其对甲状腺外组织的作用^[13]。有报道 TRIAc 具有转化 THR β 基因突变的作用^[14]。又有报道 2 例 RTH 患儿进行 TRIAc 治疗后,生长发育和骨龄转为正常^[15]。

如 RTH 患者出现持续的窦性心动过速,就要考虑甲状腺功能亢进的可能。 β -受体阻滞剂能有效缓解窦性心动过速等症状,但一些 β -受体阻滞剂如普萘洛尔,因抑制外周血清 T₄ 转化为 T₃,不适合 RTH 患者。特异性 β -受体阻滞剂如阿替洛尔,既能降低控制心率而不会抑制 T₄ 转化为 T₃,适合 RTH 患者,又能控制其他甲状腺功能亢进症状,但是对重症患者效果不明显。

回顾本文父女两人的治疗方案是以减轻症状、抑制 TSH 过度分泌为目标,措施包括:①因本院无 TRIAc 及阿替洛尔,现予 L-T₄ 及富马酸比索洛尔治疗,患者症状明显好转,TSH 恢复正常;②患者女儿因甲状腺毒症不明显,暂不予药物治疗;③建议父女两人长期随访观察,至今患者坚持门诊随访,女儿未随访。

2. 甲状腺肿的治疗:RTH 患者甲状腺肿容易复

发,故抗甲状腺药物、同位素碘、甲状腺切除术都不是有效的手段,这不但不能有效降低 T₃、T₄ 水平,还会进一步刺激 TSH 分泌和诱发垂体细胞增生,应禁用^[16]。治疗 RTH 患者甲状腺肿的有效手段是抑制 TSH 水平。

预后 RTH 不影响寿命,随着年龄增长,血清 T₄ 和 T₃ 逐渐下降,提示 RTH 引起的 TH 抵抗会随着时间延长而缓解^[8]。

参考文献

- Fondell JD, Guermah M, Malik S, et al. Thyroid hormone receptor-associated proteins and general positive cofactors mediate thyroid hormone receptor function in the absence of the TATA box-binding protein-associated factors of TFIIID[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96:1959-1964.
- Refetoff S, DeWind LT, De Groot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stuppel epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1967, 27(2):279-294.
- 俞放, 赵咏桔, 陈瑛, 等. 甲状腺激素受体 β 基因 V458A 点突变所致甲状腺激素抵抗[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20:311-313.
- Lafranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, et al. Follow-up of newborns with elevated screening T₄ concentrations [J]. J Pediatr, 2003, 143(3):296-301.
- Tajima T, JO W, Fujikura K, et al. Elevated free thyroxine levels detected by a neonatal screening system[J]. Pediatr Res, 2009, 66(3):312-316.
- Refetoff S. The syndrome to thyroid to thyroid stimulating hormone [J]. J Chin Med Assoc, 2003, 66(8):441-452.
- 陈建梅, 曾婷婷, 严励, 等. 垂体型甲状腺激素抵抗综合征的临床应对[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(1):56-60.
- 向光大. 临床甲状腺病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013. 219-228.
- Usala SJ, Tennyson GE, Bale AE, et al. A base mutation of the C-erbA beta thyroid hormone receptor in a kindred with generalized thyroid hormone resistance. Molecular heterogeneity in two other kindred[J]. J Clin Invest, 1990, 85(1):93-100.
- Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(7):3987-4003.
- 钱掩映, 戴志娟, 金建, 等. 甲状腺激素受体 β 基因变异致甲状腺激素抵抗综合征家系分析[J]. 温州医科大学学报, 2018, 48(3):172-177.
- Amor AJ, Halperin I, Alfayate R, et al. Identification of four novel mutations in the thyroid hormone receptor- β gene in 164 Spanish and 2 Greek patients with resistance to thyroid hormone [J]. Hormones (Athens), 2014, 13(1):74-78.
- Salmela PI, Wide L, Juustila H, et al. Effects of thyroid hormones (T₄, T₃), bromocriptine and Triac on inappropriate TSH hypersecretion[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1988, 28:497-507.
- Takeda T, Suzuki S, Liu RT, et al. Triiodothyroacetic acid has unique potential for therapy of resistance to thyroid hormone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80:2033-2040.
- Darendeliler F, Bas F. Successful therapy with 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAc) in pituitary resistance to thyroid hormone[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 1997, 10:535-538.
- 姜晓华, 方微园, 叶蕾, 等. 甲状腺激素抵抗综合征的临床应对[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(2):165-169.

(2022-04-24 收稿 2022-10-15 修回)