

· 标准 · 方案 · 指南 ·

先天性甲状腺功能减低症诊疗共识

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

中华预防医学会儿童保健分会新生儿疾病筛查学组

前 言

先天性甲状腺功能减低症 (congenital hypothyroidism, 简称先天性甲低) 是引起儿童智力发育及体格发育落后的常见小儿内分泌疾病之一, 也是可预防、可治疗的疾病。由于先天性甲低患儿在新生儿期可无特异性临床症状或者症状轻微, 对新生儿进行群体筛查是早期发现先天性甲低的主要方法。我国自 1981 年开始进行新生儿先天性甲低的筛查, 目前全国筛查覆盖率已经超过 60%, 发病率约为 1/2050^[1-4]。随着新生儿疾病筛查在全国范围的进一步推广, 进行先天性甲低诊治的医疗机构和专科医师不断增多。为规范疾病的诊断和治疗, 2010 年卫生部颁布了《新生儿疾病筛查技术规范(2010 版)》^[5]。本文在此规范框架基础上, 针对先天性甲低的新生儿筛查、筛查结果分析、诊断和处理、随访等环节, 提出进一步的操作共识。

定义和病因分类

先天性甲低是因甲状腺激素产生不足或其受体缺陷所致的先天性疾病, 如果出生后未及时治疗, 先天性甲低将导致生长迟缓和智力低下。

先天性甲低的分类按病变部位可分为原发性和继发性。原发性甲低即甲状腺本身的疾病所致。其特点为血促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 升高和游离甲状腺激素 (free thyroxine, FT₄) 降低, 甲状腺先天性发育异常是最常见病因; 继发性甲低病变部位在下丘脑和垂体, 又称中枢性甲低, 特点为 FT₄ 降低, TSH 正常或者下降, 较为少见。另外还存在一种外周性甲低, 因甲状腺激素受体功能缺陷所致, 较罕见。

先天性甲低按疾病转归又分为持续性甲低及暂时性甲低, 持续性甲低指由于甲状腺激素持续缺乏, 患儿需终生替代治疗; 暂时性甲低指由于母亲或新生儿等各种原因, 致使出生时甲状腺激素分泌暂时性缺乏, 甲状腺功能可恢复正常的患儿。先天性甲低的病因和分类详见表 1^[6-19]。

在新生儿筛查和临床中会发现部分患儿血 TSH 增高而 FT₄ 水平在正常范围, 称为高 TSH 血症。高 TSH 血症的临

床转归可能为 TSH 恢复正常、高 TSH 血症持续以及 TSH 进一步升高, FT₄ 水平下降, 发展到甲低状态。

临床表现

一、新生儿期

多数先天性甲低患儿出生时无特异性临床症状或症状轻微, 但仔细询问病史及体格检查常可发现可疑线索, 例如母亲怀孕时常感到胎动少、过期产、巨大儿, 生后可出现黄疸较重或者黄疸消退延迟、嗜睡、少哭、哭声低下、纳呆、吸吮力差、皮肤花纹 (外周血液循环差)、面部臃肿、前后囟较大、便秘、腹胀、脐疝、心率缓慢、心音低钝等。如果中枢性甲低合并其他垂体促激素缺乏, 可表现为低血糖、小阴茎、隐睾以及面中线发育异常, 如唇裂、腭裂、视神经发育不良等。

二、婴幼儿及儿童期

临床主要表现为智力落后及体格发育落后。患儿常有严重的身材矮小, 可有特殊面容 (眼距宽、塌鼻梁、唇厚舌大、面色苍黄)、皮肤粗糙、黏液性水肿、反应迟钝、脐疝、腹胀、便秘以及心功能及消化功能低下、贫血等表现。

诊 断

一、新生儿筛查

先天性甲低发病率高, 在新生儿期多无特异性临床症状, 如在临床发病后开始治疗, 将影响患儿的智力和体格发育。因此, 对新生儿进行群体筛查是早期发现, 早期诊断的必要手段。卫生部规定新生儿先天性甲低筛查方法为足月新生儿出生 72 h 后, 7 d 之内, 并充分哺乳, 足跟采血, 滴于专用滤纸片上测定干血滤纸片 TSH 值^[5]。该方法只能检出原发性甲低和高 TSH 血症, 无法检出中枢性甲低、TSH 延迟升高的患儿等^[20]。国际上有些国家采用 T₄ + TSH 同时筛查的方法, 但是筛查成本高^[20-21]。由于技术及个体差异, 约 5% 的先天性甲低患儿无法通过新生儿筛查系统检出。因此, 对甲低筛查阴性病例, 如有可疑症状, 临床医生仍然应该采血再次检查甲状腺功能。

危重新生儿或接受过输血治疗的新生儿可能出现筛查假阴性结果, 必要时应再次采血复查。

低或极低出生体重儿由于下丘脑-垂体-甲状腺轴反馈建立延迟, 可能出现 TSH 延迟升高, 为防止新生儿筛查假阴性, 可在生后 2~4 周或体重超过 2500 g 时重新采血复查测定 TSH、FT₄^[22-23]。

二、确诊性检查

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.06.006

通信作者: 顾学范, 200092 上海交通大学医学院附属新华医院 (Email: gu_xf53@yahoo.com.cn)

表 1 先天性甲低病因和分类

原发性甲低	甲状腺发育异常(例如甲状腺缺如、甲状腺异位、甲状腺发育不良、单叶甲状腺等),绝大部分为散发,部分发现与基因突变有关,例如 TTF-1、TTF-2 和 PAX8 等基因异常 甲状腺激素合成障碍(碘钠泵、甲状腺过氧化物酶、甲状腺球蛋白、碘化酪氨酸脱碘酶、过氧化氢合成酶等基因突变)
继发性甲低(中枢性甲低)	TSH 缺乏(β 亚单位突变) 垂体前叶发育相关的转录因子缺陷(PROPI、PIT-1、LHX4、HESX1 等) TRH 分泌缺陷(垂体柄中断综合征、下丘脑病变) TRH 抵抗(TRH 受体突变)
外周性甲低	甲状腺激素抵抗(甲状腺受体 β 突变或信号传递通路缺陷) 甲状腺激素转运缺陷(MCT8 突变)
暂时性甲低	母亲抗甲状腺药物治疗、母源性 TSH 受体阻断抗体(TRB-Ab)、母亲或新生儿的缺碘或碘过量等

测定血清 FT₄ 和 TSH, FT₄ 浓度不受甲状腺结合球蛋白(TBG)水平影响。若血 TSH 增高、FT₄ 降低者,诊断为先天性甲状腺功能减低症。若血 TSH 增高、FT₄ 正常,可诊断为高 TSH 血症。若 TSH 正常或降低,FT₄ 降低,诊断为继发性或者中枢性甲低^[5]。

三、其他辅助检查

1. 甲状腺 B 超:可评估甲状腺发育情况,但对异位甲状腺判断不如放射性核素显像敏感,甲状腺肿大常提示甲状腺激素合成障碍或缺碘^[24]。

2. 甲状腺放射性核素摄取和显像:碘 123 (I-¹²³) 或铊 99m(Tc^{99m})由于放射性低常用于新生儿甲状腺核素显像。需注意不要因为做此检查而推迟开始治疗时间。甲状腺放射性核素显像可判断甲状腺的位置、大小、发育情况及摄取功能。甲状腺核素摄取缺乏结合 B 超可以明确甲状腺是否缺如。甲状腺核素摄取缺乏也可见于 TSH β 基因缺陷或受体缺陷、碘转运障碍或存在母源性 TRB-Ab,结合甲状腺 B 超和血清甲状腺球蛋白、TRB-Ab 检测,可对先天性甲低的病因进行进一步分析判断。若核素扫描提示甲状腺增大需除外甲状腺激素合成障碍,结合进一步的过氯酸盐排泄试验明确甲状腺碘的氧化和有机化缺陷^[25]。

3. X 线摄片:新生儿膝关节正位片显示股骨远端骨化中心出现延迟,提示可能存在宫内甲低。幼儿和儿童手腕部摄片可显示骨成熟明显延迟。

4. 甲状腺球蛋白(Tg)测定:Tg 可反映甲状腺组织存在和活性,甲状腺发育不良患儿 Tg 水平明显低于正常对照。甲状腺摄碘缺乏而 Tg 升高者提示甲状腺存在,需考虑 TSH 受体突变、碘转运障碍或存在母源性 TRB-Ab,而非甲状腺发育不良^[26]。

5. 抗甲状腺抗体测定:自身免疫性甲状腺疾病的母亲产生的 TSH 受体阻滞抗体可通过胎盘影响胎儿甲状腺发育和功能。5% 孕龄女性患有自身免疫性甲状腺疾病,可伴有甲状腺球蛋白抗体或过氧化物酶抗体,但 TRB-Ab 阳性者少见。TRB-Ab 可引起暂时性甲低^[27]。

6. 基因学检查:仅在有家族史或其他检查提示为某种缺陷的甲低时进行,报道甲状腺发育不良者因 TTF-1、TTF-

2、PAX8 等基因突变所致者仅占 2%,多数患儿病因不明。

7. 其他检查:延迟诊断和治疗的患儿需检查血常规、肝功能生化、心肌酶谱、血脂;继发性甲低应做下丘脑-垂体部位核磁共振(MRI)及其他垂体激素检查。

治 疗

无论是原发性或者继发性先天性甲低,一旦确定诊断应该立即治疗。

对于新生儿筛查初次结果显示干血滤纸片 TSH 值超过 40 mU/L,同时 B 超显示甲状腺缺如或发育不良者,或伴有先天性甲低临床症状与体征者,可不必等静脉血检查结果立即开始左旋甲状腺素钠(L-T₄ 治疗)。不满足上述条件的筛查阳性新生儿应等待静脉血检查结果后再决定是否给予治疗^[20]。

治疗首选 L-T₄, 新生儿期先天性甲低初始治疗剂量 10~15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 每日 1 次口服,尽早使 FT₄、TSH 恢复正常,FT₄ 最好在治疗 2 周内,TSH 在治疗后 4 周内达到正常。对于伴有严重先天性心脏病患儿,初始治疗剂量应减少。治疗后 2 周抽血复查,根据血 FT₄、TSH 浓度调整治疗剂量^[20,28-30]。

在随后的随访中,甲状腺激素维持剂量需个体化。血 FT₄ 应维持在平均值至正常上限范围之内,TSH 应维持在正常范围内^[20,28-30]。L-T₄ 治疗剂量应随静脉血 FT₄、TSH 值调整,婴儿期一般在 5~10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 1~5 岁 5~6 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 5~12 岁 4~5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。药物过量患儿可有颅缝早闭和甲状腺功能亢进临床表现,如烦躁、多汗等,需及时减量,4 周后再次复查^[31-35]。

对小婴儿,L-T₄ 片剂应压碎后在勺内加入少许水或奶服用,不宜置于奶瓶内喂药,避免与豆奶、铁剂、钙剂、消胆胺、纤维素和硫糖铝等可能减少甲状腺素吸收的食物或药物同时服用^[10]。

对于 TSH 大于 10 mU/L,而 FT₄ 正常的高 TSH 血症,复查后 TSH 仍然增高者应予治疗,L-T₄ 起始治疗剂量可酌情减量,4 周后根据 TSH 水平调整。

对于 TSH 始终维持在 6~10 mU/L 的婴儿的处理方案目前仍存在争议,在出生头几个月内 TSH 可有生理性升高。对这种情况的婴儿,需密切随访甲状腺功能。

对于 FT₄ 和 TSH 测定结果正常,而总 T₄ 降低者,一般不需治疗。多见于 TBC 缺乏、早产儿或者新生儿有感染时。

对于幼儿及年长儿下丘脑-垂体性甲低, L-T₄ 治疗需从小剂量开始。如伴有肾上腺皮质功能不足者,需同时给予生理需要量皮质激素治疗,防止突发性肾上腺皮质功能衰竭。如发现其他内分泌激素缺乏,应给予相应替代治疗。

随 访

需定期复查患儿血 FT₄、TSH 浓度,以调整 L-T₄ 治疗剂量。治疗后 2 周首次进行复查。如有异常,调整 L-T₄ 剂量后 1 个月复查。1 岁内每 2~3 个月复查 1 次,1 岁以上 3~4 个月复查 1 次,3 岁以上 6 个月复查 1 次,剂量改变后应在 1 个月后复查,并同时进行体格发育评估,在 1 岁、3 岁、6 岁时进行智力发育评估。

部分高 TSH 血症患儿在随访过程中可发现血 FT₄ 增高,需逐步减少服用的 L-T₄ 剂量,直至停药观察。

先天性甲低伴甲状腺发育异常者需要终生治疗,其他患儿可在正规治疗 2~3 年后尝试停药 1 个月,复查甲状腺功能、甲状腺 B 超或者甲状腺放射性核素显像。治疗剂量较大的患儿如要停药检查,可先减半量,1 个月后复查。如 TSH 增高或伴有 FT₄ 降低者,应给予甲状腺素终生治疗。如甲状腺功能正常者为暂时性甲状腺功能减低症,继续停药并定期随访 1 年以上,注意部分患儿 TSH 会重新升高^[20,28-35]。

预 后

开始治疗的时间早晚、L-T₄ 初始剂量和 3 岁以内的维持治疗依从性等因素与患儿最终智力水平密切相关。新生儿筛查患儿应尽早开始治疗,及时纠正甲低状态,以避免出现中枢神经系统损害。先天性甲低患儿如能在出生 2 周内开始足量治疗,大部分患儿的神经系统发育和智力水平可接近正常^[20,31-35]。

新生儿筛查发现的甲低患儿,经过早期治疗,预后多数良好。晚发现、晚治疗者的体格发育有可能逐步赶上同龄儿童,但神经、精神发育迟缓不可逆。严重的先天性甲低患儿,即使早期治疗者,仍有发生神经系统后遗症的风险。部分治疗延迟者即使智力发育落后不明显,也有可能存在程度不等的听、说、操作及认知反应方面的缺陷^[20,31-35]。

(顾学范 整理)

参与本指南撰写者(以姓氏笔画为序) 刘戈力 邱文娟
顾学范 熊丰

参与本指南审定者(以姓氏笔画为序) 孔元原 叶军 刘丽
巩纯秀 江剑辉 张立琴 张知新 张惠文 李桂梅 李堂
李斌 杨玉 杨茹菜 杨艳玲 韩连书 邱文娟 陈少科
周卉 罗小平 罗飞宏 赵正言 梁黎 傅君芬

参 考 文 献

- [1] 陈瑞冠,陈惠英,石树中,等. 新生儿三种代谢病筛查-上海地区初步报告. 上海医学,1983,6:344-346.
- [2] 徐艳华,秦玉峰,赵正言. 中国新生儿先天性甲状腺功能低下症与苯丙酮尿症筛查 22 年回顾. 中华儿科杂志,2009,47:18-22.
- [3] 顾学范,王治国. 中国 580 万新生儿苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症的筛查. 中华预防医学杂志,2004,38:99-102.
- [4] Gu XF, Wang ZG, Ye J, et al. Newborn screening in China: phenylketonuria, congenital hypothyroidism and expanded neonatal screening. Ann Acad Med Singapore, 2008, 37 (Suppl) 12:107-110.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 新生儿疾病筛查技术规范(2010 版). 2011-11-10.
- [6] Gruters A, Biebertmann H, Krude H. Neonatal thyroid disorders. Horm Res, 2003,59 (Suppl 1):24-29.
- [7] Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis still an enigma after all these years. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87:4069-4071.
- [8] Knobel M, Medeiros-Neto C. An outline of inherited disorders of the thyroid hormone generating system. Thyroid, 2003,13:771-801.
- [9] Kopp P. Perspective: genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. Endocrinology, 2002,143:2019-2024.
- [10] Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5:17.
- [11] De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. Endocr Rev, 2004, 25:722-746.
- [12] Deladoëy J, Bélanger N, Van Vliet G. Random variability in congenital hypothyroidism from thyroid dysgenesis over 16 years in Québec. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92:3158-3161.
- [13] Van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, et al. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. J Clin Endocrinol Metab, 2005,90:3350-3359.
- [14] Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M, et al. High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dysmorphogenesis. Eur J Endocrinol, 2007, 156:511-519.
- [15] Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, et al. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. N Engl J Med, 2008, 358:1811-1818.
- [16] Grasberger H. Defects of thyroidal hydrogen peroxide generation in congenital hypothyroidism. Mol Cell Endocrinol, 2010,322:99-106.
- [17] Parks JS, Lin M, Grosse SD, et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. Pediatrics, 2010,125 Suppl 2:54-63.
- [18] Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, et al. Iodine-induced hypothyroidism. Thyroid, 2001,11:501-510.
- [19] Brown RS, Bellisario RL, Botero D, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor blocking antibodies in over one millionbabies. J Clin Endocrinol Metab, 1996,81:1147-1151.
- [20] American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics, 2006,117:2290-2303.
- [21] Fisher DA. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism: prevalence of missed cases. Pediatr Clin North Am, 1987, 34:881-890.

- [22] LaFranchi SH, Hanna CE, Krainz FL, et al. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics*, 1985, 76:734-740.
- [23] Kugelman A, Riskin A, Bader D, et al. Pitfalls in screening programs for congenital hypothyroidism in premature newborns. *Am J Perinatol*, 2009, 26:383-385.
- [24] Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, et al. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 2003, 143:759-764.
- [25] Schoen EJ, Clapp W, To TT, et al. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (^{123}I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 2004, 114:e683-688.
- [26] Beltrão CB, Juliano AC, Chammas MC, et al. Etiology of congenital hypothyroidism using thyroglobulin and ultrasound combination. *Endocr J*, 2010, 57:587-593.
- [27] Brown RS, Bellisario RL, Mitchell E, et al. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77:1005-1008.
- [28] Grüters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res*, 2007, 68 Suppl 5:107-111.
- [29] Jones JH, Donaldson MD. Audit of initial management of congenital hypothyroidism in the United Kingdom—comparison of UK practice with European and UK guidelines. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2009, 22:1017-1025.
- [30] Working group on congenital hypothyroidism of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology, Japanese Society for Mass-screening. Guideline for neonatal mass-screening for congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol*, 1999, 8:51-55.
- [31] Selva KA, Harper A, Downs A, et al. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr*, 2005, 147:775-780.
- [32] Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 2000, 136:273-274.
- [33] Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, et al. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr*, 2004, 144:747-752.
- [34] Kempers MJ, van Trotsenburg AS, van Tijn DA, et al. Disturbance of the fetal thyroid hormone state has long-term consequences for treatment of thyroïdal and central congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90:4094-4100.
- [35] LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2007, 20:559-578.

(收稿日期:2011-04-10)

(本文编辑:江澜)

· 作者须知 ·

《中华儿科杂志》栏目变更通知

《中华儿科杂志》2009 年起栏目已作如下变更:

1. 增设“指南解读”栏目:“指南解读”的英文名称定为“Intensive Reading of Guidelines”,是对已经刊出的指南进行解读,目的是帮助读者深入理解指南、执行指南。“指南解读”栏目应密切围绕指南,深入解析指南,而不是发表个人观点;“指南解读”可以引出文献,但其不同于讲座,也不是综述;内容可包括:指南的制定背景、制定指南依据的循证医学证据的可靠性强度、指南制定过程中不同意见介绍以及难点理解等。该栏目以编辑部约稿为主。

2. 增设“期刊文摘”栏目:主要针对在其他期刊(尤其是国外期刊)发表的、获得国家基金支持的重大研究项目的论文,作者可对其内容进行摘要刊出。目的是为广大读者提供相关的信息,每篇字数限制在 1000 字以内,仅刊出中文,刊登时需注明原文刊出的期刊名称、年、卷、期、页码等。该栏目以作者自由来稿为主。

3. 增设“历史·记忆·名家”栏目:主要介绍推动儿科学发展的重大历史事件和人物,例如:第一个建立我国儿科专业、创办《中华儿科杂志》的陈翠贞教授的介绍;将呼吸

机、蓝光治疗等用于临床的历史事件等。该栏目欢迎自由来稿,请《中华儿科杂志》全体编委给予支持。

4. 原“临床经验交流”栏目变更为“临床研究与实践”栏目:原“临床经验交流”栏目改为“临床研究与实践”栏目后,将增加简短的中、英文摘要,原则上全文字数少于 6000 字,篇幅短于“论著”栏目。该栏目变更旨在鼓励临床研究,扩大杂志的临床研究信息量。该栏目变更从 2009 年第 7 期开始执行。

5. 取消“论著摘要”栏目:“论著摘要”栏目开始于 20 世纪 80 年代,内容局限于基础研究,字数在 1500 字以内,删去图表,以“论著摘要”形式刊出后,全文可在其他杂志发表,不属于一稿两投。但由于严格控制字数难以将研究内容表述完整,以往刊出的“论著摘要”多为 2~3 面,甚至包括图表,背离了当初设立“论著摘要”栏目的初衷。鉴于已有中华医学会系列杂志取消了该栏目,本刊决定将原“论著摘要”栏目中选题创新、设计严谨、结论客观的论文提升为“论著”栏目刊出,达不到要求的基础研究不予刊出。