

· 病例报告 ·

甲状腺激素抵抗综合征合并桥本甲状腺炎 1 例病例报道
及文献复习董倩兰¹ 朱本章²¹陕西省人民医院肾病血透中心, 西安 710068; ²西安交通大学第一附属医院内分泌科
710061

通信作者: 朱本章, Email: benzhang@medmail.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200319-03054

Resistance to thyroid hormone accompanied by Hashimoto's thyroiditis: a case report and literatures

review Dong Qianlan¹, Zhu Benzhang². ¹Kidney Disease and Dialysis Center, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China; ²Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Zhu Benzhang, Email: benzhang@medmail.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200319-03054

甲状腺激素抵抗综合征(resistance to thyroid hormone, RTH)是一种罕见的常染色体显性遗传病,由多种原因导致组织器官对甲状腺激素(thyroid hormone, TH)的反应性降低,从而出现以血清游离T₄(FT₄)和(或)游离T₃(FT₃)升高伴促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)不适当正常或升高为特征的临床综合征。甲状腺激素受体β(thyroid hormone receptor β, TRβ)基因突变是最主要的致病原因,约占85%^[1]。RTH患者甲状腺自身抗体多为阴性,少见合并出现桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)患者。近年来的研究发现,RTH患者并发HT并非偶然,两种疾病之间可能存在病理学联系^[2]。本研究报道1例RTH合并HT患者,并对其家系行TRβ基因突变分析和临床随访研究,以提高临床工作者对两种疾病合并存在的认识和诊治水平,为进一步探索两种疾病之间内在的病理学联系提供依据。

1 病例资料

1.1 临床资料

1.1.1 一般资料 患者,男性,47岁,以“甲状腺肿大并甲状腺功能异常2个月”为主诉,于2010年11月就诊于西安交通大学第一附属医院。2个月前患者因“颈粗”就诊当地医院,于不同时间先后两次查甲状腺功能:T₃、FT₃轻度升高,TSH一次正常、一次

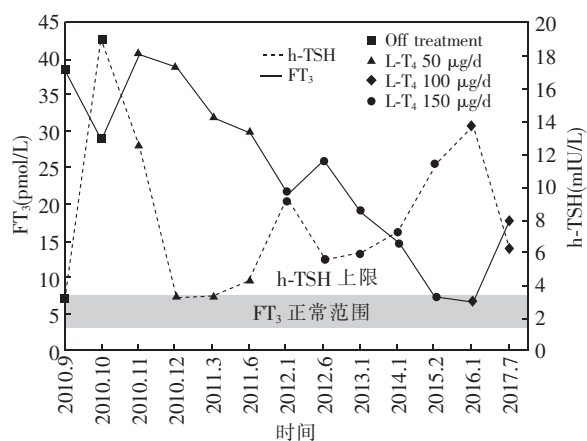
轻度升高。患者无反应迟钝、乏力、纳差、便秘、脱发、浮肿,无怕热、多汗、心悸、食欲亢进、体重减轻等不适。否认既往特殊病史及家族史,否认药物过敏史。

1.1.2 体格检查 身高171 cm,体重70 kg,血压120/75 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心率80次/min,律齐。神志清,精神佳,查体合作。皮肤、黏膜无异常,眼球无突出,眼症(-)。甲状腺Ⅱ度肿大,质韧,未触及结节,未触及震颤及血管杂音。其他无特殊异常体征。

1.1.3 实验室检查 血常规、尿常规、便常规、肝肾功能、血脂、电解质、性激素系列正常;甲状腺功能:T₄ 8.94 μg/dl(正常值4.20~13.50 μg/dl),T₃ 4.35 ng/ml(正常值0.80~2.20 ng/ml),FT₄ 14.60 pmol/L(正常值9.05~25.50 pmol/L),FT₃ 40.80 pmol/L(正常值2.91~9.08 pmol/L),高敏TSH(h-TSH)12.50 mIU/L(正常值0.25~5.00 mIU/L),甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)61.1%(正常值<30%),甲状腺微粒体抗体(thyroid microsomal antibody, TMAb)42.0%(正常值<20%),甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)>3 000 IU/ml(正常值<15 IU/ml),甲状腺刺激抗体(thyroid-stimulating antibody, TSA)阴性;大剂量地塞米松抑制试验,用药后第1天h-TSH

7.42 mIU/L, 第 2 天 h-TSH 3.97 mIU/L; 奥曲肽抑制试验, 用药前 h-TSH 14.91 mIU/L, 第 1 次注射后 2 h h-TSH 15.47 mIU/L, 4 h h-TSH 13.94 mIU/L, 6 h h-TSH 14.34 mIU/L, 8 h h-TSH 12.01 mIU/L, 24 h h-TSH 11.69 mIU/L; 甲状腺 B 超, 甲状腺弥漫性增生, 回声稍减低; 垂体 MRI 平扫: 未见异常; 甲状腺细针穿刺病理学检查提示滤泡上皮细胞多, 团片状排列, 淋巴细胞增多, 考虑淋巴细胞性甲状腺炎。

治疗及转归见图 1。2010 年 11 月患者首次就诊西安交通大学第一附属医院, 确诊为全身型 RTH 合并 HT, 予左甲状腺素片 50 μg 治疗, 治疗 1 个月后, 患者无临床不适, h-TSH 接近正常, TH 较前下降。2012 年 1 月随诊, 自诉乏力、便秘, 监测甲状腺功能示: TH 水平持续下降, h-TSH 代偿性升高。考虑 TH 不能满足机体代谢需要, 左甲状腺素片加量为 100 μg , 治疗后患者乏力、便秘症状减轻。2016 年 1 月再次因乏力、便秘、反应迟钝就诊, 调整左甲状腺素片为 150 μg , 患者症状减轻。



注: FT₃: 游离 T₃; h-TSH: 高敏促甲状腺激素; L-T₄: 左甲状腺素

图 1 患者甲状腺功能变化

该家系 3 代 (图 2), 共 11 人, 男性 6 例, 女性 5 例, 年龄 19 ~ 72 岁, 否认近亲婚配史。先证者父亲 (I₁) 已故, 家族中所有成员均无反应迟钝、乏力、纳差、便秘、脱发、浮肿、怕热、多汗、心悸、食欲亢进、体重减轻等不适, 除 I₂ 及 III₂ 有甲状腺 I ~ II 度肿大外, 其余成员体格检查均阴性。家系成员于 2011 年 3 月于西安交通大学第一附属医院检测甲状腺功能及抗体结果见表 1。

1.2 TR β 基因检测 抽取患者、家系成员及 10 名健康对照者外周静脉血 5 ml, 按照标准方法提取外周血白细胞基因组 DNA。根据 NCBI 提供的基因序

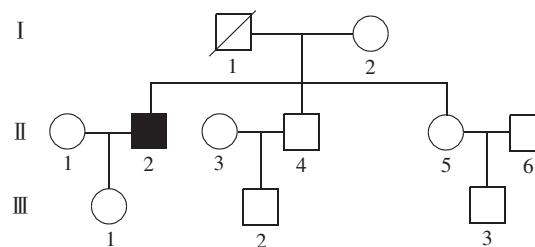


图 2 家系图谱

表 1 家系成员甲状腺功能和 TPOAb 检查

家系成员	FT ₄ pmol/L (9.05 ~ 25.50)	FT ₃ pmol/L (2.91 ~ 9.08)	h-TSH mIU/L (0.25 ~ 5.00)	TPOAb IU/ml (< 15)
I ₂	14.00	5.05	2.57	> 3 000
II ₁	17.00	5.38	7.63	< 15
II ₂	14.60	40.80	12.50	> 3 000
II ₃	23.30	7.62	1.72	< 15
II ₄	16.90	3.41	3.92	< 15
II ₅	21.80	7.93	1.85	< 15
II ₆	15.20	6.09	3.47	< 15
III ₁	17.10	6.58	1.68	< 15
III ₂	14.90	7.76	4.20	> 3 000
III ₃	25.40	5.95	1.72	< 15

注: FT₄: 游离甲状腺素; FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸; h-TSH: 高敏促甲状腺激素; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体

列及参考文献^[3], 由北京奥科鼎盛生物科技有限公司合成引物。聚合酶链反应 (PCR) 法扩增 TR β 基因第 1 ~ 10 外显子: 反应体系为 50 μl , 94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 2 min; 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s; 55 ~ 65 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s; 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 45 s。PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳, 100 V, 30 min, 溴化乙锭染色, 紫外灯下观察条带, 收集目标 PCR 产物, 送至北京奥科鼎盛生物技术有限责任公司测序。

患者及家系 TR β 外显子 1 ~ 10 测序结果显示, 患者、家属成员及健康对照者均未发现碱基替换、插入、缺失等突变。

2 讨论

RTH 是一种罕见的遗传性疾病, 发病率约为 1:40 000^[4], 临床表现各异。RTH 的临床分型包括全身性、选择性垂体性及外周型。该患者就诊时仅表现为甲状腺肿大, 无甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退的症状, 考虑为全身型 RTH。

RTH 分型仅基于临床表现, 没有一致的遗传基础^[5]。研究显示, TR β 基因突变是引起 RTH 的主要原因。TR β 由 10 个外显子组成, 其突变集中在外显

子 7~10 的 4 个热点区域^[6]。目前报道的 RTH 患者中约 15% 的 TR β 基因检测阴性^[7]。Reutrakul 等^[8]发现 65 个 RTH 家系中 6 个不存在 TR β 及 TR α 基因突变,且无 TR 基因突变的 RTH 患者与存在突变的患者临床表现无差异。Hamon 等^[9]对 1 例 RTH 患儿进行了长达 20 年的随访,始终未发现其存在 TR 基因突变。有研究显示可能与 II 型 5' 脱碘酶异常或受体后辅助因子缺陷有关^[10-11]。本文所述患者及家系 TR β 基因检测未发现突变,且甲状腺功能结果显示该家系成员中无其他 RTH 患者,诊断时需重点鉴别 RTH 与 TSH 瘤。TSH 瘤血清学特点是 TH 水平升高的同时伴 TSH 不适当升高或正常,甲状腺功能亢进的症状和体征是最常见的临床现,但甲状腺毒症严重程度与激素水平不呈正相关,相对较轻。这一特点与该患者首诊时的临床表现及实验检查极为相似,但该患者无头痛、视野障碍、泌乳、肢端肥大等表现,且奥曲肽抑制试验显示 TSH 未被抑制,垂体 MRI 平扫未见异常,提示该患者为 RTH 散发病例。迄今为止,未发现无 TR β 基因突变的 RTH 患者存在共辅助因子的异常^[5,8,12-14]。本文所述家系未进行其他基因位点检测,因此不排除该患者存在少见或未知致病基因位点突变的可能,尚需进一步研究以寻找 RTH 的其他致病基因。

HT 是一种自身免疫性甲状腺病,是原发性甲状腺功能减退的常见原因,在人群中的发病率约为 3%。HT 以甲状腺内大量淋巴细胞浸润、血清甲状腺相关抗体明显升高和进行性的甲状腺细胞功能衰竭为特征。自 1967 年 Refetoff 等^[15]首次报道第 1 例 RTH 以来,人们认为 RTH 患者同时并存自身免疫性甲状腺病是一种巧合,统计数据显示两种疾病合并存在的概率极低,约为 1:1 300 000^[16-18]。然而,近年先后报道多例 RTH 合并自身免疫性甲状腺病病例,有研究显示 RTH 与 HT 存在着因果关系。Gavin 等^[2]观察到 2 例 RTH 患者,随病程演变 TGAb 和 TMAb 由阴性变为阳性。本文中该患者多次查甲状腺功能均提示:TH 升高伴 TSH 水平正常或升高, TPOAb 显著升高,大剂量地塞米松抑制试验结果显示 TSH 被明显抑制,奥曲肽抑制试验显示 TSH 未被抑制,甲状腺细针穿刺显示:淋巴细胞性甲状腺炎,垂体 MRI 平扫未见异常,临床符合 RTH 合并 HT 的

诊断。该家系的先证者以甲状腺肿大就诊,成员 I₂ 和 III₂ 亦存在不同程度的甲状腺肿大,TPOAb 明显升高,提示 HT 具有一定的遗传易感性,是否与 RTH 致病基因存在相互作用有待研究。

研究发现,RTH 患者慢性持续的高水平 TSH 可刺激淋巴细胞产生肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α), TNF- α 一方面与甲状腺细胞上的 TNF- α 受体结合直接破坏甲状腺细胞,另一方面 TNF- α 可间接刺激甲状腺相关抗体和杀伤性 T 淋巴细胞产生,导致自身免疫性甲状腺病的发生^[2,19]。Sivakumar 和 Chaidarun^[20]发现 1 例 Graves 病患者在放射性碘治疗后很快出现了甲状腺功能减退的表现,需远超完全替代剂量的左甲状腺素片 (325 μ g/d) 才能维持患者临床甲状腺功能正常,后通过基因检测证实该患者并存 RTH,提示 RTH 为因,HT 为果,随着 RTH 病程的延长,容易继发出现 HT; RTH 可能通过某种机制加速了 Graves 病放射性碘治疗后及 HT 出现甲状腺细胞进行性功能衰竭的进程, RTH 合并自身免疫性甲状腺病出现甲状腺功能减退所需左甲状腺素替代剂量超过常规剂量,是否合并 RTH 决定着自身免疫性甲状腺病患者的愈后。本文所述患者初诊时 TPOAb 即显著升高,临床随访过程中出现了甲状腺功能减退的表现,所需补充左甲状腺素片剂量逐渐增加且替代剂量较大,虽未能为证实 RTH 与 HT 的因果关系提供直接证据,但为进一步探索两种疾病之间内在病理学联系提供了依据。

RTH 的临床表现多样,可无症状,也可有不同程度的甲状腺功能亢进/甲状腺功能减退,易误诊。合并 HT 更增加了 RTH 的诊断难度。临床工作中当发现 TH 水平升高,伴 TSH 不适当正常或升高时,应考虑 RTH 的可能,即使常见突变基因位点检测阴性,亦不能排除 RTH 诊断;同时需注意 RTH 患者较正常人可能更易发生 HT,两种疾病合并存在对预测患者预后非常重要。

参 考 文 献

- [1] Agrawal NK, Goyal R, Rastogi A, et al. Thyroid hormone resistance[J]. Postgrad Med J, 2008, 84 (995): 473-477. DOI: 10.1136/pgmj.2008.069740.

- [2] Gavin C, Meggison H, Ooi TC. Proposing a causal link between thyroid hormone resistance and primary autoimmune hypothyroidism[J]. Med Hypotheses, 2008, 70(5): 1024-1028. DOI: 10.1016/j.mehy.2007.08.015.
- [3] Aksoy DY, Gurlek A, Ringkananont U, et al. Resistance to thyroid hormone associated with autoimmune thyroid disease in a Turkish family[J]. J Endocrinol Invest, 2005, 28(4): 379-383. DOI: 10.1007/BF03347207.
- [4] LaFranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, et al. Follow-up of newborns with elevated screening T_4 concentrations[J]. J Pediatr, 2003, 143(3): 296-301. DOI: 10.1067/S0022-3476(03)00184-7.
- [5] Refetoff S. The syndrome of resistance to thyroid stimulating hormone[J]. J Chin Med Assoc, 2003, 66(8): 441-452.
- [6] Beck-Peccoz P, Persani L, Calebiro D, et al. Syndromes of hormone resistance in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006, 20(4): 529-546. DOI: 10.1016/j.beem.2006.11.001.
- [7] Bottcher Y, Paufler T, Stehr T, et al. Thyroid hormone resistance without mutations in thyroid hormone receptor beta[J]. Med Sci Monitor, 2007, 13(6): 67-70. DOI: 10.12659/MSM.484143.
- [8] Reutrakul S, Sadow PM, Pannain S, et al. Search for abnormalities of nuclear corepressors, coactivators, and a coregulator in families with resistance to thyroid hormone without mutations in thyroid hormone receptor beta or alpha genes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(10): 3609-3617. DOI: 10.1210/jc.85.10.3609.
- [9] Hamon B, Hamon P, Bovier-Lapierre M, et al. A child with resistance to thyroid hormone without thyroid hormone receptor gene mutation: a 20-year follow-up[J]. Thyroid, 2008, 18(1): 35-44. DOI: 10.1089/thy.2007.0079.
- [10] Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007, 21(2): 277-305. DOI: 10.1016/j.beem.2007.03.005.
- [11] Machado DS, Sabet A, Santiago LA, et al. A thyroid hormone receptor mutation that dissociates thyroid hormone regulation of gene expression *in vivo*[J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 2009, 106(23): 9441-9446. DOI: 10.1073/pnas.0903227106.
- [12] Pohlenz J, Weiss RE, Macchia PE, et al. Five new families with resistance to thyroid hormone not caused by mutations in the thyroid hormone receptor beta gene[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(11): 3919-3928. DOI: 10.1210/jcem.84.11.6080.
- [13] Romeo S, Menzaghi C, Bruno R, et al. Search for genetic variants in the retinoid X receptor-gamma gene by polymerase chain reaction-single-strand conformation polymorphism in patients with resistance to thyroid hormone without mutations in thyroid hormone receptor beta gene[J]. Thyroid, 2004, 14(5): 355-358. DOI: 10.1089/105072504774193177.
- [14] Parikh S, Ando S, Schneider A, et al. Resistance to thyroid hormone in a patient without thyroid hormone receptor mutations[J]. Thyroid, 2002, 12(1): 81-86. DOI: 10.1089/105072502753452011.
- [15] Refetoff S, Dewind LT, Degroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism stippled epiphyses goiter and abnormally high PBI-possible target organ refractoriness to thyroid hormone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1967, 27(2): 279-294. DOI: 10.1210/jcem-27-2-279.
- [16] Barkoff MS, Kocherginsky M, Anselmo J, et al. Autoimmunity in patients with resistance to thyroid hormone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(7): 3189-3193. DOI: 10.1210/jc.2009-2179.
- [17] Jonas C, Daumerie C. Conservative management of pregnancy in patients with resistance to thyroid hormone associated with Hashimoto's thyroiditis[J]. Thyroid, 2014, 24(11): 1656-1661. DOI: 10.1089/thy.2013.0625.
- [18] Larsen CC, Dumitrescu A, Guerra-Arguero LM, et al. Incidental identification of a thyroid hormone receptor beta (THRB) gene variant in a family with autoimmune thyroid disease[J]. Thyroid, 2013, 23(12): 1638-1643. DOI: 10.1089/thy.2013.0174.
- [19] 汪宁, 陈欢, 赵真真, 等. 甲状腺激素不敏感综合征合并自身免疫性甲状腺疾病 5 例报道并文献复习[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(2): 191-194. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2016.02.022.
- [20] Sivakumar T, Chaidarun S. Resistance to thyroid hormone in a patient with coexisting Graves' disease[J]. Thyroid, 2010, 20(2): 213-216. DOI: 10.1089/thy.2009.0175.

(收稿日期: 2020-03-19)

(本文编辑: 乔玲)

• 消息 •

2021 年《国际内分泌代谢杂志》第 2 期部分文题介绍

1. 关于原发性醛固酮增多症诊治的常见误区 2. 新型远程动态血糖监测系统的准确性及安全性研究 3. 嗜铬细胞瘤的发病机制研究进展 4. 原发性醛固酮增多症的发病机制研究进展 5. 嗜铬粒蛋白 A 在诊断嗜铬细胞瘤和副神经节瘤中的意义 6. 286 例功能性胰腺神经内分泌肿瘤的临床特点及治疗 7. 青年及中年时期体重状态变化及最大体重减轻与中老年时期高血压的关系 8. 肾素瘤的诊治进展——从 1 例肾素瘤患者谈起

本刊编辑部