

Seguimiento del niño con hipotiroidismo congénito

Child with congenital hypothyroidism follow-up

Amparo Rodríguez Sánchez ¹, Belén Ruidobro Fernández ², Elena Dulín Íñiguez ³,
María Dolores Rodríguez Arnao ⁴

¹Unidad de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

²Servicio de Pediatría. Hospital V. Alvarez-Buylla. Mieres, Asturias

³Responsable del Laboratorio de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

⁴Unidad de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Resumen

El hipotiroidismo congénito y neonatal comprende un grupo heterogéneo de alteraciones tiroideas que producen hipofunción tiroidea, detectable ya en la primera etapa de la vida del recién nacido.

Las hormonas tiroideas son imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales, por lo que el hipotiroidismo de comienzo en los primeros meses de vida originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central.

La detección precoz del hipotiroidismo congénito es uno de los mayores avances en prevención y salud infantil del siglo XX. Ha evitado la causa más frecuente de retraso mental en nuestra sociedad. Es altamente rentable a nivel económico y social.

Los Programas de Detección Precoz han demostrado ser prioritarios en Sanidad y en el siglo XXI deben dotarse de mejor infraestructura y ser difundidos sus logros y necesidades.

Palabras clave: *Hipotiroidismo congénito, Detección precoz.*

Abstract

Congenital and neonatal hypothyroidism comprises a heterogeneous group of disorders that causes thyroid function deficiency, detectable as early as at the first stage of newborn life.

Thyroid hormones are critical for achieving development and normal brain maturation, so the onset of hypothyroidism in the first months of life provokes irreversible damage to the central nervous system.

Early detection of congenital hypothyroidism is one of the greatest advances in child health and prevention of the twentieth century. It has avoided one of the most common causes of mental retardation in our society. It is highly profitable, financially and socially.

Early Detection Programs and neonatal screening have proven to be a priority in health and in the XXI century it must be equipped with better infrastructures and their achievements and needs, disseminated.

Key Words: *Congenital hypothyroidism, neonatal screening.*

Hipotiroidismo primario congénito y neonatal (HC)

El hipotiroidismo se caracteriza por la situación clínica y analítica resultante de la disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, en la mayoría de los casos coincide con un descenso de los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas.

El hipotiroidismo primario comprende un grupo de alteraciones que producen hipofunción de la glándula

Correspondencia:

Amparo Rodríguez Sánchez
Unidad de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Avenida de América 64, 8B, 28028, Madrid
Tel: 696 04 26 84
E-mail: amparorodriguezsanchez@yahoo.es

la tiroides. Son detectables analíticamente en la primera etapa de la vida del recién nacido, con síntomas clínicos inespecíficos. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales, por lo que el hipotiroidismo de comienzo en los primeros meses de vida originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central si no se trata con diagnóstico precoz^(1,2).

Es la causa más frecuente y evitable de retraso mental.

Hipotiroidismo y desarrollo cerebral

Las hormonas tiroideas son necesarias para la morfogénesis celular. En el ser humano el proceso de maduración cerebral se realiza en su mayor parte durante la gestación⁽³⁾, dependiendo de la función tiroidea materna, pero no es completo al nacimiento en el humano. El número de neuronas continúa aumentando, hasta los seis meses de vida. La glía, la neuroglía, las conexiones interneuronales y la mielinización comenzadas intraútero se realizan hasta los tres años de edad cronológica. Los efectos de

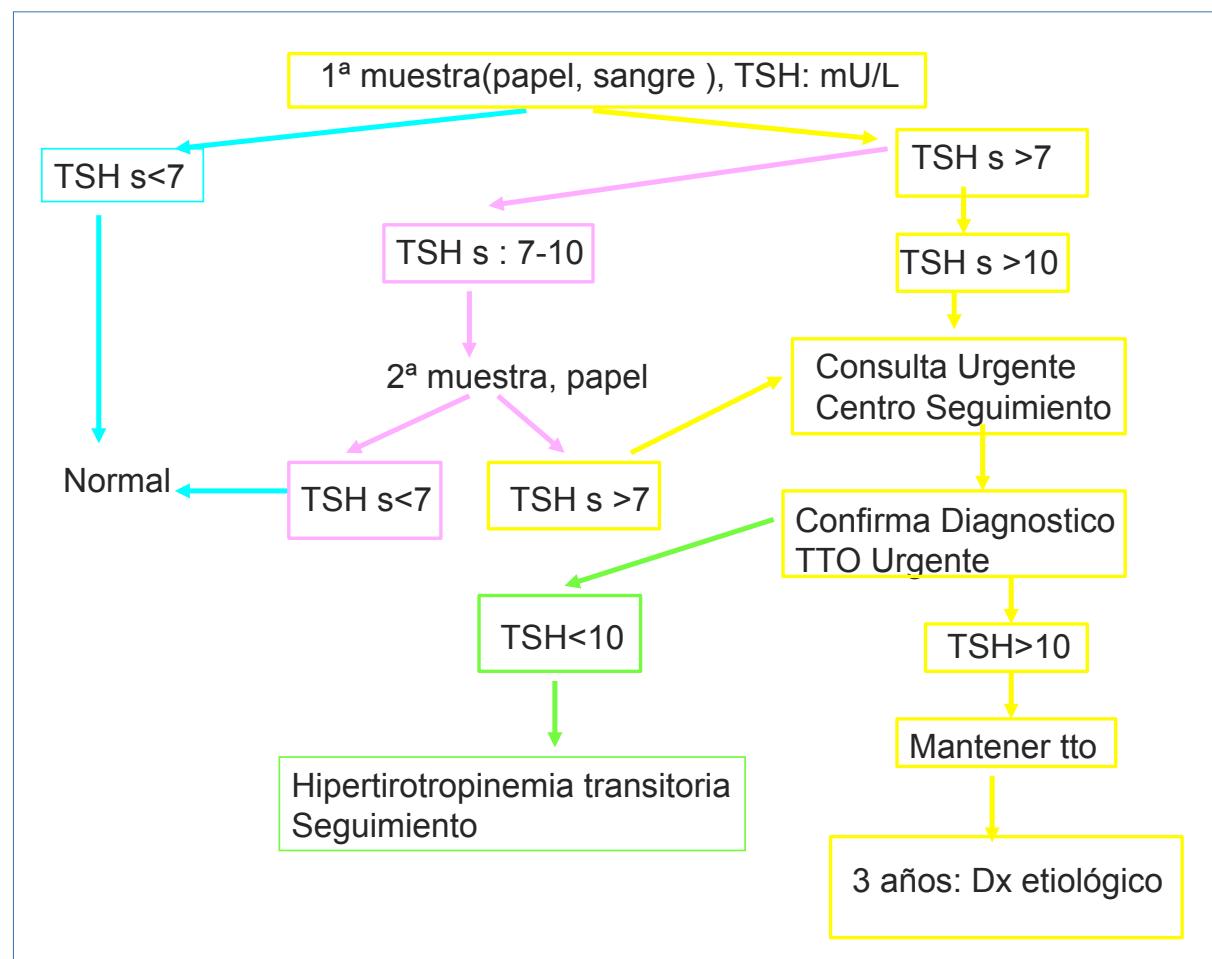
las hormonas tiroideas sobre el sistema nervioso central explican que en la hipofunción tiroidea la arborización y el tamaño neuronal están disminuidos, con el retraso mental consiguiente^(4,5). Los mecanismos se conocen actualmente a nivel molecular.

Los daños pueden ser irreversibles si el tratamiento no es efectuado en un período de tiempo determinado (efecto ventana). El óxido nítrico (NO) y la sintasa productora de NO figuran entre los mecanismos locales implicados⁽⁶⁾.

Objetivos de la detección precoz de HC

El objetivo principal es evitar el daño cerebral en estos pacientes. Se considera una urgencia médica, tanto para su diagnóstico como para el tratamiento. Hay una relación inversa entre el comienzo del tratamiento en el recién nacido hipotiroido y el logro intelectual o cognitivo. Los Programas de Detección Precoz han evolucionado disminuyendo significativamente el tiempo de diagnóstico de los pacientes, que comienzan el tratamiento entre los 6 y 15 días de edad cronológica.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico en la Comunidad Autónoma de Madrid. TSHs: TSH en sangre completa capilar.



Procedimiento analítico en Detección Precoz de HC

Los beneficios indiscutibles para el recién nacido HC del programa de cribado neonatal hacen que se considere en la práctica clínica como imprescindible:

Clasificación: AI

- Grado de recomendación: A
- Nivel de evidencia: I

La detección precoz de HC en España, como en la mayor parte de Europa, se lleva a cabo por medición de tirotropina (TSH) sobre la muestra de sangre seca, extraída a las 48 h de vida del recién nacido, impregnando papel absorbente estandarizado (S&S#903) ⁽²⁾. Existen actualmente en España 18 Centros de Diagnóstico en las diferentes Comunidades Autónomas.

Técnica utilizada: inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFIA®). Basados en los consensos internacionales y considerando la metodología actual disponible, el punto de corte, por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad, está establecido en TSH > 10 µU/ml (mU/L) sangre. Se realiza, de forma complementaria, la medición de tiroxina total (T4T) en la misma muestra, utilizando también DELFIA®, cuando la TSH presenta un valor superior al punto de corte establecido (Figura 1. Algoritmo diagnóstico HC).

En España, País Vasco y Cantabria realizan la medición de TSH y T4T en todos los recién nacidos en su área de cobertura.

Unidades de Seguimiento en los Programas de Detección precoz HC

El Centro de Diagnóstico debe de disponer de manera urgente y preferente de Unidades de Seguimiento con endocrinólogos pediatras para confirmar el diagnóstico, iniciar el tratamiento y optimizar las dosis terapéuticas, logrando los mejores resultados de evolución. La Unidad de Seguimiento tiene estructura multidisciplinar y precisa experiencia en el manejo de estos pacientes ^(7,8) y actúa según protocolos nacionales e internacionales ⁽⁹⁾.

La sistemática consiste en realizar una historia clínica completa, personal y familiar, incluyendo la posible utilización de medicaciones y/o contrastes yodados (contraindicados en obstetricia y neonatos). La exploración física, con estudio de parámetros de desarrollo neurológico, continúa con determinaciones analíticas en sangre venosa: T4L, TSH (elevada en todos los hipotiroidismos primarios), tiroglobulina (Tg). La muestra de orina para determinar yoduria puede ser necesaria. La Unidad de Seguimiento debe disponer sin demora de la realización de la gammagrafía tiroidea (Tc-99, I-123) que es imprescindible para el diagnóstico, para la explicación a la familia de la causa de la alteración de la función tiroidea y para indicar la dosis terapéutica inicial de L-tiroxina. Es aconsejable aunque no urgente completar el estudio con una ecografía tiroidea en los casos de no visualización del tejido tiroideo en la gammagrafía, para diferenciar el bloqueo de la glándula (enfermedad tiroidea autoinmune materna, transitoria, como causa principal) de una agenesia tiroidea permanente. La Resonancia Nuclear Magnética para localización morfológica

Tabla 1. Fines de la unidad de seguimiento HC.

1. Confirmar el diagnóstico de HC mediante la historia clínica, exploración y datos analíticos (bioquímicos y de imagen) necesarios, con disponibilidad inmediata de resultados
2. Informar y tranquilizar a la familia, explicar ventajas de detección precoz
3. Iniciar el tratamiento urgente (L-tiroxina) y optimizarlo en controles periódicos para normalizar la función tiroidea
4. Lograr desarrollo neurológico y psicomotor y cociente intelectual en límites normales y evitar comorbilidades
5. Diagnosticar la causa (HC permanente/transitorio)
6. Diagnosticar otras alteraciones congénitas que pudieran asociarse
7. Mantener una información bidireccional con el Centro de Diagnóstico para poder evaluar los resultados y eficacia del Programa
8. Establecer una relación directa y desde el primer momento con el Pediatra habitual del niño, para poder realizar un tratamiento integral y conjunto del mismo.

Tabla 2. Características de la unidad de seguimiento HC.

1. Especialistas en Endocrinología Pediátrica con experiencia en esta patología y disponibilidad plena
2. Servicio de Bioquímica, para determinaciones analíticas de confirmación diagnóstica rápida y controles
3. Servicio de Medicina Nuclear (gammagrafía tiroidea inicial urgente)
4. Servicio de Radiología (ecografía tiroidea, maduración ósea)
5. Servicio de Psicología para evaluaciones
6. Hospitalización, Neonatología
7. Relación con información bidireccional con el Pediatra habitual del paciente.
8. Comunicación directa personal con en Centro de Diagnóstico para evaluar resultados y eficacia del Programa
9. Relación periódica con la Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención de la Consejería de Sanidad u organismo responsable del Programa
10. Reuniones de Comité de Expertos para evaluar y mejorar los resultados del programa

ca del tiroides no está indicada por la necesidad de anestesia en el recién nacido.

Las características de estas Unidades de Seguimiento se refieren en las Tablas 1 y 2.

Clínica del HC

Los niños diagnosticados en el Programa de Detección Precoz son clínicamente asintomáticos o con signos y síntomas inespecíficos. Pueden presentar, con mayor frecuencia cuanto más grave es la hipofunción tiroidea o mayor es el tiempo de evolución: Ictericia prolongada, llanto ronco, fontanela posterior abierta mayor de 0.5 cm de diámetro, hernia umbilical, frialdad con piel marmorata, facies edematosa con macroglosia, ensilladura nasal ancha. La palpación tiroidea (bocio) es informativa.

En el niño no tratado la clínica es florida: fenotipo característico, retraso mental, infantilismo, retraso en el crecimiento y en la maduración ósea⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Etiología del HC

El HC puede ser permanente o transitorio pero siempre precisa tratamiento urgente (10-13). La

familia debe de ser informada del beneficio de haber realizado la prueba de detección precoz.

Causas permanentes: Las disgenesias tiroideas corresponden a la mayoría de los casos (85%), siendo: ectopias tiroideas, generalmente localizadas en posición sublingual (60%), agenesias tiroideas (35%), hipoplasias y hemiagenesias (5%). El 15% restante, con alteración permanente corresponde a dishormonogénesis tiroidea.

Causas transitorias: Enfermedad tiroidea autoinmune materna, exceso de yodo son las más frecuentes.

Los estudios genético-moleculares en HC (14-16) han aportado numerosa información sobre las mutaciones en los genes implicados tanto en la formación tiroidea. (Tabla 3)

Diagnóstico diferencial

Si en un recién nacido se detecta hipotiroidismo congénito mediante cribado neonatal y en el análisis realizado en el Centro de Seguimiento se confirma mediante los niveles séricos de hormonas tiroideas, se debe asumir el diagnóstico y no postponer el inicio del tratamiento para definir exhaustivamente su etiología. Si no se ha podido establecer un

Tabla 3. Genética molecular en hipotiroidismo primario congénito.

Diagnóstico	Factor de	FSH mUI/ml	LH mUI/ml
Agenesia	TTF-2 /TITF-2 FKHL15 o FOXE1	9q22	Fisura palatina y pelo puntiagudo. +/- epiglotis bífida, atresia de coanas.
Hipoplasia	PAX 8	2q12-14	También descrito en ectopias
Hipoplasia	TSH-R	14q31	También descrito en hipertirotropinemia
Ectopias	NKX2-5	5q35	Cardiopatías congénitas y familiares portadores
Eutópicos	TTF-1/TITF-1 NKX2-1	14q13-21	Alteraciones pulmonares. Coreoatetosis
Dishormonogénesis	NIS SLC5A5	19p12-13	No capta yodo. Transporte basal del yodo desde plasma a tirocito.
Dishormonogénesis	TPO	2p25	Organificación y acoplamiento de yodotirosinas
Dishormonogénesis	THOX 1 y 2 DUOX 1 y 2	15q21	Generación de H_2O_2 , peróxido, en el folículo tiroideo
Dishormonogénesis (Síndrome de Pendred)	PDS SL26A4	7q31	Codifica la pendrina. Transporte de yodo del citoplasma a la luz folicular
Dishormonogénesis	TG	8q24	Matriz para síntesis y almacenamiento de hormonas tiroideas

diagnóstico etiológico definitivo en el momento inicial, se podrá esclarecer en muchos casos en el replanteamiento de los 3 años, y en otros, sobre todo transitorios, persistirá la duda sobre su etiología.

En España dada la alta emigración desde países donde no existe este cribado, el pediatra deberá cerciorarse de la normalidad de la función tiroidea en los recién nacidos y utilizar la sospecha clínica en niños mayores de esas procedencias.

Tratamiento del HC

Las dosis de L-tiroxina varían con la edad del paciente, peso y el diagnóstico etiológico por lo que es de gran ayuda la gammagrafía tiroidea inicial. Es necesaria una rápida normalización de los niveles de T4L circulante y de TSH en el recién nacido lo que precisa dosis iniciales de L-tiroxina de 10-15 mcg/Kg/día (9-13), administrada por vía oral cada 24 horas. Muy ocasionalmente es preciso tratamiento parenteral e ingreso hospitalario.

La primera dosis de L-tiroxina oral es administrada por el personal sanitario de la Unidad de Segui-

miento, explicando el método a la familia. Nunca diluir en biberón. No debe utilizarse T3 como único tratamiento, esta hormona activa deriva de la monodesyodación periférica de la T4 circulante a nivel cerebral. Nunca retrasar el comienzo del tratamiento para efectuar pruebas complementarias. No están recomendadas las soluciones líquidas de L-tiroxina, inestables.

Posteriormente el seguimiento se realiza aconsejando una visita explicativa a las 48 horas. Revisiones a los 15 días de iniciada la terapia, teniendo mejor pronóstico evolutivo si ya han normalizado los valores de T4L y TSH plasmáticas. No existe refractariedad hipofisaria si las dosis terapéuticas son adecuadas. Continúan con revisiones mensuales hasta los seis meses de edad, cada dos meses hasta el año de edad, cada tres/cuatro meses hasta los tres años, siempre optimizando los resultados del tratamiento con los valores de T4L y TSH, manteniendo los niveles de T4L plasmática en el rango normal-alto y los de TSH en el rango normal-inferior (17-20).

Debe realizarse confirmación analítica (T4L y TSH) cuatro semanas después de un cambio de dosificación terapéutica.

Tabla 4. Pacientes diagnosticados en el Programa de Detección Precoz de HC en España (datos AECNE, Asociación Española de Cribado Neonatal).

Periodo	RN Analizados	Casos Detectados	HC Permanente	HC Transitorio
Inicio-2012	12.946.223	5.545	3.453	606
Incidencia		1:2.334	1:2.496	1: 14.225

Reevaluación diagnóstica

A partir de los tres años de edad cronológica, con desarrollo neurológico completado, puede realizarse la reevaluación diagnóstica en los casos con tiroides eutópicos, suspendiendo 30 días la medicación para distinguir hipotiroidismos permanentes y transitorios. En caso de elevación de la TSH plasmática $> 15 \mu\text{U}/\text{ml}$ el hipotiroidismo primario es considerado permanente y el tratamiento reiniciado.

Si la función tiroidea permanece normal o en valores de hipotiroidismo subclínico (TSH 5-10 $\mu\text{U}/\text{ml}$) se aconseja mantener revisiones analíticas periódicas.

En la reevaluación a partir de los tres años de edad en los pacientes con tiroides eutópico se incluirán estudios de genética molecular con realización de descarga de perclorato si precisan para clasificación etiológica⁽²¹⁾.

Resultados de los Programas de Detección Precoz HC (Tabla 4)

Los pacientes cursan con crecimiento y desarrollo normales. La mejor valoración es el desarrollo cognitivo normal con tests psicométricos adaptados a la edad y la población. Presentan desarrollo madurativo y cociente intelectual (CI) normales si el tratamiento ha sido urgente, precoz y optimizado⁽⁹⁾. Deben corregirse los valores elevados de TSH^(19, 20) y evitar hipertiroidismo⁽²²⁾ durante la optimización terapéutica.

Pueden persistir en ocasiones alteraciones cognitivas leves relacionadas con la fase prenatal del hipotiroidismo. Los resultados han mejorado desde la introducción de dosis más elevadas de L-tiroxina al inicio del tratamiento.

Situaciones especiales en la detección precoz de HC

Existen situaciones especiales^(2, 9) en las que se recomienda realizar un protocolo de muestras seria-

das de TSH a lo largo del primer mes de vida, para diagnóstico y tratamiento de posibles alteraciones de la función tiroidea, generalmente por elevación tardía de TSH:

- Recién nacidos con <30 semanas de gestación
- Recién nacidos con peso igual o inferior a 1500 gr
- Utilización de antisépticos yodados en el parto o en el recién nacido (cesáreas, cirugía mayor)
- Realización de técnicas radiológicas con contrastes yodados
- Inserción de catéteres de silástico, cateterismos cardíacos
- Neonatos con síndrome de Down
- Gemelares (posibilidad de transfusión feto-fetal)
- Neonatos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos
- Muestras postransfusionales

Problemas no resueltos en detección precoz HC

Siempre ante la sospecha clínica de hipotiroidismo, incluso con muestras normales previas, el pediatra debe solicitar urgente una determinación de T4L y TSH, ya que pueden existir elevaciones tardías de TSH. Otras causas como el hipotiroidismo consumptivo⁽¹³⁾ por hiperactividad de desyodasa III en grandes hemangiomas en el periodo postnatal no son detectadas en los programas de cribado (TSH y T4 iniciales normales).

El hipotiroidismo central, aislado o asociado a hipopituitarismo es más frecuente (1:16.000 - 1:20.000) de la incidencia previamente reportada (1:100.000) por lo que se aconseja ampliar el cribado con la determinación simultánea de TSH y T4T. Actualmente se preconiza al análisis de T4L en la muestra⁽²³⁾. Evitaría el diagnóstico tardío de estos pacientes,

muchos de ellos, asintomáticos o con clínica inespecífica.

Las alteraciones de TSH-alfa y TSH-beta pueden manifestarse con elevación tardía de TSH. Las alteraciones del transportador MCT8 se sospechan en pacientes con alteraciones neurológicas durante el primer año de vida, cursan con función tiroidea normal inicial.

Los programas de cribado de hipotiroidismo neonatal pueden ser utilizados como índice de deficiencia de yodo en un área determinada, por detectar valores de TSH superiores a 5 mU/L en un elevado porcentaje de muestras (>3%). La determinación de tiroglobulina puede ser de utilidad para situaciones de deficiencia de yodo como causa del HC.

Solamente el 25% de la población mundial dispone de Programas de Detección precoz de HC⁽²⁴⁾.

El Programa de Detección Precoz de HC es uno de los mayores avances en prevención y salud infantil del siglo XX. La detección de estos pacientes evita el sufrimiento personal y familiar de un paciente con daño cerebral permanente y con las morbi-mortalidades asociadas referidas. Económicamente estos Programas son de alta rentabilidad social.

Estos Programas en el siglo XXI deben dotarse de mejor infraestructura, ser mantenidos y ampliados según los conocimientos científicos actuales y ser difundidos sus logros en los foros sanitarios y sociales.

Referencias Bibliográficas

1. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4332-4334.
2. Rodríguez-Arnao MD, Rodríguez A., Dulín E. Cribado del hipotiroidismo neonatal. En: Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides (2^a Ed.). Eds.: C. Diéguez y R. Yturriaga. Mc Graw-Hill/Interamericana. Madrid 2007. Cap. 8:109-116.
3. Ares S, Quero J, Sáenz-Rico B, Morreale de Escobar G. Hypothyroidism and Thyroid Function Alterations During the Neonatal Period. En: A New Look at Hypothyroidism. D. Springer (Ed.), InTech, 2012. <http://www.intechopen.com/books/a-new-look-at-hypothyroidism-and-thyroid-functional-alterations-during-the-neonatal-period>.
4. Bernal J. Thyroid hormones receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:249-259.
5. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008; 20:784-794.
6. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Rodríguez Arnao J, Dulín Iñiguez E, Bellón Cano JM, Muñoz Fernández MA. Undetectable levels of tumor necrosis factor- alpha, nitric oxide and inadequate expression of inducible nitric oxide synthase in congenital hypothyroidism. *Eur Cytokine Network* 2003; 14: 65-68.
7. Mayayo E (Coordinador) y Grupo de Trabajo del Tiroides, SEEP. Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito. *An Esp Pediatr* 1995; 43:53-58.
8. Albisu Aparicio MA, Ares Segura S, Pérez Yuste P, Rodríguez Arnao MD, Mayayo Dehesa E (Coordinador). Hipotiroidismo congénito. Libro de Texto de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Madrid, 2004.
9. Léger J, Olivier A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, Polak M, Butler G, on behalf of ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus Guidelines on screening, diagnosis and Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:363-384.
10. Mayayo Dehesa E, Santisteban Sanz P, Labarta Aizpún JI, Ferrández Longás A. Hipotiroidismo Congénito. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica (4^a ed.). Eds.: M. Pombo y cols. McGraw-Hill/Interamericana. Madrid, 2009. Cap.31:367-385.
11. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2959-2967.
12. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A. Hipotiroidismo congénito y neonatal. En: Endocrinología (2^a Ed.) A. Jara (Ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid. Capítulo 19. Págs. 185-199.
13. Rodríguez Sánchez A, Huidobro Fernández B, Rodríguez Arnao MD. Hipotiroidismo congénito y neonatal. *Pediatr Integral* 2011; 15:643-653.
14. Moreno JC, de Vijlder JJM, Vulsmma T et al. Genetic basis of hypothyroidism: Recent advances, gaps and strategies for future research. *TEM* 2003; 14:318-326.

-
15. Moreno JC, Visser TJ. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to iodotyrosine diosinase (DEHAL1) gene mutations. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322:91-98.
 16. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormogenesis. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23:421-428.
 17. Selva KA, Harper A, La Franchi SH et al. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial L-T4 dose and time to reach target (T4 and TSH). *J Pediatr* 2005; 147:775-780.
 18. Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD006972.
 19. Lem AJ, de Rijke YB, van Toor H, de Ridder MAJ, Visser TJ, Hokken-Koelega ACS. Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1759-1768.
 20. Bongers-Schokking JJ, Ridder MAJ, Rijke YB, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Experience in treating congenital hypothyroidism: Implications regarding free T4 and TSH steady-state concentrations during optimal Levothyroxine treatment. *Thyroid* 2013; 23:160-165.
 21. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L et al. Congenital hypothyroidism with ectopic thyroid gland: Analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3174-9.
 22. Alvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, Dulín Ihigüez E, Rodríguez Arnao MD. Episodes of over treatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr* 2010;74:114-120.
 23. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirarhara 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; 166:829-838.
 24. Ford G & LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Practice & Research Clin Endocrinol Metab*, 2013; 1: 1-13.