

胎儿甲状腺肿:超声诊断与监测

冯新媛¹ 孙慧洁¹ 刘天赐¹ 李琴² 袁静² 李亮^{1*}

(1. 安徽医科大学第一附属医院 超声科, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽医科大学第一附属医院 产前诊断中心, 安徽 合肥 230031)

【摘要】 胎儿甲状腺肿是一种罕见的胎儿结构异常,其特征为胎儿甲状腺的异常肿大,并可能伴有功能障碍。根据病因不同,胎儿甲状腺肿可分为甲状腺功能亢进型、甲状腺功能减退型及单纯性甲状腺肿型。除了异常的甲状腺激素水平影响胎儿神经系统发育,肿大甲状腺还可压迫气管和食管,引起呼吸和吞咽困难,造成早产、难产甚至胎儿死亡等不良结局。早期诊断胎儿甲状腺肿并鉴别类型是改善预后的关键。超声作为产前最重要的检查手段,可以直接观察胎儿甲状腺大小和形态及血流动力学状况,同时评估胎儿生长发育情况。目前,国内治疗胎儿甲状腺肿的主要方式为孕妇口服给药。由于胎儿甲状腺肿的罕见性,目前国内外仍缺乏对于该病诊断和处理的深入研究。然而,评价孕妇给药过程中胎儿甲状腺形态及功能的变化是验证治疗效果,避免穿刺性诊断的关键步骤。笔者就超声诊断胎儿甲状腺肿,以及治疗过程中超声监测的研究进展进行综述。

【关键词】 胎儿; 甲状腺肿; 产前诊断; 超声

【中图分类号】 R445.1 **【文献标识码】** A

Fetal goiter: ultrasonic diagnosis and monitoring

Feng Xinyuan¹, Sun Huijie¹, Liu Tianci¹, Li Qin², Yuan Jing², Li Liang^{1*}

¹Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230031, China; ²Prenatal Diagnosis Center; the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230031

* Corresponding author: Li Liang, Email: brightplum@163.com

【Abstract】 Fetal goiter, a rare congenital malformation, is an enlargement of thyroid gland, which may have symptoms of increased thyroid function, decreased thyroid function or normal function. Thyroid function abnormalities can result in neurodevelopmental impairments. Besides, a large goiter may present with compression symptoms, such as dysphagia caused by the compression of esophagus and dyspnea caused by compression of airway, which lead to adverse pregnancy outcomes as premature delivery, dystocia, and fetal death. Ultrasound can reveal the thyroid directly and assess fetal growth, is the most important examination during pregnancy. At present, administration of oral drugs in pregnant women is the mainstay treatment for fetal goiter in the country. However, owing to rarity of the disease, there is currently no unified standard and guidelines for its diagnosis and treatment. The article reviews developments in the diagnosis, treatment and monitoring of the fetus with goiter during pregnancy.

【Key words】 Fetal; goiter; Prenatal diagnosis; Ultrasound

既往文献研究结果显示,胎儿甲状腺肿发病率

约为1/40000^[1]。2021—2022年笔者所在中心进行的42250例胎儿畸形超声筛查中,发现了8例胎儿甲状腺肿,检出率约0.19%,高于文献所述发病率。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.01.010

* 通信作者:李亮,E-mail: brightplum@163.com

妊娠过程中,母体的甲状腺素、碘、抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)及IgG都可以通过胎盘进入胎儿循环,影响胎儿甲状腺和下丘脑-垂体-甲状腺轴(hypothalamic-pituitary-thyroid axis, HPT)发育。例如Graves病孕妇体内促甲状腺激素受体抗体(thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAb)通过胎盘引起胎儿甲状腺功能亢进(简称甲亢),服用的ATD通过胎盘引起胎儿甲状腺功能减退(简称甲减)。新生儿甲状腺疾病和胎儿甲状腺疾病是同一疾病的不同阶段,但目前医疗机构主要关注新生儿甲状腺疾病的筛查和治疗,不常规检查胎儿甲状腺情况。新生儿母体因素引起的甲状腺肿发病率远高于产前检出率^[2]。胎儿甲状腺肿常伴随严重的甲状腺功能障碍,并可能压迫气管,严重时导致胎儿死亡。将诊治甲状腺肿提前至产前时期是预防该病不良结局的关键^[3]。超声可以直接观察胎儿甲状腺形态,是检出并初步辨别甲状腺肿类型的首选方法。笔者就超声在产前诊治胎儿甲状腺肿的临床应用现状和研究进展进行综述。

1 超声检查胎儿甲状腺肿的人群和时期

妊娠合并甲状腺疾病,尤其是Graves病孕妇,需要重点关注胎儿甲状腺发育^[4]。孕妇血清TRAb滴度增高提示存在胎儿和新生儿甲亢的风险^[5]。2019年我国“妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南”指出对妊娠后半期母体甲亢不能控制或存在高滴度TRAb(高于参考范围上限3倍)的孕妇,需要从妊娠中期开始监测胎儿心率,超声监测胎儿的甲状腺体积、胎儿生长发育情况和羊水量等^[6]。需要注意的是,即使孕妇不处于Graves病活动期、孕妇甲状腺功能正常或者已经进行甲状腺切除术或放射性碘消融术^[7],只要有Graves病史都需要监测TRAb。此外孕妇碘化合物摄入量也是影响因素,孕期异常碘摄入(服用含碘维生素和药物)时也需要关注胎儿甲状腺的检查^[8]。

Ribault等^[9]报道早在孕18周即可发现胎儿甲状腺肿。胎儿甲状腺在孕13周开始具有内分泌功能,孕20周之后甲状腺才能产生TRAb和ATD结合受体,所以绝大多数的甲状腺肿发生在孕中晚期。

结合文献和实际情况,笔者认为有高危因素的孕妇可以在胎儿畸形筛查的两个关键阶段(孕20~23周、孕28~32周)关注胎儿甲状腺大小、形态与血流信号。

2 胎儿甲状腺肿的超声表现

2.1 超声对甲状腺的形态观察和大小测量 正常胎儿甲状腺超声表现为胎儿气管上段两侧的均质等回声区,甲状腺两侧叶外缘紧贴颈总动脉,并环绕气管。胎儿甲状腺肿表现为颈前部对称、均质且富血供的低回声肿块。超声发现甲状腺肿时应当首先测量气管内径,并判断是否存在颈部受压和胎头仰伸的情况。甲状腺肿大引起食管阻塞时,超声检查显示羊水增多,食管囊袋样扩张。妊娠晚期应该监测胎儿甲状腺与气管食管的位置关系,帮助确定分娩时机及方式。

超声对甲状腺大小的测量主要包含甲状腺前后径、上下径、左右径和峡部厚度。在胎儿颈部横断面,甲状腺最大横切面时测量甲状腺左右径、前后径和峡部,随后探头旋转90°至颈部冠状切面,甲状腺位于气管和颈动脉之间时测量上下径^[10]。目前临床工作中常依靠半定量的方法判断胎儿甲状腺大小,例如足月儿的各径线约为成人的1/2,孕24周时约为成人的1/4,了解甲状腺的正常值,有助于客观诊断胎儿甲状腺肿。对胎儿甲状腺生长特征,国内外研究结果存在差异。多数学者^[11]认为甲状腺大小相关参数随孕周呈线性关系,孕期大致呈匀速增长;Gietka Czernel等^[12]和Funaki^[13]等认为呈指数关系,在孕24周之后生长变缓;Radaelli等^[14]认为可用幂方程拟合,在孕中期生长速度最快;张纯清等^[15]认为胎儿甲状腺在3~4月生长缓慢,4~5月开始生长加快,此后持续性加快生长。这一差异可能源于各国种族、地域和胎儿生长速度不同,以及研究方法和人群的区别,但研究所得出的胎儿甲状腺特定孕周的正常值相对一致。李秀玲等^[16]测量了740例健康孕妇的胎儿甲状腺,建立参考范围,即24周超声测量的左右径不超过15mm,周长不超过42mm;32周左右径不超过18mm,周长不超过53mm;36周左右径不超过19mm,周长不超过

59mm,这一参考值与 Barbosa 等^[17]和 Ranzini^[18]等大致相同。

除了超声测量甲状腺各径线外,还可以使用自动椭圆轮廓计算甲状腺周长和面积,使用自动椭圆体公式计算甲状腺体积。三维超声等新技术可以通过旋转角度和手动勾画边界更精确测量甲状腺体积^[19]。判断胎儿甲状腺是否肿大时,需要考虑胎儿大小,所以有学者提出甲状腺体积相对体重^[10]、甲状腺体积相对双顶径和甲状腺体积相对头围等参数关系的方程^[16],提高诊断结果的可靠性。

2.2 彩色多普勒评估胎儿甲状腺肿 胎儿甲状腺肿表现为甲状腺内血流信号的明显增多。Huel 等^[20]一项包含 39 例胎儿甲状腺肿的回顾性研究显示,甲亢胎儿甲状腺彩色血流信号多出现在中央,甲减胎儿甲状腺彩色血流信号多出现在外周。Ceccaldi 等^[21]报道了 2 例胎儿肿大甲状腺的病理结果,发现甲亢胎儿甲状腺呈现血管增多,管径扩张的特征;而甲减胎儿甲状腺血管数量减少,且管径较小,这一病理特征与超声表现相符。三维超声辅以彩色多普勒超声可以显示甲状腺血管走行范围和血管供应,血管容积指数可以较为客观地评估甲状腺周边及内部的血管特点,辨别中心血管和周围血管。结合三维超声多平面成像还可以确定病变位置,帮助与甲状舌管囊肿、颈部畸胎瘤和颈部淋巴管囊肿等疾病鉴别^[22]。

3 超声可以观察到的其他征象

胎儿甲状腺肿对胎儿的影响分为机械效应和生化效应。胎儿甲亢的最早体征是胎儿心动过速,即心率 >180 次/min,持续 10 min 以上。但胎儿甲减并不伴有心率变缓。此外,肿大的甲状腺内血流阻力减低,血流量增多,进而增加右心室前负荷,改变右心腔结构,甚至导致充血性心衰^[23]。有文献报道胎儿甲状腺肿伴胎儿水肿的病例,表现为腹腔积液和胸腔积液等症状,但病因尚不明确^[24]。此水肿征象可能继发于甲状腺肿大引起的压迫和血流动力学改变^[25]、异常甲状腺激素水平和肾上腺受体相关的淋巴液回流减慢^[26]。

胎儿甲状腺功能异常会影响胎儿生长。甲亢胎儿体内高水平的甲状腺素使蛋白质分解代谢增加,造成能量消耗和负氮平衡,造成胎儿生长受限。胎

儿甲亢还可伴有颅缝早闭和骨成熟加速,即在孕 33 周之前,超声发现股骨远端出现次级骨化中心。另一方面,低水平的甲状腺素会影响胎儿的大脑发育,延迟骨骺生成,增加高体重儿风险。胎儿甲减合并骨成熟延迟时,超声表现为孕 34 周之后仍未出现次级骨化中心^[27]。

4 超声鉴别胎儿甲状腺肿的类型

Huel 等^[20]提出了一种基于彩色多普勒模式(外周血管形成为 0 分,中心血管形成为 1 分)、胎儿心率(正常心率为 0 分,心动过速为 1 分)、骨成熟(延迟为-1 分,正常为 0 分,加速为 1 分)和胎儿运动(正常为 0 分,剧烈为 1 分)的超声评分系统,总分 ≥ 2 分考虑甲亢,总分 < 2 分考虑甲减。并使用该评分系统正确区分了 36 例胎儿甲减和甲亢。但 Delay 等^[28]使用此评分系统鉴别 17 例胎儿甲状腺肿的类型时出现了 3 例错判。根据文献报道和笔者临床工作经验,胎儿甲状腺血流信号是最常用来鉴别的超声征象,而胎儿心率、骨成熟和胎儿运动异常表现较少出现。胎儿甲状腺肿的评估需要综合考虑超声征象、实验室检查结果和孕产妇病史,孕妇脐带血穿刺仍然是鉴别诊断的首选方法。

5 超声监测妊娠期间胎儿甲状腺肿治疗

确定胎儿甲亢或甲减后,主要使用 ATD 和左旋甲状腺素(levothyroxine, LT4)药物治疗。胎儿甲亢时,应嘱母体口服 ATD;胎儿甲减且孕妇甲亢并服用 ATD 时,应减少 ATD 剂量;胎儿甲减但孕妇甲状腺功能正常或甲减时,应使用 LT4 替代治疗。国外学者认为 LT4 通过胎盘剂量较小,应该经羊水注射给药,胎儿吞咽羊水服药。由于国内缺乏水剂左旋甲状腺素,目前主要通过母体口服给 LT4 治疗胎儿甲减^[6],但无论何种给药方式,治疗起止时间、剂量和频率均无统一标准脐带血穿刺可以准确反映胎儿甲状腺功能,但存在出血和流产的风险,不推荐反复操作。超声是目前胎儿甲状腺检查的首选影像学方法,有希望成为监测胎儿甲状腺肿治疗效果的重要手段。既往研究发现,胎儿甲状腺形态会随自身甲状腺素水平变化而改变,即胎儿甲状腺超声图像特征和胎儿甲状腺功能存在一致性。甲亢孕妇母体 ATD 治疗的过程中,超声监测胎儿甲状腺大小可以指导调整药物剂量,预防或改善胎儿甲状

腺肿^[29]。除了直接观察甲状腺,超声还可以评估与甲状腺功能相关的参数,如胎心率、羊水量和骨成熟程度等,综合评价胎儿的真实状态。

然而,胎儿体内甲状腺激素改变与肿大甲状腺缩小并不完全同步,药物干预后激素恢复要早于肿

大甲状腺消退,但具体时间窗尚不明确。所以,当胎儿出现严重压迫症状时,立即药物干预可能无法快速解除压迫症状,需要考虑提前结束妊娠和准备子宫外产时处理等解除气道梗阻措施^[2]。

笔者所在中心对近年来诊治的胎儿甲状腺肿病

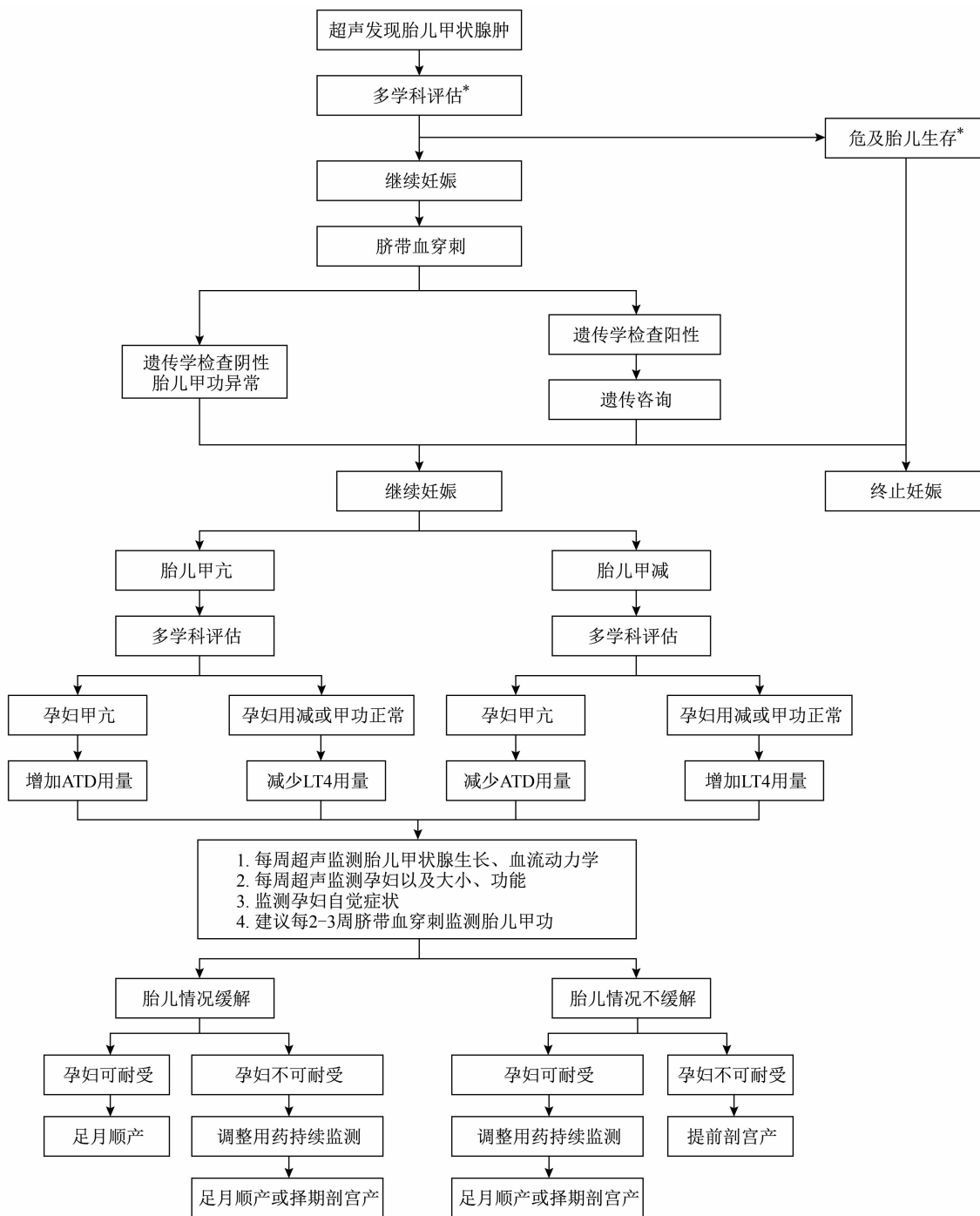


图 1 胎儿甲状腺肿诊治流程

* 注:多学科评估包括新生儿专业、内分泌专业、产前诊断专业、产科专业和超声专业;危及胎儿生存的情况包括胎儿水肿、严重心律失常和羊水过多致吞咽困难等;ATD:抗甲状腺药物;LT4:左旋甲状腺素。

例进行总结,根据孕妇和胎儿甲状腺功能采取不同的诊疗措施,具体流程如图1。当母体甲状腺功能和甲状腺超声形态正常时,需要了解胎儿因素,胎儿先天性甲减与DUOX2/SLC26A4/FOXE1/TTF2等基因突变有关,基因监测有助于诊断胎儿源性甲状腺肿。治疗过程中,笔者发现胎儿甲状腺的大小及血流情况与孕妇口服药物剂量的变化相关^[30]。无论孕妇存在甲亢或甲减,在调整口服给药过程中,均能够观察到胎儿甲状腺的大小及血流丰富程度随药物剂量的增减而得到改善,且部分患者改善程度与脐带血穿刺监测甲状腺激素的结果具有良好的相关性。但是由于样本量少,对血流信号评估也缺少量化的标准,所以笔者所在中心仍建议将脐带血穿刺监测作为评估胎儿甲状腺状况的首选方法,辅以每1~2周一次的超声监测,尽量减少脐带血穿刺的次数。

6 总结与展望

我国规定新生儿甲减的筛查应在出生后1周内进行,但是实际临床工作中,得出检查结果并开始治疗多在1~2个月后。所以无论是宫内治疗还是分娩后立即治疗,产前发现甲状腺肿都是改善远期预后的重点。对于高危人群,胎儿甲状腺的超声检查具有广阔的应用前景。对于已检出的胎儿甲状腺肿,通过合理的治疗方案可以有效缓解胎儿甲状腺状况,改善预后。但是,胎儿甲状腺肿是一种罕见病,且病因和治疗存在个体差异,探寻治疗过程中的影像学规律,仍需要更大的样本量及更合理的评估手段来提高诊断的敏感性和特异性。

参考文献

- [1] COSCIA F, TALER-VERCIC A, CHANG V T, et al. The structure of human thyroglobulin[J]. *Nature*, 2020, 578(7796):627-630.
- [2] LUZ I R, MARTINS J R, JERONIMO M, et al. Neonates Born to Mothers with Graves' Disease: 15 Year Experience of a Pediatric Endocrinology Department[J]. *Acta Med Port*, 2020, 33(7-8):483-490.
- [3] PANAITESCU A M, NICOLAIDES K. FETAL GOITRE IN MATERNAL GRAVES' DISEASE [J]. *Acta endocrinologica* (Buchar), 2018, 14(1):85-89.
- [4] 孙伟杰, 高莹, 侯新琳, 等. 胎儿及新生儿甲状腺功能异常的产前诊断及处理[J]. *中华围产医学杂志*, 2021, 24(5):321-325.
- [5] VAN DIJK M M, SMITS I H, FLIERS E, et al. Maternal Thyrotropin Receptor Antibody Concentration and the Risk of Fetal and Neonatal Thyrotoxicosis: A Systematic Review [J]. *Thyroid*, 2018, 28(2):257-264.
- [6] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第2版)编撰委员会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. *中华围产医学杂志*, 2019, 22(8):507.
- [7] DONNELLY M A, WOOD C, CASEY B, et al. Early severe fetal Graves disease in a mother after thyroid ablation and thyroidectomy[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(5):1059-1062.
- [8] CASTRO P, WERNER H, MARINHO P, et al. Excessive Prenatal Supplementation of Iodine and Fetal Goiter: Report of Two Cases Using Three-dimensional Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2021, 43(4):317-322.
- [9] RIBAUT V, CASTANET M, BERTRAND A M, et al. Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(10):3731-3739.
- [10] HO S S, METREWELI C. Normal fetal thyroid volume[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998, 11(2):118-122.
- [11] 刘彦英, 钱隽, 李谊, 等. 胎儿甲状腺的超声检测及其临床意义[J]. *中国超声医学杂志*, 2014, 30(04):350-352.
- [12] GIETKA-CZERNEL M, DEBSKA M, KRETOWICZ P, et al. Fetal thyroid in two-dimensional ultrasonography: nomograms according to gestational age and biparietal diameter[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 162(2):131-138.
- [13] FUNAKI S, UMEHARA N, MEZAWA H, et al. Ultrasonographic assessment of fetal thyroid in Japan: thyroid circumference and distal femoral and proximal tibial ossification[J]. *J Med Ultrason* (2001), 2020, 47(4):603-608.
- [14] Radaelli T, Cetin I, Zamperini P, et al. Intrauterine growth of normal thyroid[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2002, 16(6):427-430.
- [15] 张纯清. 胎儿甲状腺的增龄测量[J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 18(05):528-529.
- [16] 李秀玲, 董旭东, 刘焕玲, 等. 二维超声评估孕龄、双顶径与胎儿甲状腺大小相关性[J]. *昆明医科大学学报*, 2021, 42

(11):45-50.

[17] BARBOSA R M, ANDRADE K C, SILVEIRA C, et al. Ultrasound Measurements of Fetal Thyroid: Reference Ranges from a Cohort of Low-Risk Pregnant Women[J]. BioMed Research International, 2019,2019:1-8.

[18] RANZINI A C, ANANTH C V, SMULIAN J C, et al. Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age[J]. J Ultrasound Med, 2001,20(6):613-617.

[19] 李丽雅, 吕国荣, 李敏, 等. 产前超声建立胎儿甲状腺正常参考值[J]. 中国医学影像技术, 2014,30(06):897-900.

[20] HUEL C, GUIBOURDENCHE J, VUILLARD E, et al. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009,33(4):412-420.

[21] CECCALDI P F, COHEN S, VUILLARD E, et al. Correlation between colored Doppler echography of fetal thyroid goiters and histologic study[J]. Fetal Diagn Ther, 2010,27(4):233-235.

[22] NATH C A, OYELESE Y, YEO L, et al. Three-dimensional sonography in the evaluation and management of fetal goiter[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005,25(3):312-314.

[23] MENDEZ A, BIGRAS J L, DELADOEY J, et al. Tricuspid regurgitation and abnormal aortic isthmus flow: prenatal manifestations of hyperthyroidism [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017,50(1):132-134.

[24] MORINE M, TAKEDA T, MINEKAWA R, et al. Antenatal diagnosis and treatment of a case of fetal goitrous hypothyroidism associated with high-output cardiac failure [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002,19(5):506-509.

[25] YANAI N, SHVEIKY D. Fetal hydrops, associated with maternal propylthiouracil exposure, reversed by intrauterine therapy[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004,23(2):198-201.

[26] KESSEL I, MAKHOUL I R, SUJOV P. Congenital hypothyroidism and nonimmune hydrops fetalis: associated? [J]. Pediatrics, 1999,103(1): E9.

[27] LUTON D, LE GAC I, VUILLARD E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005,90(11):6093-6098.

[28] DELAY F, DOCHEZ V, BIQUARD F, et al. Management of fetal goiters: 6-year retrospective observational study in three prenatal diagnosis and treatment centers of the Pays De Loire Perinatal Network[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020,33(15):2561-2569.

[29] STERRETT M. Maternal and Fetal Thyroid Physiology[J]. Clin Obstet Gynecol, 2019,62(2):302-307.

[30] 李琴, 李亮, 贺小进等. 胎儿甲状腺肿大合并甲状腺功能减退的产前诊断及干预:3 例分析[J]. 中华围产医学杂志, 2023,26(09):760-765.

(收稿日期:2023-09-05)

编辑:葛玉纯

欢迎来稿

欢迎订阅