

· 病例报告 ·

非典型 Marine-Lenhart 综合征 2 例报道并文献复习

曾芳芳 刘红 周丽诺 何敏 赵晓龙 吴晞 鹿斌 王宣春 李益明

Atypical Marine-Lenhart syndrome: two cases report and literatures review Zeng Fangfang, Liu Hong, Zhou Linuo, He Min, Zhao Xiaolong, Wu Xi, Lu Bin, Wang Xuanchun, Li Yiming. Department of Endocrinology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China
Corresponding author: Liu Hong, Email: liuhong@huashan.org.cn

Graves 病是由促甲状腺激素 (TSH) 受体抗体 (TRAb) 引起的甲状腺功能亢进症 (甲亢)^[1]。Graves 病患者中大约有 10% ~ 31% 合并有甲状腺结节,其中绝大部分结节 (>95%) 为无功能性,仅少部分表现为功能性结节^[2-4]。Graves 病合并功能性结节并引起甲亢被称为 Marine-Lenhart 综合征^[5-7]。典型 Marine-Lenhart 综合征的甲状腺结节为 TSH 依赖性,即 TSH 水平升高时结节呈现功能,而非典型 Marine-Lenhart 综合征的结节则是非 TSH 依赖性的^[5, 8-10]。目前,国内仅报道 1 例典型 Marine-Lenhart 综合征^[11]。现就本院的 2 例非典型 Marine-Lenhart 综合征进行报道。

1 病例介绍

病例 1 患者,女,43 岁,于 2012 年 6 月初无明显诱因出现心慌伴胸闷、失眠、体重下降,2012 年 6 月 11 日外院查甲状腺功能示 TSH <0.003 mIU/L ↓, FT₃ 22.43 pmol/L ↑, FT₄ 44.88 pmol/L ↑, 甲状腺自身免疫抗体 TRAb 24.07 IU/L ↑ (表 1), 甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 7.67 IU/ml ↑, 甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 10.59 IU/ml ↑, 均呈阳性,诊断为 Graves 病,

予以甲巯咪唑 25 mg/d 治疗。2012 年 9 月复查甲状腺功能示 TSH 0.052 mIU/L ↓, FT₃ 3.94 pmol/L, FT₄ 9.52 pmol/L ↓, TRAb 20.07 IU/L ↑ (表 1)。因逐渐加重的颈部紧迫感就诊于普外科并行甲状腺 B 超检查,显示甲状腺右叶下极 32 mm × 17 mm 结节 (图 1),进一步^{99m}TcO₄ 扫描提示该结节部位放射性浓聚,呈“热结节”表现 (图 2),外科考虑甲亢可能由功能性结节 (Plummer 病) 引起,于 2012 年 9 月 27 日全麻下行“甲状腺右叶肿瘤切除术”,术后病理示:滤泡型腺瘤。术后停用甲巯咪唑,自觉颈部压迫症状改善,但心慌、失眠症状较术前无明显变化。于 2012 年 10 月 16 日入复旦大学附属华山医院内分泌科进一步诊治,体格检查:血压 116/76 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 营养良好,皮肤弹性良好,无突眼,颈前甲状软骨下约 9 cm 横手术疤痕,甲状腺无肿大,双下肢无水肿,四肢肌力正常。甲状腺功能示 TSH 0.013 mIU/L ↓, FT₃ 12.17 pmol/L ↑, FT₄ 31.33 pmol/L ↑ (表 1)。甲状腺 B 超示:甲状腺术后,右叶见手术疤痕,甲状腺呈弥漫性病变。甲状腺摄碘率明显升高 (3 h 61.76%, 6 h 70.38%, 24 h 75.08%), 依据病史及

表 1 病例 1、2 甲状腺功能、TRAb 水平及相应治疗

时间	TSH (mIU/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TRAb (IU/L)	治疗
病例 1					
治疗前	<0.003	22.43	44.88	24.07	甲巯咪唑
服药 3 个月后 (术前)	0.052	3.94	9.52	20.07	甲状腺右叶结节切除术
术后 3 周	0.013	12.17	31.33	—	甲巯咪唑
术后半年后	0.230	10.26	38.68	2.89	放射性同位素
病例 2					
治疗前	0.009	10.97	34.80	3.07	甲巯咪唑

注: TSH: 促甲状腺激素; TRAb: 促甲状腺激素受体抗体; 参考值范围: TSH: 0.27 ~ 4.2 mIU/L; FT₃: 2.8 ~ 7.1 pmol/L; FT₄: 12 ~ 22 pmol/L; TRAb: <1.75 IU/L

检查,结合“热结节”时 TSH 水平低下,诊断为非典型 Marine-Lenhart 综合征。2012 年 10 月 23 日予甲巯咪唑 30 mg/d 治疗,定期复查甲状腺功能发现病情反复,于 2013 年 6 月行¹³¹碘治疗,后未出现甲亢反复。

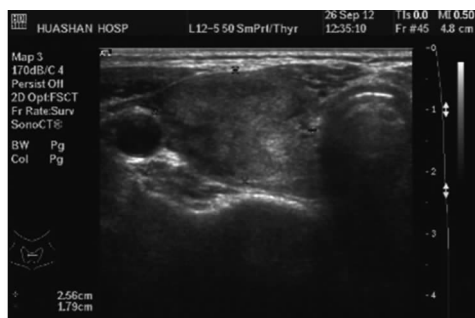
病例 2 患者,男,60 岁,于 2015 年 8 月无明显诱因出现左眼红肿,眼球突出,伴流泪、畏光、眼痛、心慌、多汗、体重下降等,2015 年 8 月 8 日外院眼部 CT 提示:左侧多发眼外肌增粗、肥厚,8 月 11 日进一步于我院门诊查甲状腺功能示 TSH 0.009 mIU/L↓, FT₃ 10.97 pmol/L↑, FT₄ 34.8 pmol/L↑, TRAb 3.07 IU/L↑(表 1),诊断为 Graves 病,予以甲巯咪唑 20 mg/d 治疗,约 1 个月后复查甲状腺功能示无明显改善。外院查血钾 3.15 mmol/L。2015 年 9 月 16 日为进一步治疗入院。体格检查:血压 154/78 mmHg,营养良好,发育正常,右眼无突眼,左眼眼睑红肿、睑结膜充血、内阜肿胀,左眼球突出,突眼度:18 mm-105 mm-24 mm,左眼上睑挛缩、睑裂闭合不全,左眼球各方向运动障碍,左眼 von Graefe 征、Joffroy 征、Mobius 征均阳性,甲状腺无肿大,可触及甲状腺右叶结节,无压痛,双下肢无水肿。甲状腺 B 超示甲状腺右叶上极 24 mm×16 mm 低回声区(图 3),甲状腺扫描显示该结节为“热结节”(图 4),眼

病临床活动度 5 分。诊断为非典型 Marine-Lenhart 综合征合并甲状腺相关眼病,予以甲巯咪唑 20 mg/d 治疗同时甲强龙冲击治疗眼病,待病情控制稳定后于外科择期行甲状腺次全切除术。

2 讨论

1911 及 1913 年,Marine 和 Lenhart 首次对 Graves 病合并功能性结节进行报道^[5-6]。1972 年 Charkes^[7]研究发现,375 例 Graves 病患者中有 10 例合并功能性结节,其将 Graves 病合并功能性结节称为 Marine-Lenhart 综合征。

1992 年,Chandramouly 等^[12]总结该典型综合征的诊断标准为:甲状腺显像提示甲状腺体积增大且合并 1 个或 2 个无功能结节;结节呈 TSH 依赖性,而结节周围组织呈非 TSH 依赖性;经内源性或外源性 TSH 刺激后,结节转变为功能性;病理类型为良性结节。故典型 Marine-Lenhart 综合征的甲状腺显像“热结节”出现于 TSH 升高时;而非典型 Marine-Lenhart 综合征指甲状腺结节呈非 TSH 依赖性,功能具有自主性,即 TSH 低下时,结节也有功能,甲状腺显像提示“热结节”^[8-10,13]。本文 2 例患者在甲亢同时 TSH 水平降低时,甲状腺结节于甲状腺显像时呈现放射性浓聚,呈“热结节”表现,属非典型 Marine-Lenhart 综合征范畴。



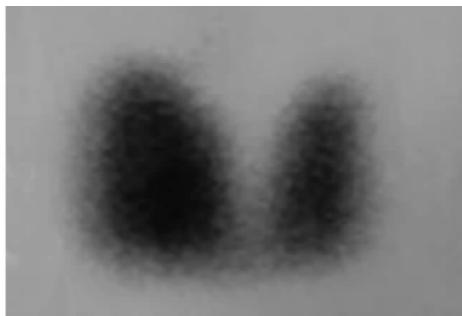
注:甲状腺右叶下极,大小 32 mm×17 mm,界清

图 1 病例 1 甲状腺 B 超结果



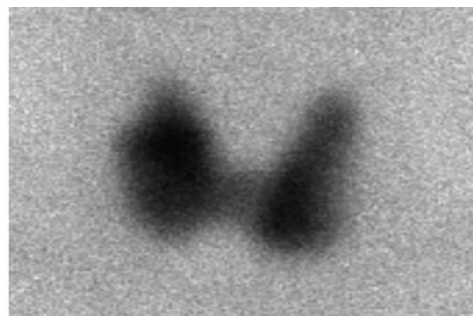
注:甲状腺右叶上极,大小 24 mm×16 mm,界清

图 3 病例 2 甲状腺 B 超结果



注:甲状腺摄碘率升高,右叶下极结节部位呈放射性浓聚

图 2 病例 1 甲状腺同位素显像结果



注:甲状腺右叶上极结节部位呈放射性浓聚

图 4 病例 2 甲状腺同位素显像结果

Graves 病患者中该综合征占 2.7% ~ 4.1%, 发病机制尚不明确^[7,14]。Poertl 等^[15] 使用 Graves 病患者血清刺激功能性甲状腺结节组织, T₃ 分泌水平升高, 提示功能性结节可能存在 TSH 受体, TRAb 对功能性结节的发生、发展有重要作用。Biersack 和 Biermann^[16] 认为, 此情况为 Graves 病及 Plummer 病并存, 二者共同导致甲亢。

临床上, Marine-Lenhart 综合征与 Graves 病的不同之处在于: 前者合并功能性结节, 药物治疗过程中甲亢不易控制或停药后病情反复。病例 1, 病初以一般 Graves 病进行治疗, 手术切除甲状腺结节后甲亢出现反复, 药物治疗效果不理想。上述情况提示, Graves 病治疗后出现甲亢反复、疗效差时, 需注意是否合并功能性结节, 并采用甲状腺 B 超等影像学手段作进一步检查。

Graves 病的治疗手段包括抗甲状腺药物、手术和¹³¹碘, Plummer 病常采用手术或¹³¹碘治疗^[17]。手术及¹³¹碘均可作为 Marine-Lenhart 综合征的治疗手段。考虑功能性结节对¹³¹碘的抵抗性, 多建议¹³¹碘剂量需大于 Graves 病患者¹³¹碘常规治疗剂量^[7]。Braga-Basaria 和 Basaria^[18] 使用 20 mCi¹³¹碘成功治疗 1 例 Marine-Lenhart 综合征。而 Takei 等^[19] 仅使用了 10 mCi, 并且认为相对小剂量的¹³¹碘可作为 Marine-Lenhart 综合征的首选治疗手段。当存在数个功能性结节或合并甲状腺相关眼病时, 宜手术切除。手术切除范围需大于常规功能性结节摘除术, 可考虑行甲状腺次全切。手术时机可选择甲状腺相关眼病经治疗后或处于非活动期时。

参 考 文 献

- [1] Brent GA. Clinical practice. Graves' disease[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24):2594-2605. DOI: 10.1056/NEJMc0801880.
- [2] Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, et al. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism; a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1974, 38(6):976-998.
- [3] Mishra A, Mishra SK. Thyroid nodules in Graves' disease: implications in an endemically iodine deficient area[J]. J Postgrad Med, 2001, 47(4):244-247.
- [4] Gerenova J, Buysschaert M, de Burbure CY, et al. Prevalence of thyroid cancer in Graves' disease: a retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically[J]. Eur J Intern Med, 2003, 14(5):321-325.
- [5] Marine D, Lenhart CH. Pathological anatomy of exophthalmic goiter--the anatomical and physiological relations of the thyroid gland to the disease; the treatment[J]. Arch Intern Med, 1911, 8(3):265-316.
- [6] Marine D. Benign epithelial tumors of the thyroid gland[J]. J Med Res, 1913, 27(3):229-268.
- [7] Charkes ND. Graves' disease with functioning nodules (Marine-Lenhart syndrome)[J]. J Nucl Med, 1972, 13(12):885-892.
- [8] El-Kaissi S, Kotowicz MA, Goodear M, et al. An unusual case of Marine-Lenhart syndrome[J]. Thyroid, 2003, 13(10):993-994.
- [9] Cakir M. Marine-Lenhart syndrome[J]. J Natl Med Assoc, 2005, 97(7):1036-1038.
- [10] Giuffrida G, Giovinazzo S, Certo R, et al. An uncommon case of Marine-Lenhart syndrome[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2014, 58(4):398-401.
- [11] 牛娜, 林岩松, 陈永辉, 等. Marine-Lenhart 综合征一例[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(6):521-522. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2010.06.027.
- [12] Chandramouly B, Mann D, Cunningham RP, et al. Marine-Lenhart syndrome. Graves' disease with poorly functioning nodules[J]. Clin Nucl Med, 1992, 17(11):905-906.
- [13] Brahma A, Beadsmoore C, Dhatriya K. The oldest case of Marine-Lenhart syndrome[J]. JRSN Short Rep, 2012, 3(4):21. DOI: 10.1258/shorts.2011.011164.
- [14] Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization, and response to treatment[J]. Thyroid, 1998, 8(8):647-652.
- [15] Poertl S, Kirner J, Saller B, et al. T₃-release from autonomously functioning thyroid nodules in vitro[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1998, 106(6):489-493.
- [16] Biersack HJ, Biermann K. The Marine-Lenhart syndrome revisited[J]. Wien Klin Wochenschr, 2011, 123(15-16):459-462. DOI: 10.1007/s00508-011-0029-5.
- [17] Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists[J]. Thyroid, 2011, 21(6):593-646. DOI: 10.1089/thy.2010.0417.
- [18] Braga-Basaria M, Basaria S. Marine-Lenhart syndrome[J]. Thyroid, 2003, 13(10):991.
- [19] Takei M, Ishii H, Sato Y, et al. A case of Marine-Lenhart syndrome with a negative TSH receptor antibody titer successfully treated with a fixed, low dose of ¹³¹I[J]. Case Rep Endocrinol, 2014, 2014:1-4. DOI:10.1155/2014/423563.

(收稿日期:2016-01-05)