

异位甲状腺发病机理、诊断与治疗的研究进展

贾强 孟召伟 谭建

300052, 天津医科大学总医院核医学科

通信作者: 贾强, Email: jiaqiang4321@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.04.012

【摘要】 目前, 异位甲状腺的确切发病机制尚不明了, 但异位甲状腺的诊断及治疗方法则较为明确, 甲状腺静态显像是诊断异位甲状腺的金标准。笔者主要对异位甲状腺的发生机制、好发部位、诊断及治疗方法进行综述, 为该疾病的诊断和治疗进一步提供依据。

【关键词】 甲状腺功能减退症; 异位甲状腺; 甲状腺静态显像

Progress of pathogenesis, diagnosis and treatment of ectopic thyroid Jia Qiang, Meng Zhaowei, Tan Jian

Department of Nuclear Medicine, Tianjing Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Jia Qiang, Email: jiaqiang4321@163.com

【Abstract】 At present, the exact pathogenesis of the ectopic thyroid is still unknown, but the diagnosis and treatment of ectopic thyroid have been established. Thyroid static imaging is the gold standard for the diagnosis of ectopic thyroid. This article reviewed the progress of pathogenesis, most often occurring location, diagnosis and treatment of ectopic thyroid and try to provide more evidence for diagnosis and treatment of the disease.

【Key words】 Hypothyroidism; Ectopic thyroid; Thyroid static imaging

甲状腺发育异常引起的先天性甲状腺功能减退症是一种最为普遍且严重的先天性甲状腺功能减退症, 每 4000 名新生儿中约有 1 人发病^[1-2]。甲状腺发育异常可能是由于甲状腺组织的完全缺失, 也可能是由于甲状腺原基由原始位置向喉前甲状腺床迁移的失败^[3-4], 从而导致无甲状腺或异位甲状腺。其中, 较为常见的是异位甲状腺, 75% 的先天性甲状腺功能减退症患者患有异位甲状腺, 其在新生儿中的发病率约为 1/5700^[2]。单异位甲状腺最为常见, 舌根部是最普遍的异位部位, 约占所有异位部位的 90%^[5]。相比之下, 双异位甲状腺则较为罕见, 到目前为止, 在英文文献中仅报道过 42 例^[5-27]。本文主要对异位甲状腺的发生机制、好发部位、诊断及治疗方法进行综述, 为该疾病的诊断和治疗进一步提供依据。

1 甲状腺的发生

1.1 甲状腺的胚胎发生

妊娠第 16~17 天, 可见前咽层细胞形成甲状腺原基, 在其中位线上可见内陷的囊状物, 该囊状

物向下移行生成甲状腺舌管, 并向下括展形成甲状腺细胞团, 孕 7 周到达最终位置, 固定于气管前下方, 孕 8~9 周, 形成甲状腺外形。在囊状物向下移行的过程中, 残余的甲状腺组织可形成“舌甲状腺”、“甲状腺舌骨囊肿”、“甲状腺锥体叶”等。

1.2 甲状腺的功能发生

妊娠第 10 周胎儿即具备浓聚碘和碘的有机化功能。甲状腺滤泡的发育过程为: 孕 7~13 周为前胶质阶段, 孕 13~14 周为胶质发育阶段, 孕 14 周后为滤泡阶段。孕 5 周甲状腺内可检测到甲状腺球蛋白, 孕 12 周可检测到活性碘 (前胶质阶段), 孕 14 周可检测到 T₄, 孕 10~12 周脑垂体内出现 TSH。

1.3 甲状腺的位置及形态

正常人的甲状腺位于前颈部甲状软骨下方, 气管第 3~4 软骨环的前面, 由左右两叶和峡部组成, 形似蝴蝶。甲状腺可能发生生理性形态变异, 如锥体叶、马蹄状、一叶发育不良、一叶缺如等。

2 异位甲状腺的发生机制

目前研究证实, *Foxe 1* (Folkhead box E1) 基因

可能与小鼠甲状腺原基的迁移有关^[28], 甲状腺转录因子 1 和甲状腺转录因子 2 的突变可能与人的甲状腺发育不全和原基迁移异常有关^[29]。迄今为止, 虽然异位甲状腺的确切机制不明, 但存在一些推测和假说。最经典的假说提出, 在甲状腺发育初期, 其原基周围组织中的迁移信号异常, 可能导致甲状腺原基向两个不同的方向迁移, 从而出现异位甲状腺^[30-31]。

3 异位甲状腺的好发部位

甲状腺移行途径异常可发生异位甲状腺, 其可见于甲状腺组织从舌根部至纵膈下降过程中中线上的任何位置。90%的未下降甲状腺出现于舌根部, 尤其在女性患者中更为常见。临床上明显的舌根部甲状腺并不常见, 每 4200~100 000 人中可见 1 例^[32], 并且多数患者的舌根部甲状腺是仅有的有功能的甲状腺组织^[33]。另外, 异位甲状腺组织还可见于舌下和甲状舌管位置处。基于发展中的甲状腺原基与主动脉干及横膈的紧密联系, 在少数情况下, 异位甲状腺还可见于上纵膈、心包囊以及下降途径之外的一些位置(如气管内、食管内和卵巢内)^[33-35], 极少数也可见于侧颈部。到目前为止, 文献报道的异位甲状腺病例中, 仅有 6 例位于颌下区, 其中 3 例是微小滤泡性腺瘤, 1 例是滤泡腺癌, 其余 2 例是甲状腺的正常滤泡组织; 4 例患者的甲状腺床位置处未见甲状腺组织^[36-39]。因此, 对于出现在颌下区的异位甲状腺有 3 种解释: ①胚胎发育过程中发生偏移; ②正常甲状腺组织的术中传播; ③高分化乳头状甲状腺癌的转移^[36,40]。

4 异位甲状腺的诊断及治疗

4.1 临床表现

尽管大多数异位甲状腺患者的甲状腺功能正常且无症状, 但他们有可能出现一些轻微不适, 如喉部异物感或肿物、声音改变、出血及上气道阻塞等^[32-33]。

4.2 诊断标准

颈部声像图、CT 和 MRI 是描述舌区或颈部病灶形态及位置的有效方法。声像图是一种无创的检查方法, 可用来区分实性病灶和囊性病灶。CT 可根据甲状腺组织高碘含量所致的高密度表现作为异位甲状腺的诊断依据^[33-35]。在描述病灶特征、位

置, 并且通过较高的软组织分辨率和多平面成像获得舌区或颈部肿物与周围结构的毗邻关系方面, 尤其在怀疑恶性病变时, MRI 比其他放射性检查方法更为有效。当 MRI 表现为舌根部中线上一个边界清晰的无侵袭倾向的肿物, 并且颈部未见正常位置甲状腺时, 此时的 MRI 图像对舌根部甲状腺诊断有重要价值。另外, 当患者适合手术治疗时, MRI 也有利于决定最佳的手术方式^[32]。

甲状腺静态显像是诊断异位甲状腺的金标准, 可用来探查功能性异位甲状腺组织的数目和位置^[32]。甲状腺静态显像在鉴别颈部肿物与异位甲状腺方面的灵敏度和特异度较高。在甲状腺静态显像中, 典型的异位甲状腺表现为颈部正常甲状腺缺如, 伴有异位部位显像剂的异常浓聚^[14,17,34]。在孟召伟等^[27]的报道中, 双异位甲状腺组有女性 4 例、男性 2 例, 通过甲状腺静态显像诊断异位部位均为舌下区和舌骨下区。其中 3 例患有甲状腺功能减退症, 2 例甲状腺功能正常, 1 例亚临床甲状腺功能减退症。

4.3 颈部肿物的鉴别诊断

舌根部肿物的鉴别诊断包括舌根部甲状腺、会厌囊肿、黏液潴留性囊肿和舌扁桃腺增生。侧颈部肿物的鉴别诊断包括囊性淋巴瘤、异位甲状腺、脂肪瘤、表皮样囊肿、血管畸形、肿大的淋巴结以及恶性病变^[14,17,33]。如果侧颈部淋巴结可见甲状腺组织, 则要高度怀疑恶性甲状腺癌(例如高分化乳头状癌)的淋巴结转移^[32]。

4.4 异位甲状腺的治疗

新生儿或婴幼儿确诊异位甲状腺时如果有甲状腺功能轻度减退, 应尽早给予甲状腺激素替代治疗, 以避免出现生长迟缓和智力障碍^[40]。如果确诊时甲状腺功能正常, 建议随访即可。异位甲状腺不需要手术或放射性碘治疗, 但当异位甲状腺组织明显增生、肥大且甲状腺激素抑制治疗无效或者异位甲状腺发生恶变时, 才需要手术治疗^[14,17]。异位甲状腺组织与有功能的正常位置甲状腺同时存在是极为少见的, 然而, 如果需要手术切除异位甲状腺, 必须通过甲状腺静态显像证实有其他功能良好的甲状腺组织的存在, 以避免医源性甲状腺功能减退症的发生^[32]。

5 异位甲状腺有极小的癌变可能

较正常的甲状腺组织而言, 异位甲状腺更有可

能发展为恶性组织,但这种可能性极小。据报道,舌根部是发生甲状腺癌最常见的异位位置,不过也仅见于不到30例患者^[41-42]。尽管非常少见,但高分化胶体腺瘤、乳头状腺癌以及其他恶性肿瘤可能发生在异位甲状腺组织内^[33]。因此,异位甲状腺患者需定期进行超声和甲状腺静态显像的复查,以观察病情变化。

6 小结

目前为止,异位甲状腺的确切发病机制尚不明确,需进一步研究。异位甲状腺的诊断及治疗则较为明确,颈部声像图、CT和MRI是描述舌区或颈部病灶形态及位置的有效方法。甲状腺静态显像是诊断异位甲状腺的金标准,可用来探查功能性异位甲状腺组织的数目和位置。确诊异位甲状腺时可根据其是否有甲状腺功能轻度减退,决定给予甲状腺激素替代治疗,异位甲状腺好发部位出现异常肿物,是否需要手术切除,必须通过甲状腺静态显像证实有其他功能良好的甲状腺组织的存在,以避免医源性甲状腺功能减退症的发生。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 贾强负责论文立题、论文撰写;孟召伟负责文献的搜集;谭建负责审阅。

参 考 文 献

- [1] Deladoëy J, Bélanger N, Van Vliet G. Random variability in congenital hypothyroidism from thyroid dysgenesis over 16 years in Québec[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(8):3158-3161. DOI:10.1210/jc.2007-0527.
- [2] Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, et al. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(8):2422-2429. DOI:10.1210/jc.2011-1073.
- [3] Fagman H, Nilsson M. Morphogenetics of early thyroid development [J]. *J Mol Endocrinol*, 2011, 46(1):R33-R42.
- [4] De Felice M, Di Lauro R. Minireview: intrinsic and extrinsic factors in thyroid gland development: an update[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(8):2948-2956. DOI:10.1210/en.2011-0204.
- [5] Ulug T, Ulubil SA, Alagol F. Dual ectopic thyroid: report of a case [J]. *J Laryngol Otol*, 2003, 117(7):574-576. DOI:10.1258/002221503322113076.
- [6] Long RT, Evans AM, Beggs JH. Surgical management of ectopic thyroid: Report of a case with simultaneous lingual and subhyoid median ectopic thyroid[J]. *Ann Surg*, 1964, 160(5):824-827.
- [7] Alexandre J, Allen MW. Coexistent nontoxic lingual and median-cervical ectopic thyroid. Surgical management[J]. *JAMA*, 1966, 195(2):133-135. DOI:10.1001/jama.1966.03100020121040.
- [8] Hung W, Randolph JG, Sabatini D, et al. Lingual and sublingual thyroid glands in euthyroid children[J]. *Pediatrics*, 1966, 38(4):647-651.
- [9] Kuehn P, Newell RC, Reed JF. Exophthalmos in a Woman with lingual, subhyoid and lateral-lobe thyroid glands[J]. *N Engl J Med*, 1966, 274(12):652-654. DOI:10.1056/NEJM196603242741204.
- [10] Rosen RB, Walfish PG. The subhyoid ectopic median thyroid [J]. *Can Med Assoc J*, 1967, 96(9):544-549.
- [11] Meyerowitz BR, Buchholz RB. Midline cervical ectopic thyroid tissue[J]. *Surgery*, 1969, 65(2):358-362.
- [12] Misaki T, Koh T, Shimbo S, et al. Dual-site thyroid ectopy in a mother and son[J]. *Thyroid*, 1992, 2(4):325-327. DOI:10.1089/thy.1992.2.325.
- [13] Bhatnagar A, Sahu M, Ravishankar L, et al. Scintiscan demonstration of double thyroid[J]. *Clin Nucl Med*, 1997, 22(4):270-271.
- [14] Hazarika P, Siddiqui SA, Pujary K, et al. Dual ectopic thyroid: a report of two cases[J]. *J Laryngol Otol*, 1998, 112(4):393-395.
- [15] Kumar R, Khullar S, Gupta R, et al. Dual thyroid ectopy: case report and review of the literature[J]. *Clin Nucl Med*, 2000, 25(4):253-254.
- [16] Basu S, Nair N. Dual ectopic thyroid[J]. *Indian Pediatr*, 2006, 43(8):741.
- [17] Hod N, Mindlin L, Cohenpour M, et al. Double ectopic thyroid[J]. *Pediatr Radiol*, 2002, 32(12):859-861. DOI:10.1007/s00247-002-0787-3.
- [18] Al-Akeely MH. Dual thyroid ectopia[J]. *Saudi Med J*, 2003, 24(9):1021-1023.
- [19] Ghanem N, Bley T, Altheoer C, et al. Ectopic thyroid gland in the porta hepatis and lingua[J]. *Thyroid*, 2003, 13(5):503-507. DOI:10.1089/105072503322021188.
- [20] Kisakol G, Gonen S, Kaya A, et al. Dual ectopic thyroid gland with Graves' disease and unilateral ophthalmopathy: a case report and review of the literature[J]. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27(9):874-877. DOI:10.1007/BF03346284.
- [21] Bayat MR, Vawda F, Campbell H. Dual ectopic thyroid[J]. *Clin Radiol*, 2005, 60(7):821-825. DOI:10.1016/j.crad.2005.02.016.
- [22] Chawla M, Kumar R, Malhotra A. Dual ectopic thyroid: case series and review of the literature[J]. *Clin Nucl Med*, 2007, 32(1):1-5. DOI:10.1097/01.rlu.0000249590.70176.58.
- [23] Huang TS, Chen HY. Dual thyroid ectopia with a normally located pretracheal thyroid gland: case report and literature review[J]. *Head Neck*, 2007, 29(9):885-888. DOI:10.1002/hed.20604.
- [24] Sood A, Sood V, Sharma DR, et al. Thyroid scintigraphy in detecting dual ectopic thyroid: a review[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(4):843-846. DOI:10.1007/s00259-007-0672-2.
- [25] Kwon HJ, Jin SM, Lee SH, et al. Adenomatous hyperplasia arising from dual ectopic thyroid[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2009, 2

- (3):155-158. DOI:10.3342/ceo.2009.2.3.155.
- [26] Wildi-Runge S, Stoppa-Vaucher S, Lambert R, et al. A high prevalence of dual thyroid ectopy in congenital hypothyroidism:evidence for insufficient signaling gradients during embryonic thyroid migration or for the polyclonal Nature of the thyroid gland?[J/OL]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(6):E978-E981[2016-04-01]. <http://press.endocrine.org/journal/jcem>. DOI:10.1210/jc.2011-3156.
- [27] Meng Z, Lou S, Tan J, et al. Scintigraphic detection of dual ectopic thyroid tissue:experience of a Chinese tertiary hospital[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(4):e95686[2016-04-01]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0095686>. DOI:10.1371/journal.pone.0095686.
- [28] De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms[J]. Endocr Rev, 2004, 25(5):722-746. DOI:10.1210/er.2003-0028.
- [29] Kopp P. Perspective:genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism[J]. Endocrinology, 2002, 143(6):2019-2024. DOI:10.1210/endo.143.6.8864.
- [30] Bianco A, Poukkula M, Cliffe A, et al. Two distinct modes of guidance signalling during collective migration of border cells[J]. Nature, 2007, 448(7151):362-365. DOI:10.1038/nature05965.
- [31] Fagman H, Nilsson M. Morphogenesis of the thyroid gland[J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 323(1):35-54. DOI:10.1016/j.mce.2009.12.008.
- [32] Takashima S, Ueda M, Shibata A, et al. Mr imaging of the lingual thyroid. Comparison to other submucosal lesions[J]. Acta Radiol, 2001, 42(4):376-382.
- [33] Damiano A, Glickman AB, Rubin JS, et al. Ectopic thyroid tissue presenting as a midline neck mass[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1996, 34(1/2):141-148.
- [34] Chan FL, Low LC, Yeung HW, et al. Case report:lingual thyroid, a cause of neonatal stridor[J]. Br J Radiol, 1993, 66(785):462-464. DOI:10.1259/0007-1285-66-785-462.
- [35] Ribeiro-Silva A, Bezerra AM, Serafini LN. Malignant struma ovarii: an autopsy report of a clinically unsuspected tumor[J]. Gynecol Oncol, 2002, 87(2):213-215. DOI:10.1006/gyno.2002.6816.
- [36] Sambola-Cabrer I, Fernández-Real JM, Ricart W, et al. Ectopic thyroid tissue presenting as a submandibular mass[J]. Head Neck, 1996, 18(1):87-90. DOI:10.1002/(SICI)1097-0347(199601/02)18:1<87::AID-HED11>3.0.CO;2-L.
- [37] Tucci G, Rulli F. Follicular carcinoma in ectopic thyroid gland. A case report[J]. G Chir, 1999, 20(3):97-99.
- [38] Aköz T, Erdogan B, Ayhan M, et al. Ectopic submandibular thyroid tissue[J]. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord), 1998, 119(5):323-325.
- [39] Sood A, Kumar R. The ectopic thyroid gland and the role of nuclear medicine techniques in its diagnosis and management[J]. Hell J Nucl Med, 2008, 11(3):168-171.
- [40] Feller KU, Mavros A, Gaertner HJ. Ectopic submandibular thyroid tissue with a coexisting active and normally located thyroid gland: case report and review of literature[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2000, 90(5):618-623. DOI:10.1067/moe.2000.108804.
- [41] Massine RE, Durning SJ, Koroscil TM. Lingual thyroid carcinoma: a case report and review of the literature[J]. Thyroid, 2001, 11(12):1191-1196. DOI:10.1089/10507250152741055.
- [42] Pérez JS, Muñoz M, Naval L, et al. Papillary carcinoma arising in lingual thyroid[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2003, 31(3):179-182. DOI:10.1016/S1010-5182(03)00032-5.

(收稿日期:2016-05-27)