

Rozwój dzieci matek z zaburzeniami czynności tarczycy

The development of children from mothers with thyroid disorders

Iwona Beń-Skowronek

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin, Poland

Słowa kluczowe

niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, rak tarczycy, tyreostatyki

Key words

hypothyreosis, hyperthyreosis, thyroid carcinoma, thyrostatics

Streszczenie

Hormony tarczycy odgrywają bardzo ważną rolę we wzroście i dojrzewaniu komórek i tkanek w okresie płodowym i noworodkowym. Nieprawidłowości wynikające z braku lub nadmiaru hormonów tarczycy w okresie płodowym i noworodkowym powodują trwałe zmiany, które nie cofają się nawet po wyrównaniu czynności tarczycy w późniejszych okresach życia. W tej sytuacji bardzo ważna jest prawidłowa czynność tarczycy matki i optymalne zaopatrzenie w jod rozwijającego się płodu. Niedoczynność tarczycy u matki, zwłaszcza połączona z niedoborem jodu, może być przyczyną głębokiego upośledzenia umysłowego. Autoimmunizacyjne choroby tarczycy przebiegające z niedoczynności (zapalenie tarczycy Hashimoto) lub z nadczynnością tarczycy (choroba Gravesa-Basedowa) poprzez przenikanie przeciwciał przez łożysko mogą prowadzić do niedoczynności lub nadczynności tarczycy u dziecka i do rozwoju wola. Leczenie tyreostatyczne ma niezbyt duży wpływ na rozwój wad wrodzonych u płodu, ale może hamować czynność tarczycy noworodka. Leczenie nowotworów tarczycy supresyjnymi dawkami l-tyroksyny bywa przyczyną zahamowania czynności tarczycy płodu ze względu na zahamowanie wydzielania TSH. W tej sytuacji noworodek wymaga wnikliwej obserwacji po urodzeniu, a w przypadku raka rdzeniastego tarczycy również badań genetycznych.

Abstract

Thyroid hormones play a very important role in growth and maturation of cells and tissues in the fetal and newborn period. Irregularities resulting from deficiency or excess of thyroid hormones in fetal and neonatal period cause fixed changes, which not disappear after compensation of thyroid action in later periods of life. In this situation, the action of mother's thyroid and optimal iodide supply of the developing fetus is very important. Hypothyroidism in mother, especially connected with iodide deficiency may be a cause of deep mental impairment. Autoimmune thyroid diseases accompanied by hypothyreosis (Hashimoto's thyroiditis) or hyperthyreosis (Graves' disease) may lead to hypothyreosis or hyperthyreosis and to goiter development in the newborn through penetration of thyroid antibodies across the placenta. Thyrostatic treatment has no important influence on development of congenital malformations, but may stop the thyroid action in the newborn. The treatment of thyroid malignant tumors with suppressant doses of l-thyroxine may cause inhibition of thyroid action due to inhibition of TSH secretion. In this situation, the newborn needs detailed observation after birth and genetic investigations in the case of medullary carcinoma.

Endokrynol. Ped. 2015.14.1.50.53-58.
© Copyright by PTEIDD 2015

Pediatr. Endocrinol. 2015.14.1.50.53-58.
© Copyright by PTEIDD 2015

Hormony tarczycy odgrywają bardzo ważną rolę we wzroście i dojrzewaniu komórek i tkanek w okresie płodowym i noworodkowym, a zaburzenia czynności tarczycy prowadzą nie tylko do zaburzeń metabolicznych, przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, czynności serca, ale przede wszystkim do zaburzeń dojrzewania tkanki nerwowej, szkieletu i innych tkanek ustroju. Nieprawidłowości wynikające z braku lub nadmiaru hormonów tarczycy w okresie płodowym i noworodkowym powodują trwałe zmiany, które nie cofają się nawet po wyrównaniu czynności tarczycy w późniejszych okresach życia. W tej sytuacji bardzo ważna jest prawidłowa czynność tarczycy matki i optymalne zaopatrzenie w jod rozwijającego się płodu.

Rzeczony tarczycy u płodu rozpoczyna się od wyróżnienia grupy komórek endodermalnych w tylnej części jamy ustnej, która jest częścią jelita głowowego. W komórkach uaktywnia się genetyczny program rozwojowy, prowadząc do ich namnażania, różnicowania i produkcji hormonów tarczycy [1–3]. W 20–22 dniu życia płodowego powstaje zgrubienie w linii pośrodkowej jelita głowowego. Potem zawiązek tarczycy wędruje od otworu pomiędzy zawiązkami języka wzdłuż tzw. przewodu językowo-tarczowego. Migracja zawiązka tarczycy trwa do 30–40 dnia życia płodowego. W tym czasie z piątej kieszonki skrzelowej z ciał ultimobranchialnych zawierających komórki grzebieni nerwowych wywędrowują do tarczycy komórki C produkujące kalcytoninę. W 7 tygodniu życia płodowego gruczoł tarczowy znajduje się w przedtchawicznym położeniu na szyi poniżej chrząstki tarczowatej krtani, na poziomie 2–3 pierścienia tchawicy [1–5]. Przewód językowo-tarczowy zarasta do 10 tygodnia. Pozostaje tylko górna część zwana otworem ślepym (*foramen cecum*) w linii środkowej na granicy trzonu i nasady języka. Tworzenie się pęcherzyków tarczycowych rozpoczyna się około 70 dnia życia płodowego [1–4]. TSH nie wpływa na migrację komórek endodermy i wzrost tarczycy we wstępnych fazach rozwoju. Kluczową rolę odgrywają tu miejscowe czynniki wzrostowe wydzielane przez sąsiadujące komórki płodowe. Procesy wzrostowe są koordynowane przez czynniki transkrypcyjne (NKX2, FOXE1, PAX8). We wczesnej organogenezie tarczycy odgrywają też rolę czynniki wzrostowe HHEX1, HOXA3 i rodzina czynników wzrostu fibroblastów FGF. Podczas migracji gruczołu tarczowego może dojść do atrofii, rozwoju cysty lub ektopii tarczycy [2,3].

Pomiędzy 10 a 12 tygodniem wieku ciążowego w tarczycy pojawiają się pęcherzyki, można zaobserwować gromadzenie jodu i oznaczyć tyreoglobulinę we wnętrzu pęcherzyków. Pomiędzy 11 a 12 tygodniem ciąży w surowicy płodu wykrywalne są hormony tarczycy – część tej puli pochodzi od matki. Stężenie hormonów tarczycy zwiększa się proporcjonalnie do wieku ciążowego i stabilizuje pomiędzy 27 a 28 tygodniem życia płodowego, równocześnie zwiększa się produkcja tyreoglobuliny [6–9].

Zdolność do gromadzenia jodu w tarczycy wykształca się pomiędzy 10 a 11 tygodniem ciąży. Pomiędzy 36 a 40 tygodniem ciąży można zaobserwować efekt Wolffa-Chaikoffa. Wcześniaki są bardziej wrażliwe na hamujące czynność tarczycy działanie dużych dawek jodu (stosowanych jako kontrastowe środki jodowe lub jako środki odkażające) niż noworodki donoszone [7,8].

TSH jest wykrywalne około 12 tygodnia życia płodowego (3–4 mj.m./l), a w ostatnich dwóch trymestrach jego stężenie zwiększa się do 6–8 mj.m./l. Ujemne sprzężenie zwrotne pomiędzy wydzielaniem hormonów tarczycy a wydzielaniem TRH i TSH można zaobserwować mniej więcej w połowie ciąży. Część TRH jest transportowana od matki, a u dzieci TSH zwiększa się około 25 tygodnia ciąży. Stężenie TSH u noworodków urodzonych przez matki z chorobą Gravesa-Basedowa i przełożyskowym transportem przeciwciał stymulujących tarczycę obniża się w podobnym stopniu dopiero w połowie ciąży [7–9].

Stężenie TRH w surowicy płodu jest większe niż u matki z powodu pozapodwzgórzowej produkcji TRH (w łożysku i w trzustce) i obniżonej aktywności osocza płodowego w zakresie metabolizowania TRH. Znaczenie fizjologiczne tego zjawiska nie jest znane [7–10].

W życiu płodowym tkankowy metabolizm hormonów tarczycy warunkuje wzrost i rozwój dziecka. W procesie aktywacji i dezaktywacji hormonów tarczycy uczestniczą trzy dejodynazy jodotyroniny [11–13]. Biorą one udział w regulacji zaopatrzenia w trójjodotyroninę (T3) rozwijających się tkanek, ale też zabezpieczają płód przed nadmierną koncentracją hormonów tarczycy. Nie jest znane fizjologiczne uzasadnienie obniżonego stężenia T3 w czasie życia płodowego, ale prawdopodobnie służy ono ograniczaniu regulowanej przez T3 termogenezy i przyspiesza procesy anaboliczne u rosnącego płodu oraz dojrzewanie tkanek [13].

Dejodynaza typu 1 (D_1) jest ważnym w życiu dorosłym enzymem aktywnym, powodującym

konwersję T4 do T3, ale w czasie życia płodowego jest mało aktywna. W konsekwencji stężenie T3 u płodu jest małe (dominuje rewersT3 i sulfonilowana T3) [12,13]. Dejodynaza typu 2 (D₂) i dejodynaza typu 3 (D₃) jako enzymy inaktywujące są obecne w mózgu płodu od 7 tygodnia życia płodowego. D₂ konwertuje T4 do T3, a D₃ T4 do rewersT3. Te dejodynazy warunkują poziom T3 w mózgu i w przysadce płodu [12,13]. Najwyższe stężenia D₂ obserwowano w mózgu, przysadce, łożysku i brązowej tkance tłuszczowej [13]. D₃ jest obecna w różnych tkankach płodu w mózgu, w łożysku, skórze, przewodzie pokarmowym. Jest to dejodynaza zabezpieczająca płód przed wysokim stężeniem matczynego T4 [13]. W przypadku niedoczynności tarczycy matki lub dziecka zwiększa się aktywność D₂, a maleje D₃, chroniąc płód przed zmniejszeniem stężenia T3, zwłaszcza w rozwijającym się mózgu [12,13].

Niedoczynność tarczycy u matki

Łożysko jest przepuszczalne dla hormonów tarczycy w ograniczonym stopniu i płodowy układ podwzgórze–przysadka–tarczyca rozwija się prawie niezależnie od stężenia hormonów tarczycy matki. W przypadku niedoczynności tarczycy u matki łożyskowy transport jodu służy do prawidłowej produkcji hormonów tarczycy płodu. Transport łożyskowy matczynego T4 odgrywa istotną rolę w pierwszej połowie ciąży, gdy produkcja płodowych hormonów jest niewielka [12]. To od hormonów matczynych zależy rozwój mózgu między 10 a 20 tygodniem ciąży. Płód korzysta z T4 transportowanego do płynu owodniowego: stężenie T4 w płynie owodniowym jest około 10 razy wyższe niż we krwi płodu i prawie równe stężeniu T4 u matki. Niedoczynność tarczycy u matki, zwłaszcza nieleczona przed 17 tygodniem ciąży, wpływa na pogorszenie rozwoju psychomotorycznego dziecka [14,15]. Najmniej korzystną sytuacją jest niedoczynność tarczycy u matki rozwijająca się z powodu niedoboru jodu. U płodu we wczesnych fazach rozwoju w pierwszej połowie ciąży, gdy tarczyca nie produkuje jeszcze dostatecznej ilości fT3 i fT4, zaburzony jest transport hormonów tarczycy przez łożysko od matki jak i niewystarczający jest transport jodu służącego do produkcji hormonów tarczycy. W konsekwencji słabiej dzielą się i różnicują komórki ośrodkowego układu nerwowego, zaburzona jest ich migracja i tworzenie synaps, a wszystko to prowadzi do ciężkiego zabu-

żenia rozwoju – kretynizmu [13,14]. Aby zabezpieczyć dobrostan płodu oraz prawidłowy rozwój mózgu i innych narządów wewnętrznych, kobieta w ciąży powinna mieć zapewniony dostateczny dowóz jodu (150–250 µg/dobę) [13]. W standardach opieki położniczej wskazany jest pomiar TSH i fT4 po rozpoznaniu ciąży i w razie potrzeby podawanie uzupełniających dawek l-tyroksyny [13]. U płodów głęboki niedobór jodu może powodować rozwój wola w drugiej połowie ciąży. Czynność tarczycy w tych przypadkach jest zahamowana lub na granicy normy, ale zawsze u dziecka obserwowany jest podwyższony poziom TSH [13]. Noworodki urodzone z niedoczynnością tarczycy lub z wolem z niedoboru jodu wymagają szybkiej diagnozy i włączenia leczenia substytucyjnego l-tyroksyną w dawce 7-15 µg/kg/dobę [13,14].

Niedoczynność tarczycy w przebiegu autoimmunizacyjnej choroby tarczycy – zapalenia tarczycy Hashimoto u matki może być przyczyną trwałego uszkodzenia tarczycy u dziecka na drodze immunologicznej. Przeciwciała przeciw-tarczycowe przenikają przez łożysko i mogą reagować z tarczycą płodu. We wczesnych etapach rozwoju mogą prowadzić do dysgenezy tarczycy [13]. Reakcje immunologiczne przeciwciał matczynych z tyreocytami płodu w drugiej połowie ciąży prowadzą do gorszej produkcji płodowych hormonów tarczycy. Narastający poziom TSH doprowadza u tych dzieci do rozwoju wola obserwowanego w okresie noworodkowym. Czasem rozwija się przejściowa niedoczynność tarczycy noworodków, wykrywana w testach przesiewowych. W tych przypadkach w surowicy noworodków obserwowane są malejące z czasem poziomy przeciwciał TPO Ab i TG Ab. W pierwszym okresie po urodzeniu, zwłaszcza gdy podwyższone TSH w teście przesiewowym wskazuje na wrodzoną niedoczynność tarczycy, konieczne jest włączenie do leczenia dawek substytucyjnych l-tyroksyny, aby zapewnić prawidłowy rozwój umysłowy dziecka. W ciągu 2–4 miesięcy przeciwciała przeciw-tarczycowe matki są eliminowane i o ile nie doszło to trwałego uszkodzenia tarczycy, to podejmuje ona swoją czynność i pod koniec pierwszego roku życia dziecka można przeprowadzić test weryfikacji rozpoznania poprzez przerwanie na dwa tygodnie leczenia l-tyroksyną [15–17]. Jeżeli nie narasta TSH, a hormony tarczycy wydzielane są prawidłowo, niedoczynność tarczycy można uznać za przejściową. Patologiczny wzrost TSH, a zwłaszcza obniżone wartości fT3 i fT4 wskazują na trwałe uszkodzenie tarczycy przez przeciwciała przeciw-tarczycowe i konieczna

jest kontynuacja leczenia. Wole wywołane przez reakcje immunologiczne w tarczycy zazwyczaj szybko zmniejsza się w trakcie podawania l-tyroksyny.

Na szczególną uwagę zasługuje sytuacja, gdy niedoczynność tarczycy u matki spowodowana jest wcześniejszą operacją tarczycy z powodu choroby Gravesa-Basedowa lub z powodu gruczolaka tarczycy. U tych kobiet przez kilka lat mogą utrzymywać się wysokie poziomy przeciwciał przeciw-tarczycowych wyindukowanych po zabiegu operacyjnym. Podobnie nasilona produkcja przeciwciał przeciw-tarczycowych przez wiele lat trwa u kobiet po stosowaniu radiojodu. Dzieci tych matek poczęte i urodzone wiele lat po zabiegu mogą prezentować niedoczynność tarczycy i wole na tle immunologicznym [13].

Bardzo wnikliwie powinna być obserwowana czynność tarczycy noworodków przedwcześnie urodzonych. Niedojrzałość osi podwzgórze-przysadka-tarczyca może być przyczyną wtórnej niedoczynności tarczycy lub mieszanej niedoczynności tarczycy. Oznaczenie TSH i fT4 u wcześniaków pozwala na wczesne odkrycie tych zaburzeń i włączenie do leczenia niewielkich dawek l-tyroksyny, które znacznie poprawiają rozwój somatyczny i umysłowy dzieci [18–22].

Nadczynność tarczycy u matki

W przypadku nadczynności tarczycy u matki deiodynaza D_3 rozkłada w łożysku nadmiar hormonów tarczycy. Łożysko jest w pełni przepuszczalne dla TRH, jodu, leków tyreostatycznych i immunoglobulin klasy IgG – przeciwciał przeciw-tarczycowych. Natomiast matczyne TSH i tyreoglobulina nie przechodzą przez łożysko [13,23].

Tyreotoksykoza indukowana ciążą występuje głównie w I trymestrze i samoistnie ustępuje w późniejszym okresie. Jest spowodowana działaniem HCG na receptory TSH. Zwykle objawy nadczynności tarczycy nie są bardzo nasilone i często leczenie nie jest konieczne. W przypadku ciężkiej tyreotoksykozy będącej przyczyną niepowściągliwych wymiotów ciężarnych stosuje się leczenie farmakologiczne – leki przeciw-tarczycowe.

Choroba Gravesa-Basedowa to nadczynność tarczycy w przebiegu autoimmunizacji z produkcją przeciwciał przeciw receptorowi dla TSH. W I trymestrze obserwuje się nasilenie objawów nadczynności tarczycy, w kolejnych następuje na ogół ich stopniowe złagodzenie. W leczeniu reko-

mendowany jest propylotiouracyl w pierwszym trymestrze ciąży, a w drugim i trzecim tiamazol. Ogólną zasadą jest stosowanie tyreostatyków w najmniejszej skutecznej dawce, w ten sposób unika się niedoczynności tarczycy u matki i płodu. Dawkę tyreostatyku dobiera się na podstawie wyników badania klinicznego, badań hormonalnych oraz badania USG płodu. W ciężkich przypadkach choroby Gravesa-Basedowa lub w przypadku wystąpienia niebezpiecznych działań ubocznych leków przeciw-tarczycowych w II trymestrze można rozważyć leczenie operacyjne. Leczenie jodem promieniotwórczym w okresie ciąży i karmienia jest bezwzględnie przeciwwskazane.

Teratogenne działanie leków tyreostatycznych podawanych w ciąży jest porównywalne: ok 5,5% matek stosujących tiamazol we wczesnym okresie ciąży urodziło dziecko z wadą wrodzoną, także około 7,2% matek, które stosowały propylotiouracyl [24–26]. Po stosowaniu tiamazolu obserwowano zwężenie odbytu, aplazję skóry, wrodzone wady serca, atreżję przelyku, wady układu pokarmowego, zarośnięcie nozdrzy tylnych i przepuklinę pępkową [24,25]. Po stosowaniu propylotiouracylu notowano u noworodków odwrotne ułożenie trzew, wady nerek i serca, syndaktylię, zarośnięcie odbytu [24,25]. Hepatotoksyczne działanie propylotiouracylu spowodowało decyzję o niestosowaniu tego leku w ciąży. Obecnie rekomendowany jest tiamazol w najmniejszej skutecznej dawce.

Przenikające przez łożysko przeciwciała mogą powodować nadczynność tarczycy dziecka i rozwój wola, gdy będą dominowały przeciwciała pobudzające receptor TSH. Nadczynność tarczycy rozwija się u płodu po 20 tygodniu ciąży, gdyż dopiero wtedy receptor TSH płodu jest zdolny do odpowiedzi na TSH i przeciwciała oraz zwiększa się przepuszczalność łożyska dla przeciwciał klasy IgG. Głównym objawem nadczynności tarczycy u płodu jest tachykardia ($> 160/\text{min}$), ale pojawia się ona później niż wole, które jest najwcześniejszym objawem hipertyreozy, wykrywalnym już w czasie badania usg u płodu. Rzadziej spotyka się małowodzie, IUGR, przyspieszenie dojrzewania układu kostnego czy kraniosynostozę. W ciężkich przypadkach może wystąpić niewydolność krążenia oraz uogólniony obrzęk płodu. Kordocentezę w celu oznaczenia stężenia hormonów we krwi pępowinowej płodu powinno się wykonywać jedynie w przypadku niemożności zdiagnozowania nadczynności tarczycy u płodu na podstawie obrazu klinicznego oraz gdy wyniki testów wpłyną na przebieg leczenia. Leczenie polega na podawa-

niu matce leków przeciwtarczycowych (metimazol 10–20 mg/d.), niekiedy w połączeniu z L-tyroksyną (aby utrzymać ciążarną w eutyreozy), pod ścisłą kontrolą stanu płodu [27]. Wskazane jest także ultrasonograficzne monitorowanie wielkości tarczycy płodu. Podczas ciąży wpływ przeciwciał na tarczycę płodu może być ograniczany przez jednoczesne stosowanie leków przeciwtarczycowych u matki. Gdy stężenie leków po porodzie w organizmie dziecka obniży się, w ciągu kilku dni (zwykle między 7 a 10 dniem życia) noworodek może rozwinąć objawy nadczynności tarczycy, ustępującej do 3 miesięcy po porodzie wraz ze zniknięciem przeciwciał. Po zniknięciu z krwi dziecka stymulujących przeciwciał istnieje ryzyko pojawienia się wtórnej niedoczynności tarczycy, wymagającej leczenia L-tyroksyną do czasu pełnego powrotu funkcjonowania osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, niekiedy nawet do ukończenia 3 roku życia [17,18,27]. W sytuacji, gdy do tarczycy płodu docierają przeciwciała blokujące receptor dla TSH lub przeciw peroksydazie tarczycowej, rozwinię się niedoczynność tarczycy najczęściej bez wola. Matczyne przeciwciała zanikają u płodu po 2–4 miesiącach, ale przez ten czas noworodek i niemowlę może wymagać leczenia nadczynności tarczycy propranololem i tiamazolem, a w skrajnie nasilonej tyreotoksykozie dołączenia sterydów. Przejściowa niedoczynność tarczycy powinna być leczona l-tyroksyną.

Nadczynność tarczycy u matki niezwiązana z autoimmunizacją, np. w przypadku gruczolaka tarczycy, może być przyczyną blokowania płodowego TSH i rozwoju niedoczynności tarczycy u płodu i noworodka. Najczęściej jest to przejściowa niedoczynność tarczycy, ale we wczesnym okresie noworodkowym wymaga leczenia l-tyroksyną w celu poprawy rozwoju umysłowego dziecka.

Nieleczona nadczynność tarczycy może być powodem poronienia, porodu przedwczesnego, przełomu tarczycowego przy porodzie i powodować gorszy rozwój płodu, czego wyrazem jest niska masa urodzeniowa.

Wole u matki

Rozwój wola u ciężarnej najczęściej jest wyrazem niedoczynności tarczycy w wyniku niedobo-

ru jodu. W warunkach dobrego zaopatrzenia w jod przy braku wykładników reakcji autoimmunizacyjnej może świadczyć o wrodzonych defektach enzymatycznych produkcji hormonów tarczycy. Podobnych zaburzeń enzymów biorących udział w produkcji hormonów tarczycy można spodziewać się unoworodka.

Rak tarczycy u matki

Optymalnym okresem do przeprowadzenia tyreoidektomii w przypadku raka brodawkowatego lub rdzeniastego jest II trymestr ciąży (poniżej 24 tygodnia). W przypadku raka brodawkowatego operacja może być odroczone do okresu poporodowego.

Ze względu na stosunkowo niskie ryzyko nowotworu złośliwego, gdy wynik badania cytologicznego wskazuje na guz pęcherzykowy, zabieg operacyjny można przeprowadzić po zakończeniu ciąży. Jeżeli rak tarczycy zostanie wykryty w III trymestrze ciąży, postępowanie operacyjne powinno być odroczone do czasu zakończenia ciąży, poza przypadkami raka anaplastycznego lub wyraźnego życzenia pacjentki [27]. Bezwzględnie przeciwwskazana jest radiojodoterapia w ciąży. Aby zahamować wpływ TSH na rozwój i proliferację komórek nowotworowych, wskazane jest stosowanie u matki supresyjnych dawek l-tyroksyny obniżających TSH < 0,001. U noworodka matki leczonej w czasie ciąży supresyjnymi dawkami L-tyroksyny z powodu zróżnicowanego raka tarczycy leczenie może spowodować obniżenie TSH, a tym samym niewykrycie wrodzonej niedoczynności tarczycy w czasie badań przesiewowych. W takiej sytuacji należy oznaczyć stężenie TSH i FT4 w trzeciej dobie życia dziecka oraz rozważyć powtórzenie tych badań około siódmej doby życia. Dzieci pacjentek z wykrytym rakiem rdzeniastym powinny mieć wykonane badania genetyczne w celu wykluczenia postaci dziedzicznych raka rdzeniastego i zespołu MEN2 .

1. De Felice M., Di Lauro R.: Thyroid development and its disorders: Genetics and molecular mechanisms. *Endocrine Rev.*, 2004;25, 722.
2. Shivdasani R.: Molecular regulation of vertebrate early endoderm development. *Dev. Biol.*, 2002;249, 191.
3. Takanashi Y., Honkura Y., Rodríguez-Vazquez J.F. et al.: Pyramidal lobe of the thyroid gland and the thyroglossal duct remnant: A study using human fetal sections. *Ann. Anat.*, Jan. 2015;197, 29-37.
4. Jones J., Attaie M., Maroo S., Neumann D. et al.: Heterogeneous tissue in the thyroid fossa on ultrasound in infants with proven thyroid ectopia on isotope scan – a diagnostic trap. *Pediatr. Radiol.*, 2010;40, 725.
5. Fagman H., Grande M., Edsbacke J., Semb H., Nilsson M.: Expression of classical cadherins in thyroid development: maintenance of an epithelial phenotype throughout organogenesis. *Endocrinology*, 2003;144(8), 3618-3624.
6. Burrow G.N., Fisher D.A., Larsen P.R.: Maternal and fetal thyroid function. *N. Engl. J. Med.*, 1994;331(16), 1072-1078.
7. Thorpe-Beeston J.G., Nicolaidis K.H., McGregor A.M.: Fetal thyroid function. *Thyroid*, 1992;2(3), 207-217.
8. Williams F.L., Simpson J., Delahunty C. et al.: Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004;89(11), 5314-5320.
9. Hume R., Simpson J., Delahunty C. et al.: Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and interrelationships. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004;89(8), 4097-4103.
10. De Nayer P., Cornette C., Vanderschueren M. et al.: Serum thyroglobulin levels in preterm neonates. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1984;21(2), 149-153.
11. Sobrero G., Muñoz L., Bazzara L. et al.: Thyroglobulin reference values in a pediatric infant population. *Thyroid*, 2007;17(11), 1049-1054.
12. Roti E., Gnudi A., Braverman L.E.: The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocr. Rev.*, 1983;4(2), 131-149.
13. www.thyroidmanager.org. access 10.01.2015
14. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F.: Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000;85(11), 3975-3987.
15. ESPE Consensus meeting on congenital hypothyroidism main recommendations. 51st Annual Meeting of the ESPE Leipzig 2012, September 20-23.
16. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines, 2010.
17. Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2009–2014. MZiOS 2009.
18. Williams F.L., Visser T.J., Hume R.: Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. *Early Hum. Dev.*, 2006;82(12), 797-802.
19. van Wassenaer A.G., Kok J.H., de Vijlder J.J. et al.: Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N. Engl. J. Med.*, 1997;336(1), 21-26.
20. van Wassenaer A.G., Westera J., Hutzinger B.A., Kok J.H.: Ten-year follow-up of children born at <30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2005;116(5), e613-618.
21. Simoneau-Roy J., Marti S., Deal C., Huot C. et al.: Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J. Pediatr.*, 2004;144(6), 747-752.
22. Beń-Skowronek I., Wiśniowiecka M.: Replacement therapy of secondary hypothyroidism in children born with low body weight improves mental development. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 2012;19, 3, 567-571.
23. Skuza K.A., Sills I.N., Stene M., Rapaport R.: Prediction of neonatal hyperthyroidism in infants born to mothers with Graves disease. *J. Pediatr.*, 1996;128(2), 264-268.
24. Rivkees S.A.: Propylthiouracil Versus Methimazole During Pregnancy: An Evolving Tale of Difficult Choices. *JCEM*, 2013;8(11), 4332-4335.
25. Andersen S.L., Colsen J., Wu C.S., Laurberg P.: Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013;98, 4373-4381.
26. Clementi M., Di Gianantonio E., Cassina M., Leoncini E. et al.: Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95, E337-E341.
27. Hubalewska-Dydejczyk A., Lewiński A., Milewicz A. et al.: Postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży (Management of thyroid diseases during pregnancy). *Endokrynologia Pol.*, 2011;(62), 362-381.