

胎儿和新生儿甲状腺功能亢进症的诊治进展

柯芳芳, 贵晓明*

(同济大学附属第一妇婴保健院新生儿科, 上海 200040)

中图分类号: R722.19

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)01-0103-05

摘要: 胎儿和新生儿甲状腺功能亢进症(甲亢)是同一疾病的不同阶段。根据病因可分为自身免疫性甲亢和非自身免疫性甲亢,其表现缺乏特异性,常呈现多系统受累。合理的孕期管理包括促甲状腺激素受体抗体(TRAb)水平、胎儿彩色多普勒超声及胎心率的动态监测可帮助早期发现胎儿甲亢。而恰当的新生儿筛查如生后 0~5 d TRAb 水平、3~7 d 促甲状腺激素和游离甲状腺素水平的检测则可对新生儿甲亢做出可靠预测。胎儿甲亢的治疗主要通过调整母亲的抗甲状腺药物。新生儿自身免疫性甲亢多数为暂时性的,以药物治疗为主;非自身免疫性甲亢停药后易复发,根本的治疗为甲状腺切除术和(或)放射性碘治疗。

关键词: 新生儿甲状腺功能亢进; Graves 病; 基因突变

Progress in Diagnosis and Treatment of Fetal and Neonatal Hyperthyroidism KE Fangfang, BEN Xiaoming.
(Department of Neonatology, the First Maternity and Infant Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200040, China)

Abstract: Fetal and neonatal hyperthyroidism is a name given to the same disease manifesting at different periods of life. It can be divided into autoimmune hyperthyroidism and non-autoimmune hyperthyroidism according to the etiology. The clinical manifestations are lack of specificity, and multiple systems can be involved. Rational management of pregnancy including dynamic monitoring of maternal thyroid stimulating hormone receptor antibodies (TRAb), fetal color Doppler ultrasound and fetal heart rate, can detect fetal hyperthyroidism early. The levels of TRAb at 0-5 days, and thyroid stimulating hormone and free thyroxine at 3-7 days after birth can be used to predict the occurrence of hyperthyroidism. The treatment of fetal hyperthyroidism is mainly through the adjustment of the maternal anti-thyroid drug. Neonatal autoimmune hyperthyroidism is mostly treated by anti-thyroid drug. Non-autoimmune hyperthyroidism is easy to relapse after withdrawal of anti-thyroid drug, and the radical treatment is thyroidectomy and/or radioiodine treatment.

Key words: Neonatal hyperthyroidism; Graves' disease; Gene mutation

甲状腺激素是促进人体生长发育,调节机体新陈代谢的重要内分泌激素。胎儿和新生儿由于下丘脑-垂体-甲状腺轴发育不完善及受母体甲状腺功能状态和自身健康状态的影响,容易出现甲状腺功能紊乱。新生儿甲状腺功能亢进症(甲亢)是其中的罕见类型,发病率为 1:4 000~1:50 000^[1],属少见的新生儿急症,临床表现不典型,病情进展迅速,往往得不到及时的诊断及治疗,预后不良。根据其病因可分为自身免疫性甲亢和非自身免疫性甲亢,前者

居多,常继发于母亲自身免疫性甲亢^[2],后者由促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)受体基因的活化突变或编码鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G蛋白) α 亚单位的GNAS基因突变(McCune-Albright综合征)引起^[3-4]。新生儿甲亢可以是胎儿甲亢的延续,两者是同一疾病的不同阶段,近年来欧美各国及我国相继制订了妊娠期甲状腺疾病诊治指南,使很多患妊娠期甲状腺疾病的妇女得到有效管理,为胎儿及新生儿甲亢的筛查及早期识别提供了很大帮助,但目前关于其诊断及治疗仍缺乏统一标准。现对胎儿及新生儿甲亢的病因及发病机制、临床表现、筛查及处理相关的研究进展进行综述,以期提高临床医师对本病的认识。

1 病因和发病机制

1.1 自身免疫性甲亢 Graves 病 (Graves' disease, GD) 是一种由自身抗体介导以甲状腺毒症为主要特征的自身免疫性疾病, 是自身免疫性甲亢最常见的原因^[5]。妊娠期 GD 发病率为 0.2%^[6], 其中 1% ~ 1.5% 的患者子代可出现胎儿/新生儿甲亢, 另有 3% 的患者子代虽无临床表现但有生化学改变^[1]。部分还可以表现为胎儿/新生儿甲状腺功能减退 (甲减)。GD 患者血清中存在针对甲状腺细胞 TSH 受体的特异性自身抗体, 即 TSH 受体抗体 (TSH receptor antibodies, TRAb)。TRAb 分为三种类型, 分别为与 TSH 受体结合产生类似 TSH 效应的 TSH 刺激性抗体 (TSH-stimulating antibody, TSAb), 阻断 TSH 与受体结合抑制甲状腺素生成和甲状腺增生的 TSH 刺激阻断性抗体 (TSH-stimulating blocking antibody, TSBAb), 刺激甲状腺细胞增生而不引起甲亢的甲状腺生长免疫球蛋白, 它们的生物学效应各不相同, TSAb 与 TSBAb 可同时存在于同一患者, 并相互转换^[7-8]。TRAb 属于 IgG 抗体, 与碘及抗甲状腺药一样可通过胎盘到达胎儿。Fort 等^[9]报道了 1 例患自身免疫性甲状腺疾病的妇女连续 3 次妊娠其子代的 3 种不同结局: 第 1 例新生儿甲状腺功能正常, 第 2 例为暂时性甲亢, 第 3 例为甲减。说明新生儿甲状腺功能状态取决于母体 TSAb、TSBAb 之间的平衡关系。

1.2 非自身免疫性甲亢 非自身免疫性甲亢包括家族性及散发性非自身免疫性甲亢, 主要由 TSH 受体基因的活化突变或编码 G 蛋白 α 亚单位的 GNAS 基因突变引起。TSH 受体属于 G 蛋白偶联受体超家族, 通过激活腺苷酸环化酶刺激甲状腺滤泡细胞的生长和甲状腺素的合成, 其编码基因位于第 14 号染色体的长臂上, 活化突变可导致新生儿甲亢, 可为常染色体显性遗传呈现家族性发病, 也可为新发突变引起个体散发^[2,10]。家族性病例中女性略多于男性, 散发病例男女比例比较差异无统计学意义。1994 年 Duprez 等^[3]首次报道后, 迄今报道约有 21 种家族性突变和 12 种散发突变^[10]。McCune-Albright 综合征患者也可有新生儿甲亢表现, 原因是 GNAS 基因突变导致靶细胞内腺苷酸环化酶因 G 蛋白的 α 亚基功能异常而激活, 不受机体负反馈调节, 产生大量细胞内环腺苷酸, 引起黑色素、雌二醇、睾酮、

甲状腺素、生长激素和皮质醇等激素持续分泌增加, 故本病除甲亢表现外, 还可有牛奶咖啡斑、性早熟、骨纤维结构不良等表现^[4]。

此外, Blair 等^[11]报道 1 例甲状腺素受体 β 基因的杂合突变引起的甲状腺素抵抗, 新生儿期即出现甲状腺毒症表现。罕见报道新生儿局部接触碘后引起甲亢^[12]。

2 胎儿甲亢的临床表现及筛查处理

2.1 胎儿甲亢临床表现 胎儿心动过速是胎儿甲亢的重要线索。正常胎心波动于 120 ~ 160 次/min, 多普勒胎心监护或超声记录的静息胎心持续 > 160 次/min, 提示胎儿甲亢可能, 与其他原因引起的心动过速不同, 胎儿甲亢心动过速无应激试验呈现反应型且胎心变异性分析正常^[13]。甲状腺肿 (颈围 > 95%) 是胎儿甲亢的另一重要线索, 若合并食管/气道阻塞, 还可出现羊水过多^[2]。甲状腺肿也可见于过量抗甲状腺药通过胎盘引起的胎儿甲减, 但此种情况减少药物剂量后甲状腺肿消失, 可与胎儿甲亢相鉴别^[14]。此外, 彩色多普勒超声检查甲状腺中心区域血供增加, 提示胎儿甲亢可能, 若其外周血供增加, 则胎儿甲减的可能性大^[15]。故 GD 患者应于 20 周开始每 4 ~ 6 周行胎儿彩色多普勒超声检查观察甲状腺大小及其血供, 尤其是 GD 控制不良者^[16]。股骨骨骺在妊娠 32 周方能检测到^[17], 若小于 32 周即可检测则为骨龄超前, 也是胎儿甲亢的一个表现^[2]。胎儿甲亢还可表现为胎儿生长迟缓、颅缝狭窄伴小头畸形等^[2]。因此, 多普勒胎心监护及超声是诊断胎儿甲亢的重要辅助手段。

2.2 妊娠期筛查 尽管常用的 TRAb 检测方法 TSH 结合抑制免疫球蛋白法检测的是 TSAb 和 TSBAb 的总和, 无法对两者进行区分^[18], 且妊娠期机体处于全身免疫抑制状态, TRAb 水平下降^[19], 但当 GD 患者体内 TRAb 大于正常的 2 ~ 3 倍时对其子代甲亢的发生仍有预测价值^[20]。TRAb 自妊娠早期即有少量经胎盘转运至胎儿, 妊娠中期其浓度仍处于低水平, 直到妊娠晚期随着胎盘通透性的增加, 才逐渐达到与母体水平相当, 且 TSH 受体于妊娠中期才对 TRAb 产生反应。因此, 胎儿甲亢多发生于妊娠后半期^[21]。美国甲状腺协会 2016 年《甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》推荐 GD 患者妊娠早期即应检测 TRAb, 若升高, 则在

18~22 周复查,若仍升高 30~34 周再次复查,30~34 周 TRAb 大于参考范围上限的 3 倍,提示胎儿/新生儿甲亢的风险高^[22]。GD 患者即使治疗后甲状腺功能恢复正常,其体内 TRAb 仍处于高水平。Laurberg 等^[23]随访比较了接受不同治疗方式的甲状腺功能保持正常的 GD 患者体内 TRAb 的情况,纳入接受抗甲状腺药治疗 48 例,甲状腺切除 47 例,放射性碘治疗 36 例,结果 20%~30% 的 GD 患者在接受抗甲状腺药治疗及甲状腺切除术后的 1.5 年内体内 TRAb 仍升高,而 40% 的患者放射性碘治疗 5 年后体内 TRAb 仍较高。因此,这类患者妊娠期亦应按指南进行 TRAb 检测。

2.3 妊娠期处理 母亲接受适当的抗甲状腺药治疗可预防胎儿甲亢的发生。常用的药物有丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)及甲巯咪唑(methimazole, MMI),均能通过胎盘屏障到达胎儿。对于妊娠期间新诊断的 GD 妇女妊娠早期推荐使用 PTU^[22],因为妊娠 6~8 周是药物致畸的关键时期,选用 PTU 可降低 MMI 导致胎儿后鼻孔或食管闭锁、脐肠系膜导管异常、皮肤发育不良等畸形的发生风险。一项 Meta 分析比较了妊娠期暴露于不同抗甲状腺药的新生儿先天畸形发生情况,结果显示 MMI 与 PTU 相比可显著增加新生儿先天畸形的风险^[24]。妊娠中晚期推荐使用 MMI^[22],可降低 PTU 引起的肝功能损害。对于已确诊 GD 并接受抗甲状腺药治疗的育龄妇女,关键是做好计划妊娠,与妇产科医师对妊娠时机等做好充分沟通,尽早发现早孕,最大限度地减少抗甲状腺药对胎儿发育的影响,妊娠早期应以 PTU 替换 MMI 以降低胎儿畸形的发生风险。2016 年新版指南不再推荐妊娠中期将 PTU 再次转回 MMI,因为有研究显示妊娠期间 PTU 引起肝功能衰竭的风险较低^[22]。药物治疗的目标是保持游离甲状腺素正常范围中上水平^[2]。每周进行胎心率监测,剂量以胎心率恢复正常为宜^[2],若治疗过程中出现胎儿心动过速、甲状腺肿等胎儿甲亢的表现,提示药物剂量过小,应予以加量。

3 新生儿甲亢的临床表现及筛查处理

3.1 新生儿甲亢的临床表现 新生儿甲亢常呈现多器官系统受累表现。心血管系统:心动过速较常见,少见有肺动脉高压等;呼吸系统:呼吸急促或呼吸窘迫等;神经系统:兴奋激惹、震颤、入睡困难、

拥抱反射活跃等;消化系统:喂养困难、腹泻等,也可表现为黄疸,胆汁淤积,并有暴发性肝衰竭的报道;血液系统:瘀点瘀斑,见于继发性血小板减少者;骨骼系统:骨龄提前、颅缝早闭、小头畸形等。此外还可有贪食、体重增加或减轻、出汗、潮红等机体高代谢表现;体检见眼球突出,可触及甲状腺肿,肝脾肿大等^[2,21,25]。因个体的临床表现缺少特异性,需注意与先天性病毒感染、新生儿败血症、先天性心脏病和快速型心律失常等鉴别。

3.2 新生儿期筛查 新生儿甲亢的高危因素有:

①母亲患 GD,尤其是母体 TRAb 大于正常上限的 2~3 倍;②胎儿期甲亢;③遗传性先天性甲亢家族史^[2]。早期识别对于改善预后至关重要。故对高危因素的新生儿应在出生后 2 周内进行临床和实验室评估^[2]。生后 0~5 d TRAb 水平可对新生儿自身免疫性甲亢做出很好的预测,而生后 3~7 d TSH 水平则是所有病因引起新生儿甲亢的可靠预测因子^[26-27]。一项旨在评估母亲患 GD 的婴儿生后第 1 个月的甲状腺功能及临床情况的前瞻性队列研究表明,新生儿 TRAb 水平与母体 TRAb 水平显著相关,该研究最终纳入 TRAb 阳性且接受抗甲状腺药治疗的母亲 33 例,所生新生儿中 73% 脐血 TRAb 阳性,其中 29% 发展为新生儿甲亢^[28]。故有条件的妊娠期 GD 患者应在新生儿出生时即进行脐血 TRAb 检测,若出生时无法检测,应在出生后尽快测定新生儿 TRAb 水平,但目前 TRAb 预测新生儿甲亢尚无统一的切值,有学者认为生后 0~5 d TRAb > 6.8 U/L,即应进行甲状腺功能监测必要时给予相关治疗^[26]。脐血 TSH 及游离甲状腺素仅反映胎儿的甲状腺功能状态,对新生儿甲亢的预测价值不大。生后 3~7 d 检测 TSH 及游离甲状腺素水平(甲亢症状出现早者除外),并参照与其日龄相对应的甲状腺激素参考范围,若游离甲状腺素升高预示可能发展为新生儿甲亢需要抗甲状腺药治疗^[27-28]。Banigé 等^[27]认为新生儿生后 3~7 d TSH < 0.9 mU/L 应交由儿科医师检查,必要时给予早期治疗以避免心血管及神经系统并发症。由于母体抗甲状腺药及 TSBAb 的存在,甲亢症状出现往往延迟。多数新生儿 GD 症状出现于生后 2 周内,故早期甲状腺功能检测正常的应在生后 10~14 d 再次检测。也有出生 45 d 才出现症状的报道^[1],因此即使生后 2 周内没有临床及

生化学甲亢的表现也应密切随访。若无自身免疫性甲亢的证据,如自身抗体阴性、甲状腺组织无淋巴细胞浸润,而有新生儿甲亢临床及生化的特征,且停药后复发,需考虑家族性或散发性非自身免疫性甲亢,及时行基因检测以辅助诊断。

3.3 新生儿期处理 尽管新生儿 GD 被认为是暂时性的,但其急性期可合并心力衰竭等严重并发症,远期可有小头畸形、智力低下等后遗症,因此主张早期合理治疗。由于 PTU 的肝毒性,新生儿甲亢的药物治疗首选 MMI。其在新生儿应用中的起始剂量尚无统一说法,目前代表性的剂量为 0.2 ~ 0.5 mg/(kg · d)^[29]。有心动过速、高血压等交感神经兴奋表现者,应加用普萘洛尔 2 mg/(kg · d),在降低心率的同时可减少外周甲状腺素向三碘甲状腺原氨酸转化^[29]。难治性病例可联合使用复方碘溶液(每日 1 ~ 3 滴)或碘化钾(每日 1 滴),应在 MMI 口服 1 h 后使用以避免碘被摄取而合成新的甲状腺素,但由于存在碘逃逸现象不宜长期使用^[29]。治疗的同时还应注意监测生命体征,保证足够的热量及液体量。血流动力学不稳定、呼吸窘迫或心力衰竭者,应在新生儿重症监护病房内予呼吸支持及循环支持,可短期使用糖皮质激素以减少甲状腺素的合成以及外周甲状腺素向三碘甲状腺原氨酸转化^[29]。重症病例也有学者推荐使用静脉丙种球蛋白,剂量为 1 g/kg × 2 次^[21]。此外还有血浆置换后继以复方碘溶液治疗的报道^[30]。TRAb 半衰期约 12 d,新生甲亢持续时间取决于所含母体 TRAb 水平,随着来自母体 TRAb 的清除,一般在 6 个月内缓解。每 1 ~ 2 周应监测甲状腺功能,逐渐减少 MMI 剂量,若游离甲状腺素恢复正常,则停用 MMI,疗程一般 1 ~ 2 个月^[29]。目前不推荐左旋甲状腺素联合 MMI(阻断替代)治疗^[22]。对于生化异常而无临床表现者是否需要治疗仍存在争议。

家族性或散发性非自身免疫性甲亢药物治疗与新生儿 GD 相同,根本的治疗是甲状腺全切术和(或)放射性碘治疗,若新生儿对药物治疗反应良好,可推迟至几个月或几年后^[31]。McCune-Albright 综合征目前尚无有效根治方法,以对症治疗为主,对于合并甲亢者,药物治疗停药后常复发,也推荐首选手术或放射性碘治疗^[32]。

目前认为母亲接受中等剂量的抗甲状腺药

(MMI 20 ~ 30 mg/d, PTU < 300 mg/d) 治疗,母乳喂养是安全的^[33],但新生儿应定期进行甲状腺功能检测以确保没有发生甲减。Azizi^[34]对 42 名母亲接受中等剂量 MMI 治疗且母乳喂养的新生儿随访了 48 ~ 84 个月,其生长发育和智力发育情况与母亲正常者比较差异无统计学意义。

4 新生儿甲亢的预后

新生儿甲亢的预后取决于胎儿/新生儿甲亢的持续时间和临床表现的严重程度。急性期若未及时处理,病情进展迅速,病死率可高达 12% ~ 20%^[1]。目前有关远期不良后果的相关报道较少。Hollingsworth 和 Mabry^[35]报道的 4 例新生儿甲亢均有智力障碍,3 例体格发育不良。Daneman 和 Howard^[36]报道的 8 例新生儿甲亢在 2 岁或更大时体格发育均正常,但 6 例颅颌骨发育不全,而其中 4 例还伴智力障碍。另一项研究中 17 例母亲孕期接受甲状腺药物治疗的儿童 7 ~ 8 岁时甲状腺体积、甲状腺功能及智力运动发育与正常相比差异无统计学意义^[37]。McCune-Albright 综合征预后差异较大,一般认为不会影响患儿的正常寿命,但合并库欣综合征新生儿期即出现症状的病死率高,目前报道的 6 例中,仅 1 例存活至 2 岁以后^[38]。

5 结语

尽管各地对妊娠期甲状腺疾病筛查和管理不断规范,但胎儿/新生儿甲亢由于发病率低、表现不典型仍时常被忽略。新生儿生后 0 ~ 5 d TRAb 水平及 3 ~ 7 d TSH、游离甲状腺素水平被认为是新生儿甲亢可靠的预测因子,但其切值尚无统一说法。胎儿/新生儿甲亢的早期识别仍有赖于超声科、产科、内分泌科及儿科医师的密切合作,对患有 GD 的育龄妇女孕前做好妊娠指导,孕前健康的妊娠妇女也应进行妊娠期甲状腺功能筛查,妊娠合并 GD 应全程管理,定期评估胎儿情况,新生儿应进行适当的筛查,早发现、早处理,以减少其近期及远期不良后果。

参考文献

- [1] Ogilvy-Stuart AL. Neonatal thyroid disorders[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2002, 87(3): F165-171.
- [2] Samuels SL, Namoc SM, Bauer AJ. Neonatal Thyrotoxicosis[J]. Clin Perinatol, 2018, 45(1): 31-40.
- [3] Duprez L, Parma J, Van Sande J, et al. Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism[J]. Nat Genet, 1994, 7(3): 396-401.
- [4] Lourenco R, Dias P, Gouveia R, et al. Neonatal McCune-Albright

- syndrome with systemic involvement: A case report [J]. *J Med Case Rep*, 2015, 9(1):189.
- [5] Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease [J]. *Acta Med Indones*, 2018, 50(2):177-182.
- [6] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, *et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum [J]. *Thyroid*, 2017, 27(3):315-389.
- [7] Kotwal A, Stan M. Thyrotropin Receptor Antibodies-An Overview [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018, 34(4S Suppl 1):S20-27.
- [8] 叶任高, 陆再英. 内科学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006:725-726.
- [9] Fort P, Lifshitz F, Pugliese M, *et al.* Neonatal thyroid disease: Differential expression in three successive offspring [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 66(3):645-647.
- [10] Roberts SA, Moon JE, Dauber A, *et al.* Novel germline mutation (Leu512Met) in the thyrotropin receptor gene (TSHR) leading to sporadic non-autoimmune hyperthyroidism [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30(3):343-347.
- [11] Blair JC, Mohan U, Larcher VF, *et al.* Neonatal thyrotoxicosis and maternal infertility in thyroid hormone resistance due to a mutation in the TRbeta gene (M313T) [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 57:405-409.
- [12] Bryant WP, Zimmerman D. Iodine-induced hyperthyroidism in a newborn [J]. *Pediatrics*, 1995, 95(3):434-436.
- [13] Srisupundit K, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, *et al.* Fetal therapy in fetal thyrotoxicosis: A case report [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2008, 23(2):114-116.
- [14] Batra CM. Fetal and neonatal thyrotoxicosis [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(Suppl 1):S50-54.
- [15] 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.
- [16] Leger J. Management of fetal and neonatal Graves' disease [J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 87(1):1-6.
- [17] Goldstein I, Lockwood C, Belanger K, *et al.* Ultrasonographic assessment of gestational age with the distal femoral and proximal tibial ossification centers in the third trimester [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 158(1):127-130.
- [18] 兰玲, 施秉银. 促甲状腺素受体抗体检测技术的回顾与展望 [J]. *国外医学(内分泌分册)*, 2005, 25(1):45-47.
- [19] Khadora MM, Dubayee MA. Neonatal Graves' disease with unusual metabolic association from presentation to resolution [J]. *BMJ Case Rep*, 2014. pii:bcr2014206725.
- [20] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8):2543-2565.
- [21] Kurtoğlu S, Özdemir A. Fetal neonatal hyperthyroidism: Diagnostic and therapeutic approachment [J]. *Turk Pediatri Ars*, 2017, 52(1):1-9.
- [22] 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.
- [23] Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, *et al.* TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid, surgery, or radioiodine: A 5-year prospective randomized study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(1):69-75.
- [24] Song R, Lin H, Chen Y, *et al.* Effects of methimazole and propylthiouracil exposure during pregnancy on the risk of neonatal congenital malformations: A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0180108.
- [25] Attia N, Marzouk Y, Munshi A. Hepatic failure resulting from neonatal thyrotoxicosis [J]. *Sch J App Med Sci*, 2016, 4(5B):1585-1588.
- [26] Banigé M, Estellat C, Biran V, *et al.* Study of the factors leading to fetal and neonatal dysthyroidism in children of patients with Graves' disease [J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1(6):751-761.
- [27] Banigé M, Polak M, Luton D. Prediction of Neonatal Hyperthyroidism [J]. *J Pediatr*, 2018, 197:249-254.
- [28] Besancon A, Beltrand J, Le Gac I, *et al.* Management of neonates born to women with Graves' disease: A cohort study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(6):855-862.
- [29] Van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of neonates born to mothers with Graves' disease [J]. *Pediatrics*, 2016, 137(4):1-11.
- [30] Wit JM, Gerards LJ, Vermeulen-Meiners C, *et al.* Neonatal thyrotoxicosis treated with exchange transfusion and Lugol's iodine [J]. *Eur J Pediatr*, 1985, 143(4):317-319.
- [31] Paschke R, Niedziela M, Vaidya B, *et al.* 2012 European Thyroid Association guidelines for the management of familial and persistent sporadic non-autoimmune hyperthyroidism caused by thyroid-stimulating hormone receptor germline mutations [J]. *Eur Thyroid J*, 2012, 1(3):142-147.
- [32] Mastorakos G, Mitsiades NS, Doufas AG, *et al.* Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities sixty years after the first report [J]. *Thyroid*, 1997, 7(3):433-439.
- [33] Speller E, Brodribb W. Breastfeeding and thyroid disease: A literature review [J]. *Breastfeed Rev*, 2012, 20(2):41-47.
- [34] Azizi F. Treatment of post-partum thyrotoxicosis [J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29(3):244-247.
- [35] Hollingsworth DR, Mabry CC. Congenital Graves' disease: Four familial cases with long-term follow-up and perspective [J]. *Am J Dis Child*, 1976, 130(2):148-155.
- [36] Daneman D, Howard NJ. Neonatal thyrotoxicosis; Intellectual impairment and craniosynostosis in later years [J]. *J Pediatr*, 1980, 97(2):257-259.
- [37] Messer PM, Hauffa BP, Olbricht T, *et al.* Antithyroid drug treatment of Graves' disease in pregnancy: Long-term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function of the offspring [J]. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1990, 123(3):311-316.
- [38] Pierce M, Scottoline B. Neonatal McCune-Albright Syndrome With Survival Beyond Two Years [J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(11):3008-3012.