

## · 指南与共识 ·

## 2022 年欧洲甲状腺学会《儿童 Graves 病管理指南》解读

陈莹 徐书杭

南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏省中医药研究院内分泌科, 南京 210028

通信作者: 徐书杭, Email: shuhangxu@163.com

**【摘要】** 儿童 Graves 病(GD)相对少见,目前临床上对其管理尚未统一规范化,治疗选择上仍存在争议。2022 年欧洲甲状腺学会发布了《儿童 Graves 病管理指南》,对儿童 GD 的临床特点、诊断和治疗等进行了全面讨论,并与成人 GD 相比较,为临床医生提供了详细、可靠的指导。熟悉该指南中给出的诊断、循证治疗建议等对临床上儿童 GD 的规范化管理具有现实意义。

**【关键词】** Graves 病;儿童;抗甲状腺药物;放射性碘治疗;手术

**基金项目:**江苏省卫生健康委 2020 年度医学科研项目(M2020102);2020 年江苏省重点研发计划(BE2020726)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220629-06064

**Interpretation of 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease** Chen Ying, Xu Shuhang. Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Xu Shuhang, Email: shuhangxu@163.com

**【Abstract】** Graves' disease (GD) in children is relatively uncommon, and its management has not yet been standardized in clinical practice with still controversies in the choice of treatment. In 2022, the European Thyroid Association issued the Guideline for the Management of Pediatric Graves' disease, which comprehensively discussed the clinical features, diagnosis, and treatment of GD in children, and compared them in adults, providing detailed and reliable guidance for clinical staff. Familiarity with the diagnosis and evidence-based treatment recommendations given in this guideline has practical significance for the standardized management of pediatric GD.

**【Keywords】** Graves' disease; Pediatric; Antithyroid drugs; Radioactive iodine; Surgery

**Fund program:** Medical Scientific Research Foundation of Jiangsu Province of China (M2020102); Jiangsu Provincial Key Research and Development Program (BE2020726)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220629-06064

Graves 病(GD)是儿童自身免疫性甲状腺疾病中较为常见的一种,在儿童中,甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)主要由 GD 引起,发病率约为 0.02% (1/5 000),儿童期 GD 占全年龄段所有 GD 病例的 5%<sup>[1]</sup>。其发病率明显低于成人,好发于女性,儿童期各年龄均可发病。随年龄增加发病率升高,青春期达到高峰。儿童 GD 的治疗方案与成人相同,包括抗甲状腺药物(ATD)、放射性碘(RAI)和甲状腺手术。但每种方法对儿童的益处和风险都不同,且儿童处于生长发育阶段,其治疗方案的选择和相关问题的处理对儿科内分泌医生来说需更加慎重和全面的审视。

目前临床上对儿童 GD 的管理尚未统一规范

化,诊断与治疗的参数尚未标准化。为此,2022 年 1 月,欧洲甲状腺学会(ETA)发布了儿童 GD 的管理指南<sup>[1]</sup>(简称 ETA 指南)。指南通过文献检索对循证医学证据进行了评价,明确界定了推荐强度和证据质量。使用 GRADE 系统将推荐强度分为强、弱,证据质量分为高、中、低、极低 4 级。推荐强度反映了在多大程度上能够确信遵守推荐意见利大于弊。证据质量则反映了在多大程度上能够确信疗效评估的正确性。指南通过对推荐意见制定了证据级别和推荐强度标准,阐述了儿童 GD 的特点、诊断和循证治疗建议等(表 1)。本文重点解读 ETA 指南的关键要素,并对儿童 GD 的规范性管理提出思考和建议。

表 1 2022 年 ETA 指南对儿童 Graves 病的治疗建议

分类	推荐意见	推荐等级	证据等级
药物治疗	(1) GD 患者需要及时接受治疗	强推荐	高质量证据
	(2) 年轻 GD 患者, 可以使用 CBZ 或其活性代谢物 MMI 治疗, 不应使用丙硫氧嘧啶	强推荐	高质量证据
	(3) ATD 的初始剂量为: MMI 0.15~0.5 mg/kg, CBZ 0.25~0.75 mg/kg, 均一天一次	强推荐	中等质量证据
	(4) 剂量滴定法: 给予起始剂量 MMI 0.15~0.3 mg/kg 或 CBZ 0.25~0.5 mg/kg, 大多数患者的甲状腺激素水平会在用药 4~6 周内恢复正常。随后, 监测甲状腺水平剂量可减少 25%~50%。若症状较严重, 可增大 ATD 剂量, 最高剂量为 MMI 0.5 mg/kg 或 CBZ 0.75 mg/kg	强推荐	中等质量证据
	(5) 如果 FT <sub>4</sub> 或 FT <sub>3</sub> 相对较高, 但 TSH 正常, 治疗方案可能不需要调整	强推荐	中等质量证据
	(6) GD 的患者教育(尤其是治疗方面)对于优化治疗依从性至关重要, 同时注意结合患者的年龄	强推荐	中等质量证据
	(7) 阻断和替代治疗: MMI 0.3~0.5 mg/kg 或 CBZ 0.5~0.75 mg/kg 会阻止大多数患者内源性甲状腺激素的产生。当 FT <sub>3</sub> 降到参考范围内时, 可以以适合年龄和体重的替代剂量引入左旋甲状腺素。如果甲状腺激素水平(尤其是 FT <sub>3</sub> ) 未如预期下降, 可使用更高剂量的 ATD(例如, MMI 1.0 mg/kg 或 CBZ 1.3 mg/kg)	强推荐	中等质量证据
	(8) 在大多数病例中, ATD 给药首选剂量滴定法	强推荐	高质量证据
	(9) 对于有明显甲状腺激素过量症状的患者, 建议使用 β-肾上腺素受体阻滞剂。一旦生化指标提示甲状腺功能正常停止给药	强推荐	中等质量证据
	(10) 未经治疗的 GD 患者可能会出现严重不适, 并伴有明显的甲状腺激素过量症状。应重点照护或转入重症监护病房	强推荐	中等质量证据
	(11) 接受剂量滴定法或阻断和替代治疗的患者, 在前 3 个月应约每 4 周进行一次复查, 之后根据临床病程, 改为每 2 个月以及后续每 3 个月进行一次检查	强推荐	中等质量证据
	(12) 应在治疗最初进行白细胞计数(包括中性粒细胞计数)和肝功能检查, 因为两者都可能受到基础疾病和 ATD 治疗的影响	强推荐	中等质量证据
	(13) 大多数患者的甲状腺激素水平(FT <sub>4</sub> 和 FT <sub>3</sub> ) 在前 6 周恢复正常, 在前 4 周得到显著改善。TSH 抑制可持续数月	强推荐	中等质量证据
	(14) 在接受 ATD 治疗时, 应提醒家长对孩子体重快速增加保持警惕	强推荐	中等质量证据
	(15) 10%~20% 的患者可能发生轻微的 ATD 不良反应, 通常短暂存在。导致停药的严重不良反应非常罕见(2~3/10 万人)	强推荐	中等质量证据
	(16) 应告知患者/家属 ATD 的不良反应、停药指征以及何种情况需要寻求专业指导	强推荐	高质量证据
	(17) 对于尽管服用大剂量的 ATD (CBZ ≥ 1.3 mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> 或 MMI ≥ 1 mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> ) 但仍有甲状腺毒性的患者, 应考虑予以手术或 RAI 治疗	强推荐	中等质量证据
	(18) 对于出现严重中性粒细胞减少症、严重肝功能不全或药物不良反应难以解除的患者, 应考虑病因性治疗(甲状腺全切除术或 RAI); 当患者不能准确报告潜在的 ATD 不良反应、依从性差或延长 ATD 治疗未实现病情缓解时, 病因性治疗也可能是合适的	推荐	高质量证据
	(19) TRAb 可用于预测是否缓解。如果 TRAb 升高, 缓解可能性不大, 不应停止 ATD 治疗	强推荐	中等质量证据
	(20) ATD 通常要至少服用 3 年, 仅在 TRAb 水平降低几个月后停止。如果疾病特征提示缓解的可能性较低, 可以考虑使用时间 ≥ 5 年	强推荐	高质量证据
	(21) 儿童 GD 患者接受 ATD 治疗 2 年后的总缓解率在 20%~30%, 并随着 ATD 持续时间的增加而增加	强推荐	中等质量证据
	(22) 当停止 ATD 治疗, 甲状腺功能检测结果有相关提示, 应监测甲状腺激素过量的迹象	强推荐	中等质量证据
	(23) 经过一个疗程的 ATD 治疗复发的患者可以选择恢复 ATD 治疗或选择病因性治疗。这一决定可能会受到年龄或教育阶段等因素影响	强推荐	中等质量证据
	(24) 在年轻 GD 患者中, 新型免疫调节药物如生物制剂的治疗作用尚未经证实	强推荐	中等质量证据
根治性治疗	<b>RAI 治疗</b>		
	(25) RAI 治疗的目的是彻底清除, 防止复发和发展为甲状腺癌	强推荐	低质量证据
	(26) <5 岁: 避免行 RAI 治疗; 5~10 岁: 仅在无法实现手术的前提下进行 RAI; >10 岁: 可以进行 RAI	强推荐	低质量证据
	(27) RAI 的活度最好选择 15 MBq(0.4 mCi) 每克甲状腺(剂量难以测定时), 或者旨在向甲状腺至少输送 300 Gy(剂量予以测定)。为了计算 <sup>131</sup> I 剂量, 甲状腺重量最好通过超声来估计	弱推荐	中等质量证据
	(28) RAI 前, 应停用 ATD 3~7 d	强推荐	中等质量证据
	(29) 伴有活动性 GO 时, 应避免进行 RAI 治疗; 非活动性 GO, 为了防止复发/恶化, 应同时给予一个疗程的类固醇治疗	强推荐	高质量证据
	<b>甲状腺全切除术</b>		
	(30) 应由经验丰富的外科医生进行手术	强推荐	高质量证据
	(31) 手术选择为甲状腺全切除术	强推荐	中等质量证据
	(32) 小儿 GD 患者术前, 生化指标应正常。术前使用 ATD 治疗, 必要时, 需要给予碘、β 受体阻滞剂和糖皮质激素治疗	强推荐	高质量证据
	(33) 对于维生素 D 缺乏患者, 术前服用维生素 D 可降低术后短暂性低钙血症的风险	弱推荐	低质量证据
	(34) 甲状腺切除术后应尽快开始左甲状腺素钠治疗	强推荐	低质量证据

表 1 2022 年 ETA 指南对儿童 Graves 病的治疗建议

(续) 表 1

分类	推荐意见	推荐等级	证据等级
Graves 眼病治疗	(35) 有眼部症状的儿童应就诊眼科专家, 最好到联合(眼科医生/医生)甲状腺眼科诊所接受治疗	强推荐	中等质量证据
	(36) 可预期出现非炎症轻度 GO 症状, 如有必要, 可补充硒	弱推荐	低质量证据
	(37) 中重度活动性 GO 病例少见, 可使用抗炎药物治疗	强推荐	低质量证据
	(38) 慢性非活性稳定 GO 可能会降低患者生活质量, 可以像成人一样进行手术治疗; 然而, 除了减压手术, 其他应推迟到面部颅骨发育成熟	强推荐	低质量证据
患甲状腺癌风险	(39) 年轻的 GD 患者可能和成年人一样, 患分化型甲状腺癌的风险略高	弱推荐	低质量证据
	(40) 有明显甲状腺结节的儿童和青少年 GD 患者, 应由儿科内分泌学家与相关的多学科团队合作进行治疗	弱推荐	极低质量证据
	(41) 有甲状腺结节的年轻患者, 可通过甲状腺超声检查进行评估(提示相关指征, 可进一步行细胞学检查), 或接受甲状腺全切除术治疗	弱推荐	低质量证据
疾病预后	(42) 在童年时期就接受过诊断和治疗的年轻 GD 患者, 生活质量可能低于健康的同龄人。应牢记这一点, 并在必要时采取适当的措施来解决这个问题	弱推荐	低质量证据

注: GD: Graves 病; CBZ: 卡比马唑; MMI: 甲硫咪唑; ATD: 抗甲状腺药物; FT<sub>3</sub>: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT<sub>4</sub>: 游离甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素; RAI: 放射性碘; TRAb: 促甲状腺激素受体抗体; GO: Graves 眼病

## 1 儿童 GD 的特点

近年来, 儿童 GD 的发病率有所增加<sup>[2]</sup>。当与自身免疫性或遗传性疾病共存或合并自身免疫性甲状腺疾病家族史时, 其发生率更高。儿童甲亢的症状和体征往往比成人更严重。ETA 指南指出, 除体重减轻、易怒、睡眠障碍等, 还可观察到一些特定症状, 如儿童期甲亢可导致生长加速、骨骼成熟和学习成绩下降。此外, 甲状腺激素升高期间儿童出现焦虑、抑郁、异常行为的风险更高, 导致临床上常出现延迟诊断。

## 2 儿童 GD 的诊断

ETA 指南推荐, 所有疑似甲亢的儿童患者均应检测血清游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)和促甲状腺激素(TSH)。同时, 由于 GD 是甲亢最常见的病因, 在诊断时还应检测抗 TSH 受体抗体(TRAb)和抗过氧化物酶抗体(TPOAb)。对于出现轻度甲状腺肿大且没有眼部表现的患者, 必须区分 GD 和桥本甲状腺炎的甲亢期。在诊断仍不确定的情况下, 如临床表现提示 GD, 但甲状腺相关抗体缺失, 应在几周后复查; 如仍没有甲状腺自身免疫的迹象, 可考虑甲状腺超声、核素扫描和其他实验室检查。

## 3 儿童 GD 的治疗

由于过量甲状腺激素对多器官和系统存在有害影响, ETA 指南指出儿童 GD 需尽快治疗。偶发、进展性的“轻度”病例, 包括临床和生化紊乱极小的亚临床甲亢, 可监测一段时间以明确是否需要治疗。

3.1 药物治疗 ATD 治疗是大多数儿童 GD 的一线治疗选择, 常用的 ATD 主要包括卡比马唑(CBZ)及其活性代谢物甲硫咪唑(MMZ)、丙硫氧嘧啶(PTU)。值得注意的是, 早在 2010 年, 美国食品和

药物管理局就指出 PTU 不应用于儿童<sup>[3]</sup>。同样, ETA 指南也强调, 儿童 GD 的治疗不应使用 PTU。有研究表明, 与 MMZ(CBZ)相比, PTU 的肝毒性发生率更高, 且最主要发生在儿童中<sup>[4]</sup>。据统计, 在儿童中因 PTU 诱导的肝功能衰竭导致肝移植的风险约为 1/2 000<sup>[5]</sup>。

ATD 的起始剂量取决于体重、症状、体征和生化严重程度。考虑到治疗的安全性为第一位, 儿童 GD 治疗中 ATD 起始剂量通常较低。指南推荐, ATD 最佳起始剂量为 MMZ 0.15~0.5 mg/kg, 一天一次, 若病情较严重, 可适当增大 ATD 剂量。目前, 临床上给予 ATD 治疗的方式主要包括剂量滴定法(DT)(表 3)及阻断和替代疗法(BR)(表 4)。DT 推荐的起始剂量为 0.15~0.3 mg/kg MMZ, 可根据甲状腺功能调整。BR 是指启动治疗时即采用足量 ATD 和左甲状腺素钠合用, 一方面足量 ATD 可阻止大多数患者内源性甲状腺激素的产生, 另一方面联合使用替代剂量可避免足量 ATD 引起的甲状腺功能减退症的发生。BR 推荐的起始剂量为 MMZ 0.3~0.5 mg/kg。当 FT<sub>3</sub> 降至参考范围内时, 可用适合年龄和体重的替代剂量引入左甲状腺素钠。

目前, 对于 ATD 治疗的最佳方案仍存在争议。已有研究比较了两种不同治疗方案的缓解率和有效性等, 结果相互矛盾, 但因 BR 涉及更高的 ATD 剂量, 因此不良反应发生率较高<sup>[6]</sup>。因此, 在大多数情况下, 首选 DT。2016 年美国甲状腺学会指南也建议不应使用 BR 方案<sup>[7]</sup>。而最近一项研究发现, 在 BR 治疗期间患者甲状腺功能控制更好, 未观察到严重不良反应, 且 BR 治疗方案延迟了 RAI 和手术治疗的时间<sup>[8]</sup>。未来还需开展更多更高质量的研究来进一步证实。

表 2 剂量滴定法管理儿童 Graves 病

治疗目的	将甲状腺激素水平维持在实验室参考范围内, TSH 低于参考范围上限
开始治疗	起始剂量为 MMI $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (CBZ $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 直至甲状腺激素水平降至当地实验室正常范围。轻中度甲亢患者可使用较低起始剂量的 ATD
随访管理	<p>(1) 患者甲亢正常或发生甲减时, MMI/CBZ 剂量可减少约 25%~50%</p> <p>(2) 患者持续甲亢状态, 若甲亢严重, ATD 剂量可以增加约 25% 或更多</p> <p>(3) 诊断后的前 4~6 个月, 可根据甲状腺激素水平 (非 TSH) 调整药量</p> <p>(4) 超过 4~6 个月, 根据甲状腺激素水平以及 TSH 浓度调整药量; 若 <math>\text{FT}_4</math> 水平正常情况下 TSH 浓度持续受到抑制, 这可能反映 <math>\text{FT}_3</math> 升高; 考虑增加 ATD 剂量</p> <p>(5) 讨论定期依从性的重要性, 以及在出现咽痛或发热伴粒细胞缺乏时停止 ATD 治疗的重要性</p> <p>(6) 尽管每天服用最低剂量的 ATD (如 MMI/CBZ <math>2.5 \text{ mg/d}</math>), 但 TSH 仍高于当地实验室正常范围, 同时 TRAb 正常, 表明患者病情缓解或有进行性甲状腺功能衰竭, 可考虑停止 ATD 治疗</p>

注: ATD: 抗甲状腺药物; CBZ: 卡比马唑;  $\text{FT}_3$ : 游离三碘甲状腺原氨酸;  $\text{FT}_4$ : 游离甲状腺素; MMI: 甲硫咪唑; TSH: 促甲状腺激素; TRAb: 促甲状腺激素受体抗体

表 3 阻断和替代疗法管理儿童 Graves 病

治疗目的	将甲状腺激素水平、TSH 均维持在实验室参考范围内
开始治疗	起始剂量为 MMI $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (CBZ $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )
随访管理	<p>(1) 如果甲状腺激素水平在 TSH 抑制治疗后的 3~4 个月持续升高, 则讨论依从性并考虑增加 25% 的 ATD 剂量</p> <p>(2) 随着甲状腺激素 (<math>\text{FT}_4/\text{FT}_3</math>) 的正常化, <math>\text{L-T}_4</math> 的起始剂量相对较低 (适合年龄和体重)</p> <p>(3) 如果 TSH 受到抑制, 但在治疗初期 (前 4 个月) <math>\text{FT}_4/\text{FT}_3</math> 较低或处于正常范围的底部, 则仍应开始使用 <math>\text{L-T}_4</math></p> <p>(4) 开始 <math>\text{L-T}_4</math> 替代治疗后, 每 4~6 周在生物化学 (<math>\text{FT}_4</math>) 引导下剂量滴定 <math>\text{L-T}_4</math>, 直到达到稳定值</p> <p>(5) 如果患者在早期生化指标 (<math>\text{FT}_4</math> 和 <math>\text{FT}_3</math>) 恢复正常时出现甲状腺功能亢进, 并伴有 TSH 抑制, 则应检查依从性, 确保碘摄入量没有大幅增加, 并考虑增加 ATD 剂量</p> <p>(6) 定期讨论 ATD 治疗依从性的重要性, 强调在咽痛或发烧时停止 ATD 治疗的重要性</p>

注: ATD: 抗甲状腺药物; CBZ: 卡比马唑;  $\text{FT}_3$ : 游离三碘甲状腺原氨酸;  $\text{FT}_4$ : 游离甲状腺素; MMI: 甲硫咪唑; TSH: 促甲状腺激素; TRAb: 促甲状腺激素受体抗体;  $\text{L-T}_4$ : 左甲状腺素钠

多数患者的甲状腺激素水平在前 4 周可显著改善, 在前 6 周可恢复正常。目前 ATD 治疗的最佳持续时间仍未确定。研究显示, 儿童 GD 治疗 1.5~2.5 年、2.5~5 年和 5~6 年的缓解率分别为 24.1%、31.0% 和 43.7%, 随着 ATD 治疗时间的增加而增长<sup>[9-10]</sup>。增加 ATD 治疗后缓解可能性的因素包括年纪较大、女性、TRAb 水平较低及 ATD 治疗持续时间较长等。因此, 指南建议, ATD 应至少服用 3 年, 如患者缓解可能性较低, 可延长至 5 年或更久。

与成人相比, 儿童 GD 的 ATD 不良反应发生率更高。据统计, 约 15% 的 GD 儿童在 ATD (主要是 MMZ/CBZ) 治疗过程中出现至少一个不良反应<sup>[1]</sup>, 包括轻微的过敏反应、皮疹等, 通常短暂存在, 多发生在治疗前 3 个月。严重的不良反应很少见, 如胆汁淤积、肝细胞损伤等。因此, ATD 的起始剂量应较低。尽管多项研究已证实, 长期 ATD 治疗儿童 GD 有效且安全, 但临床上仍应警惕长期服药导致的不良反应问题<sup>[9-10]</sup>。

ATD 治疗期间应注意复查血常规、肝功能。如中性粒细胞计数低于  $0.5 \times 10^9/\text{L}$ , 则应停止 ATD, 并开始替代治疗; 如中性粒细胞计数在  $(0.5 \sim 1.5) \times 10^9/\text{L}$  之间, 应密切监测。治疗期间若出现转氨酶水平升高 (超过正常上限的 3 倍以上), 需停止 ATD。对于出现严重中性粒细胞减少、严重肝功能

不全或药物不良反应难以解除的患者, 不建议继续 ATD 治疗。另外, 指南特别强调, 应告知患者或家属 ATD 的不良反应及停药指征等, 如出现患者或父母不能准确识别 ATD 不良反应或依从性较差等情况, 也可考虑其他治疗。

研究显示, 30%~35% 的儿童 GD 患者在进入缓解阶段后最终会复发<sup>[11]</sup>。指南建议, 第一年停药后每 3~4 个月检查一次, 第二年每 6 个月检查一次, 此后每年检查一次。期间一旦怀疑复发, 应立即检查甲状腺功能。TRAb 对 GD 的复发具有较高的预测价值, 随访期间应注意复查 TRAb 水平。如 TRAb 较高, 通常疾病缓解可能性不大, 此时不应停止 ATD 治疗。经过一个疗程 ATD 治疗复发的患者可选择恢复 ATD 治疗或根治性治疗。

GD 的发生发展主要与免疫紊乱有关, B 细胞与 TSHR 相互作用所介导的免疫反应一直被认为是 GD 发病的基础。因此, 通过耗竭 B 淋巴细胞、破坏其活性、抑制其增殖活化、减少 TRAb 抗体的生成, 或拮抗 TSHR 的作用, 都能对 GD 的治疗产生积极作用。一些代表性药物如利妥昔单抗、iscalimab 已在成人 GD 研究中显示出较好的疗效<sup>[11-12]</sup>。2022 年的一项开放性、多中心、2 期临床试验研究显示, 在 12 个月的 ATD 治疗基础上辅助利妥昔单抗治疗可能会增加儿童 GD 患者缓解的可能性<sup>[13]</sup>。但

目前相关免疫抑制剂在儿童 GD 中的研究仍相对较少,因此,指南中关于儿童 GD 的新型生物制剂未作推荐。

### 3.2 根治性治疗

RAI 和甲状腺全切除术已被证明是儿童 GD 患者的有效治疗措施,但目前对两种治疗方式的选择仍有争议。ETA 指南对两种根治性治疗的适应证、禁忌证及优缺点做了比较。

**3.2.1 RAI 治疗** RAI 治疗以完全破坏甲状腺,防止复发为目的,未来有发展为甲状腺癌的可能。儿童的 RAI 治疗应重点关注年龄和剂量问题。ETA 指南推荐,小于 5 岁的患儿应避免行 RAI 治疗;5~10 岁仅在无法手术时推荐;10 岁以上和青春期后儿童无 RAI 使用禁忌证。在剂量选择上,主要有固定剂量和计算剂量两种方法。尽管较高的剂量可增加 RAI 消融的成功率,但面临辐射暴露增加的问题。因此,为了增加 RAI 治疗的成功率,同时将过量的辐射暴露降到最低,指南建议通过超声评估甲状腺体积来计算<sup>131</sup>I 剂量。但在儿童中,目前没有研究比较固定剂量和计算剂量的治疗成功率,对于通过甲状腺体积来计算剂量仍缺乏证据支持,因此,指南中推荐等级为弱推荐。

**3.2.2 甲状腺全切除术** 为减少麻醉和甲亢危象发生风险,术前应保持甲状腺功能正常,ATD 治疗持续至手术当天。必要时予口服碘(每天 3 次,每次 5~10 滴卢戈氏液或 1~4 滴饱和碘化钾溶液)、 $\beta$ 受体阻滞剂和糖皮质激素治疗。与成人相比,儿童 GD 术后的复发率和并发症发生风险更高。据报道, $\geq 15$  岁、16~20 岁和 $\geq 21$  岁 GD 患者术后 5 年的复发率分别为 18%、10%和 8%<sup>[14]</sup>。术后急性并发症包括一过性低钙血症、伤口感染和血肿,长期并发症包括喉返神经损伤和永久性甲状旁腺功能减退症,发生率均高于成人。其中术后一过性低钙血症尤为常见,一些成人研究表明,术前给予预防性钙和维生素 D 补充剂可降低术后低钙血症的发生率<sup>[15]</sup>,但目前在儿童中仍缺乏此类研究。因此,指南中对于术前补充维生素 D 来降低术后一过性低钙血症发生风险仅为弱推荐。

## 4 儿童 GO 的治疗

与成人相比,儿童 GO 患者病情多较轻,经 ATD 治疗后改善明显,故 ETA 指南建议,对于眼部症状较轻且无炎症特征的患者首选随访观察,缺硒地区儿童可适当补硒。补硒已被证明对有轻度 GO 患者有益,可减少眼周软组织炎症,改善生活质量。但目前尚不清楚补硒是否对包括儿童在内的所有患

者有效,以及是否仅在缺硒情况下有效。因此,指南中对于补硒治疗推荐强度仍较弱。尽管 ETA 指南指出,对于中重度儿童 GO 患者,也可使用静脉糖皮质激素治疗,但在儿童 GO 中的经验仍然很少,其安全性和有效性仍需进一步研究证实。另外,长期使用糖皮质激素可导致儿童患者体重增加、免疫抑制和生长发育不良等,因此,对于儿童的激素治疗多偏保守。

## 5 患甲状腺癌的风险管理

研究发现,接受甲状腺切除术的成人 GD 患者的甲状腺癌发生率约为 6.5%,且肿瘤表现得更具侵袭性<sup>[16]</sup>。尽管在成人 GD 患者中发现了关联,但报告的儿童数据很少。美国一项单中心数据显示,在 32 例接受甲状腺切除术的儿童 GD 患者中,7 例患者伴有分化型甲状腺癌<sup>[17]</sup>。因此,由于缺乏足够的研究数据支持,ETA 指南在关于儿童 GD 甲状腺癌风险管理方面均给予了弱推荐,但仍建议对于有甲状腺结节的儿童患者,可通过甲状腺超声检查进行评估,必要时可进一步行细胞学检查。

## 6 儿童 GD 的预后

儿童 GD 的预后主要关注甲状腺功能的变化以及生活质量。总体来说,多数儿童的预后欠佳。由于持续的甲状腺自身免疫反应和 TRAb 对甲状腺的刺激,儿童 GD 患者需通过长期 ATD 治疗或根治性治疗后长期的甲状腺激素替代治疗来实现甲状腺功能正常,影响患者生活质量,对此指南中也强调应关注这类患者的心理健康,必要时提供额外支持。

## 7 总结

儿童 GD 在临床上相对少见,但其症状和体征往往比成人更严重,危害性更大,一旦发现,需尽早治疗。尽管治疗方案与成人相同,但每种方法对儿童的益处和风险都不同。ATD 通常是治疗的一线药物,但具有较低的缓解率及较高的不良反应发生率。RAI 和手术伴有不同程度的复发率和并发症发生风险。在决定治疗方案时,应考虑患儿的年龄、临床状况及症状缓解的可能性,选择有效的治疗方法。在儿童 GD 的诊治和管理等方面,指南中推荐等级多为强推荐,但在 RAI 剂量、术前维生素 D 补充、患甲状腺癌风险管理等方面由于缺乏足够的循证医学依据,推荐强度较弱。因此,未来还需开展更多、更高质量的研究来进一步探索。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

[1] Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, et al. 2022 European thy-

- roid association guideline for the management of pediatric Graves' disease[J]. *Eur Thyroid J*, 2022, 11 ( 1 ) : e210073. DOI: 10. 1530/ETJ-21-0073.
- [2] Rodanaki M, Lodefalk M, Forssell K, et al. The incidence of childhood thyrotoxicosis is increasing in both girls and boys in Sweden[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 91 ( 3 ) : 195-202. DOI: 10. 1159/000500265.
- [3] Rivkees SA. 63 years and 715 days to the "boxed warning": unmasking of the propylthiouracil problem[J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010, 2010:658267. DOI: 10. 1155/2010/658267.
- [4] Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 ( 7 ) : 3260-3267. DOI: 10. 1210/jc. 2009-2546.
- [5] Rivkees SA. Controversies in the management of Graves' disease in children[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39 ( 11 ) : 1247-1257. DOI: 10. 1007/s40618-016-0477-x.
- [6] Duntas LH. Block-and-replace vs. titration antithyroid drug regimen for Graves' hyperthyroidism; two is not always better than one[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44 ( 6 ) : 1337-1339. DOI: 10. 1007/s40618-020-01431-1.
- [7] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. *Thyroid*, 2016, 26 ( 10 ) : 1343-1421. DOI: 10. 1089/thy. 2016. 0229.
- [8] Vigone MC, Peroni E, Di Frenna M, et al. "Block-and-replace" treatment in Graves' disease; experience in a cohort of pediatric patients[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43 ( 5 ) : 595-600. DOI: 10. 1007/s40618-019-01144-0.
- [9] van Lieshout JM, Mooij CF, van Trotsenburg ASP, et al. Methimazole-induced remission rates in pediatric Graves' disease; a systematic review[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185 ( 2 ) : 219-229. DOI: 10. 1530/EJE-21-0077.
- [10] Azizi F, Takyar M, Madreseh E, et al. Long-term methimazole therapy in juvenile Graves' disease; a randomized trial[J]. *Pediatrics*, 2019, 143 ( 5 ) : e20183034. DOI: 10. 1542/peds. 2018-3034.
- [11] El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, et al. Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies[J]. *Clin Immunol*, 2009, 130 ( 3 ) : 252-258. DOI: 10. 1016/j. clim. 2008. 09. 007.
- [12] Kahaly GJ, Stan MN, Frommer L, et al. A novel anti-CD40 monoclonal antibody, Iscalimab, for control of Graves hyperthyroidism-a proof-of-concept trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 ( 3 ) : dgz013. DOI: 10. 1210/clinem/dgz013.
- [13] Cheetham TD, Cole M, Abinun M, et al. Adjuvant rituximab-exploratory trial in young people with Graves' disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 ( 3 ) : 743-754. DOI: 10. 1210/clinem/dgab763.
- [14] Committee on Pharmaceutical Affairs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, and the Pediatric Thyroid Disease Committee, et al. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016[J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2017, 26 ( 2 ) : 29-62. DOI: 10. 1297/cpe. 26. 29.
- [15] Xing T, Hu Y, Wang B, et al. Role of oral calcium supplementation alone or with vitamin D in preventing post-thyroidectomy hypocalcaemia; a meta-analysis[J]. *Medicine ( Baltimore )*, 2019, 98 ( 8 ) : e14455. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000014455.
- [16] Cappelli C, Braga M, De Martino E, et al. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer; experience at an endocrine center in Italy[J]. *Surg Today*, 2006, 36 ( 2 ) : 125-130. DOI: 10. 1007/s00595-005-3115-3.
- [17] Kovatch KJ, Bauer AJ, Isaacoff EJ, et al. Pediatric thyroid carcinoma in patients with Graves' disease; the role of ultrasound in selecting patients for definitive therapy[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015. DOI: 10. 1159/000381185.

( 收稿日期: 2022-06-29 )

( 上接第 429 页 )

- [12] Wiersinga WM. T<sub>4</sub> + T<sub>3</sub> combination therapy: any progress? [J]. *Endocrine*, 2019, 66 ( 1 ) : 70-78. DOI: 10. 1007/s12020-019-02052-2.
- [13] Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, et al. Evidence-Based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism; a consensus document[J]. *Thyroid*, 2021, 31 ( 2 ) : 156-182. DOI: 10. 1089/thy. 2020. 0720.
- [14] Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, et al. Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues; a perfused rat liver study[J]. *Endocrinology*, 1987, 120 ( 5 ) : 1742-1749. DOI: 10. 1210/endo-120-5-1742.
- [15] Mimoto MS, Refetoff S. Clinical recognition and evaluation of patients with inherited serum thyroid hormone-binding protein mutations[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43 ( 1 ) : 31-41. DOI: 10. 1007/s40618-019-01084-9.
- [16] Abali S, Yavas Abali Z, Yazarbas K, et al. Rapid molecular diagnosis of ALB gene variants prevents unnecessary interventions in familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34 ( 9 ) : 1201-1205. DOI: 10. 1515/jpem-2021-0087.
- [17] Kragh-Hansen U, Galliano M, Minchiotti L. Clinical, genetic, and protein structural aspects of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia and hypertriiodothyroninemia[J]. *Front Endocrinol*, 2017, 8:297. DOI: 10. 3389/fendo. 2017. 00297.
- [18] Richardson SJ, Wijayagunaratne RC, D'Souza DG, et al. Transport of thyroid hormones via the choroid plexus into the brain; the roles of transthyretin and thyroid hormone transmembrane transporters[J]. *Front Neurosci*, 2015, 9:66. DOI: 10. 3389/fnins. 2015. 00066.
- [19] Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters-functions and clinical implications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11 ( 12 ) : 690. DOI: 10. 1038/nrendo. 2015. 186.

( 收稿日期: 2022-06-28 )