

先天性单侧甲状腺缺如伴对侧癌报告及文献复习

李萍艳^{1,2}, 杨净渝², 陈昕², 何丹^{1,2}, 孙建伟^{2*}

1. 昆明理工大学, 云南 昆明 650031

2. 昆明理工大学附属医院 / 云南省第一人民医院, 乳腺甲状腺外科, 云南 昆明 650034

DOI:10.61369/MRP.2025100004

摘要: 甲状腺偏侧缺如症是一种先天性疾病, 其特征在于甲状腺的部分或完全缺失。近年来, 随着分子生物学和遗传学的发展, 研究者们在病因探索、临床表现的识别以及治疗方法的改进方面取得了显著进展。然而, 甲状腺偏侧缺如症的病理生理过程仍不够清晰, 需待更多的研究来揭示其背后的机制。本文报道了一例左侧先天性甲状腺缺如伴右侧甲状腺乳头状癌的患者, 并综述了甲状腺偏侧缺如症的最新研究成果, 旨在为临床医生和研究人员提供参考, 从而推动该领域的进一步研究与临床应用。

关键词: 甲状腺偏侧缺如症; 发病机制; 遗传学

A Case Report of Congenital Absence of the Left Thyroid Gland Accompanied by Contralateral Thyroid Cancer and Literature Review

Li Pingyan^{1,2}, Yang Jingyu², Chen Xin², He Dan^{1,2}, Sun Jianwei^{2*}

1. Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650031

2. Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology / The First People's Hospital of Yunnan Province, Breast and Thyroid Surgery Department, Kunming, Yunnan 650034

Abstract: Thyroid Hemiagenesis is a congenital disorder characterized by partial or complete absence of the thyroid gland. In recent years, with the development of molecular biology and genetics, researchers have made significant progress in exploring the etiology, identifying clinical manifestations, and improving treatment methods. However, the pathophysiological processes of thyroid hemiagenesis remain unclear, necessitating further research to uncover the underlying mechanisms. This article reports a case of left congenital thyroid agenesis accompanied by right thyroid papillary carcinoma and reviews the latest research findings on thyroid hemiagenesis, aiming to provide reference for clinicians and researchers to promote further research and clinical application in this field.

Keywords: thyroid Hemiagenesis; pathogenesis; genetics

引言

甲状腺缺如 (Thyroid Hemiagenesis, THA) 是一种罕见的先天性疾病, 表现为一侧甲状腺的缺失, 可伴或不伴峡部的缺失。残余的甲状腺组织可能会出现多种病理变化, 包括良性或恶性肿瘤、甲状腺功能亢进或减退等。根据一项研究, 甲状腺发育不全与多种先天性畸形存在关联, 尤其是在新生儿中, 甲状腺缺如症的发生率逐年上升, 且与心血管、泌尿生殖道、消化道等系统的畸形有显著相关性^[1]。

甲状腺全部缺如或偏侧缺如症的发生可能与多种因素相关。随着分子遗传学的进展, 研究者们逐渐揭示了甲状腺偏侧缺如症的遗传基础。已有研究表明, 某些基因突变可能与甲状腺发育不全相关, 这为理解其发病机制提供了新的视角^[2]。

甲状腺偏侧缺如症的研究正在逐步深入, 尽管目前对其发病机制和最佳治疗方案的认识仍不完全, 但随着内分泌疾病筛查技术的进步及分子遗传学研究的深入, 未来有望为患者提供更为有效的管理和治疗策略。

本文将介绍云南省第一人民医院收治的一例左侧甲状腺缺失伴右侧甲状腺乳头状癌的患者, 并复习甲状腺偏侧缺如症的相关文献。

作者简介: 李萍艳 (1998.07-), 女, 云南临沧人, 研究生, 研究方向: 乳腺、甲状腺肿瘤的临床与基础研究;
通讯作者: 孙建伟 (1969.10-), 男, 内蒙古人, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 甲状腺和乳腺肿瘤的临床及基础研究。

一、病例资料

患者女性，39岁，因体检发现右侧甲状腺肿物2年入院。入院专科体格检查双侧颈部未触及明显肿物。

(一) 检验结果

甲状腺功能正常，降钙素正常，甲状旁腺激素正常。

(二) 甲状腺超声检查

左侧叶甲状腺区域未探及确切甲状腺组织声像；右侧叶及峡部形态体积正常，包膜完整。右侧甲状腺可见两枚实质性低回声结节，考虑甲状腺癌可能。中央区可见多个肿大淋巴结，性质待查。如图1所示：



(图1)



(图2)

(三) 颈部CT检查

甲状腺左叶及峡部未见确切显示；甲状腺右叶中下极外缘低密度结节，倾向恶性可能（见图2）。

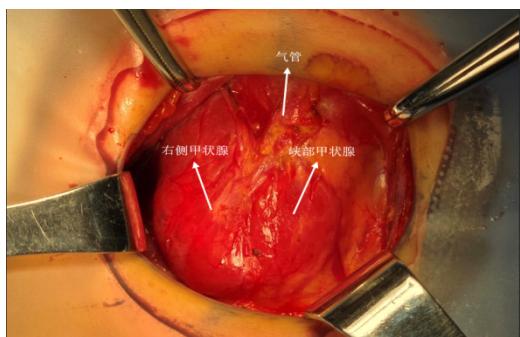
(四) 患者术前行右侧甲状腺肿物穿刺活检示右侧甲状腺恶性肿瘤

(五) 术前诊断

1. 右侧甲状腺恶性肿瘤（cT1bNxM0, I期）；2. 左侧甲状腺缺如

(六) 治疗

全麻下行右侧及峡部甲状腺切除术+右侧第VI组淋巴清扫术。术中见：右侧甲状腺及峡部大小为5.0*3.0*1.5 cm，切开见一大小为1.3*0.7*0.6 cm的灰黄结节；左侧甲状腺缺如。中央区淋巴结肿大，最大约0.5*0.3 cm。切除物仔细检查未见明显甲状旁腺组织。如图3所示：



(图3)

术后病检示：右侧甲状腺及峡部乳头状癌，肿瘤累及甲状腺被膜外纤维脂肪组织（见图4：红色箭头指示区域为癌组织，可见癌组织呈分枝乳头状，癌细胞胞核呈毛玻璃样）；送检7枚淋巴结，其中5枚淋巴结见癌组织转移。

(七) 术后诊断

1. 右侧甲状腺恶性肿瘤（pT1bN1aM0, I期）（AJCC第8

版）；2. 左侧甲状腺缺如

(八) 患者术后规律行TSH抑制治疗及碘131治疗。

二、讨论

单侧甲状腺缺如并对侧甲状腺癌的病例罕见。现阶段，全球范围内关于先天性一侧缺如伴对侧甲状腺恶性肿瘤的报道有限，这使得本病例的研究具有重要的临床价值。甲状腺偏侧缺如症（Thyroid Agenesis）是一种罕见的先天性甲状腺发育异常，通常表现为甲状腺组织的部分或完全缺失。

(一) 甲状腺偏侧缺如症的发病率

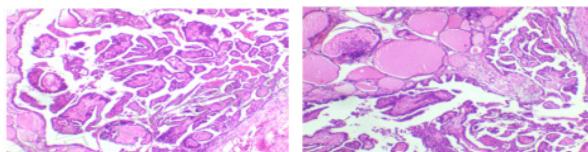


图4

现有研究显示，甲状腺偏侧缺如症（THA）的发病率在全球范围内存在区域性差异和性别差异。THA的总体发病率约为0.05%–0.2%，显著低于甲状腺完全缺如（1:3,000–4,000新生儿）^[3]。在北印度儿童甲状腺发育异常病例中，甲状腺偏侧缺如占6.0%，而甲状腺完全缺如（agenesis）占78.7%^[4]。另有巴西儿童队列研究显示，甲状腺偏侧缺如发生率为6.0%，左侧叶缺如更为常见^[1]。尽管早期研究提示女性更易受累，但近年数据显示男女比例接近（如北印度研究中男女比例为48:46）^[4]。

(二) 甲状腺偏侧缺如症的发病机制

甲状腺偏侧缺如的病因复杂，主要可以归结为遗传因素、环境因素和发育异常等方面。

1. 遗传因素

遗传因素在甲状腺偏侧缺如症的發生中起着重要作用。动物模型表明，甲状腺形态发育依赖_PAX8_、_NKX2-1_、_HHEX_等基因的协同表达，任一基因表达时空异常均可能导致分叶失败。人类研究中，仅少数的甲状腺发育异常病例携带上述基因的罕见变异，但单侧缺如的遗传关联性仍未明确^[5,6]。然而，在巴西63例甲状腺发育异常队列研究中未检测到_PAX8_、_NKX2-5_、_TSH-R_和_HES-1_基因突变^[1]。此外，家族性甲状腺发育不全的案例也表明，遗传易感性可能在该病的发病机制中扮演重要角色^[7]。在某些情况下，甲状腺偏侧缺如症可能与其他遗传综合征相关，如Williams综合征和Turner综合征等，这些综合征通常伴随其他先天性畸形，进一步支持了遗传因素在甲状腺发育异常中的作用^[2,7]。

2. 发育异常

甲状腺起源于内胚层。在第4周初，内胚层细胞在原始咽底正中、第1咽囊平面的尾端增生，形成甲状腺原基。甲状腺原基向尾端生长，并在第1和第2咽囊的平面处分化成两个茎突。到第4周末，茎突继续向颈部生长，其根部通过细长的甲状舌管与原始咽底相连。到第5周，甲状腺原基位于舌根部；甲状舌管则在第6周开始萎缩。随着原基的进一步分化，左右茎突的末端细胞增生，形成两个细胞团，其中这两个细胞团随后演变成甲状腺的两个侧

叶，中间部分则成为峡部。到第7周时，甲状腺抵达最终位置^[8]。目前尚不明确甲状腺偏侧缺如症的出现是由于甲状腺小叶下降过程中的紊乱，还是由于甲状腺小叶本身的缺陷。

胎儿在妊娠早期的甲状腺发育过程是一个复杂的生物学过程，涉及多个信号通路和基因的相互作用。任何在这一过程中发生的异常都可能导致甲状腺的发育不全或缺失。例如，胚胎发育过程中，甲状腺的形成需要多个转录因子的协调作用，如Notch、BMP、FGF和SHH等信号通路的正常表达，这些通路的精确时空动态调控对甲状腺原基的正常发育至关重要^[9]。如果在这些关键发育阶段中出现了突变或信号通路的异常激活，可能会导致甲状腺的部分或完全缺失。此外，发育异常还可能与其他系统的发育问题相关，导致多脏器的发育不全，从而形成复杂的临床表现^[2,10]。

综上所述，甲状腺偏侧缺如症的病因是多方面的，遗传因素和发育异常可能共同作用，导致这一罕见疾病的发生。对这些因素的深入研究将有助于更好地理解该病的发病机制，并为临床诊断和治疗提供理论依据。

(三) 临床表现与诊断

1. 典型临床症状

甲状腺偏侧缺如症临床症状的表现多样，主要取决于缺失的甲状腺组织量及患者的年龄。对于新生儿和婴儿，可能表现为生长迟缓、智力发育障碍、皮肤干燥、寒冷不耐受等症状^[2]。大多患者则甲状腺功能正常，无明显临床症状，通常在体检时才被诊断。残余的甲状腺组织可能会出现多种病理变化，包括良性或恶性肿瘤、甲状腺功能亢进或减退等。此外，甲状腺偏侧缺如症患者常伴有其他先天性畸形，如心血管畸形、泌尿生殖系统畸形等，这些畸形的发生率在甲状腺缺如患者中较高，尤其是与甲状腺发育不全相关的病例^[2,11]。

2. 诊断

通过结合影像学与实验室检查结果，医生能够更加精准地诊断甲状腺偏侧缺如症，并据此制定相应的治疗策略。影像学检查包括超声检查、核医学扫描、电子计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)，这些影像学检查能够清晰地显示甲状腺的大小、形态结构及其功能状态，辅助临床医生判断甲状腺是否存在发育不全或缺失。而实验室检查主要包括甲状腺功能评估以及甲状腺抗体的检测。

(四) 相关的遗传学研究

1. 核基因的角色

在对甲状腺偏侧缺如症的遗传学研究中，研究者们还发现核

基因在甲状腺的发育过程中起着关键作用，核基因的突变或缺失可能导致甲状腺的发育不全或缺失。基因表达的异常可能导致甲状腺细胞的分化和增殖受阻，从而影响甲状腺的结构和功能^[12]。例如，NKX2-1基因的表达不足可能导致甲状腺组织的发育不全，而FOXE1基因的突变则可能影响甲状腺的形态和功能^[12]。此外，TSHR(促甲状腺激素受体)基因的突变与甲状腺发育异常密切相关，这可能导致甲状腺偏侧缺如症的发生^[13]。因此，深入研究核基因在甲状腺发育中的作用，有助于揭示甲状腺偏侧缺如症的发病机制，并为临床诊断和治疗提供新的思路。

2. 微小RNA的影响

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类重要的非编码RNA，参与调控基因表达，对甲状腺的发育和功能具有重要影响。研究表明，特定的miRNA在甲状腺细胞的增殖、分化及功能维持中起着关键作用。例如，miR-146a和miR-155在甲状腺细胞的发育过程中被发现具有重要的调控作用，它们通过靶向调节与甲状腺发育相关的基因，影响甲状腺的正常功能^[14]。

(五) 治疗方法的进展

对于甲状腺偏侧缺如继发甲状腺功能减退的患者，可用甲状腺激素替代疗法，早期诊断和及时治疗能够显著改善患者的生活质量和预后^[15]。在药物治疗效果不佳、存在解剖结构异常或伴有残余甲状腺恶性肿瘤的情况下手术干预不失为一种好方法。然而，研究表明，大多甲状腺偏侧缺如的患者甲状腺功能正常，无特殊临床症状^[11]，针对此类患者则可保守治疗，定期复查甲状腺功能及超声等影像学检查。因此，个体化治疗策略在甲状腺偏侧缺如症的管理中尤为重要。

三、结论

当前的研究成果为我们理解该疾病的遗传和分子机制奠定了基础，但甲状腺偏侧缺如症的具体病理生理过程仍不够明确，亟需进一步研究揭示其详细机制。同时，甲状腺偏侧缺如症的治疗问题也存在诸多争议。

展望未来，推动甲状腺偏侧缺如症研究的进展，需要依赖合作与创新。跨学科协作有助于融合不同领域的知识，为研究提供更全面的视角。同时，研究者结合基因组学、细胞生物学等新兴技术，可能为该疾病的研究注入新的动力。未来的研究不仅要关注疾病本身的病理机制，还应关注患者的生活质量和心理健康，以实现更全面的疾病管理。

参考文献

- [1] CERQUEIRA T L D O, RAMOS Y R, STRAPPA G B, et al. Mutation screening in the genes PAX-8, NKX2-5, TSH-R, HES-1 in cohort of 63 Brazilian children with thyroid dysgenesis[J/OL]. Archives of Endocrinology and Metabolism, 2018, 62(4): 466–471. DOI: 10.20945/2359-3997000000065.
- [2] TULI G, MUNARIN J, TESSARIS D, et al. Incidence of primary congenital hypothyroidism and relationship between diagnostic categories and associated malformations[J/OL]. Endocrine, 2021, 71(I): 122–129. DOI: 10.1007/s12020-020-02370-w.
- [3] DE FELICE M, DI LAURO R. Thyroid Development and Its Disorders: Genetics and Molecular Mechanisms[J/OL]. Endocrine Reviews, 2004, 25(5): 722–746. DOI: 10.1210/er.2003-0028.

- [4] DAYAL D, SINDHUJA L, BHATTACHARYA A, et al. Agenesis and not ectopia is common in North Indian children with thyroid dysgenesis[J/OL]. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2014, 18(7): 97. DOI:10.4103/2230-8210.145080.
- [5] JANG D, MARCUS-SAMUELS B, MORGAN S J, et al. Thyrotropin regulation of differentiated gene transcription in adult human thyrocytes in primary culture[J/OL]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2020, 518: 111032. DOI:10.1016/j.mce.2020.111032.
- [6] LI L, JIA C, LI X, et al. Molecular and clinical characteristics of congenital hypothyroidism in a large cohort study based on comprehensive thyroid transcription factor mutation screening in Henan[J/OL]. Clinica Chimica Acta, 2021, 518: 162–169. DOI:10.1016/j.cca.2021.03.015.
- [7] MCNALLY R J Q, JONES J H, SHAIKH M G, et al. Congenital Hypothyroidism: Space – Time Clustering of Thyroid Dysgenesis Indicates a Role for Environmental Factors in Disease Etiology[J/OL]. Thyroid, 2021, 31(6): 876–883. DOI:10.1089/thy.2020.0005.
- [8] WAINWRIGHT S. Langman’s Medical Embryology. 11th Edition.[J]. Journal of Physical Therapy Education, 2010, 24(3): 81.
- [9] MARELLI F, RURALE G, PERSANI L. From Endoderm to Progenitors: An Update on the Early Steps of Thyroid Morphogenesis in the Zebrafish[J/OL]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 12: 664557. DOI:10.3389/fendo.2021.664557.
- [10] LESI O K, THAPAR A, APPAIAH N N B, et al. Thyroid Hemiogenesis: Narrative Review and Clinical Implications[J/OL]. Cureus, 2022[2025–04–15]. DOI:10.7759/cureus.22401.
- [11] SZCZEPANEK-PARULSKA E, ZYBEK-KOCIK A, WARTOFSKY L, et al. Thyroid Hemiogenesis: Incidence, Clinical Significance, and Genetic Background[J/OL]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2017, 102(9): 3124–3137. DOI:10.1210/jc.2017–00784.
- [12] NARUMI S, MUROYA K, ASAKURA Y, et al. Transcription Factor Mutations and Congenital Hypothyroidism: Systematic Genetic Screening of a Population-Based Cohort of Japanese Patients[J/OL]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010, 95(4): 1981–1985. DOI:10.1210/jc.2009–2373.
- [13] FRICKE-OTTO S, PFARR N, MÖHLENBERG R, et al. Mild Congenital Primary Hypothyroidism in a Turkish Family Caused by a Homozygous Missense Thyrotropin Receptor (TSHR) Gene Mutation (A593 V)[J/OL]. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2005, 113(10): 582–585. DOI:10.1055/s-2005–865914.
- [14] OTSU H, WATANABE M, INOUE N, et al. Intraindividual variation of microRNA expression levels in plasma and peripheral blood mononuclear cells and the associations of these levels with the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases[J/OL]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2017, 55(5)[2025–04–15]. DOI:10.1515/cclm–2016–0449.
- [15] AZIZI F, MALBOOSBAF R. Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis[J/OL]. Thyroid, 2017, 27(10): 1223–1231. DOI:10.1089/thy.2016.0652.