

Zapalenie tarczycy typu Hashimoto u matek a funkcja tarczycy u niemowląt – badania prospektywne

Hashimoto thyroiditis in mother and thyroid function in offspring – a prospective study

Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska, Joanna Chrzanowska, Anna Noczyńska

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Dept. of Pediatric Endocrinology and Diabetology Med. University in Wrocław

Słowa kluczowe

choroba Hashimoto, autoimmunizacyjna choroba tarczycy, wrodzona niedoczynność tarczycy

Key words

Hashimoto thyroiditis, autoimmune thyroid disease, congenital hypothyroidism

Streszczenie

Autoimmunizacyjną chorobę tarczycy (AITD, *autoimmune thyroid disease*) rozpoznaje się u 5–20% ciężarnych. AITD u matki może być przyczyną dysfunkcji tarczycy u dziecka. Niedoczynność tarczycy wywołana przez przeciwciała blokujące receptor TSH (TRBAb, *thyrotropin receptor blocking antibodies*) występuje u 1–2% dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy. **Celem pracy** była ocena funkcji tarczycy oraz obecności przeciwciał przeciwtarczycowych u dzieci matek chorujących na przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy typu Hashimoto w pierwszym roku ich życia. **Materiał i metody.** Badaniem objęto 367 dzieci (185 chłopców oraz 182 dziewczynki, dwie ciąży bliźniacze) urodzonych przez matki chorujące na chorobę Hashimoto. Odbyły się dwie wizyty w poradni endokrynologicznej: w 1–2 miesiącu życia i w 6–9 miesiącu życia. Wykonano pomiary antropometryczne oraz pobrano krew w celu oceny stężenia TSH, fT3, fT4, ATPO, ATG. Funkcja tarczycy u matek była wyrównana w czasie całej ciąży. **Wyniki.** 339 dzieci (92,4%) było urodzonych o czasie, 281 (76,6%) siłami natury, wszystkie w stanie dobrym i z prawidłową masą ciała. U trójga rozpoznano trisomię 21. Rozwój psychomotoryczny w czasie obserwacji nie budził niepokoju. Funkcja tarczycy u wszystkich dzieci była prawidłowa (średnie TSH $5,41 \pm 0,90 \mu\text{IU/ml}$, fT3 $8,00 \pm 1,24 \text{ pg/ml}$, fT4 $16,89 \pm 2,09 \text{ pmol/l}$). U żadnego dziecka nie stwierdzono podwyższonego miana przeciwciał przeciwtarczycowych. **Wnioski.** 1. Dysfunkcja tarczycy u dzieci matek z chorobą Hashimo-

Abstract

Autoimmune thyroid disease (AITD) is diagnosed in 5-20% of pregnant women. Autoimmune thyroid disease in mother may be a cause of thyroid dysfunction in child. Hypothyroidism induced by thyrotropin receptor blocking antibodies (TRBAb) is present in 1-2% of children with congenital hypothyroidism. **The aim** of this paper was to evaluate thyroid function and presence of antithyroid antibodies in children of mothers with Hashimoto thyroiditis in the first year of life. **Material and methods.** 367 children were included into the study (185 boys, 182 girls, two twin pregnancies) of mothers with Hashimoto thyroiditis. The first visit in endocrinology out-patient clinic was done in 1st–2nd month of life, the follow-up visit at 6th–9th month of life. Anthropometrics were taken as well as blood samples for TSH, fT3, fT4, ATPO and ATG. Mothers had all proper thyroid function during the whole pregnancy. **Results.** 339 children (92,4%) were born on term, 281 (76,6%) with normal vaginal delivery, in good condition and with proper body mass. In three patients trisomy 21 was diagnosed. The neurological development of all children was not concerning. Thyroid function was proper (mean TSH $5,41 \pm 0,90 \mu\text{IU/ml}$, fT3 $8,00 \pm 1,24 \text{ pg/ml}$, fT4 $16,89 \pm 2,09 \text{ pmol/l}$). None of the observed child had elevated titer of antithyroid antibodies. **Conclusions.** 1. Malfunction of the thyroid gland in children of mothers with Hashimoto thyroiditis is rare, therefore no further diagnostic procedures except screening test is required. 2. In preterm babies as well as in children presenting cha-

to jest rzadka i nie wymaga dodatkowej diagnostyki – poza wykonaniem testu przesiewowego. 2. Ocenę funkcji tarczycy (TSH, fT4) należy wykonać u noworodków przedwcześnie urodzonych i prezentujących charakterystyczne objawy kliniczne.

Endokrynol. Ped. 2015.14.3.52.9-14.
© Copyright by PTEIDD 2015

Wstęp

Niedoczynność tarczycy w ciąży występuje u 3% kobiet, w tym subkliniczną niedoczynność tarczycy (stężenie TSH powyżej górnej granicy normy dla ciąży i prawidłowe stężenie fT4) rozpoznaje się u 2–2,5% ciężarnych, a jawną niedoczynność tarczycy (fT4 poniżej normy w połączeniu z podwyższonym stężeniem TSH lub TSH powyżej 10 mIU/l niezależnie od stężenia fT4) u 0,2–0,5% [1]. Główną przyczyną niedoczynności tarczycy u matki jest autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto oraz niedobór jodu [1–3].

Nieleczona choroba tarczycy u ciężarnej zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań położniczych, m.in.: niedokrwistości, nadciśnienia tętniczego, poronienia lub porodu przedwczesnego, niskiej masy urodzeniowej, niskiej punktacji Apgar [1,4–6]. Uważa się, że prawidłowe leczenie matki L-tyroksyną (LT4) niweluje ryzyko wymienionych powikłań [7,8].

Hormony tarczycy warunkują prawidłowy wzrost i rozwój dziecka. W pierwszym trymestrze ciąży płód jest całkowicie zależny od hormonów matczynych, w kolejnych (po wykształceniu tarczycy płodu) – częściowo [9,10]. Nieleczona niedoczynność tarczycy u matki w okresie ciąży może przełożyć się na nieprawidłowe dojrzewanie tkanki nerwowej i mózgu płodu i w konsekwencji pogorszenie rozwoju neuropsychicznego dziecka [11–13].

Wykrycie w surowicy krwi przeciwciał przeciwko antygenom tarczycy ma nie tylko znaczenie w diagnostyce różnicowej chorób tarczycy, ale również znaczenie prognostyczne. Autoimmunizacyjną chorobę tarczycy (AITD, *autoimmune thyroid disease*) rozpoznaje się u 5–20% ciężarnych. U 8–14% kobiet w wieku rozrodczym stwierdzane są dodatnie miana przeciwciał przeciw tyreoperoksydazie (ATPO) i/lub tyreoglobulinie (ATG), charakterystyczne dla limfocytarnego zapalenia tarczycy typu Hashimoto [14]. Uważa się, że nawet jeśli ciężarna kobieta pozostaje w eutyreozy, obecność przeciwciał przeciw tarczycy może

zwiększyć ryzyko niepowodzeń położniczych: niepłodności, poronień czy porodów przedwczesnych, a także poporodowego zapalenia tarczycy [5,8]. Ponadto ryzyko rozwoju w czasie ciąży jawnej niedoczynności tarczycy u kobiet, u których wykryto przeciwciała przeciw tarczycy, a które do tej pory pozostawały w eutyreozy, jest większe. Funkcja tarczycy u tych kobiet wymaga systematycznego monitorowania [1,8].

Pediatr. Endocrinol. 2015.14.3.52.9-14.
© Copyright by PTEIDD 2015

Autoimmunizacyjna choroba tarczycy u matki może być przyczyną dysfunkcji tarczycy u dziecka. Zarówno w chorobie Gravesa-Basedowa, jak i w limfocytarnym zapaleniu tarczycy występują przeciwciała blokujące receptor TSH (TRBAb, *thyrotropin receptor blocking antibodies*). Są to immunoglobuliny G skierowane przeciwko receptorom tyreotropiny błony komórkowej komórek pęcherzykowych tarczycy. Matczyne przeciwciała TRBAb przechodzą przez łożysko i mogą blokować dostęp TSH do odpowiednich receptorów w tarczycy płodu. W pierwszym trymestrze ciąży powoduje to dysgenезję tarczycy płodu, a w kolejnych z racji niewystarczającej produkcji hormonów tarczycy – prowadzi do jej pierwotnej niedoczynności [16].

Niedoczynność tarczycy wywołana przez TRBAb występuje u 1–2% dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy [16]. Zwykle wykrywana jest w teście przesiewowym, bowiem u dziecka stwierdza się wysokie stężenie TSH oraz niskie stężenie fT4 [11,15,16]. Szybkie włączenie substytucji LT4 u tych dzieci zapewnia ich prawidłowy rozwój psychomotoryczny. Niedoczynność tarczycy spowodowana TRBAb zwykle wycofuje się po eliminacji przeciwciał matczynych, co następuje w ciągu 1–6 miesięcy. W 12 miesiącu życia dziecka można przeprowadzić weryfikację rozpoznania i ewentualnie zakończyć leczenie LT4 [11,16].

Celem pracy była ocena funkcji tarczycy oraz obecności przeciwciał przeciw tarczycy u dzieci matek chorujących na przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy typu Hashimoto w pierwszym roku ich życia.

Zapalenie tarczycy typu Hashimoto u matek a funkcja tarczycy u niemowląt – badania prospektywne

Materiał i metody

Badaniem objęto 367 dzieci (185 chłopców oraz 182 dziewczynki, dwie ciąży bliźniacze) urodzonych przez matki chorujące na chorobę Hashimoto, kierowanych do tutejszej Kliniki przez lekarzy oddziałów neonatologicznych (rutynowo zalecano zgłoszenie się do kontroli endokrynologicznej w ciągu pierwszego miesiąca życia dziecka). Dzieci były badane dwukrotnie w przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej w latach 2012–2014 przez autorów publikacji. Do analizy włączono wyłącznie dzieci, które zgłosiły się na wizytę kontrolną. Wizyta pierwsza odbyła się w 1–2 miesiącu życia, wizyta druga w 6–9 miesiącu życia (średnio 7,5 miesiąc). Wykonano pomiary antropometryczne, pobrano krew żylną w celu oznaczenia: TSH, fT3, fT4, ATPO, ATG.

Wywiad matczyny: Wszystkie matki były leczone przed zajściem w ciążę z powodu przewlekłego limfocytarnego zapalenia tarczycy typu Hashimoto. Długość leczenia wynosiła od 6 miesięcy do 15

lat. Choroba u wszystkich pacjentek była potwierdzona obecnością przeciwciał ATPO, a u 15% dodatkowo obecnością przeciwciał ATG. Wszystkie matki podczas ciąży były leczone LT4 w dawce od 25 do 150 mcg/ dobę. Stężenie TSH u matek w okresie ciąży było w normie i wynosiło średnio $1,6 \text{ uIU/ml} \pm 0,8$.

Wyniki

W tabelach I i II przedstawiono charakterystykę kliniczną badanych dzieci.

U wszystkich 367 badanych dzieci wynik badania przesiewowego w kierunku hipotyreozy był negatywny. U trojga dzieci rozpoznano trisomię 21, u pozostałych nie stwierdzono zespołów genetycznych.

Stan 352 (95,9%) badanych dzieci był dobry, w badaniu fizykalnym nie stwierdzono u nich istotnych nieprawidłowości. Sześcioro (1,6%) dzieci (w tym 4 chłopców z ciąż bliźniaczych)

Tabela I. Charakterystyka kliniczna badanych dzieci – wywiad okołoporodowy

Table I. Clinical characteristics of studied children – perinatal history

Cecha	Chłopcy N=185	Dziewczynki N=182	
Kolejność ciąży:			
• I ciąża	102	96	
• II ciąża	60	65	p>0,05
• III ciąża	23	21	
Zakończenie ciąży:			
• siłami natury	147	134	
• cięcie cesarskie	38	48	p>0,05
Czas trwania ciąży:			
• 41–42 tygodni	3	2	
• 38–40 tygodni	166	168	
• 36–37 tygodni	10	8	p>0,05
• 35 tygodni	6	4	
• <35 tygodni	0	0	
Średnia urodzeniowa masa ciała – gramy	3010 ± 800g	3050 ± 750g	p>0,05
Średnia urodzeniowa długość ciała – cm	53 ± 5 cm	51 ± 6 cm	p>0,05
Punkty Apgar w 5'			
• 8–10	178	167	
• 6–7	5	12	
• 5	2	3	p>0,05
• <5	0	0	

Tabela II. Wyniki badania dzieci w czasie drugiej wizyty w Klinice
Table II. Results of the follow-up examination

Cecha	Chłopcy N=185	Dziewczynki N=182		Badana grupa N=367	
Masa ciała w centylach:					
• 90–97	2 (2%)	0		2 (0,5%)	
• 75–90	9 (4,9%)	4 (2,1%)		13 (3,5%)	
• 50–75	20 (10,8%)	26 (14,2%)	p>0,05	46 (12,5%)	
• 50	112 (60,5%)	108 (59,3%)		220 (59,9%)	
• 25–50	25 (13,5%)	28 (15,3%)		53 (14,4%)	
• 10–25	15 (8%)	12 (6,5%)		27 (7,3%)	
• 3–10	2 (1%)	4 (2,1%)		6 (1,6%)	
TSH (μIU/ml)	5,44±0,87	5,38±0,93		p>0,05	5,41±0,90
fT3 (pg/ml)	7,93±1,20	8,08±1,28		p>0,05	8,00±1,24
fT4 (pmol/l)	16,86±1,90	16,92±2,28	p>0,05	16,89±2,09	

miało rozpoznane wzmożone napięcie mięśniowe, sześcioro (1,6%) dzieci (w tym 3 z zespołem Downa) wadę serca, u jednego stwierdzono odpływy pęcherzowo-moczowodowe, a u dwóch chłopców spodziectwo.

U żadnego dziecka nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw tyreoperoksydazie ani przeciw tyreoglobulinie, zarówno w czasie pierwszej, jak i drugiej wizyty w Klinice. Rozwój psychomotoryczny dzieci nie budził zastrzeżeń. Żadne nie prezentowało objawów dysfunkcji tarczycy.

Dyskusja

Uważa się, że ryzyko dysfunkcji tarczycy u noworodka, którego matka choruje na autoimmunizacyjne zapalenie tego gruczołu, jest większe niż w populacji ogólnej. Wynika to z faktu przepuszczalności łożyska dla przeciwciał przeciwtarczycowych: zarówno przeciw tyreoperoksydazie, jak i tyreoglobulinie, a także blokujących receptor tyreotropiny oraz przeciwciał cytotoksycznych. W związku z tym niektórzy badacze sugerują konieczność oceny miana przeciwciał przeciwtarczycowych (zwłaszcza TRBAb) u matki dziecka przed rozwiązaniem ciąży: jeśli miano tych przeciwciał mieści się w zakresie referencyjnym, ryzyko dysfunkcji tarczycy u noworodka jest niewielkie. Wówczas test przesiewowy miałby być jedyną metodą diagnostyki funkcji tarczycy u dziecka. Jeśli natomiast oznaczenie miana przeciwciał TRBAb

byłoby niemożliwe, u dziecka zaleca się ocenę funkcji tarczycy (oznaczenie zarówno TSH, jak i fT4) w 7–14 dobie życia w celu wykrycia przejściowej hipotyreozy lub, co rzadsze, hipertyreozy [17,18].

Dane na temat częstości występowania przeciwciał przeciwtarczycowych i funkcji tarczycy u niemowląt, których matki w czasie ciąży chorowały na zapalenie tarczycy typu Hashimoto, są jednak skąpe. Brown i wsp. wykazali, że w Stanach Zjednoczonych Ameryki obecność przeciwciał blokujących receptor TSH jest przyczyną wrodzonej niedoczynności tarczycy u 2% pacjentów z tym zaburzeniem, występując z częstością 1: 180000 urodzeń. U wszystkich dzieci z obecnymi przeciwciałami TRBAb rozpoznano przejściową niedoczynność tarczycy, a wszystkie matki tych dzieci chorowały na AITD [19]. Jedynym zaburzeniem hormonalnym, jakie obserwowali badacze duńscy u noworodków matek z AITD, była przejściowa hipertyroksynemia około 7 doby życia. Miano przeciwciał ATPO we krwi badanych dzieci korelowało z mianem tych przeciwciał u matek w czasie ciąży i normalizowało się w ciągu kilku tygodni wraz z obniżeniem stężenia fT4. W obserwowanej grupie nie było konieczności substytucji LT4. Zwracał uwagę fakt, że aż u 21% noworodków występowała nasilona hiperbilirubinemia [20]. Z kolei Rovelli i wsp. u 28% (36/129 pacjentów) dzieci matek z AITD badanych w 3, 15 i 30 dobie życia stwierdzili podwyższone stężenie TSH w przynajmniej jednym badaniu, które normalizowało się w więk-

szości przypadków bez konieczności farmakoterapii. 2% (troje dzieci) spośród wszystkich badanych wymagało substytucji lewotyrosyną z powodu utrzymującej się „łagodnej” hipertyreotropinemii (stężenie TSH około 10 mU/l). Przeciwciała ATPO stwierdzono u 59% spośród wszystkich pacjentów w 15 dobie życia, natomiast nie występowały w czasie kontroli w 6 miesiącu życia. ATPO wykryto u 47% pacjentów z hipertyreotropinemią i u 2 z 3 pacjentów leczonych LT4 [21].

Zaburzenia funkcji tarczycy u dzieci matek z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy wydają się rzadkie. Również w naszej obserwacji, zarówno w czasie pierwszego, jak i drugiego badania, żadne z dzieci nie prezentowało objawów dysfunkcji tarczycy, a stężenia fT3, fT4 i TSH mieściły się w zakresie referencyjnym. W przeciwieństwie do cytowanych autorów u żadnego z badanych przez nas niemowląt nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwtarczycowych w podwyższonym mianie.

Badanie przesiewowe w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy, obowiązujące w Polsce, obejmuje ocenę stężenia TSH w trzeciej dobie życia dziecka. W razie nieprawidłowego wyniku noworodek jest kierowany do poradni lub oddziału endokrynologicznego, gdzie wykonywane jest oznaczenie zarówno stężenia TSH, jak i fT4 z krwi żyłnej, a także rozpoczyna się odpowiednie leczenie substytucyjne. Badanie przesiewowe obejmujące jedynie ocenę TSH nie pozwala oczywiście na rozpoznanie wtórnej niedoczynności tarczycy, a pomiar w trzeciej dobie życia wyklucza dzieci, u których stężenie TSH mogłoby podwyższyć się później. Należy jednak podkreślić, że zarówno w naszym badaniu, jak i w obserwacji duńskiej oraz włoskiej u żadnego dziecka nie stwierdzono wtórnej niedoczynności tarczycy [20,21]. Badacze włoscy zwrócili uwagę, że u jednego noworodka (na 129 włączonych do programu) stężenie TSH wzrosło pomiędzy trzecią a piętnastą dobą życia i wymagał on leczenia LT4. U pacjenta tego nie stwierdzono podwyższonego miana ATPO, a jedynym wskazaniem do kontroli funkcji tarczycy w kolejnych dniach życia była choroba Hashimoto u matki. U dwóch pozostałych noworodków otrzy-

mujących LT4 TSH było wysokie już w 3 dobie życia [21].

W obserwacji Rovelli i wsp. miana przeciwciał ATPO i ATG nie korelowały ze stężeniem TSH, występowały u 2/3 dzieci wymagających leczenia LT4. Jest to kolejne potwierdzenie, że zarówno przeciwciała ATPO, jak i ATG nie mają wpływu na funkcję tarczycy płodu i noworodka [21–23]. Z drugiej strony Weber i wsp. stwierdzili, że za 27% przypadków przejściowej wrodzonej niedoczynności tarczycy odpowiedzialne są matczyne przeciwciała przeciwtarczycowe, w tym ATPO [24].

Autoimmunizacyjne choroby tarczycy rozpoznawane są nawet u 20% ciężarnych, natomiast dysfunkcja tarczycy u ich potomstwa występuje sporadycznie, zwykle możliwa jest do wykrycia testem przesiewowym. Wobec powyższego wydaje się, że dodatkowa ocena funkcji tarczycy u dzieci matek z chorobą Hashimoto jest zbędna. Skutkuje bowiem koniecznością wizyty w ośrodku referencyjnym i pobrania krwi u zdrowego dziecka (bez innych wskazań), a także wiąże się z niepotrzebnym niepokojem rodziców. Pogłębienie diagnostyki (ocena TSH, fT3 i fT4) należy zarezerwować dla pacjentów prezentujących objawy dysfunkcji tego gruczołu.

Należy także pamiętać, że u noworodków przedwcześnie urodzonych czynność osi podwzgórze-przysadka-tarczyca może być niedojrzała i skutkować wtórną niedoczynnością tarczycy u dziecka. W takiej sytuacji oznaczenie TSH i fT4 pozwoli na szybką diagnozę i ewentualnie odpowiednie leczenie [11].

Wnioski

1. Dysfunkcja tarczycy u niemowląt matek z chorobą Hashimoto jest rzadka i nie wymaga dodatkowej diagnostyki – poza wykonaniem testu przesiewowego.

2. Ocenę funkcji tarczycy (TSH, fT4) należy wykonać u noworodków przedwcześnie urodzonych i prezentujących charakterystyczne objawy kliniczne.

1. Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C., Hubalewska-Dydejczyk A., Negro R., Vaidya B.: 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur. Thyroid J.*, 2014;3(2), 76-94. doi: 10.1159/000362597.
2. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F. et al.: Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum*, *Thyroid* 2011;21, 1081-1125.
3. Karakosta P., Alegakis D., Georgiou V., Roumeliotaki T. et al.: Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2012;97(12), 4464-4472. doi: 10.1210/jc.2012-2540.
4. Männistö T., Mendola P., Reddy U., Laughon S.K.: Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease. *Am. J. Epidemiol.*, 2013;178(5), 731-740. doi: 10.1093/aje/kwt031.
5. Männistö T., Mendola P., Grewal J., Xie Y., Chen Z., Laughon S.K.: Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013;98(7), 2725-2733. doi: 10.1210/jc.2012-4233.
6. Kumru P., Erdogdu E., Arisoy R., Demirci O. et al.: Effect of thyroid dysfunction and autoimmunity on pregnancy outcomes in low risk population. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2015;291(5), 1047-1054. doi: 10.1007/s00404-014-3533-9.
7. Negro R., Schwartz A., Gismondi R., Tinelli A. et al.: Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95(4), 1699-1707.
8. Vissenberg R., van den Boogaard E., van Wely M., van der Post J.A. et al.: Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum. Reprod. Update.*, 2012;18(4), 360-373.
9. Calvo R.M., Jauniaux E., Gulbis B., Asunción M. 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.
10. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F.: Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004;151 Suppl 3, U25-37.
11. Beń-Skowronek I.: Rozwój dzieci matek z zaburzeniami czynności tarczycy. *Endokrynol. Ped.*, 2015;14(1), 53-58.
12. Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C., Williams J.R. et al.: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J. Med.*, 1999;341(8), 549-555.
13. Downing S., Halpern L., Carswell J., Brown R.S.: Severe maternal hypothyroidism corrected prior to the third trimester is associated with normal cognitive outcome in the offspring. *Thyroid.*, 2012;22(6), 625-630. doi: 10.1089/thy.2011.0257.
14. Krassas G.E., Poppe K., Glinoe D.: Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.*, 2010;31(5), 702-755. doi: 10.1210/er.2009-0041.
15. Seror J., Amand G., Guibourdenche J., Ceccaldi P.F., Luton D.: Anti-TPO antibodies diffusion through the placental barrier during pregnancy. *PLoS One*, 2014;9(1), e84647. doi: 10.1371/journal.pone.0084647. eCollection 2014.
16. Parks J.S., Lin M., Grosse S.D., Hinton C.F. et al.: The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics*, 2010;125 Suppl 2, S54-63. doi: 10.1542/peds.2009-1975F.
17. Horsley J., Ogilvy-Stuart A.L.: The infant of the mother with thyroid disease. *Paediatrics and Child Health*, 2007;17, 228-232.
18. Ogilvy-Stuart A.L.: Neonatal thyroid disorder-review. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal.*, 2002;87(3), F165-171.
19. Brown R.S., Bellisario R.L., Botero D., Fournier L. et al.: Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996;81(3), 1147-1151.
20. Kvetny J., Poulsen H.: Transient hyperthyroxinemia in newborns from women with autoimmune thyroid disease and raised levels of thyroid peroxidase antibodies. *J. Matern Fetal Neonatal Med.*, 2006;19(12), 817-822.
21. Rovelli R., Vigone M.C., Giovanettoni C., Passoni A. et al.: Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Ital. J. Pediatr.*, 2010;36, 24. doi: 10.1186/1824-7288-36-24.
22. Dussault J.H., Letarte J., Guyda H., Laberge C.: Lack of influence of thyroid antibodies on thyroid function in the newborn infant and on a mass screening program for congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.*, 1980;96(3 Pt 1), 385-389.
23. Ordookhani A., Mirmiran P., Walfish P.G., Azizi F.: Transient neonatal hypothyroidism is associated with elevated serum anti-thyroglobulin antibody levels in newborns and their mothers. *J. Pediatr.*, 2007;150(3), 315-317, 317.e2.
24. Weber G., Vigone M.C., Rapa A., Bona G., Chiumello G.: Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal.*, 1998;79(1), F70-72.