



## Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte

Aleida Rivera-Hernández,<sup>1</sup> Hebert Huerta-Martínez,<sup>1</sup>  
 Yahir Centeno-Navarrete,<sup>1</sup> Jessie Nallely Zurita-Cruz<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología Pediátrica; <sup>2</sup>Unidad de Investigación en Nutrición. UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

### RESUMEN

En esta segunda parte se abordarán los aspectos del hipotiroidismo congénito (HC): su etiología, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. El HC se clasifica, por su base genética, en esporádico y hereditario. La causa más común del HC esporádico es la disgenesia tiroidea y en el caso del HC hereditario es la dishormonogénesis, debido a mutaciones en genes que codifican para proteínas involucradas en la síntesis de hormonas tiroideas (HT). El diagnóstico de HC en México tiene dos etapas, la primera a través del tamiz neonatal con determinación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), ya que 95% de los RN son asintomáticos; si es positivo (TSH > 10  $\mu$ U/mL), entonces en la segunda etapa deben determinarse TSH y HT para confirmar o descartar el diagnóstico. Otros estudios complementarios como la tiroglobulina, el gammagrama y el ultrasonido de tiroides son útiles para determinar la etiología, pero no necesarios para iniciar tratamiento con levotiroxina, el cual debe iniciarse dentro de las primeras dos semanas de vida para evitar secuelas neurológicas. En general, el tratamiento con levotiroxina es de por vida, pero a los tres años de edad es conveniente reevaluar el diagnóstico de HC, puesto que hasta 35% de los casos son transitorios. El seguimiento es multidisciplinario y debe incluir pediatras, endocrinólogos y expertos en medicina de rehabilitación.

**Palabras clave:** Hipotiroidismo congénito, diagnóstico, tratamiento, revisión.

### ABSTRACT

In this second part will be addressed aspects of congenital hypothyroidism (CH) on the etiology, clinical feature, diagnosis, treatment and follow-up. CH is classified, by its genetic base, in sporadic and hereditary. The most common cause of sporadic HC is thyroid dysgenesis and in the case of hereditary HC, dishormonogenesis due to mutations in genes that code for proteins involved in the synthesis of thyroid hormones (TH). The uncommon causes of hereditary CH are the resistance syndromes, with alterations in cell membrane transporters, receptors and metabolism of TH. In Mexico the diagnosis of CH has two stages, the first through the neonatal screening with TSH (95% of the newborns are asymptomatic), and if this is positive (> 10  $\mu$ U/mL), in the second stage the thyroid profile is performed to confirm or rule out the diagnosis. However, other studies such as serum thyroglobulin, thyroid scintigraphy and ultrasound imaging allow us to clarify the etiology; nevertheless, these studies are not essential to start treatment, which must be started within the first two weeks of life, to avoid neurological sequelae. In general, treatment with levothyroxine is for life; but at three years of age, it is convenient to reassess the HC diagnosis, since up to 35% of cases are transient. The follow-up is multidisciplinary and should include pediatricians, endocrinologists and experts in Rehabilitation Medicine.

**Key words:** Congenital hypothyroidism, diagnosis, treatment, review.

www.medigraphic.org.mx INTRODUCCIÓN

\* Correspondencia: JNZC, zuritajn@hotmail.com

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no tienen.

**Citar como:** Rivera-Hernández A, Huerta-Martínez H, Centeno-Navarrete Y, Zurita-Cruz JN. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte. Rev Mex Pediatr 2018; 85(1):34-40.

[Update on congenital hypothyroidism: etiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. Part two]

El hipotiroidismo congénito (HC) es una patología que resulta del déficit de hormonas tiroideas (HT) causado por alteraciones en el desarrollo de la glándula. Este artículo se enfocará en describir su etiología, datos clínicos, diagnóstico y tratamiento. La importancia de diagnosticar el HC radica en que es una causa preve-

nible de retraso mental si se inicia tratamiento antes de la segunda semana de vida extrauterina.<sup>1,2</sup>

A continuación se describe la etiología del HC, incluyendo las más recientes que se basan en la identificación de mutaciones:

### Hipotiroidismo congénito primario permanente (HCP)

**1. Esporádico:** es debido a anomalías en el desarrollo o migración de la glándula tiroides (disgenesia tiroidea) entre 85 y 80% de los casos. La mayoría de los casos de HCP permanente son esporádicos, aproximadamente 98%. La causa más frecuente es la disgenesia y su forma más común de presentación es la ectopia (65%), con localización en la base de la lengua, seguida de atireosis (ausencia de la glándula tiroides) que se manifiesta en aproximadamente 30% de los casos. Se han identificado mutaciones no germinales en el gen que codifica PAX8.

### 2. Hereditarios:

a) Las disgenesias familiares representan aproximadamente 2%.<sup>3</sup> Sin embargo, en el futuro este porcentaje puede incrementarse con base en identificar un mayor número de mutaciones que afecten la embriogénesis, migración, diferenciación y crecimiento, las cuales causan alteraciones en la organogénesis de la glándula tiroides, aislada o asociada a defectos anatómicos extratiroideos a nivel renal o del tracto urinario como las mutaciones germinales en homeosecuencia emparejada-8 (PAX-8, paired homeobox-8).<sup>4,5</sup> Otras mutaciones descritas se encuentran en el gen del factor de transcripción NKX2.1, también conocido como TTF-1 (factor de transcripción tiroideo tipo 1), que causa alteraciones en el desarrollo tiroideo, pulmonar y del cerebro anterior, el cual se manifiesta clínicamente por microcefalia, hipotonía, apraxia y retraso mental. El tipo de herencia parece ser autosómico dominante.<sup>6,7</sup> Las mutaciones en el gen FOXE1, antes llamado TTF-2, causan el síndrome de Bamforth que, aunado a atireosis, muestra paladar hendido, atresia de coanas, epiglotis bifida y pelo con terminación en punta.<sup>3</sup> Se han descrito mutaciones germinales en el gen que codifica para el receptor de la TSH que alteran la organogénesis de la glándula tiroides, con presentación clínica desde una tiroides de tamaño casi normal hasta agenesia en relación con la pérdida de la función de este

receptor.<sup>8</sup> Una patología rara es la osteodistrofia hereditaria de Albright, también conocida como pseudohipoparatiroidismo, causada por mutaciones en la subunidad alfa estimuladora de la proteína G. Estos pacientes tienen HC por resistencia de TSH, retraso mental, facies toscas, talla baja y resistencia a otras hormonas como parathormona, hormona foliculo estimulante y/o luteinizante.<sup>9</sup>

b) La dishormonogénesis por defectos genéticos en la síntesis de hormonas tiroideas se presenta entre 15 y 20% de los casos de HC, la mayoría heredados en forma autosómica recesiva. Los defectos más comunes se localizan en el gen de la tiroglobulina (Tg), tiroperoxidasa (TPO), transportador de Na-I (NIS, por sus siglas en inglés sodio-yodo symporter). Las mutaciones en el gen de la pendrina causan el síndrome de Pendred, que se caracteriza por sordera neurosensorial bilateral, disfunción vestibular e hipotiroidismo primario acompañado de bocio difuso o multinodular. Esta patología constituye alrededor del 10% de sordera hereditaria.<sup>10</sup>

c) Otras formas hereditarias son por insensibilidad parcial a HT. Son dos grupos, las localizadas a **nivel de la membrana celular**, como en el síndrome de Allan-Herndon-Dudley (retraso mental ligado al X) caracterizado por deficiencia intraneuronal de T3 (hormona activa) por mutaciones en el MCT8, que condiciona desde alteraciones en la mielinización del sistema nervioso central (SNC) hasta un cuerpo calloso adelgazado. Todos los pacientes tienen retraso mental profundo.<sup>11</sup> Mientras que en el segundo grupo, el problema es a **nivel de receptores**, siendo las más comunes en el receptor  $\beta$  y cuyas manifestaciones clínicas son bocio, taquicardia sinusal, alteraciones en el aprendizaje, retraso en el neurodesarrollo, entre otras.<sup>12</sup> En el receptor tipo  $1\alpha$  de HT se describen mutaciones menos frecuentes, cuyo cuadro clínico se caracteriza por talla baja, macrocefalia, retraso psicomotor, incoordinación motora, constipación, retraso en la edad ósea, disgenesia y fragmentación de la epífisis femoral.<sup>13</sup> Finalmente, se han reportado alteraciones a **nivel del metabolismo de las HT** causadas por mutaciones en el gen de una proteína de unión a la secuencia de inserción de una selenoproteína, que es necesaria para la adecuada actividad de las desyodinasas tipo 1 y

2, las cuales metabolizan la T4 a T3, esta última hormona es la que ejerce la acción biológica de la HT. El perfil tiroideo en estos niños se caracteriza por TSH, T4 total y T3 reversa alta y T3 baja, y el cuadro clínico incluye miopatía, deterioro intelectual e incoordinación motora.<sup>14,15</sup>

#### Hipotiroidismo congénito central permanente (HCC)

El hipotiroidismo central aislado, que afecta a 1:16,000 o 100,000 RN, se caracteriza por deficiencia de la hormona liberadora de la tiroides o tirotrópina (TSH) o como parte de la llamada deficiencia hormonal hipofisaria combinada, que se acompaña de otras deficiencias hormonales hipofisarias como prolactina, adrenocorticotropa, de crecimiento, entre otras y, que además puede acompañarse de otros defectos anatómicos de la línea media. La sospecha diagnóstica surge cuando se detectan alteraciones de la línea media como hipertelorismo, micropene (longitud del pene inferior a 2.5 cm) o hipoplasia de labios menores. En estos casos, el tamiz con TSH no es útil como escrutinio, por lo que estos RN requieren la determinación sérica de T4 total y libre.<sup>16,17</sup>

Otras alteraciones que deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial del HC se describen a continuación, pero estas condiciones no contraindican el inicio de tratamiento con levotiroxina ante la duda en el diagnóstico definitivo, pues el objetivo es proteger el neurodesarrollo asociado a la falta de HT.

#### *Hipotiroidinemia transitoria*

El riesgo relativo de disfunción tiroidea transitoria es 12 veces más alto en prematuros, cuando se presenta hipertirotrópinemia y la hipotiroidinemia transitorias. Esta última es debida al estrés en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides inmaduro del prematuro por la transición a la vida extrauterina, en particular con edad gestacional menor de 28 semanas de gestación.<sup>18</sup>

#### *Hipertirotrópinemia transitoria*

En EUA, la elevación de TSH aislada se presenta en aproximadamente 1:50,000 RN, mientras que en estudios europeos la incidencia va desde 1:17,000 hasta 1:8,260.<sup>19</sup> Es más común en RN pretérmino, en hijos de madres que recibieron tiamazol durante el embarazo por hipertiroidismo o en hijos de mujeres con hipotiroidismo por paso transplacentario de anticuerpos bloqueadores e inactivadores del receptor

de TSH (éste puede prolongarse desde 2-4 semanas hasta 3-6 meses)<sup>20</sup> o en RN con deficiencia endémica de yodo (rara en México porque la sal está yodada). En general, la recomendación para estos RN es iniciar tratamiento con levotiroxina, excepto en los casos por deficiencia de yodo, en los cuales debe añadirse este elemento a la dieta del RN y de la madre que lacta para mejorar la producción endógena de HT y evitar el daño neurológico debido al déficit del mismo. El diagnóstico en estos niños debe revalorarse en promedio a los tres años de edad.<sup>21,22</sup>

#### *Hipotiroidismo primario transitorio (HPT)*

Los RN hijos de madres con hipotiroidismo primario autoinmune pueden evidenciar HPT a causa del paso transplacentario de anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH. Se estima que representan 1-2% de los casos de HC.<sup>23</sup> Asimismo, los hijos de madres hipertiroideas que recibieron tiamazol durante la gestación pueden evidenciar también HPT. Otra causa de HPT en RN, en particular prematuros, son las cargas de yodo (proceso de asepsia-antisepsia con isodine) que bloquean en forma temporal la glándula tiroides.<sup>24</sup> Estas causas de HPT pueden requerir tratamiento temporal con levotiroxina hasta los tres años de vida, después puede suspenderse el tratamiento y revalorar el diagnóstico.<sup>25,26</sup>

### CUADRO CLÍNICO

Noventa y cinco por ciento de los RN con HC son asintomáticos o pueden presentar síntomas muy sutiles como fontanela posterior abierta (> 0.5 cm), por lo que es esencial realizar el tamiz neonatal con TSH con el fin de identificarlos y tratarlo en forma oportuna. Los antecedentes heredofamiliares orientarían a una causa familiar de HC como una dishormonogénesis (15% de los casos). Si el diagnóstico se retrasa, el RN desarrollará en forma progresiva hipotonía, succión débil, hipotermia, ictericia persistente (más de dos semanas), piel seca, hernia umbilical, llanto ronco. El retraso en el neurodesarrollo en general, es irreversible, como consecuencia a la demora en el inicio de la levotiroxina mayor de 15 días.<sup>27</sup>

En caso de no hacer el diagnóstico oportuno, el paciente agrava la piel seca, llanto ronco y puede observarse la facie mixedematosa que consiste en rasgos toscos, ensanchamiento del tabique nasal, párpados y labios tumefactos con macroglosia, lo anterior, por el acúmulo de ácido hialurónico que produce el mixe-

dema típico. Y por supuesto, el retraso en el neurodesarrollo progresivamente se deteriora.<sup>28</sup>

Por último, es importante señalar que si a la exploración física se detectan alteraciones de la línea media como microftalmia, micropene acompañado o no de criptorquidia y/o hipoglucemia, podría tratarse de un RN con hipotiroidismo central, que en 75% de los casos se asociará a deficiencia múltiple hormonal hipofisaria. En estos RN es necesario determinar la T4 libre y/o T4 total para establecer el diagnóstico de HCC.<sup>16</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HC comprende dos etapas, en la primera se hace una prueba de tamizaje que identificará al RN sospechoso y la segunda es la determinación sérica confirmatoria de TSH y T4 total o libre. En caso de no obtener el resultado en 24 horas, iniciar tratamiento con levotiroxina para disminuir el riesgo de alteraciones del neurodesarrollo.<sup>29</sup> Cuando el resultado del perfil tiroideo es normal, debe suspenderse la levotiroxina, en caso contrario continuar tratamiento (*Figura 1*).

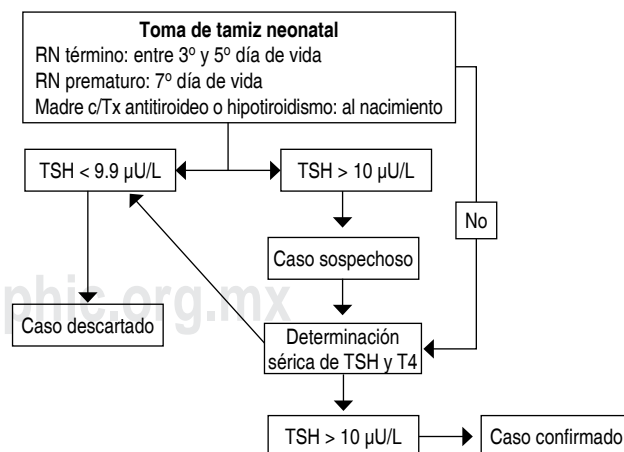
1. **El Tamizaje neonatal** que se realiza en sangre de talón utilizando papel filtro, lo ideal sería entre el día 2-5 de vida extrauterina. La medición de TSH se obtiene a través de un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o por fluoroinmunoensayo (DELFA), en ambos se considera positivo si es mayor o igual a 10  $\mu\text{U/mL}$ . Si se utiliza un ensayo por enzimoimmunoanálisis (EIA), este punto de corte se eleva a 20  $\mu\text{U/mL}$ , el cual identificará el caso sospechoso. En el caso de falta de tamizaje dentro de las primeras dos semanas de vida debe realizarse el perfil tiroideo completo. Particularmente en México el tamizaje neonatal se hace con ELISA y el punto de corte debe ser mayor o igual a 10  $\mu\text{U/mL}$  para considerarlo positivo.
2. En el caso de los prematuros, el tamiz debe repetirse a las dos semanas de vida extrauterina o a las 36 semanas de edad gestacional corregida en caso de los prematuros extremos (ya que pueden presentar un retraso en la elevación de la TSH por inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides o por el uso de fármacos como la dopamina) y en RN de muy bajo peso al nacer.<sup>30,31</sup> El punto de corte para el diagnóstico de HC es igual que el de los RN de término. Debe considerarse también que para esta prueba existe otro falso negativo como en el caso de RN con hipotiroidismo central. En

algunos países como Japón, este problema se ha solucionado determinando al mismo tiempo la TSH y la T4 libre en la gota de sangre seca en papel.<sup>32,33</sup>

3. La prueba definitiva de HC consiste en la determinación sérica de TSH y tiroxina total (T4t) o tiroxina libre en el caso sospechoso por tamiz. El diagnóstico confirma si la TSH está alta y la T4t o T4 libre baja en relación con los parámetros de normalidad reportados por el laboratorio.

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Estudios adicionales como la radiografía lateral de rodilla para evaluar la ausencia del núcleo distal del fémur y el proximal de la tibia no son diagnósticos de HC, pues sólo podrían sugerir agenesia tiroidea y una deficiencia *in utero* de HT.<sup>34</sup> Otro estudio es el gammagrama, considerado el estudio de imagen ideal, en particular si se realiza con yodo radiactivo <sup>123</sup>I (elección) o Tecnecio <sup>99</sup>Tc. El gammagrama es útil para evaluar las características del tejido tiroideo como localización, tamaño, forma, distribución y porcentaje de captación.<sup>35</sup> El ultrasonido (US) de tiroides tiene la desventaja de ser operador dependiente, pero con un radiólogo experimentado y un equipo de alta definición, aunado a un valor de tiroglobulina por debajo del rango de ensayo, puede ser útil en el diagnóstico de un niño con atiroseis.<sup>3</sup> El US contribuye a evaluar la anatomía del tejido tiroideo en niños de tres años de edad o más.<sup>36</sup> Es importante recordar que el gammagrama y US de tiroides no son necesarios para iniciar tratamiento.<sup>36,37</sup>



**Figura 1.** Diagrama de flujo en el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

El diagnóstico etiológico del HC podría ser de utilidad para el consejo genético a los padres para determinar la posibilidad de recurrencia en un hijo, o bien, para el mismo paciente, sobre la probabilidad de afectar su descendencia.<sup>28</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en levotiroxina vía oral, que de preferencia debe iniciarse dentro de las primeras 2-4 semanas de vida extrauterina (VEU) para evitar secuelas neurológicas.<sup>38</sup> El objetivo del tratamiento es asegurar que estos pacientes tengan un crecimiento y desarrollo neurosensorial normal, lo que se logra al normalizar en forma rápida la T4 libre o T4 total y TSH. En los casos de sospecha que el HC sea transitorio, (que puede ocurrir entre 20 y 35% de los casos), debe suspenderse la levotiroxina alrededor de los tres años de vida para descartar esta posibilidad.<sup>32</sup> Después confirmar el diagnóstico de HC, el tratamiento debe seguirse de por vida sin suspenderlo en ningún momento, reajustando la dosis de acuerdo con los requerimientos de cada paciente.

### Objetivos del tratamiento

1. Mantener la T4 libre o total T4 por arriba de la mitad superior normal durante el primer año de vida.
2. Los valores objetivo durante el primer año son 10-16 mg/dL (de 130 a 206 nmol/L) y para T4 libre son de 1.4 a 2.3 ng/dL (de 18 a 30 pmol/L).
3. La TSH deberá mantenerse en niveles menores de 5  $\mu$ U/L.

La formulación utilizada es la levotiroxina (L-tiroxina), ésta debe diluirse en agua y administrarse en ayuno al menos 30 minutos antes de cualquier alimento para mejorar su tasa de absorción. También es necesario considerar que hay fármacos que al administrarse en forma conjunta con la levotiroxina reducen su tasa de absorción, tales como los inhibidores de la bomba de protones, carbonato de calcio, antiácidos, sevelamer, colestiramina, hidróxido de aluminio y sulfato de hierro.<sup>39</sup> Para lograr los objetivos terapéuticos, la dosis inicial recomendada por la Academia Americana de Pediatría y por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica es de 15-10  $\mu$ g/kg/día (aproximadamente 50  $\mu$ g/día) durante el primer mes de VEU.<sup>40</sup> Ésta debe ajustarse de acuerdo con el resultado del perfil tiroideo; sin embargo, la dosis promedio con base en la edad del niño se describe en el

*cuadro 1.* Habitualmente en etapa adulta los pacientes requieren entre 100 y 150  $\mu$ g, lo cual equivale a una tableta o una tableta y media al día.

Se ha demostrado que los RN y lactantes que tienen concentraciones séricas de T4 menores de 10  $\mu$ g/dL en el primer año de vida, aunadas a TSH mayor de 15  $\mu$ U/L, se relacionan con un coeficiente intelectual menor a los siete y ocho años de edad. También los niños sobredosificados pueden desarrollar hiperactividad, déficit de atención y tendencia a la agresión.

## SEGUIMIENTO

La evaluación clínica y hormonal (T4 o T4 libre y TSH) debe realizarse en forma estrecha durante los primeros tres años de vida (*Cuadro 2*).

La T4 sérica deberá normalizarse entre una o dos semanas después del inicio del tratamiento y la TSH hasta el mes. En 10% de los pacientes puede persistir una TSH elevada (10-20  $\mu$ U/L) a pesar de una T4 normal, probablemente por la falta de madurez intrauterina del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

Los pacientes con HC en general pueden ser atendidos por el pediatra, pero es recomendable que los menores de tres años de edad sean evaluados por un endocrinólogo pediatra, debido a que es el periodo de mayor vulnerabilidad en el desarrollo neurológico. Sin embargo, **siempre** es necesario referir a un endocrinólogo pediatra cuando, a pesar de ajustar dosis de levotiroxina, no se logre el objetivo de mantener la TSH < 5  $\mu$ U/mL y una T4 en rangos normales de acuerdo con los parámetros de laboratorio.<sup>41</sup>

## PRONÓSTICO

El pronóstico es bueno para la vida; sin embargo, para el desarrollo neurológico dependerá de la edad de inicio del tratamiento. Cuando se inicia antes de dos semanas de VEU los pacientes no tendrán secuelas. Existe una relación inversa entre el coeficiente intelectual (CI) y la edad de inicio del tratamiento. El estudio de Pittsburgh Children's Hospital demostró que el inicio del tratamiento con levotiroxina entre el nacimiento y tres meses de edad se asociaba a un CI promedio de 89 (intervalo 64-107), si se iniciaba en los tres y seis meses el promedio del CI bajaba a 71 (intervalo 35-96) y después de los seis meses caía a 54 (intervalo 25-80).<sup>34</sup> De ahí la recomendación de iniciar tratamiento ante un tamiz positivo si no se dispone del resultado del perfil tiroideo en 24 horas.

Todo paciente con HC debe ser referido a rehabilitación, ya que se ha demostrado que desde etapas tempranas estos pacientes pueden presentar secuelas leves.<sup>41</sup>

## CONCLUSIONES

El HC es una causa prevenible de retraso mental. Su diagnóstico comprende dos etapas, en la primera se hace una prueba de tamizaje que identificará al RN sospechoso y la segunda es la determinación sérica confirmatoria de TSH y T4 total o libre. Al corroborar el diagnóstico o tener una alta sospecha debe iniciarse el tratamiento con levotiroxina antes de la segunda semana de VEU. La evaluación clínica y hormonal debe realizarse en forma estrecha durante los primeros tres años de vida. El pronóstico es bueno para la vida; sin embargo, para el desarrollo neurológico dependerá de la edad de inicio del tratamiento.

**Cuadro 1. Dosis de levotiroxina en las diferentes edades pediátricas.**

Edad	*µg/kg de peso	Promedio de dosis diaria (µg)
Un mes	10-15	50
Menor de seis meses	8-10	25-50
De uno a cinco años	5-6	75-100
De seis a doce años	4-5	100-150
Mayores de doce años	2-3	150-200

\* µg = microgramos.

**Cuadro 2. Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para la evaluación clínica de pacientes con hipotiroidismo congénito.**

Intervalo de tiempo para revaloración	Condición del paciente
Entre dos y cuatro semanas	Después del inicio del tratamiento con levotiroxina
Cada dos meses	Durante los primeros seis meses de vida
Cada tres a cuatro meses	Entre seis meses y tres años de edad
Cada seis a doce meses	Mayores de tres años de edad hasta completar el crecimiento
Cuatro semanas	Después de cualquier cambio en la dosis

## REFERENCIAS

- Seo MK, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Intellectual development in preschool children with early treated congenital hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 22(2): 102-107.
- Trumpff C, De Shepper JD, Vanderfaeillie J, Vercruyse, Van Oyen H, Moreno-Reyes R et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentration and psychomotor development at preschool age. *Arch Dis Child.* 2016; 101(12): 1100-1106.
- Castanet M, Polak M. Spectrum of human Foxe1/TTF2 mutations. *Horm Res Paediatr.* 2010; 73(6): 423-429.
- Yousefichaijan P, Dorreh F, Rafeie M, Sharafkhan M, Safi F, Amiri M et al. Congenital anomalies of kidney and upper urinary tract in children with congenital hypothyroidism; a case-control study. *J Renal Inj Prev.* 2015; 4(4): 120-126.
- Yousefi CP, Dorreh F, Sharafkhan M, Amiri M, Ebrahimemonefared M, Rafeie M et al. Congenital urogenital abnormalities in children with congenital hypothyroidism. *Med J Islam Repub Iran.* 2017; 31: 7.
- Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet.* 2005; 42(5): 379-389.
- Vono-Toniolo J, Kopp P. Thyroglobulin gene mutations and other genetic defects associated with congenital hypothyroidism. *Arg Bras Endocrinol Metabol.* 2004; 48(1): 70-82.
- Narumi S, Hasegawa T. TSH resistance revisited. *Endocr J.* 2015; 62(5): 393-398.
- Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19(6): 443-451.
- Chow YP, Abdul Murad NA, Mohd Rani Z, Khoo JS, Chong PS, Wu LL et al. Exome sequencing identifies SLC26A4, GJB2, SCARB2 and DUOX2 mutations in 2 siblings with Pendred syndrome in a Malaysian family. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1): 40.
- Armour CM, Kersseboom S, Yoon G, Visser TJ. Further insights into the Allan-Herndon-Dudley syndrome: clinical and functional characterization of a novel MCT8 mutation. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0139343.
- Mamasiri S, Yesil S, Dumitrescu AM, Liao XH, Demir T, Weiss RE, Refetoff S. Mosaicism of a thyroid hormone receptor beta gene mutation in resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3471-3477.
- Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, Schoenmakers E, Rajanayagam O, Keogh JM et al. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med.* 2012; 366(3): 243-249.
- Onigata K, Szinnai G. Resistance to thyroid hormone. *Endocr Dev.* 2014; 26: 118-129.
- Dumitrescu AM, Di Cosmo C, Liao XH, Weiss RE, Refetoff S. The syndrome of inherited partial SBP2 deficiency in humans. *Antioxid Redox Signal.* 2010; 12(7): 905-920.
- Tajima T, Nakamura A, Morikawa S, Ishizu K. Neonatal screening and a new cause of congenital central hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 19(3): 117-121.
- De Graaff LC, Argente J, Veenma DC, Drent ML, Uitterlinden AG, Hokken-Koelega HA. PROP 1, HESX1, POU1F1, LHX3 and LHX4 mutation and deletion screening and GH1 P89L and IVS3 +1/+2 mutation screening in a Dutch nationwide cohort of patients with combined pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2010; 73(5): 363-371.
- Cameo T, Gumer LB, Williams KM, Gomez J, McMahon DJ, Oberfield SE. A retrospective review of newborn screening for congenital hypothyroidism and newborn thyroid disease at a major medical center. *Clin Pediatr (Phila).* 2013; 52(11): 1054-1058.

19. Unüvar T, Demir K, Abacı A, Büyükgebiz A, Böber E. The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; 5(3): 170-173.
20. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L et al. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(4): 1395-1402.
21. Moleti M, Sturniolo G, Trimarchi F, Vermiglio F. The changing phenotype of iodine deficiency disorders: a review of thirty-five years of research in north-eastern Sicily. *Ann Ist Super Sanita*. 2016; 52(4): 550-557.
22. Ford GA, Denniston S, Sesser D, Skeels MR, LaFranchi SH. Transient versus permanent congenital hypothyroidism after the 3 years in infants detected on the first versus second newborn screening test in Oregon, USA. *Horm Res Paediatr*. 2016; 86(3): 169-177.
23. Kim MR, Park HW, Chung S. A baby with congenital hypothyroidism born to a hypothyroid mother who expressed undiagnosed thyroid stimulation blocking antibody. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 21(3): 161-163.
24. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Baverman LE et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr*. 2012; 16(4): 760-762.
25. Korzeniewski SJ, Grigorescu V, Kleyn M, Young W, Birbeck G, Todem D et al. Transient hypothyroidism at 3-year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening. *J Pediatr*. 2013; 162(1): 177-182.
26. Park IS, Yoon JS, So CH, Lee HS HJ. Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017; 22(2): 115-158.
27. Foley TP Jr. Hypothyroidism. *Pediatr Rev*. 2004; 25(3): 94-100.
28. Wassner AJ. Pediatric hypothyroidism: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs*. 2017; 19(4): 291-301.
29. Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment intern. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017; 2017: 11.
30. Soneda A, Adachi M, Murpya K, Asakura Y, Yamagami Y, Hirahara F. Overall usefulness of newborn screening for congenital hypothyroidism by using free thyroxine measurement. *Endocr J*. 2014; 61(10): 1025-1030.
31. Hallett A, Evans C, Moat S, Barton J, Warner J, Gregory JW. Hypothyroidism in preterm infants following normal screening. *Ann Clin Biochem*. 2011; 48(Pt 6): 572-574.
32. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(5): 829-838.
33. Fujiwara F, Fujikura K, Okuhara K, Tsubaki J, Fukushi M, Fujita K et al. Central congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Sapporo, Japan (2000-2004): it's prevalence and clinical characteristics. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2008; 17(3): 65-69.
34. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 17.
35. Keller-Petrot I, Leger J, Sergent-Alaoui A, de Labriolle-Vaylet C. Congenital hypothyroidism: role of nuclear medicine. *Semin Nucl Med*. 2017; 47(2): 135-142.
36. Borges MF, Sedassari NA, Sedassari AA, Marquez FL, Ferreira BP, Lara BH et al. Timing of thyroid ultrasonography in the etiological investigation of congenital hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2017; 61(5): 432-437.
37. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of new thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2004; 114(6): e683-e688.
38. Kang MJ, Chung HR, Oh YJ, Shim YS, Yang S, Hwang IT. Three-year follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism. *Pediatr Neonatol*. 2017; 58(5): 442-448.
39. Dew R, Okosieme O, Dayan C, Eligar V, Khan I, Razvi S et al. Clinical, behavioural and pharmacogenomic factors influencing the response to levothyroxine therapy in patients with primary hypothyroidism-protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2017; 6: 60.
40. Rahmani K, Yarahmadi S, Etemad K, Koosha A, Mehrabi Y, Aghang N SH. Congenital hypothyroidism: optimal initial dosage and time of initiation of treatment: a systematic review. *Int J Endocrinol Metab*. 2016; 14(3): e36080.
41. 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; 117(6): 2290-2303.