

· 病例报告 ·

Graves 病合并 Graves 眼病、甲状腺乳头状癌 2 例报告

包薇萍 郑仁东 刘超

Coexistence of Graves' disease, Graves' ophthalmopathy and papillary thyroid carcinoma: two cases

report Bao Weiping, Zheng Rendong, Liu Chao. Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn

Graves 眼病是 Graves 病最常见的一种甲状腺腺外表现,其早期组织学变化为大量淋巴细胞浸润、氨基葡聚糖沉积和水肿,晚期则表现为眼球后组织纤维化。近年来随着医学诊断技术的发展,甲状腺功能亢进症(甲亢)合并甲状腺癌屡有报道。据报道,甲亢合并甲状腺癌的发生率在 0.3% ~ 32.6% (由于手术方式及标本切片观察数量的不同范围变化较大)^[1-2]。此外,极少数 Graves 眼病也可发生于甲状腺癌患者。目前 Graves 甲亢合并 Graves 眼病,同时合并甲状腺癌的临床报道鲜有,亦无规范的处置流程。本文报道 2 例 Graves 甲亢合并 Graves 眼病、甲状腺乳头状癌患者,取得了较好的临床效果,现报道如下。

1 临床资料

病例 1 患者李某,男性,47 岁。因“双眼突出伴甲状腺功能异常 1 年半”入院。于 2014 年 12 月无明显诱因出现双眼突出,当地医院诊断为“甲亢”,予口服甲巯咪唑 5 mg qd、优甲乐 25 μg qd 治疗,2015 年 4 月因双眼突出加重,当地医院予甲强龙静脉滴注 3 d (具体剂量不详),后改为口服泼尼松,症状改善不明显。2016 年 1 月因双眼突出,左眼尤甚,伴视物模糊、迎风流泪,收住我科。患者平素身体健康,有吸烟嗜好,戒烟 2 年。否认糖尿病、甲状腺相关疾病家族史。体格检查:双眼突出,左眼明显,眼睑及结膜出血水肿,泪阜水肿, Joffroy 征(+), Mobius 征(+), Von Graefe 征(-), Stellwag 征(-)。NOSPECS 严重度分级为 IV 级,临床活动积分 5 分。甲状腺 I° 肿大,质软,未及结节。双肺呼吸音清,心率 90 次/min,律齐,未闻及病理性杂音。双

下肢无水肿。

入院查甲状腺功能: FT₃ 7.47 pmol/L ↑ (3.5 ~ 6.5), FT₄ 20.84 pmol/L (11.5 ~ 22.7), 促甲状腺激素 (TSH) 0.055 μIU/ml ↓ (0.55 ~ 4.78), 促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 4.36 mIU/ml ↑ (0 ~ 1.58), 甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 均为阴性; 甲状旁腺激素、降钙素、肿瘤标志物均正常。眼眶 MRI 平扫提示符合 Graves 眼病表现 (图 1, 封 3)。甲状腺超声显示: 甲状腺两叶低回声结节 (右侧大小 0.5 cm × 0.7 cm, 左侧 0.39 cm × 0.5 cm), 变性不排除; 甲状腺两叶囊性增生 (最大 0.3 cm × 0.2 cm); 甲状腺左叶等回声结节 (0.49 cm × 0.34 cm), 提示良性结节 (图 2, 封 3)。

甲状腺结节细针穿刺病理显示: 甲状腺乳头状癌; BRAF 基因 V600E 突变。由于患者住院过程发现存在甲状腺癌, 因此改变治疗方案, 暂缓 Graves 眼病的治疗, 先处理甲状腺癌, 后处理 Graves 眼病。

2016 年 2 月于全麻下行“甲状腺全切术 + 双侧中央区淋巴结清扫术 + 双侧喉返神经探查术”, 术后病理 (图 3, 封 3) 示“左叶”甲状腺乳头状微小癌 (直径约 3 mm); “右叶”甲状腺乳头状微小癌 (直径约 2 mm); “左中央区淋巴结”示纤维脂肪组织; “右中央区淋巴结”未见癌转移 (0/1)。术后常规口服优甲乐 150 μg qd, 复查甲状腺功能: FT₃ 5.95 pmol/L, FT₄ 22.01 pmol/L, TSH 1.604 μIU/ml, TPOAb、TgAb 均为阴性。

术后双眼突出较前有所减轻, 但仍突出, 左眼明显, 于 2016 年 3 月再次收住内分泌科, 进行甲状腺眼病的治疗。予甲强龙、环磷酰胺脉冲治疗, 联合生长抑素类似物免疫调节治疗。疗程 12 周, 甲基强的松龙总剂量为 4.5 g, 环磷酰胺总剂量为 1.8 g。具

体方案为甲基强的松龙 500 mg 静脉滴注(每周 1 次×6 周+环磷酰胺 200 mg 静脉滴注,每周 1 次×6 周,后减量至甲基强的松龙 250 mg 静脉滴注,每周 1 次×6 周+环磷酰胺 100 mg 静脉滴注,每周 1 次×6 周。醋酸奥曲肽微球(善龙)20 mg 肌肉注射,每个月 1 次,连续治疗 3 个月。

治疗 3 个月后随访,患者双眼突出较前明显减轻,球结膜无充血水肿。

病例 2 患者鲁某,男性,53 岁。2 年前无明显诱因出现双眼轻度突出,伴肿胀、畏光、流泪,间歇性视物模糊,无明显心慌、怕热多汗,当地医院查甲状腺功能:FT₃ 10.6 mmol/L, FT₄ 29.02 pmol/L, TSH 0.005 mIU/ml,诊断为“甲亢”,予甲巯咪唑 10 mg tid 治疗,双眼肿胀、畏光未见明显缓解,双目突出加重,考虑甲状腺相关性眼病,予“甲泼尼龙 120 mg × 7 d”后改予“强的松、吗替麦考酚酯”,眼部症状未见明显缓解。2015 年 4 月收住我科。入院时:双眼肿胀、畏光流泪,时有双眼视物模糊、复视,无疼痛,无明显心慌手抖、怕热多汗,无体重下降。查体:双侧眼睑无水肿,双眼球突出,球结膜充血、轻度水肿,眼睑红斑,Stellwag 征(-),Joffroy 征(+),Von Graefe 征(-),Mobius 征(+). NOSPECS 严重度分级为 IV 级,临床活动积分 5 分。甲状腺未及明显肿大。两肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,心率 68 次/min,律齐,未闻及病理性杂音。

入院查甲状腺功能:FT₃ 5.5 pmol/L, FT₄ 16.24 pmol/L, TSH 0.632 μIU/ml, TPOAb 36.9 IU/ml, TgAb < 15.0 IU/ml, TRAb 5.8 μIU/ml ↑;降钙素、甲状旁腺激素、肿瘤标志物均未见异常;双眼眶 MRI 平扫扫描符合 Graves 眼病表现(两眼内肌肌腹略增粗,右侧下、内、上、外直肌厚度分别为 11、9、4、4 cm,左侧为 10、5、3、5 cm,两侧眼眶内脂肪密度增高。)甲状腺超声:甲状腺左叶低回声结节(0.34 cm × 0.45 cm),可疑变性;甲状腺超声造影:左叶结节造影呈弱增强,较符合恶性结节改变;甲状腺结节细针涂片:甲状腺乳头状癌;BRAF 基因 V600E 突变。2015 年 5 月 6 日于外院行“双侧甲状腺近全切除术”,术后病理示:左侧甲状腺:微小乳头状癌(直径 0.2 cm)穿刺发现甲状腺结节;右侧甲状腺:结节性甲状腺肿。术后予口服优甲乐 100 μg qd 治疗。

2015 年 6 月入住我科予行甲基强的松龙脉冲联合环磷酰胺、生长抑素类似物免疫调节治疗,共 12 次:甲基强的松龙 500 mg × 6 周,250 mg × 6 周;环磷酰胺 0.2 g × 6 周,0.1 g × 6 周;善宁(生长抑素类

似物)0.1 mg 每日 3 次 × 1 月,0.1 mg 每日 2 次 × 1 月,0.1 g 每日 1 次 × 1 月。

随访:治疗 3 个月后,患者双眼肿胀、流泪症状较前明显减轻,视物模糊较前好转。

2 讨论

Graves 病是一种以甲状腺弥漫性肿大和过量的甲状腺激素分泌为特征的自身免疫性甲状腺疾病。Graves 眼病是 Graves 病最常见的一种甲状腺腺外表现。

目前关于 Graves 甲亢与甲状腺癌的关系仍有争议。Kunjumohamed 等^[2]研究发现,甲亢患者中甲状腺癌的发生率为 32.8%。Wei 等^[3]回顾性分析 347 例经手术治疗的甲亢或甲亢合并甲状腺结节患者,并将其分为 Graves 病合并甲状腺结节组和 Graves 甲亢组。Graves 病合并甲状腺结节组有 85 例患者,其中 59 例术后病理证实甲状腺癌(甲状腺滤泡状癌 3 例,低分化甲状腺癌 1 例,甲状腺乳头状癌 55 例,其中有 19 例为甲状腺微小乳头状癌);而 Graves 甲亢组共 262 例患者,其中 51 例术后病理证实甲亢合并甲状腺癌(甲状腺滤泡状癌 2 例,甲状腺乳头状癌 49 例,其中有 47 例为甲状腺微小乳头状癌,2 例为高细胞型甲状腺乳头状癌)。

甲亢合并甲状腺癌的发病机制目前尚未明确。Olen 和 Klinck^[1]认为甲亢合并甲状腺癌与 TSH 关系密切。Hayes 等^[4]证实,TSH 可刺激病理性甲状腺组织发生癌变,但此观点一直存在争议。众所周知,TSH 与 TSH 受体结合可促进甲状腺癌患者的癌细胞生长。在原发性甲亢患者中 TSH 被抑制在低值,由甲状腺刺激性抗体代替 TSH 与 TSH 受体结合。故有学者认为用 TSH 解释甲状腺癌的发生证据不足^[5]。另有学者认为,长期服用抗甲状腺药物可过度抑制甲状腺激素生成,TSH 反而明显升高,因此,TSH 水平升高可能与原发性甲亢基础上并发甲状腺癌有关^[6]。国内学者进行一项回顾性研究发现,365 例原发性甲亢患者中有 30 例合并甲状腺癌患者,其中就诊时 19 例患者 TSH 低于正常值,8 例患者处于正常范围,仅 3 例患者高于正常值^[7]。故认为原发性甲亢中甲状腺癌发生的可能原因为:(1)原发性甲亢患者本身处于一种自身免疫功能异常状态,甲状腺刺激性抗体可能为甲状腺癌发生的原因。(2)长期内科治疗效果欠佳导致甲状腺激素水平处于长期紊乱状态,也可能在促进甲状腺癌的发生中具有重要作用。

Graves 甲亢合并甲状腺癌多为直径较小的隐匿

癌或微小癌,由于临床医师缺乏甲亢可以合并甲状腺癌的认识和警惕性,加之癌灶较小,易被甲亢病变所掩盖。故术前、术中甲状腺癌易被漏诊或误诊。要改变这种状况除应提高警惕、细致查体外,还应注意选择必要的术前检查。彩色超声可以提高病灶检出率,能发现甲状腺内直径小于0.5 cm的实性结节。恶性甲状腺结节通常为实性、纵横比大于1、低回声或极低回声结节内血流增多以及微钙化^[8]。粗大钙化和周边钙化也可出现于恶性结节。若结节表现为边缘不规则、有毛刺、分叶状或边界模糊时更倾向于恶性可能。因此,Graves病合并甲状腺结节应高度怀疑恶性可能。

本文2例患者均由常规彩色超声检查发现病灶。此外,细针穿刺细胞学检查、BRAF突变基因检测对甲状腺乳头状癌的诊断具有重要作用。甲亢合并甲状腺癌可见于Graves病合并甲状腺癌,亦可见于毒性结节性甲状腺肿合并甲状腺癌患者。临床上需注意与毒性结节性甲状腺肿相鉴别,应进一步完善甲状腺核素扫描。

甲亢合并甲状腺癌的治疗应以甲状腺癌为主,兼顾原发性甲亢的治疗原则。合理的手术方式不但可以改善患者预后,还可减少复发率。对于术前、术中诊断为原发性甲亢合并甲状腺癌患者应根据肿瘤位置、大小、与周围组织黏连、淋巴结转移及病理类型个体化选择手术方式。如果Graves甲亢合并Graves眼病患者诊断甲状腺癌或怀疑甲状腺癌,应该使用抗甲状腺药物将甲状腺功能控制到正常范围后进行手术治疗。术后进行Graves眼病的治疗。

2016年3月欧洲甲状腺学会/欧洲Graves眼病专家组(EUGOGO)发布了Graves眼病管理指南^[9]。指南中推荐Graves眼病活动度依旧采用临床活动积分(CAS)来评估,当CAS $\geq 3/7$ 提示为活动性。严重度则分为轻度、中度、重度及威胁视力(或极为严重)。严重程度评估除了EUGOGO评估系统外,纳入了NOSPECS严重程度评估方法。2016版指南中,对于中、重度Graves眼病的评估则认为应该符合下述任意两种及以上情况:眼睑挛缩 ≥ 2 mm,中、重度软组织受累,眼球较正常人突出 ≥ 3 mm,持续或间断性复视。糖皮质激素已被欧洲EUGOGO确立为治疗Graves眼病的有效方法。对于中、重度活动性眼病,指南推荐大剂量静脉糖皮质激素作为一线治疗。其中,大多数患者推荐中等剂量(累计剂量4.5 g)的甲基泼尼松龙脉冲治疗,严重患者可予高剂量(累计剂量7.5 g)。而眼眶照射治疗、环孢素A、利妥昔单

克隆抗体均作为二线治疗。此外一些免疫抑制剂如环磷酰胺、霉酚酸酯等对Graves病突眼均有一定作用,一般需与糖皮质激素合用。生长抑素是生长激素释放激素的抑制因子,可抑制Graves眼病患者促甲状腺激素释放激素、TSH、T₃、T₄分泌,是近来研究中对Graves眼病疗效较为肯定的新方法。

本文中2例Graves眼病患者根据指南严重度及活动度评估均符合中、重度Graves眼病,在给予糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗后,症状明显好转。至于Graves眼病的病变程度是否与甲状腺癌有关,目前尚不清楚,有待进一步研究。

通过总结Graves病合并Graves眼病、甲状腺癌的治疗流程,建议先处理甲状腺癌,手术治疗的同时,甲亢也可得到控制,然后再治疗Graves眼病。在今后的工作中应继续收集相关临床资料,形成一套完整针对Graves甲亢合并Graves眼病、甲状腺癌患者的诊断和治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Olen E, Klink GH. Hyperthyroidism and thyroid cancer[J]. Arch Pathol, 1966, 81(6):531-535.
- [2] Kunjumohamed FP, Al-Busaidi NB, Al-Musalhi HN, et al. The prevalence of thyroid cancer in patients with hyperthyroidism[J]. Saudi Med J, 2015, 36(7):874-877. DOI:10.15537/smj.2015.7.11463.
- [3] Wei S, Baloch ZW, LiVolsi VA. Thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: an institutional experience[J]. Endocr Pathol, 2015, 26(1):48-53. DOI:10.1007/s12022-014-9343-6.
- [4] Hayes FJ, Sheahan K, Heffernan A, et al. Aggressive thyroid cancer associated with toxic nodular goiter[J]. Eur J Endocrinol, 1996, 134(3):366-370.
- [5] 胡作军,王深明,常光其,等.原发性甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌[J].中国实用外科杂志,2000,20(6):40-41. DOI:10.3321/j.issn:1005-2208.2000.06.018.
- [6] 黄华.原发性甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌的临床特点分析[J].中国医药指南,2008,6(4):31-32. DOI:10.3969/j.issn.1671-8194.2008.07.016.
- [7] 廖辉军,常实,董超,等.30例原发性甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌临床特征分析[J].中华内分泌外科杂志,2013,7(1):50-53. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2013.01.019.
- [8] Klang K, Kamaya A, Tahvildari AM, et al. Atypical thyroid cancers on sonography[J]. Ultrasound Q, 2015, 31(1):69-74. DOI:10.1097/RUQ.0000000000000079.
- [9] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy[J]. Eur Thyroid J, 2016, 5(1):9-26. DOI:10.1159/000443828.

(收稿日期:2016-06-10)