Badania przesiewowe w specyficznych kategoriach noworodków narażonych na wrodzoną niedoczynność tarczycy – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej*

Screening in specific categories of neonates exposed to congenital hypothyroidism

¹Iwona Beń-Skowronek, ²Anna Kucharska, ³Maciej Hilczer, ⁴Mariusz Ołtarzewski, ^{5,6}Mieczysław Szalecki, ⁷Mieczysław Walczak, ⁸Teresa Jackowska, ³Andrzej Lewiński, ⁹Artur Bossowski

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ²Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ³Katedra Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ⁴Zakład Badań Przesiewowych, Instytut Matki i Dziecka – Warszawa, ⁵Klinika Endokrynologii i Diabetologii Instytutu Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa, ⁶Wydział Medycyny i Nauk o Zdrowiu UJK, ⁷Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wzrostu i Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ⁸Klinika Pediatrii CMKP, Szpital Bielański, Warszawa, ⁹Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

¹Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University in Lublin, ²Department of Pediatrics and Endocrinology, Medical University of Warsaw, ³Department of Endocrinology & Metabolic Diseases, Medical University of Łódź, ⁴Department of Screening Tests, Institute of Mother and Child – Warsaw, ⁵Clinic of Endocrinology and Diabetology, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, ⁶Faculty of Health Science Jan Kochanowski University (JKU) in Kielce, ⁷Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Diseases and Cardiology of the Developmental Age, Pomeranian Medical University, Szczecin, ⁸Department of Pediatrics, Centre of Postgraduate Medical Education, Bielański Hospital Warsaw, ⁹Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology with a Cardiology Division, Medical University of Białystok

Słowa kluczowe

wrodzona niedoczynność tarczycy, testy przesiewowe, wcześniaki, dzieci z niską masą urodzeniową

Key words

congenital hypothyroidism, screening test, premature infants, SGA – small for gestational age

Streszczenie

Zaburzenia czynności tarczycy w okresie płodowym i pourodzeniowym u noworodków przedwcześnie urodzonych prowadzą do zaburzeń dojrzewania tkanki nerwowej, szkieletu i innych tkanek ustroju. Nieprawidłowości wynikające z braku hormonów tarczycy w tym okresie powodują trwałe zmiany, które nie znikają nawet po wyrównaniu czynności tarczycy w późniejszym czasie. W dotychczas istniejącym programie badań przesiewowych u wcześniaków oznaczano TSH w 3–5 dobie życia, a następnie po 3 tygodniu życia. Wartości TSH są wówczas często niskie, gdyż niedojrzały układ podwzgórzowo-przysadkowy wydziela niedostateczne ilości TSH nawet w sytuacji, gdy fT4 i fT3 są obniżone. W związku z potrzebą wczesnego rozpoznawania i leczenia

Abstract

Prenatal and postnatal thyroid function disorders in preterm neonates lead to disturbances in the maturation of nerve tissue, skeleton, and other tissues of the organism. Abnormalities caused by thyroid hormone deficiency in this period lead to irreversible changes that do not disappear even after subsequent thyroid compensation. In the present screening program, TSH was determined on day 3–5 of life, followed by an assay after the 3rd week of life in preterm neonates. In this period, TSH values are often low, as the immature hypothalamic-pituitary system secretes insufficient amounts of TSH, even when fT4 and fT3 are reduced. Given the need for early diagnosis and treatment of primary and secondary hypothyroidism in premature infants and children with low birth weight,

niedoczynności tarczycy pierwotnej i wtórnej u wcześniaków i dzieci z niską masą urodzeniową (*small for gestational age*, SGA) rekomenduje się oznaczenia TSH i fT4 w 3–5 dobie życia u wcześniaków i dzieci z SGA niezależnie od badania przesiewowego w celu włączenia leczenia l-tyroksyną przed ukończeniem drugiego tygodnia życia wtórnej lub pierwotnej niedoczynności tarczycy.

Endokrynol. Ped. 2016.15.2.55.47-52.

© Copyright by PTEIDD 2015

Wstęp

Hormony tarczycy odgrywają bardzo ważną rolę we wzroście i dojrzewaniu komórek i tkanek w okresie płodowym i noworodkowym. Zaburzenia czynności tarczycy w tych okresach życia 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 znikają nawet po wyrównaniu czynności tarczycy w późniejszym czasie.

Pomiędzy 10 a 12 tygodniem wieku ciążowego w tarczycy płodu pojawiają się pęcherzyki, można zaobserwować gromadzenie jodu i oznaczyć tyreoglobulinę w ich wnętrzu. 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 [1].

Zdolność do gromadzenia jodu w tarczycy wykształca się pomiędzy 10 a 11 tygodniem ciąży. Pomiędzy 36 a 40 tygodniem ciąży dojrzewa zdolność do efektu Wolffa-Chaikoffa, dlatego wcześniaki są bardzo wrażliwe na hamujące czynność tarczycy działanie dużych dawek jodu (stosowanych jako kontrastowe środki jodowe lub jako środki odkazające) [1–3].

TSH jest wykrywalne około 12 tygodnia życia płodowego (3–4 mIU/l), a w ostatnich dwóch trymestrach jego stężenie zwiększa się do 6–8 mIU/l. Ujemne sprzężenie zwrotne pomiędzy wydzielaniem hormonów tarczycy a wydzielaniem TRH i TSH można zaobserwować od około 20 tygodnia życia płodowego. TRH pochodzenia podwzgórzowego

jest wykrywalne wyłącznie w krążeniu wrotnym przysadki. W czasie ciąży duża ilość TRH obecna we krwi obwodowej jest produkowana w łożysku i trzustce [1]. Część TRH jest transportowana do matki, a u płodu TSH zwiększa się około 25 tygodnia ciąży. Stężenie TSH u noworodków przedwcześnie urodzonych przez matki z chorobą Gravesa-Basedowa i przełożyskowym transportem przeciwciał stymulujących tarczycę obniża się w podobnym stopniu dopiero w połowie ciąży [1–3].

Pediatr. Endocrinol. 2016.15.2.55.47-52.

© Copyright by PTEIDD 2015

Stężenie TRH w surowicy płodu jest wyższe 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 pozostaje nieznane [1].

W życiu płodowym tkankowy metabolizm hormonów tarczycy warunkuje wzrost i rozwój dziecka. W procesie aktywacji i dezaktywacji hormonów tarczycy uczestniczą trzy dejodynazy jodotyroninowe. Biorą one udział w regulacji zaopatrzenia w T3 rozwijających się tkanek, ale też zabezpieczają płód przed nadmiernym stężeniem hormonów tarczycy. Nie jest znane fizjologiczne znaczenie 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 [1–3].

Łożyisko jest przepuszczalne dla hormonów tarczycy w ograniczonym stopniu i płodowy układ podwzgórze-przysadka-tarczyca rozwija się relatywnie niezależnie od stężenia hormonów tarczycy matki. W niedoczynności tarczycy u matki łożyskowy transport jodu umożliwia prawidłową produkcję hormonów tarczycy płodu. W nadczynności tarczycy u matki dejodynaza D3 rozkłada nadmiar hormonów tarczycy w łożysku. Transport łożyskowy matczynej T4 odgrywa istotną rolę

w pierwszej połowie ciąży, gdy produkcja płodowych hormonów jest niewielka. 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 [1–6]. Niedoczynność tarczycy u matki, zwłaszcza nieleczona przed 17 tygodniem ciąży, wpływa na pogorszenie rozwoju psychomotorycznego dziecka [7]. Wcześniaki są szczególnie narażone na skutki niedoboru hormonów tarczycy, który powoduje zaburzenia rozwoju neurocytów ośrodkowego układu nerwowego [7–8].

Łożyisko jest w pełni przepuszczalne dla TRH, jodu, leków tyreostatycznych i przeciwciał przeciwtarczycowych w klasie IgG, natomiast nieprzepuszczalne dla matczynej TSH i tyreoglobuliny.

Czynność osi podwzgórze-przysadka-tarczyca u wcześniaków zależy od wieku ciążowego. Im młodszy płód, tym większe znaczenie ma przerwanie transportu łożyskowego hormonów tarczycy matki i jodu. Niedojrzałość ośrodkowego układu nerwowego znajduje odbicie w braku wzrostu produkcji TRH i TSH, a często czynność ośrodków mózgowych jest dodatkowo zaburzona wskutek niedotlenienia, infekcji okołoporodowych i krwawienia do mózgu. U wcześniaków urodzonych przed 31 tygodniem ciąży często nie obserwuje się po porodzie wzrostu stężenia T4 w surowicy i taka sytuacja może utrzymywać się przez blisko 2 tygodnie. Niedojrzała wątroba produkuje zbyt mało TBG, zbyt mały jest też dowóz jodu. Bardzo młode wcześniaki, urodzone przed 32 tygodniem ciąży, mają ograniczoną możliwość dowozu jodu z pokarmem – żywienie dożylnie, częste przetoczenia składników krwi, leki moczopędne obniżają zasoby tego pierwiastka. Mniejsza ilość brunatnej tkanki tłuszczowej nie pozwala na prawidłową termogenezę.

Noworodki z niską masą urodzeniową w stosunku do wieku ciążowego (SGA, *small for gestational age*) mają zazwyczaj wyższe stężenie TSH, a niższe wolnej T4 w surowicy niż noworodki zdrowe. Wynika to z przewlekłego niedożywienia w okresie płodowym, zaburzeń transportu łożyskowego, niedotlenienia i kwasicy. Zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka-tarczyca są proporcjonalne do stopnia niedożywienia płodu [5,6].

Celem badań wykrywających wrodzoną niedoczynność tarczycy jest tak wczesne włączenie leczenia, aby zapobiec wystąpieniu zaburzeń w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego – by

w pierwszych tygodniach po urodzeniu prawidłowo wytwarzały się wypustki komórek nerwowych i połączenia synaptyczne między nimi. Czas skutecznego działania jest krótki – do 4 tygodni od porodu, a najlepiej nie później niż po 1–2 tygodniach pacjent powinien mieć prawidłowe poziomy FT4 i FT3 w surowicy i w tkankach. Takie okno terapeutyczne pozwala na uzyskanie optymalnego rozwoju umysłowego dziecka w przyszłości [8,9]. Stężenie TSH nie ma tu istotnej wartości diagnostycznej, gdyż u płodu i wcześniaka oś przysadkowo-tarczycowa nie zawsze działa sprawnie. U wcześniaka, dziecka z niską masą urodzeniową w stosunku do wieku ciążowego (SGA), z niską i bardzo niską masą urodzeniową (VLBW, *very low body weight* – 1500–1000 g i ELBW, *extremely low body weight* – poniżej 1000 g) najważniejsze jest utrzymanie prawidłowych stężeń FT4 i FT3 [10–14].

Przyczynami pierwotnej niedoczynności tarczycy u wcześniaków mogą być:

- agenezja lub dysgenезja tarczycy,
- ektopia tarczycy,
- defekty enzymatyczne syntezy hormonów tarczycy,
- obwodowa oporność na hormony tarczycy,
- znaczny niedobór jodu w środowisku,
- nadmierna podaż jodu (stosowanie leków zawierających jod, np. amiodaronu, a ponadto jodowych środków kontrastowych w radiologii czy środków odkażających zawierających jod),
- polekowa niedoczynność tarczycy (leki podawane matce w czasie ciąży: tiamazol, propylotiouracyl, sole litu).

Przyczynami wtórnej niedoczynności tarczycy u wcześniaków mogą być:

- uszkodzenie przysadki w wyniku krwawień śródczaszkowych, urazu okołoporodowego,
- wielohormonalna niedoczynność przysadki uwarunkowana genetycznie.

Przyczynami trzeciorzędowej niedoczynności tarczycy u wcześniaków mogą być:

- uszkodzenie podwzgórza w wyniku krwawień śródczaszkowych i urazu porodowego noworodków i wcześniaków,
- wady OUN obejmujące podwzgórze,
- stan po zakażeniach OUN,
- zespół zaburzeń oddychania (RDS).

W dotychczas istniejącym programie badań przesiewowych u wcześniaków oznaczano TSH w 3–5 dobie życia, a następnie po 3 tygodniu ży-

cia. Wartości TSH są wówczas często niskie, gdyż niedojrzały układ podwzgórzowo-przysadkowy wydziela niedostateczne ilości TSH, nawet gdy fT4 i fT3 są obniżone. Przyczyny tej wtórnej, często przejściowej niedoczynności tarczycy to:

- wcześniactwo poniżej 32 tygodnia życia płodowego,
- niedotlenienie mózgu,
- wylewy śródczaszkowe wcześniaków uszkadzające podwzgórze i przysadkę.

Nawet jeżeli przyczyny te ustępują i wtórna niedoczynność tarczycy ma charakter przejściowy, to upływa optymalny czas rozwoju komórek nerwowych. Po 4–6 tyg. życia u wcześniaka z niedoborem fT4 nie wytworzy się odpowiednia liczba dendrytów i synaps [14,15].

Leczenie wcześniaków z hipotyroksynemią jest kontrowersyjne. Niemniej liczne kohortowe badania retrospektywne dokumentują związek między hipotyroksynemią i opóźnieniem rozwoju psychoruchowego wcześniaków oraz występowaniem w tej grupie mózgowego porażenia dziecięcego [15–23]. W dotychczas obserwowanych grupach, w których stwierdzono pozytywny wpływ leczenia l-tyroksyną na rozwój wcześniaków, stosowano dawkę 6–8 µg/kg masy ciała [8–23], co powodowało nieco lepszy rozwój umysłowy widoczny po 5–10 latach. W 2014 r. opublikowano jedną pracę przeczącą tym doniesieniom [24]. Jednak największym problemem przy podejmowaniu decyzji jest wciąż brak jednolite opracowanych wartości referencyjnych fT4 i fT3 u noworodków przedwcześnie urodzonych [26–32]. Wartości TSH w surowicy krwi żyłnej u wcześniaków w pierwszym tygodniu życia oznaczane testem trzeciej generacji oscylują pomiędzy 0,7 mIU/l a 27,0 mIU/l [33].

W związku z potrzebą wczesnego rozpoznawania niedoczynności tarczycy pierwotnej i wtórnej u wcześniaków i dzieci z niską masą urodzeniową:

1. Rekomenduje się oznaczenia TSH, fT4 w 3–5 dobie życia u wcześniaków i dzieci z SGA niezależnie od badania przesiewowego.

2. Jeśli TSH jest powyżej 28 mIU/l i obniżone fT4, należy rozpoznać wrodzoną niedoczynność tarczycy i włączyć leczenie substytucyjne l-tyroksyną w dawce 10–15 µg/kg/dobę.

3. Gdy TSH jest pomiędzy 12 mIU/l a 28 mIU/l a fT4 obniżone, należy rozpoznać wrodzoną niedoczynność tarczycy i w tej sytuacji wskazane jest włączenie l-tyroksyny w dawce 10–15 µg/kg/dobę.

4. Gdy TSH jest niższe niż 12 mIU/l i prawidłowe fT4, noworodek przedwcześnie urodzony ma prawidłową czynność tarczycy i nie wymaga leczenia.

5. Gdy TSH jest obniżone poniżej 0,7 mIU/l i obniżone jest fT4, należy rozpoznać wtórną niedoczynność tarczycy i w tej sytuacji wskazane jest włączenie l-tyroksyny w dawce 7–10 µg/kg/dobę.

6. Gdy TSH jest niższe niż 12 mIU/l, a fT4 obniżone, należy rozpoznać zespół niskiego fT4 i wskazane jest włączenie l-tyroksyny w dawce 3–7 µg/kg/dobę.

7. W każdym wątpliwym przypadku: u dziecka po przetoczeniu krwi, u pacjenta leczonego aminami presyjnymi lub po zastosowaniu kontrastów jodowych w czasie badań radiologicznych należy kierować się poziomem fT4 przy ustalaniu wskazań do leczenia substytucyjnego l-tyroksyną – zbyt niskie fT4 jest wskazaniem do zastosowania leczenia,

Ustalenie, czy niedoczynność tarczycy ma charakter trwały, czy przejściowy, powinno być dokonane w toku dalszych obserwacji dziecka: poprzez oznaczenie TSH i fT4 za 4, potem za 8 tygodni, a następnie co 3 miesiące. Kluczowe znaczenie ma poziom fT4. Dotyczy to wątpliwych przypadków dzieci, których nie zakwalifikowano do leczenia, i dzieci zakwalifikowanych wg kryteriów z punktów 5–7.

Substytucyjne dawki l-tyroksyny można odsta-
wić, gdy:

- w kolejnych badaniach będzie zbyt wysoki poziom fT4,
- w kolejnych badaniach poziomy fT4 mieszczą się w górnym zakresie normy, a TSH jest obniżone, prawidłowo postępuje rozwój fizyczny i psychoruchowy dziecka; stała niewymagająca zwiększania dawka l-tyroksyny u przybywającego na wadze niemowlęcia świadczy o rosnącej aktywności własnego gruczołu tarczowego; po 3 tygodniach od odstawienia l-tyroksyny należy skontrolować TSH i fT4,
- w kolejnych badaniach fT4 poziomy TSH i fT4 mieszczą się w zakresie normy, prawidłowo postępuje rozwój fizyczny i psychoruchowy dziecka; stała niewymagająca zwiększania dawka l-tyroksyny u przybywającego na wadze niemowlęcia świadczy o rosnącej aktywności własnego gruczołu tarczowego; po pierwszym roku życia można na 3 tygodnie zaprzestać podawania l-tyroksyny, a następnie skontrolować TSH i fT4.

*Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej powstały przy współpracy z konsultantem krajowym z endokrynologii i diabetologii dziecięcej, konsultantem krajowym z pediatrii, konsultantem krajowym z endokrynologii.

Informujemy iż artykuły będące rekomendacjami powstałymi pod auspicjami PTiDD mogą być cytowane tylko z pierwotnego źródła w „Endokrynologii Polskiej”.

Piśmiennictwo / References

- De Felice M., Di Lauro R.: Thyroid development and its disorders: Genetics and molecular mechanisms. *Endocrine Rev.*, 2004;25, 722.
- 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.
- 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.
- De Nayer P., Cornette C., Vanderschueren M. et al.: Serum thyroglobulin levels in preterm neonates. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1984;21(2), 149-153.
- Sobrero G., Munoz L., Bazzara L. et al.: Thyroglobulin reference values in a pediatric infant population. *Thyroid*, 2007;17(11), 1049-1054.
- 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.
- Calvo R.M., Jauniaux E., Gulbis B. et al.: Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002;87(4), 1768-1777.
- ESPE Consensus meeting on congenital hypothyroidism main recommendations. 51st Annual Meeting of the ESPE Leipzig 2012, September 20-23.
- Fisher D.: Next generation newborn screening for congenital hypothyroidism? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005;90(6), 3797-3799.
- Williams F.L., Ogston S.A., van Toor H., Visser T.J., Hume R.: Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005;90(11), 5954-5963.
- 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.
- Williams F.L., Visser T.J., Hume R.: Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. *Early. Hum. Dev.*, 2006;82(12), 797-802.
- van Wassenae 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.
- van Wassenae A.G., Westera J., Houtzager 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.
- Simoneau-Roy J., Marti S., Deal C., Huot C., Robaey P., Van Vliet G.: Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J. Pediatr.*, 2004;144(6), 747-752.
- 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, nr 3, 567-571.
- Rovet J.F.: In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.*, 2004;144(6), 698-700.
- La Gamma E.F., Paneth N.: Clinical importance of hypothyroxinemia in the preterm infant and a discussion of treatment concerns. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2012;24, 172.
- Valerio P.G., van Wassenae A.G., de Vijlder J.J., Kok J.H.: A randomized, masked study of triiodothyronine plus thyroxine administration in preterm infants less than 28 weeks of gestational age: hormonal and clinical effects. *Pediatr. Res.*, 2004;55, 248.
- Simic N., Westall C., Astzalos E.V., Rovet J.: Visual abilities at 6 months in preterm infants: impact of thyroid hormone deficiency and neonatal medical morbidity. *Thyroid*, 2010;20, 309.
- Srinivasan R., Harigopal S., Turner S., Cheetham T.: Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants. *Acta. Paediatr.*, 2012;101, e179.
- Bijarnia S., Wilcken B., Wiley V.C.: Newborn screening for congenital hypothyroidism in very-low-birth-weight babies: the need for a second test. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2011;34, 827.
- Chung H.R.: Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant. *Korean J. Pediatr.*, 2014;57, 425.
- Léger J., Olivier A., Donaldson M. et al.: European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014;99, 363.
- Scratch S.E., Hunt R.W., Thompson D.K., Ahmadzai Z.M. et al. Free thyroxine levels after very preterm birth and neurodevelopmental outcomes at age 7 years. *Pediatrics*, 2014;133(4), e955-963.
- Vigone M.C., Caiulo S., Di Frenna M. et al.: Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.*, 2014;164, 1296.
- Mandel S.J., Hermos R.J., Larson C.A. et al.: Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid*, 2000;10, 693.
- Dilli D., Oguz S.S., Andiran N., Dilmen U., Buyukkagnici U.: Serum thyroid hormone levels in preterm infants born before 33 weeks of gestation and association of transient hypothyroxinemia with postnatal characteristics. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2010;23, 899-912 [PubMed].
- Clemente M., Ruiz-Cuevas P., Carrasco A., Potau N. et al.: Thyroid function in preterm infants 27-29 weeks of gestational age during the first four months of life: Results from a prospective study comprising 80 preterm infants. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2007;20, 1269-80 [PubMed].
- Slaughter J.L., Meinen-Derr J., Rose S.R., Leslie N.D. et al.: The effects of gestational age and birth weight on false-positive newborn-screening rates. *Pediatrics*, 2010;126, 910-916 [PubMed].

31. Delahunty C., Falconer S., Hume R., Jackson L. et al.: Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 1/2 years: Millennium cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95, 4898-4908 [PubMed].
32. Fisher D.A.: Thyroid function and dysfunction in premature infants. *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 2007;4, 317-328 [PubMed].
33. Sofronescu A., Wheeler T.: Thyroid-Stimulating Hormone. <http://emedicine.medscape.com> accessed 20. Jul. 2015.