

· 诊治指南 ·

2014 年欧洲儿科内分泌学会先天性甲状腺功能减退症指南介绍

包薇萍 刘超

2014 年 2 月,欧洲儿科内分泌学会发布了先天性甲状腺功能减退症(甲减)筛查、诊断和管理共识指南,本文将逐一介绍。

1 先天性甲减的筛查

1.1 初步筛查 筛查先天性甲减的最敏感指标是促甲状腺激素。先天性甲减的筛查采用脐带血,足月新生儿采血时间是出生 24 h 后,筛查最佳时间是出生后 48 ~ 72 h[如果在出生 48 h 前采取标本,可能会受到新生儿出生后促甲状腺激素(TSH)脉冲式分泌的影响,产生假阳性结果]。目前国际上通常采用的筛查指标是足跟血 TSH(滤纸干血斑标本)。该方法只能检出原发性甲减和高 TSH 血症,无法检出中枢性甲减、TSH 延迟升高的患儿等。采用血清游离 T_4 (FT_4) 和 TSH 同时筛查的方法可以发现中枢性甲减,但也可能会漏诊一些轻度的先天性甲减。因此,对甲减筛查阴性病例,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。

1.2 对存在先天性甲减风险的特殊时期新生儿的筛查 在以下情况需进行二次筛查:(1)早产儿。(2)低体重和极低体重新生儿(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)。(3)危重新生儿。(4)出生后 24 h 采集血液样本。(5)多胞胎(尤其是同性别双胞胎)。二次筛查时间是在出生后 2 周或距离第一次筛查 2 周。

2 先天性甲减的诊断

2.1 临床表现 多数先天性甲减患儿出生时无特异性临床症状或症状轻微。对所有 TSH 升高的新生儿应仔细询问病史和体格检查,排查先天性畸形(主要是心脏相关)。并注意识别任何潜在的畸形综合征或神经发育障碍。

2.2 实验室检查 测定血清 FT_4 和 TSH, FT_4 浓度不受甲状腺结合球蛋白水平影响。血 TSH 升高、 FT_4 降低者,诊断为先天性甲减。TSH 升高、 FT_4 正常者,

可诊断为高 TSH 血症。TSH 正常或降低, FT_4 降低者,诊断为继发性或者中枢性甲减^[1]。

如果新生儿毛细血管血 TSH ≥ 40 mU/L,同时采静脉血复查甲状腺功能,可不必等静脉血结果即可尽快起始治疗。如果新生儿毛细血管血 TSH < 40 mU/L,同时采静脉血复查甲状腺功能,若静脉 FT_4 水平低于该年龄正常水平,则应立即启动治疗方案。如果静脉 TSH > 20 mU/L,即使 FT_4 正常,也应启动治疗。如果静脉 TSH 水平在 6 ~ 20 mU/L,对于出生超过 21 d 的婴儿,其 FT_4 在该年龄正常范围中,建议:(1)完善检查,包括影像学检查,尽量明确诊断。(2)与患儿家属沟通并征得同意后,立即启动补充甲状腺素和复查甲状腺功能,若拒绝治疗,需两周后复查甲状腺功能。

2.3 影像学检查

2.3.1 膝关节 X 线检查 明确股骨骺和胫骨骺是否存在来评估宫内甲减的严重程度(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减)。

2.3.2 甲状腺放射性核素扫描和显像 123 碘或 99m 锝由于放射性低常用于新生儿甲状腺核素显像。若核素扫描提示甲状腺增大需除外甲状腺激素合成障碍,结合过氯酸盐排泄试验明确甲状腺碘的氧化和有机化缺陷。

2.3.3 甲状腺超声 可评估甲状腺发育情况,有助于提高诊断准确性。需要注意的是不要因为影像学检查而推迟开始治疗的时间。

3 先天性甲减严重程度的评估

(1)临床表现。(2)实验室检查:主要根据 FT_4 水平来评估严重程度: FT_4 水平在 10 ~ 15 pmol/L 为轻度; FT_4 在 5 ~ 10 pmol/L 为中度; $FT_4 < 5$ pmol/L 为重度。(3)膝关节 X 线检查。(4)先天性甲减的病因。

4 先天性甲减的治疗策略

左甲状腺素(LT_4)推荐作为先天性甲减治疗的首选药物。对于出生不超过 2 周或者经二次常规筛查明确诊断先天性甲减的新生儿,应尽快启动 LT_4 治疗。初始治疗剂量 10 ~ 15 μ g/(kg · d)。

新生儿合并有严重疾病,总甲状腺素(TT_4)或 FT_4 浓度低,应给予最高初始剂量的 LT_4 。若患儿存在潜在的心功能不全风险,建议给予 LT_4 目标剂量的50%治疗,2周后根据 FT_4 水平增加剂量。

LT_4 应每日口服,服药时间可以是早晨也可以是晚上,饭前、饭后均可,但建议每天在同一时间服药。用药剂量也应根据 FT_4 和TSH水平调整。需注意的是出生后几周应注意维生素D的摄入, LT_4 应避免与豆类、铁剂、钙剂同时服用。

对于小婴儿, LT_4 片剂应压碎后在勺内加入少许水或奶服用。建议予正规品牌医药公司生产的 LT_4 片剂以保证质量。

如果需要静脉用药,用药剂量不超过口服用药剂量的80%,剂量也应根据 FT_4 和TSH水平确定。 LT_4 也有口服的溶液制剂,必须是经正规医药公司生产并经相关部门批准使用的溶液制剂方可使用。

5 随访

5.1 随访内容 LT_4 治疗过程中需定期检测血清或血浆 FT_4 或 TT_4 、TSH,采血时间应距最后一次服药4 h后。TSH应维持在相关年龄段的参考范围内(避免 $TSH < 0.05$ mU/L), FT_4 (TT_4)应维持在相关年龄段的平均值至正常上限范围之内(在参考值的50%的上限范围)。在治疗过程中,单纯的 FT_4 升高不作为 LT_4 减量的依据。

5.2 随访时间 在初始治疗后的1~2周予第一次随访检查,而后每2周评估检查,直到TSH维持在正常范围。然后每1~3个月随访1次,直到1周岁。1~3岁的儿童,应每2~4个月进行临床和实验室检查的随访。超过3岁的儿童,应每3~12个月定期随访,直到生长期结束。

需注意的是:(1)如果依从性不好或检查结果有异常,应增加随访的频率。(2)在 LT_4 剂量调整后4~6周应再次评估。(3)注意避免过度治疗。(4)虽然 LT_4 治疗期间不良事件发生率很低,在初始治疗和维持治疗期间仍应监测甲状腺激素水平,使相关风险最小化。

6 甲状腺再次评估

6.1 甲状腺再次评估的适应证 对于没有进行诊断性检查的婴儿,尤其是早产或生病的患儿,需再次进行甲状腺轴的评估。

在以下情况时必须进行甲状腺再次评估:(1)经初步评估,甲状腺形态、位置正常,有或无甲状腺肿,新生儿甲状腺相关抗体阳性。(2)自婴儿期补充 LT_4 ,剂量一直未增加的儿童。(3)确认不存在相关酶缺陷的儿童。(4)未进行分子遗传学检测的儿童。(5)基因突变检测结果为阴性的患儿。

如果 LT_4 替代不足或患者治疗依从性差,导致1岁后TSH水平升高,需推迟甲状腺功能重新评估。

在以下情况时不是甲状腺再评估的适应证:影像学检查提示,甲状腺发育不全或分子基因检测证实甲状腺激素合成障碍(需除外DUOX.2基因突变和Pendred综合征)。

6.2 甲状腺再次评估的时机 甲状腺的再次评估一般是在3岁以后。若临床提示可能存在TSH水平短暂升高的情况,如新生儿甲状腺过氧化物酶抗体、TSH受体抗体阳性;甲状腺超声提示甲状腺位置、体积均正常,可提前进行甲状腺再次评估。

6.3 甲状腺再次评估的方法 如果先天性甲减诊断已明确, LT_4 替代治疗应在4~6周内逐渐减量直至停药(这取决于维持剂量),然后进行完整的评估检查,包括实验室检查和影像学检查,来明确诊断。

如果要明确是否存在原发性甲减,可将 LT_4 剂量减少30%持续2~3周,然后进行甲状腺功能检测。在这期间如果 $TSH \geq 10$ mU/L,可以确诊先天性甲减,相反,如果减量后TSH水平仍在正常范围, LT_4 可继续减量,2~3周后进行再评估。

7 妊娠先天性甲减的治疗与随访

对于停经1个周期或早孕试验可疑阳性的早孕先天性甲减患者,推荐立即将 LT_4 剂量增加25%~30%;妊娠期间,TSH和 FT_4 应每4~6周检测1次,控制目标是在妊娠前3个月 $TSH < 2.5$ mU/L,妊娠中晚期 $TSH < 3$ mU/L。

8 宫内胎儿甲减的筛查、预防与处理

所有妊娠女性摄入足够剂量的碘(250 μ g/d)。有甲状腺疾病病史或甲状腺疾病相关家族史的女性,在妊娠前、受孕后、妊娠后均应监测TSH、 FT_4 水平。

在妊娠22~32周,应行胎儿甲状腺超声,测定胎儿甲状腺直径和周长。如果超过GA函数的95%,可考虑胎儿甲状腺疾病。在妊娠期间 LT_4 治疗剂量应适当增加。如果胎儿存在甲状腺肿大,需行脐带穿刺和胎儿血清 FT_4 、TSH检测;如果存在严重的甲减,羊水过多的情况,需行羊膜腔内注射 LT_4 治疗。

9 预后

开始治疗的时间晚、 LT_4 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^[1]。新生儿筛查患儿应尽早开始治疗,及时纠正甲减状态,以避免出现中枢神经系统损害。新生儿筛查发现的甲减患儿经过早期治疗,预后多数良好。

(本文摘译自 Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(2): 363-384. DOI: 10.1210/jc.2013-1891.)

(收稿日期:2016-01-22)