

妊娠滋養層疾病相關之甲狀腺機能異常——三病例報告

謝芳傑 杜思德 蘇矢立 許瑞昌*

彰化基督教醫院 內分泌新陳代謝科 *婦產科

摘 要

妊娠滋養層疾病 (gestational trophoblastic disease) 會造成人類絨毛膜性腺刺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 異常地產生，在 hCG 大量分泌或結構改變的情況下，會產生類似甲促素 (thyrotropin, TSH) 的作用，而引起甲狀腺機能亢進。但是病情的嚴重度以及懷孕期特有的生理變化，往往會影響甲狀腺機能的表現。本文討論三例與妊娠滋養層疾病相關之甲狀腺機能異常，並討論其臨床表現、鑑別診斷與處置。病例一，是典型的滋養層疾病性甲狀腺機能亢進。病例二，是葡萄胎合併甲狀腺機能亢進，同時有甲狀腺腫大。病例三因為妊娠滋養層疾病未受到適當的治療，而導致較嚴重的病症，出現類似非甲狀腺疾病 (non-thyroidal illness) 的表現。三個病例的甲狀腺毒性症狀都不明顯，而且反而是以嚴重嘔吐、下腹痛或陰道出血為主要表徵。由於治療方式和其他妊娠期甲狀腺機能亢進有明顯的不同，因此必須和正常妊娠、妊娠期葛瑞夫茲氏病 (Graves' disease) 區分。外科手術除去滋養層腫瘤，是根本的治療方式。術前的甲狀腺評估及藥物控制是必要的，可減輕術前甲狀腺毒性症狀並避免甲狀腺危象的發生。

關鍵詞：妊娠滋養層疾病 (Gestational trophoblastic disease)

甲狀腺機能亢進 (Hyperthyroidism)

妊娠劇吐 (Hyperemesis gravidarum)

人類絨毛膜性腺刺激素 (Human chorionic gonadotropin)

前言

妊娠滋養層疾病 (gestational trophoblastic disease) 會造成人類絨毛膜性腺刺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 異常地產生，hCG 可與甲促素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 受器結合而使甲狀腺素分泌，此作用雖然微弱，但在 hCG 大量分泌或結構改變的情況下，可引起甲狀腺機能亢進¹。此外，當妊娠滋養層疾病病情加重時，會引起類似非甲狀腺疾病 (non-thyroidal illness) 的甲狀腺機能異常現象。再加上懷孕期特有的生理變化，以及其他常見甲狀腺疾

病，在此多種可能因素的共同作用下，會構成不同型態的甲狀腺機能異常狀況。由於治療上的重點不同，須小心診斷。本文討論三例與妊娠滋養層疾病相關之甲狀腺機能異常，並討論其臨床表現、鑑別診斷與處置。

病例報告

病例一：

病人是一位 18 歲女性。因為噁心嘔吐三個月，下腹痛一週，陰道出血二日而到本院求診。病人有體重減輕及心悸，但無不耐熱、手抖、或腹瀉現象。病人及其家屬過去並無類似的症狀或疾病。病人身高 153 公分，體重 45 公斤。脈搏稍快，約每分鐘 92 跳，血壓、呼吸、體溫均正常。甲狀腺並無腫大，其餘身體檢查亦無特別異常。實驗室檢查方面，婦產科超音波顯示雪花狀(snow pattern picture)，疑似葡萄胎。三碘甲狀腺素 (triiodothyronine, T3) 4.4 ng/ml (參考值 0.8-2.0 ng/ml)，游離甲狀腺素 (free thyroxine, freeT4) 3.7 ng/dl (參考值 0.8-2.7 ng/dl)，TSH 0.003 μ IU/ml (參考值 0.45-4.5 μ IU/ml)， β -hCG 1 799 916.4 μ IU/ml。病人於是接受子宮內容物括搔術 (suctional dilatation and curettage, D & C) 治療。術後，病人症狀頗有改善，但是於術後第三日出現心跳加快，約每分鐘 100 跳且體溫上升到 38.8 度，並無呼吸急促、胃腸不適或神智改變的情形，因此於第四日出院。術後一週回診，此時 free T4 降至 1.0 ng/dl，TSH 0.003 μ IU/ml， β -hCG 降至 9 909.3 μ IU/ml，甲促素結合抑制免疫球蛋白 (TSH-binding inhibitory immunoglobulins, TBII, 參考值 < 15%) 為 2.3%，甲狀腺微粒體抗體 (anti-microsomal antibody, AMA) 亦呈陰性反應。之後於門診追蹤期間， β -hCG 不降反而升至 42015 μ IU/ml，因此於第一次術後一個月後又進行第二次子宮內容物括搔術，此後未再有復發情形。病理報告是部分葡萄胎 (partial hydatidiform mole)。

病例二：

病人是一位 17 歲女性。因為噁心嘔吐數週，陰道出血及下腹痛數日而到本院求診。病人稍有體重減輕及不耐熱，但無心悸、手抖、或腹瀉現象。病人過去並無類似的症狀或疾病。但是她的母親曾因甲狀腺腫接受手術治療。在身體檢查方面，病人身高 156 公分，體重 46.8 公斤。脈搏稍快，約每分鐘 80 跳，血壓、呼吸、體溫均正常。除了甲狀腺稍為腫大 (Grade II) 外，其餘並無特別異常。實驗室檢查方面，婦產科超音波顯示葡萄胎。T3 7.3 ng/ml (參考值 0.8-2.0 ng/ml)，free T4 4.8 ng/dl (參考值 0.8-2.7 ng/dl)，TSH < 0.002 μ IU/ml (參考值 0.45-4.5 μ IU/ml)， β -hCG 994 664.2 μ IU/ml。TBII 為 13.9%，AMA 亦呈陰性反應。進一步安排甲狀腺超音波顯示，兩側甲狀腺均有單一結節，左葉結節約 1.06×1.29×0.65 公分，右葉結節約 0.63×0.6×0.65 公分併有囊狀變化。病人

於術前下午開始給予 propylthiouracil (100mg tid) , propranolol (20mg tid) , 隔天進行子宮內容物括搔術。術後, 病人症狀改善, 又服用了四日的 propylthiouracil (100mg tid) 和 propranolol (20mg bid) , 術後第七天, free T4 1.4 ng/dl 降到正常, TSH 0.006 μ IU/ml, 仍然偏低。病理報告是部分葡萄胎 (partial hydatidiform mole) 。

病例三：

病人是 36 歲女性, 懷孕 8 週時因下腹脹痛求診, 超音波顯示疑似葡萄胎 (grasp-like lesion) , β -hCG 36 930 μ IU/ml, 因此進行子宮內容物括搔術, 但是術後患者失去追蹤。四個月後, 患者因陰道大量出血而被送到急診。此時發現血壓 90/50mmHg, 心跳每分鐘 110 跳, 並且發現併有重度低血色素小血球性貧血, 血紅素只有 2.8mg/dl。緊急進行子宮內容物括搔術治療, 病理診斷為葡萄胎, 臨床上認為是高危險性的妊娠滋養層疾病。其他檢查發現 T3 < 0.5 ng/ml (參考值 0.8-2.0 ng/ml) , T4 6.8 μ g/dl (參考值 4.5-12.0 μ g/dl) , TSH < 0.1 μ IU/ml, β -hCG 501 740 μ IU/ml; 病人並未給予任何抗甲狀腺藥物。出院之後患者又失去追蹤。一年六個月後, 再度因陰道大量出血及下腹痛而被送到急診, 發現併有出血性休克、瀰漫性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 。患者緊急接受子宮及卵巢切除術治療。病理診斷為絨毛膜癌。兩週後, 開始進行術後化療。

討論

妊娠滋養層疾病會引起甲狀腺機能亢進的情形在 1960 年代即已被發現³, 但是一直到 1970 年代才逐漸確認其致病機轉⁴。目前認為, 妊娠滋養層疾病會造成 hCG 異常地產生, hCG 可與甲促素受器結合而使甲狀腺素分泌, 此作用雖然微弱, 但在 hCG 大量分泌或結構改變的情況下, 可引起甲狀腺機能亢進⁵。

病例一, 是典型的滋養層疾病性甲狀腺機能亢進 (trophoblastic hyperthyroidism) , 她符合此疾病的幾個主要表徵⁶: 第一、有滋養層疾病。第二、臨床表現以噁心嘔吐為主, 甲狀腺機能亢進的症狀 (如: 體重減輕、不耐熱、心悸、手抖、腹瀉等) 反而較不明顯, 而且容易被懷孕初期的症狀所遮蔽。第三、甲狀腺外觀正常, 而且無凸眼症。第四、血清 β -hCG 極高: Norman 發現大部分病人 β -hCG 超過 100 000 IU/ml 會出現甲狀腺機能亢進, 超過 300 000IU/m 會出現嚴重的甲狀腺機能亢進⁷。第五、free T4 升高, TSH 降低, T3 及 T4 通常偏高。甲狀腺相關抗體如 TBII、AMA 均為陰性。第六、手術移除滋養層腫瘤後, 甲狀腺機能亢進迅速獲得改善。此病例值得注意的是, 術前藥物治療的重要性。手術移除滋養層腫瘤雖然是徹底解決此疾病最重要的方式, 但是術前給予藥物對於預防甲狀腺危象 (thyroid crisis) 的產生仍然是必要的。本病例並未

於術前給予藥物，病人於術後第三日心跳加快且體溫上升，雖然不一定是甲狀腺危象，但仍然使病人承受不必要的風險。在術前可以給予乙型腎上腺阻斷劑 (β -adrenergic antagonist)，或再加上 thionamides，而且不需要等待病人甲狀腺功能恢復正常，即應進行手術治療。

病例二的病人，是葡萄胎合併甲狀腺機能亢進，由於病人同時有甲狀腺腫大，因此，除了滋養層疾病性甲狀腺機能亢進外，尚須要排除其他可能的甲狀腺疾病。對於懷孕婦女，甲狀腺超音波作為鑑別診斷的工具，相當方便，而且安全。從超音波影像加上抗體檢查及病史，已經可以排除葛瑞夫茲氏病的可能性。但是，由於超音波影像發現有單一結節，因此毒性腺瘤 (toxic adenoma) 仍然必須列入考慮。此時，可以用甲狀腺核子掃描 (thyroid radionuclide scan)，典型的毒性腺瘤在核子掃描會出現熱結節 (hot nodule)。在病例二，並未進行核子掃描檢查，但是我們從下列理由仍支持滋養層疾病性甲狀腺機能亢進的診斷：第一，毒性腺瘤出現於較年長的病人，一般大於 40 歲，平時即有甲狀腺機能亢進的各種症狀，通常只出現於一側，另一側則因被抑制而變小⁸。本病例在懷孕前甚至懷孕後，其甲狀腺機能亢進的症狀均不明顯，而且甲狀腺呈現兩側結節腫大，較不像毒性腺瘤。第二，手術去除滋養層腫瘤，即可迅速使甲狀腺機能亢進獲得改善，是滋養層疾病性甲狀腺機能亢進的特點。病人在術後，free T4 迅速降至正常，顯然支持此診斷。若是毒性腺瘤，雖然在子宮內容物括搔術前後給予 propylthiouracil 及 propranolol 約 5 日，free T4 也很難在一週內降至正常。當然，假如病人能夠再回診追蹤，在未服用抗甲狀腺藥物的情形下，若其甲狀腺機能仍然維持正常，則可完全排除毒性腺瘤的診斷。

假如滋養層疾病並未受到適當的治療，而導致較嚴重的病症，在這種情形下甲狀腺機能會變得較為複雜。此時，甲狀腺機能檢查會受到下列三種因素的共同影響：hCG、非甲狀腺疾病(non-thyroidal illness) 及懷孕²；每個病患視三種因素不等程度的作用而呈現出各種異常的檢驗結果。非甲狀腺疾病會抑制 T4 轉變為 T3，有時甚至可能抑制腦下腺分泌 TSH，而導致 TSH、T4 和 T3 均降低⁹。懷孕期間因為動情激素 (estrogen) 的刺激，會使甲狀腺結合球蛋白 (thyroid-binding globulin, TBG) 增加，而造成 total T4 及 total T3 上升，但甲狀腺機能實際上是正常的。除此之外，也有甲狀腺機能正常的懷孕婦女表現出 TSH 下降的情形^{10,2}。病例三的甲狀腺機能檢查就反應了此種較複雜的作用。從此病例 T3 下降、T4 正常及 TSH 下降的情形來判斷，雖然 hCG 仍然有其影響，但我們認為非甲狀腺疾病的作用才是最主要的。

絨毛膜癌引起之甲狀腺機能亢進的治療方式，以手術切除腫瘤併用化學治療為主，其治癒率很高。在治療過程中也曾有甲狀腺危象發生的病例報告，值得注意¹¹。假如絨毛膜癌無法控制而且甲狀腺機能亢進症狀嚴重時，可考慮使用甲狀腺放射碘治療或切除。

近年來，在超音波及 hCG 的常規檢查下，滋養層疾病通常能在懷孕早期發現，使得出現甲狀腺機能亢進的病例數與嚴重程度降低，甲狀腺毒性症狀通常輕微，

不易察覺¹²。反而是以嚴重嘔吐、下腹痛或陰道出血為主要表徵。但是只要臨床醫師對滋養層疾病性甲狀腺機能亢進的特性有所瞭解，要鑑別診斷並不困難。一般而言，造成 hCG 相關的甲狀腺機能亢進症候群（hCG-mediated hyperthyroidism）的原因有三，除了滋養層疾病以外，在正常懷孕婦女偶爾也會引起類似情況，一個是一過性亞臨床甲狀腺機能亢進(transient subclinical hyperthyroidism)；另一個是妊娠劇吐（hyperemesis gravidarum）。約有 10~20% 之正常妊娠有一過性亞臨床甲狀腺機能亢進症¹³，大約 60% 妊娠劇吐的患者有甲狀腺機能亢進症¹⁴。這兩種情況在妊娠後期會自行消失，不需給予抗甲狀腺藥物，也不會影響胎兒；一般只需支持性療法¹⁵。葛瑞夫茲氏病佔所有妊娠的 0.2%¹⁶，在妊娠早期其甲狀腺毒性症狀雖然可能加重，但是通常會愈來愈輕¹⁷，但是這些症狀常常和懷孕症狀難以分別。因此，如果出現甲狀腺腫，尤其是眼病變（ophthalmopathy），較具診斷價值。

結論

妊娠滋養層疾病所引起甲狀腺機能亢進，有其特徵；但若合併較嚴重的疾病或其他甲狀腺疾病，則需小心鑑別診斷。由於治療方式和其他妊娠期甲狀腺機能亢進有明顯的不同，因此必須和正常妊娠、妊娠期葛瑞夫茲氏病區分。外科手術除去滋養層腫瘤，是根本的治療方式。術前的甲狀腺評估及藥物控制是必要的，可減輕術前甲狀腺毒性症狀並避免甲狀腺危象的發生。

參考文獻

1. Yoshimura M, Pekary AE, Pang X-P, et al. Thyrotropic activity of basic isoelectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform mole tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:862.
2. Desai RK, Norman RJ, Jialal I, et al. Spectrum of thyroid function abnormalities in gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Endocrinol* 1988;29:583.
3. Odell WD, Bates RW, Rivlin RS, Lipsett MB, Hertz R. Thyroid function without clinical hyperthyroidism in patients with choriocarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1963;23:658-64.
4. Cave WT, Dunn JT. Choriocarcinoma with hyperthyroidism: Probable identify of the thyrotropin with human chorionic gonadotropin. *Ann Int Med* 1976;85:60-3.
5. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995;5:425-34.
6. Ross DS. Chorionic gonadotropin, hyperemesis gravidarum, trophoblastic disease, and hyperthyroidism. In: UpToDate, Rose BD, eds. UpToDate, Wellesley, MA, 2000.
7. Norman RJ, Green-Thompson RW, Jialal I, et al. Hyperthyroidism in gestational

- trophoblastic neoplasia. Clin Endocrinol 1981;15:395.
8. Greenspan FS. The thyroid gland. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. Basic & clinical endocrinology. 6th ed. New York; Mc Graw Hill; 2001. p.251.
 9. Ross DS. Thyroid function tests in nonthyroidal illness. In: UpToDate, Rose BD, eds. UpToDate, Wellesley, MA, 2000.
 10. Ballabio M, Poshachinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73:824-31.
 11. Soutter WP, Green-Thompson, RW. The management of choriocarcinoma causing severe thyrotoxicosis. Br J Obstet Gynaecol 1981; 88:938.
 12. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. Obstet Gynecol 1995; 86:775.
 13. Glinoe D, DeNayer Ph, Lejeune B, et al. Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free alpha and beta subunits in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. J Endocrinol Invest 1993; 16:881.
 14. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. Thyroid 1999; 9:653.
 15. Kimura M, Mino N, Tamaki H, et al. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: Possible role of hCG with higher stimulating activity. Clin Endocrinol 1993; 38:345.
 16. Seely BL, Burrow GN. Thyrotoxicosis in pregnancy. Endocrinologist 1991; 1:409.
 17. Salvi M, How J. Pregnancy and autoimmune thyroid disease. Endocrinol Metab Clin North Am 1987; 16:431.

Gestational Trophoblastic Disease and Related Thyroid Function Abnormalities —— Report of Three Cases

Hon-Ke Sia, Shih-Te Tu, Shi-Li Su, Jui-Chang Hsu*

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,

*Department of Gynecology and Obstetrics, Changhua Christian Hospital

Hyperthyroidism can occur concurrently with gestational trophoblastic disease (GTD) including hydatidiform mole and choriocarcinoma. Both are associated with high serum human chorionic gonadotropin (hCG) concentrations and abnormal hCG

isoforms. In addition, thyroid function tests in these patients are influenced by the severity of disease and the hormonal change during pregnancy. We discuss three cases of GTD-related thyroid function abnormalities with respect to their clinical manifestations, differential diagnoses and management. Case 1 is a typical trophoblastic hyperthyroidism. Case 2 has molar pregnancy with hyperthyroidism and goiter. Probably because of the severe illness caused by the tumor, the thyroid function tests in case 3 mimic the picture of non-thyroidal illness. They all presented with nausea, vomiting, low abdominal pain and vaginal bleeding. The symptoms of thyroid hormone excess are mild and insignificant. GTD-related thyroid function abnormalities should be differentiated from other causes of gestational hyperthyroidism for different therapeutic consideration. Surgical removal of the tumor will result in prompt normalization of thyroid function. Preoperative thyroid gland evaluation and anti-thyroid medications are recommended to alleviate the thyrotoxic symptoms and avoid thyroid crisis. (J Intern Med Taiwan 2001;12: 184-188)