

成人易性症性别肯定激素治疗致甲状腺功能减退症 1 例

金丁健¹ 高文泽² 金京春¹ (通讯作者)

(1.延边大学医学院 吉林延吉 133002; 2.吉林市金石颈腰椎中医院 吉林吉林 132001)

【摘要】随着社会对性别认同的认知在不断加深,易性症患者的规范化诊疗需求也越来越大。性别肯定激素治疗(GAHT)是成人性别烦躁的关键干预手段,它通过外源性激素诱发第二性征的转变,使患者的心理健康与生活质量得到明显提升。当下,指南建议把雌二醇联合抗雄制剂当作跨性别女性(男跨女)的标准化治疗方案,不过这一方案的长期安全状况尚需进一步加以评估。已知GAHT相关的风险有血栓、代谢紊乱、肝功能异常等,不过其对甲状腺功能的影响还没得到共识,相关临床报道也并不多见。本文介绍了一例24岁跨性别女性患者,在接受标准化雌二醇与醋酸环丙孕酮联合治疗的过程中,新出现了甲状腺功能减退的病例。该病例有以下特殊之处:首先,患者此前有2年高剂量雌二醇非规范用药史,血清雌激素水平剧烈波动(350~3000pmol/L);其次,甲状腺功能减退的发生与激素治疗存在明确的时间关联,且排除了自身免疫性甲状腺炎、中枢性甲状腺功能减退等常见病因;最后,病程中伴随显著精神行为异常(如反复自伤和自杀未遂史)及代谢紊乱。这进一步增加了内分泌系统管理的复杂性。本案例旨在提醒临床工作者,GAHT对甲状腺轴功能可能存在潜在影响,特别是高剂量或者血药浓度波动大的治疗场景,需要加强甲状腺功能监测,给跨性别群体的长期健康管理提供警示。

【关键词】易性症, 甲减, 激素治疗, 雌激素

Case Report: Thyroid Hypothyroidism Caused by Gender Affirmation Hormone Therapy in an Adult Transgender Patient

Jin Dingjian¹ Gao Wenzhe² Jin Jingchun¹ (Corresponding Author)

(1.Yanbian University School of Medicine Yanji City, Jilin Province 133002;

2. Jilin City Jinshijing Lumbar and Cervical Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jilin Province 132001)

Abstract With growing societal awareness of gender identity, the demand for standardized diagnosis and treatment of transgender patients has increased significantly. Gender Affirmation Hormone Therapy (GAHT), a key intervention for adult gender dysphoria, induces secondary sexual characteristics through exogenous hormones, leading to marked improvements in patients' mental health and quality of life. Current guidelines recommend combining estradiol with anti-androgen agents as the standard treatment for transgender women (androgynous transgender individuals), though the long-term safety profile of this regimen requires further evaluation. While GAHT-related risks such as thrombosis, metabolic disorders, and hepatic dysfunction have been documented, its impact on thyroid function remains inconclusive, with limited clinical reports available. This case presents a 24-year-old transgender female patient who developed thyroid dysfunction during standardized estradiol and cyproterone acetate therapy. This case presents three distinctive features: First, the patient had a two-year history of non-compliant high-dose estradiol use with dramatic serum estrogen fluctuations (350-3000pmol/L). Second, the development of hypothyroidism showed a clear temporal correlation with hormone therapy, while common causes like autoimmune thyroiditis and central hypothyroidism were ruled out. Third, significant psychiatric behavioral abnormalities (including recurrent self-harm and suicide attempts) and metabolic disorders accompanied the disease progression, further complicating endocrine management. This case highlights that GAHT may potentially affect thyroid axis function, particularly in high-dose or clinically variable treatment scenarios, necessitating enhanced thyroid monitoring and providing critical insights for long-term health management in transgender populations.

[Key words] gender dysphoria; hypothyroidism; hormone therapy; estrogen

1. 临床资料

1.1 基本情况

患者男, 24岁, 因“持续存在的性别烦躁伴情绪低落

10年余”就诊。约10年前起, 患者无明显诱因下逐渐出现对自身生理性别(男性)的强烈不满与痛苦, 表现对男性身份的持续性排斥, 以及对女性身份的强烈渴望与认同。患者自幼偏好女性化衣着及行为模式, 常私下穿着女性服装, 以

暂时缓解内心的性别不适感。性别烦躁感随年龄的增加而愈发加剧,逐渐成为核心心里困扰,并持续出现情绪低落状态,常还伴有明显的焦虑情绪和自卑感。患者的主要症状特点为:对男性第一、第二性征强烈厌恶,渴望获得女性外貌特征及社会角色。10年间上述症状持续存在,严重干扰其心理社会功能,甚至导致日常生活受限。患者曾就诊于非专业心理咨询机构及自我调适以缓解症状,然效果不佳。环境上,患者自觉社会支持系统薄弱,家庭对其性别认同困惑持不理解甚至排斥态度,亲友中亦缺乏可倾诉对象,此类社会压力进一步加剧其心理痛苦。综上,患者起始自行用药干预,方案为:戊酸雌二醇注射液 10mg 肌肉注射,每月1次;半年后自行将用药频次增加至每2周1次;1年前再次自行增加至每周1次。此间未规律监测,据述使用雌二醇针剂期间雌激素水平波动于 350~3000pmol/L 范围。后为寻求规范诊疗,就诊于当地医院,经评估后明确诊断为“易性症(女)”。当地医院予以调整治疗方案如下:停用针剂,改为口服戊酸雌二醇片 8mg 每日两次 + 醋酸环丙孕酮片 25mg 每日一次,该方案维持治疗至今。除主要表现出性别烦躁外,患者还长期伴随有焦虑症状,如紧张不安、易激惹,以及抑郁症状,包括情绪低落、兴趣减退和无价值感。本次为继续评估用药来我院门诊就诊。患者平日精神情绪状态不稳定,会被外界因素和自身感受影响,尤其当自己察觉到自身男性化生理特征时,容易产生强烈的烦躁、痛苦、自我厌恶情绪,这样就会导致行为失控,出现明显饮食行为异常,表现为间歇性暴饮暴食。睡眠质量差,入睡难以做到,睡眠浅,容易被惊醒。近半年体重增加约 10kg。既往身体健康,否认有糖尿病、高血压、冠心病等病史,否认结核、肝炎等传染病史,否认手术史,有反复自伤行为史(具体方式及频率未详述),并曾有明确的自杀未遂史(具体时间及方式未提供),有输血史,无吸烟、饮酒等不良嗜好,否认食物及药物过敏史。患者未婚,父母体健,无甲亢病史。查体:体温 36.7℃,脉搏 105 次/分,呼吸 18 次/分,血压 135/88mmHg,患者神清语利,精神稍差,查体合作;皮肤黏膜未见明显黄染,双下肢未见凹陷性水肿;双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,咽无充血,扁桃体无肿大,颈静脉无怒张,甲状腺略肿大,双肺呼吸音清晰,未闻及干湿性啰音、哮鸣音及胸膜摩擦音;心率 105 次/分,心律齐,心音有力,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音及心包摩擦音;腹部视诊腹饱满,听诊肠鸣音 4 次/分,未闻及气过水声或血管杂音,肝、肾区无叩击痛;触诊腹软,腹平软,无反跳痛及肌紧张,未扪及包

块,肝、脾肋下未触及,神志清楚,粗测十二对脑神经功能无异常;四肢肌力 5 级,肌张力正常;生理反射对称存在(++);病理反射:双侧 Babinski 征阴性;脑膜刺激征阴性;泌尿生殖系统及直肠未查。

1.2 诊治经过

查血常规:红细胞 $4.0 \times 10^{12}/L \downarrow$ 、平均红细胞体积 $107fL \uparrow$ 、平均红细胞分布宽度 $59fL \uparrow$ 、血小板计数 $356 \times 10^9/L \uparrow$;肝肾功:尿素 $2.48mmol/L \downarrow$ 、尿酸 $434 \mu mol/L \uparrow$;甲状腺功能:TSH $10.70mIU/L \uparrow$, FT3 $0.80pmol/L \downarrow$, FT4 $3.25pmol/L \downarrow$;甲状腺相关抗体:TGAb $5.56IU/ml$ (参考值 $0 \sim 4.11IU/ml$)、TPOAb $88.62IU/ml \uparrow$ (参考值 $0 \sim 5.61IU/ml$)。性激素:泌乳素 $327.5mIU/L \uparrow$, FSH $7.81IU/L$ (男性参考值 $0.95 \sim 11.95IU/L$), LH $3.49IU/L$ (男性参考值 $0.57 \sim 12.07IU/L$), E2 $507.21pmol/L \uparrow$ (参考值 $40.4 \sim 161.5pmol/L$), 孕酮 $9.21nmol/L \uparrow$ (男性参考值 $0.48 \sim 1.66nmol/L$), 睾酮 $1.5nmol/L \downarrow$ (参考值 $4.9 \sim 32.0nmol/L$)。心电图示:窦性心律,室内传导阻滞(右束支),不正常心电图。肿瘤标志物检查正常。甲状腺彩色多普勒超声:甲状腺双叶对称,轮廓清晰,右叶大小约 $4.2cm \times 1.8cm \times 1.6cm$,左叶大小约 $4.0cm \times 1.7cm \times 1.5cm$,峡部厚度约 $0.3cm$ 。甲状腺体积略减小。甲状腺实质回声不均匀,呈弥漫性偏低回声,内部可见散在细小低回声区,无明确结节性病灶。彩色多普勒显示甲状腺内血流信号减少,动脉血流速度正常,未见异常血流分布。考虑甲状腺功能减退相关性改变。诊断“1.易性症女(1.为跨性别者激素替代治疗)2.甲状腺功能减退症”,基于左甲状腺素片 $25 \mu g$ 日1次口服治疗,同时嘱患者戊酸雌二醇片减至 $4mg$ 每日两次口服。上述方案治疗1个月后复查甲状腺功能及抗体示:甲状腺功能:TSH $5.84mIU/L \uparrow$, FT3 $3.55pmol/L$, FT4 $10.07pmol/L$;甲状腺相关抗体:TGAb $3.35IU/ml$ (参考值 $0 \sim 4.11IU/ml$)、TPOAb $62.23IU/ml \uparrow$ (参考值 $0 \sim 5.61IU/ml$)。

2.讨论

本病例报道了一名 24 岁跨性别女性在接受性别肯定激素治疗(GAHT)期间新发甲状腺功能减退的罕见病例。该病例的特殊性在于甲状腺功能异常与高剂量雌激素暴露、血药浓度剧烈波动以及复杂的精神和代谢共病这三个方面。尽管在现行指南中,尚未明确将甲状腺功能异常列为 GAHT 的常见风险,但本病例提示雌激素,尤其是不规范的高剂量

雌激素暴露可能通过多种机制影响甲状腺功能。研究显示，雌激素可能会经由以下三种机制干扰甲状腺轴：

首先，外源性雌二醇能促进肝脏合成甲状腺结合球蛋白（TBG），进而让游离三碘甲状腺原氨酸（FT3）和游离甲状腺素（FT4）降低，进而通过负反馈刺激促甲状腺激素（TSH）释放^[1-2]。本病例患者在初期阶段展现出 TSH 水平上升（10.70 mIU/L），伴随 FT4 浓度下降（3.25 pmol/L）的临床表现，这与原发性甲状腺功能减退的典型特征相吻合，且一定程度可以初步排除中枢性甲状腺功能减退症，但仍需头部 MRI 等影像学证据明确。

其次，患者的甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）始终处于较高区间（88.62→62.23 IU/mL），但其抗体水平在降低 GAHT 被剂量后下降，这表明雌激素可能是环境因素诱发的短暂性自身免疫反应^[3]，可暂不考虑原发性桥本甲状腺炎可能。根据近期一项研究表明，接受 GAHT 的跨性别女性自身免疫性疾病发生率与顺性别男性相近，且低于顺性别女性，这表明 GAHT 通常不会增加自身免疫风险，本病例可能是特异性反应^[4]。

第三，患者非规范用药时，雌二醇水平有剧烈波动（350–3000 pmol/L），这可能直接干扰 HPT 轴稳态，动物实验显示，雌激素含超标高浓度时可抑制血浆 FT3 和 FT4 水平^[5]。患者此前有 2 年病史，持续自行使用高剂量戊酸雌二醇进行注射，这一现象与患者自身情况，以及易性症群体的社会支持缺位有一定相关性。在患者自行用药期间，大剂量应用戊酸雌二醇注射剂进行治疗。雌二醇的半衰期在 4 到 10 天之

间，使其血药浓度出现“峰谷效应”，谷值为 350 pmol/L，峰值达 3000 pmol/L，远超治疗窗（目标 E2:367–734 pmol/L）[4]。这种持续的超生理浓度或使甲状腺功能失代偿变。

此外，患者近半年体重猛增 10kg，尿酸水平升高（434 μmol/L），这表明雌激素波动或许会引发胰岛素抵抗和代谢综合征，脂肪组织分泌的炎症因子（像 TNF-α、IL-6）会让 FT3、FT4 进一步分泌抑制其释放^[6]。患者存在显著的精神行为异常，像反复自伤、自杀未遂以及暴食行为等，与代谢紊乱相互影响，形成恶性循环。患者自行调整雌激素剂量这一行为，反映出对快速女性化的急切需求，缺乏对药物相互作用（像雌激素降低 FT4 生物利用度）的充分认知，或使患者擅自增加剂量，进而加重内分泌紊乱。

综上所述，在优化 GAHT 管理方面，临床上可考虑在治疗前筛查甲状腺功能与抗体，治疗初期每 3–6 个月复查一次，若出现体重增加、疲劳或者情绪恶化，可尽快评估甲状腺轴。在应用 GAHT 治疗时，应优先选用具有稳定药代动力学的剂型，例如透皮雌二醇凝胶等药物。同时，在非监督情况下严禁使用高剂量注射剂。对于存在合并精神症状的患者，需要与精神科或临床心理科等科室密切合作。患者教育应强调过量雌激素可能延缓性别过渡进程（如甲减导致皮肤干燥、脱发等男性化体征），以提升治疗依从性。在本病例中，患者后续的 GAHT 剂量（雌二醇）被降低，从 8mg 日 2 次降至 4mg 日 2 次，同时联合左甲状腺素 25 μg/日。经过上述治疗后，患者 TSH 显著下降（10.70→5.84 mIU/L），证实多靶点干预的有效性。

参考文献：

- [1]T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, et al. Endocrinology of transgender medicine[J]. Endocrine Reviews, 2019, 40 (1): 97–117.
- [2]Mazer NA. Interaction of estrogen therapy and thyroid hormone replacement in postmenopausal women[J]. Thyroid, 2004, 14 (Suppl 1): S27–S34.
- [3]Christensen JD, Davidge–Pitts C, Castro MR, et al. Characterization of thyroid disease prevalence among transgender and gender–diverse patients[J]. Journal of the Endocrine Society, 2021, 5 (Suppl 1): A837–A838.
- [4]Wiepjes C, Den Heijer M. The incidence of autoimmune disease in transgender people after initiation of gender–affirming hormone therapy[J]. Journal of the Endocrine Society, 2023, 7 (Suppl 1): bvad114.2087.
- [5]Santin AP, Furlanetto TW. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation[J]. Journal of Thyroid Research, 2011, 2011: 875125.
- [6]Hembree WC, Cohen–Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender–dysphoric/gender–incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2017, 102 (11): 3869–3903.