

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Peculiarities of congenital hypothyroidism in premature neonates

Daniella Meytin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine,  
Faculty of Medicine*

### Abstract

Congenital hypothyroidism is the most common cause of avoidable mental retardation in children. Congenital hypothyroidism can be caused by either a defect in the thyroid gland formation (dysgenesis) or by a defect in the synthesis of thyroid hormones (dysmorphogenesis). The disease is usually diagnosed during a neonatal screening by taking a dry blood spot sample of the newborn at the age of 3-5 days. However, in premature infants, due to the immaturity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, a neonatal screening result may be false negative. For this reason, preterm infants should be tested twice: during the neonatal screening and two weeks after the birth. It is also important to differentiate congenital hypothyroidism from transient hypothyroxinemia of prematurity and from transient congenital hypothyroidism, as the tactics and duration of treatment depend on it.

**Aim:** to determine the etiology, symptomatic, epidemiology and diagnostics of congenital hypothyroidism, their differences between term and preterm infants.

**Methods:** a systematic review of the literature was performed using the PubMed medical database. Selected articles examining the etiology, symptomatic, epidemiology, and diagnosis of congenital hypothyroidism and their differences between preterm and preterm infants. English word combinations were used for search: congenital hypothyroidism, premature neonate, transient congenital hypothyroidism, transient hypothyroxinemia of prematurity.

**Conclusions.** Preterm infants should be tested twice for congenital hypothyroidism- during the neonatal screening and then additionally at the age of two weeks, thus avoiding false negative results. Also, when assessing preterm neonate's T4 and TSH levels, it is necessary to consider medications given to the infant,

neonate's gestational age at birth, maternal illnesses and medications taken during pregnancy, in order to differentiate between transient hypothyroxinemia of prematurity and transient congenital hypothyroidism.

**Keywords:** congenital hypothyroidism, premature neonate, preterm infant, transient neonatal hypothyroidism, thyroid.

## Įgimtos hipotirozės ypatumai neišnešiotiems naujagimiams

Daniella Meytin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos Akademija, Medicinos Fakultetas

### Santrauka

Įgimta hipotirozė- dažniausia išvengiamo protinio atsilikimo priežastis vaikų amžiuje. Įgimtą hipotirozę gali sukelti skydliaukės formavimosi sutrikimas (disgenezė) arba sutikusi hormonų sintezė (dishormonogenezė). Ši liga diagnozuojama visuotinės naujagimių patikros metu (VNP), 3-5 gyvenimo parą naujagimiui atliekant sauso kraujo mėginį. Tačiau neišnešiotiems naujagimiams dėl pagumburio-hipofizės-skydliaukės ašies nebrandumo visuotinės naujagimių patikros metu atliktas tyrimas gali būti klaidingai neigiamas. Todėl neišnešioti naujagimiai dėl įgimtos hipotirozės turi būti tiriami du kartus: VNP metu ir praėjus dviem savaitėms po gimimo. Taip pat svarbu diferencijuoti įgimtą hipotirozę nuo tranzitorinės neišnešiotų naujagimių hipotirozės bei nuo tranzitorinės įgimtos hipotirozės, nes nuo to priklauso tolimesnio gydymo taktika bei gydymo trukmė.

**Tikslas:** nustatyti įgimtos hipotirozės etiologiją, simptomatiką, epidemiologiją bei diagnostiką, ligos skirtumus tarp išnešiotų ir neišnešiotų naujagimių.

**Metodai:** atlikta sisteminė literatūros apžvalga naudojantis „PubMed“ medicinine duomenų baze. Atrinkti straipsniai, nagrinėjantys įgimtos hipotirozės etiologiją, simptomatiką, epidemiologiją bei diagnostiką, jų skirtumus tarp išnešiotų ir neišnešiotų naujagimių. Paieškai naudotos reikšminių žodžių kombinacijos anglų kalba: congenital hypothyroidism, premature neonate, transient neonatal hypothyroidism, transient hypothyroxinemia of prematurity.

**Išvados.** Neišnešiotiems naujagimiams būtina atlikti sauso kraujo mėginį dėl įgimtos hipotirozės visuotinės naujagimių patikros metu bei papildomai dviejų savaičių amžiuje, siekiant atmesti galimą klaidingai neigiamą rezultatą. Taip pat, vertinant neišnešiotą naujagimio T4 ir TTH koncentracijas, būtina atkreipti dėmesį į naujagimiui skiriamus vaistus, į gestacijos savaitę, motinos ligas ir nėštumo metu vartotus vaistus, siekiant diferencijuoti nuo tranzitorinės neišnešiotų naujagimių hipotirozės bei tranzitorinės įgimtos hipotirozės.

**Raktažodžiai:** įgimta hipotirozė, neišnešiotas naujagimis, tranzitorinė hipotirozė, skydliaukė.

### **Ivadas**

Skyd liaukė- viena didžiausių žmogaus organizmo endokrininių liaukų. Jos dydis svyruoja nuo 1.8-2 cm naujagimiams iki 4-6 cm suaugus [1]. Tai neporinis organas, esantis trachėjos priekinėje dalyje, sudarytas iš dviejų skilčių- kairiosios ir dešinėsios, sujungtų sąsmauka. Skyd liaukės folikulinės ląstelės išskiria hormonus T3 (trijodtironiną) ir T4 (tiroksiną), o C ląstelės- kalcitoniną [5]. T3 ir T4 hormonų sintezei būtini aminorūgštis tirozinas bei jodas. Skyd liaukės hormonai veikia kiekvieną žmogaus organizmo organų sistemą, įskaitant širdies ir kraujotakos, kvėpavimo sistemą, centrinę nervų sistemą, autonominę nervų sistemą, virškinimo organų sistemą, jungiamojo audinio ir skeleto bei raumenų sistemą. Prisijungdami prie ląstelės branduolyje esančių receptorių, hormonai aktyvuoja metabolizmą ir termogenezę, taip didindami deguonies ir energijos suvartojimą [18]. Skyd liaukės hormonai ypač svarbūs vaikams- vaikų amžiuje tiroksinas, sužadindamas chondrocitus, osteoblastus ir osteoklastus, veikia kartu su augimo hormonu ir taip skatina kaulų augimą. Taip pat šie hormonai padeda formuoti aksonams bei mielino sluoksniui, taip skatindami smegenų brendimą [2].

### **Skyd liaukės embriologija**

Skyd liaukė pradeda formotis 3 gestacijos savaitę, baigia tarp 11 ir 12 savaičių ir pradeda funkcionuoti apie 16 savaitę [3, 4]. Tiroglobulino- hormonų T3 ir T4 pirmtako- sintezė prasideda maždaug ties 10 gestacijos savaitę, vaisiaus kraujyje tiroglobulino aptinkama 27-28 savaitę. Tirotropinio hormono, kitaip dar vadinamo skyd liaukę stimuliuojančiu hormonu (TTH), vaisiaus kraujo serume aptinkama

jau 12 gestacijos savaitę, jo kiekis pradeda didėti nuo 18 savaitės, o ties nėštumo pabaiga TTH didėjimas yra lydimas ir paralelinio T4 didėjimo. Pagumburio-hipofizės-skyd liaukės ašis pradeda funkcionuoti trečio nėštumo trimestro pradžioje, ties 27-28 gestacijos savaitėmis [5].

### **Igimta hipotirozė: apibrėžimas ir etiologija**

Igimta hipotirozė (IH)- dažniausia išvengiamo protinio atsilikimo vaikų amžiuje priežastis. IH- skyd liaukės hormonų (T3 ir T4) trūkumas gimus. IH gali būti dėl skyd liaukės formavimosi sutrikimo (disgenezės) arba dėl sutikusios hormonų sintezės (dishormonogenezės). Didžiąją dalį- 85%-90%- visų IH atvejų lemia skyd liaukės disgenezė dėl TTF1, TTF2 bei PAX8 genų mutacijos. Skyd liaukės formavimosi sutrikimas gali pasireikšti pilna ageneze, hipoplazija arba ektopija (dažniausiai hipoplastiška skyd liaukė randama liežuvio šaknies projekcijoje). Mergaitėms skyd liaukės disgenezė nustatoma du kartus dažniau nei berniukams [5].

Skyd liaukės dishormonogenezė lemia likusius IH atvejus. Hormonų sintezė gali būti sutrikusi dėl jodo koncentravimo sutrikimo, tiroglobulino sintezės defekto ar tiroksino sintezės fermentų trūkumo [5,20]. Išskiriamas autosominiu recesyviniu būdu paveldimas Pendredo sindromas, kuriam būdingas abiejų ausų neurosensorinis kurtumas ir skyd liaukės hipofunkcija, dėl SLC26A4 geno mutacijos [6].

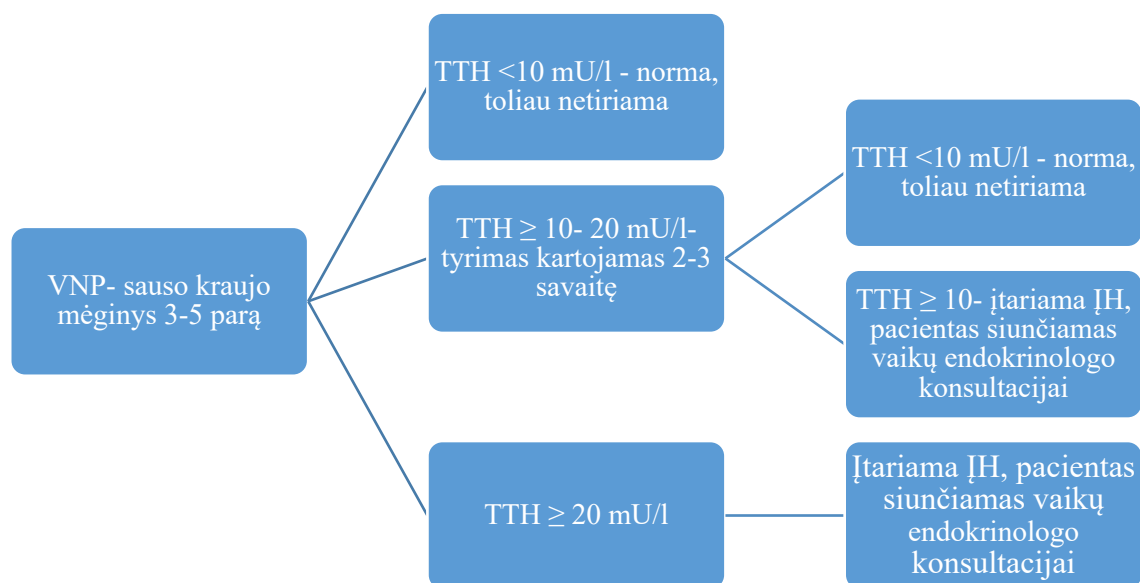
### **Igimtos hipotirozės simptomatika**

Naujagimiams IH pasireiškia nespecifiniais požymiais- naujagimio vangumu, raumenų hipotonija, dideliu liežuviumi, veido pabrinkimu,

bambos išvarža, galūnių vėsumu, užsitęsusia gelta (trunkančia ilgiau nei 14 dienų išnešiotam naujagimiui arba ilgiau nei 21 dieną neišnešiotam naujagimiui), vidurių užkietėjimu (naujagimis nepasituština mekonijumi per pirmąsias 48 valandas) [5, 7, 10]. Šie požymiai gali visiškai nepasireikšti dėl per placentą į vaisiaus organizmą patenkančių motinos skydliaukės hormonų, arba pasireikšti ir naujagimiams, nesergantiems ĮH, pavyzdžiui, Dauno sindromo atveju, todėl diagnozė nėra pagrindžiama simptomatika. Vyresniems vaikams negydoma ĮH pasireiškia kretinizmu- pacientams būdingas protinis atsilikimas, mažas ūgis, skydliaukės gūžys, vėluojantis lytinis brendimas [5, 17]. Negydoma ĮH gali sąlygoti priekinės hipofizės dalies hiperplaziją dėl neigiamo atsako iš skydliaukės trūkumo [18].

### **Įgimtos hipotirozės epidemiologija ir diagnostika**

ĮH kasmet diagnozuojama 1 iš 2000- 4000 gyvų gimusių naujagimių visame pasaulyje, šios ligos dažnis Lietuvoje- maždaug 1: 4600 [5, 16]. Kaip minėta, dėl simptomų nespecifiškumo, liga dažniausiai nepasireiškia aiškia klinika, ĮH diagnozuojama visuotinės naujagimių patikros (VNP) metu. Pirmą kartą naujagimių patikra dėl ĮH buvo atlikta 1972 m. Kanadoje, o nuo 1993 m. atliekama ir Lietuvoje [7, 16]. VNP metu 3-5 dieną po gimimo iš naujagimio kulno paimama keletas lašų kraujo, kuris vėliau tiriamas vertinant TTH kiekį. Tokio amžiaus naujagimio TTH norma- mažiau nei 20 mU/l. Jei nustatoma  $TTH \geq 10$ , tačiau  $<20$  mU/l, atliekamas naujas sauso kraujo mėginys 2-3 naujagimio gyvenimo savaitę, jei pakartojus tyrimą  $TTH \geq 10$ , įtariama ĮH. Jei 3-5 gyvenimo parą nustatoma TTH koncentracija  $\geq 20$ , įtariama ĮH, toliau tiriama T4 koncentracija ir TTH koncentracija veniniame kraujyje, pacientas siunčiamas vaikų endokrinologo konsultacijai (1 lentelė) [15, 16].



1 lentelė. IĮ diagnostikos algoritmas išnešiotiems naujagimiams

### IĮ ypatumai neišnešiotiems naujagimiams

Neišnešiotiems naujagimiams, t. y. naujagimiams, gimusiems nuo 22<sup>+0</sup> iki 36<sup>+6</sup> savaičių gestacijos, dėl pagumburio-hipofizės-skyd liaukės ašies nebrandumo TTH koncentracija IĮ atveju gali būti nepadidėjusi, ir tokiu būdu IĮ gali būti nepastebėta [8, 9]. Todėl iki 37 savaitės gimusiems naujagimiams rekomenduojama pakartotinai tyrimą dėl IĮ atlikti 2 savaičių amžiuje, siekiant išvengti nediagnozuotų IĮ atvejų [10].

### Tranzitorinė neišnešiotų naujagimių hipotirozė

Tranzitorinė neišnešiotų naujagimių hipotirozė - būklė, kuomet neišnešiotam naujagimiui nustatoma žema T4 koncentracija, tačiau normalus TTH kiekis [12]. Būklė susijusi su naujagimio gestacijos amžiumi (pasireiškia 35-85% labai neišnešiotų naujagimių t.y. gimusių iki 32 savaičių gestacijos), pagumburio-hipofizės-skyd liaukės ašies nebrandumo, taip pat su aplinkos faktoriais- neišnešiotiems naujagimiams skiriami vaistai

(dopaminas, didelės kortikosteroidų dozės ir kiti) veikia skyd liaukės hormonų produkciją, kas taip pat sąlygoja žemą T4 koncentraciją.

Tranzitorinė neišnešiotų naujagimių hipotirozė skiriasi nuo tranzitorinės įgimtos hipotirozės. Pastaroji- būklė, kuomet naujagimiui nustatoma žema T4 koncentracija ir padidėjusi TTH koncentracija (kaip ir IĮ atveju), tačiau hormoninis disbalansas praeina per keletą mėnesių [11]. Tranzitorinei įgimtai hipotirozei įtakos turi skyd liaukės hormonų sintezę modifikuojantys veiksniai. Dažniausiai tai- motinos nėštumo metu vartoti jodo turintys vaistai (pvz.: amiodaronas) arba naujagimiams naudojami antiseptikai, sudėtyje turintys jodo – tai sukelia Wolff-Chaikov efektą- jodo koncentracijai skyd liaukėje pasiekus kritinį lygį, vyksta praeinantis skyd liaukės hormonų gamybos ir sekrecijos sumažėjimas; endokrinologinės motinos ligos- Hašimomo tiroiditas - prieš skyd liaukės peroksidazę nukreipti autoantikūnai pereina placentos barjerą ir gali

sąlygoti naujagimio hipotirozę, trunkančią iki 3-6 mėnesių, kol kūdikio organizme cirkuliuoja motinos antikūnai; Greivso liga- gydymui naudojami vaistai- propiltiouracilas, metimazolis – praeina placentos barjerą ir mažina vaisiaus T3 ir T4 produkciją, kas sąlygoja naujagimio hipotirozę, praeinančią per 1-2 savaites [13, 14]. Dar viena priežastis, galinti sąlygoti tranzitorinę įgimtą hipotirozę- didelės hemangiomos kepenyse. Hemangiomos produkuoja didelį fermento 3 tipo jodtironino dejodinazės kiekį, kas sąlygoja T4 virsmą į rT3. Nustatomi padidėję TTH ir rT3 kiekiai bei žema T4 koncentracija. Eutirozei palaikyti būtinos didelės levotiroksino dozės. Hipotirozė išnyksta hemangiomai regresavus savaime arba po chirurginio pašalinimo [11].

### **IH gydymas**

Visi naujagimiai, kuriems diagnozuota IH, turi būti nedelsiant pradėti gydyti L-tiroksinu. Jei neišnešiotam naujagimiui IH nustatoma tik antrą kartą tiriant TTH koncentraciją, gydymas turi būti pradėtas nedelsiant. Skiriamas levotiroksinas peroraliai, 10– 15 µg/kg/d ryte, nevalgius. Įtarius tranzitorinę neišnešiotų naujagimių hipotirozę, eutirozei pasiekti dažniausiai užtenka mažesnių levotiroksino dozių (<3,25 µg/kg), todėl, siekiant diferencijuoti su IH, diagnozė turi būti įvertinama iš naujo metų amžiuje [9, 11, 16, 19].

### **Išvados**

Įgimta hipotirozė neišnešiotiems naujagimiams- būklė, reikalaujanti daug atidumo. Dėl endokrininės sistemos nebrandumo IH neišnešiotiems naujagimiams VNP metu gali būti nenustatoma, todėl jiems būtinas papildomas tyrimas dviejų savaičių amžiuje. Taip pat, vertinant

neišnešiotų naujagimio T4 ir TTH koncentracijas, būtina atkreipti dėmesį į naujagimiui skiriamus vaistus, į gestacijos savaitę, motinos ligas ir nėštumo metu vartotus vaistus, siekiant diferencijuoti nuo tranzitorinės neišnešiotų naujagimių hipotirozės bei tranzitorinės įgimtos hipotirozės. Nuo teisingos diagnozės priklauso tolimesnė gydymo taktika.

### **Literatūra**

1. Viduetsky A, Herrejon Ch. Sonographic Evaluation of Thyroid Size: A Review of Important Measurement Parameters. *Journal of Diagnostic Medical Sonography* 2019, Vol. 35(3) 206–210 DOI: 10.1177/8756479318824290 [journals.sagepub.com/home/jdm](https://journals.sagepub.com/home/jdm)
2. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. [Updated 2020 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>
3. Patel J, Landers K, Li H , Mortimer R, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. Volume/Issue: Volume 209: Issue 1. Page Range: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-10-0444>
4. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551611/>

5. Charles G.D. Brook, Rosalind S. Brown. Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. First published:3 December 2007. Print ISBN:9781405161091 Online ISBN:9780470696286 [DOI:10.1002/9780470696286 Pages 14-22, 236
6. PMC2903524. Wémeau JL, Kopp P. Pendred syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017 Mar;31(2):213-224. doi: 10.1016/j.beem.2017.04.011. Epub 2017 May 10. PMID: 28648509.
7. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010 Jun 10;5:17. doi: 10.1186/1750-1172-5-17. PMID: 20537182; PMCID:
8. Büyükgebiz A. (2013). Newborn screening for congenital hypothyroidism. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 5 Suppl 1(Suppl 1), 8–12. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.845>
9. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol*. 2018 Feb;59(1):3-14. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.04.006. Epub 2017 Jul 22. PMID: 28811156.
10. Loening-Baucke, V., Kimura, K, Failure to Pass Meconium: Diagnosing Neonatal Intestinal Obstruction. *Am Fam Physician*. 1999 Nov 1;60(7):2043-2050.
11. Chung H. R. (2019). Screening and management of thyroid dysfunction in preterm infants. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 24(1), 15–21. <https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.1.15>
12. Kanike, N., Davis, A., & Shekhawat, P. S. (2017). Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat. *Translational pediatrics*, 6(4), 349–358. <https://doi.org/10.21037/tp.2017.09.07>
13. Seth A. Transient hypothyroxinemia of prematurity does it have clinical relevance? *Indian Pediatr*. 2012 Sep;49(9):703-4. doi: 10.1007/s13312-012-0148-8. PMID: 23024076.
14. Sathiyamurthy, S., Banerjee, J., & Godambe, S. V. (2016). Antiseptic use in the neonatal intensive care unit - a dilemma in clinical practice: An evidence based review. *World journal of clinical pediatrics*, 5(2), 159–171. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i2.159>
15. Özön, A., Tekin, N., Şıklar, Z., Gülcan, H., Kara, C., Taştekin, A., Demir, K., Koç, E., Evliyaoğlu, O., & Kurtoğlu, S. (2018). Neonatal effects of thyroid diseases in pregnancy and approach to the infant with increased TSH: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Turk pediatri arsivi*, 53(Suppl 1), S209–S223. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2018.01819>
16. Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministerija. Įgimtos hipotirozės diagnostika ir gydymas. Vilnius, 2015
17. Hamdoun E, Karachunski P, Nathan B, Fischer M, Torkelson JL, Drilling A, Petryk A. Case Report: The Specter of Untreated Congenital Hypothyroidism in Immigrant

- Families. Pediatrics. 2016  
May;137(5):e20153418. doi:  
10.1542/peds.2015-3418. Epub 2016 Apr 14.  
PMID: 27244801; PMCID: PMC4845872.
18. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S.  
Physiology, Thyroid Hormone. [Updated  
2020 May 18]. In: StatPearls [Internet].  
Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;  
2021 Jan-. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/?report=classic>
19. Bauer AJ, Wassner AJ. Thyroid hormone  
therapy in congenital hypothyroidism and  
pediatric hypothyroidism. Endocrine. 2019  
Oct;66(1):51-62. doi: 10.1007/s12020-019-  
02024-6. Epub 2019 Jul 26. PMID:  
31350727.
20. American Academy of Pediatrics, Rose SR;  
Section on Endocrinology and Committee on  
Genetics, American Thyroid Association,  
Brown RS; Public Health Committee,  
Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society,  
Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI,  
Sundararajan S, Varma SK. Update of  
newborn screening and therapy for congenital  
hypothyroidism. Pediatrics. 2006  
Jun;117(6):2290-303. doi:  
10.1542/peds.2006-0915. PMID: 16740880.