

Revisión de las guías de hipotiroidismo congénito. Novedades en el manejo del hipotiroidismo congénito

Review of the guidelines on congenital hypothyroidism. Latest developments in the management of congenital hypothyroidism

Marina Mora Sitja, María Sanz Fernández, Lucía Carrascón González-Pinto, Amparo Rodríguez Sánchez¹

Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

El hipotiroidismo congénito (HC) se define como una disfunción variable del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, presente en el nacimiento y que ocasiona un defecto en la producción de hormonas tiroideas, imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales. Su defecto, en los primeros meses de vida, originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central, a no ser que se instaure el tratamiento sustitutivo adecuado y de forma precoz ⁽¹⁾.

El Programa de Detección Precoz del Hipotiroidismo Congénito ha sido uno de los mayores avances en pediatría y ha logrado el objetivo de evitar el daño cerebral que genera la enfermedad en su evolución natural. Con el fin de optimizar los resultados, es preciso contar con centros clínicos de diagnóstico y seguimiento del HC y continuar avanzando según los conocimientos actuales ⁽²⁾.

Entre 2020 y 2021, la Red Europea de Referencia en Enfermedades Endocrinas Raras (ENDO-ERN) actualiza las guías europeas de consenso de práctica clínica para el diagnóstico y el manejo del HC ⁽³⁾.

Correspondencia:

Marina Mora Sitja
Endocrinología Pediátrica.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

La metodología utilizada se basa en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*), que permite a los autores, una vez realizada una extensa revisión de la bibliografía, clasificar las recomendaciones en función de su fuerza (1, fuerte; 2, débil) y de la calidad de la evidencia (+++, alta; ++0, moderada; +00, baja). Cuando la evidencia es contradictoria, realizan, asimismo, recomendaciones de buena práctica basadas en su experiencia como expertos.

La guía ENDO-ERN 2020-2021 ofrece entonces una descripción detallada y basada en la evidencia del cribado, el diagnóstico y el manejo del HC, con puntos cruciales y algunos distintivos en relación con el último consenso de 2014.

Cribado neonatal

La detección y el tratamiento precoz del HC mediante el cribado neonatal previenen el retraso irreversible del neurodesarrollo y optimizan sus resultados (1/+++).

El HC se debe, en la mayoría de los casos, a una alteración en el desarrollo de la glándula (disgenesia) o a una alteración en la síntesis de la hormona tiroidea (dishormonogenia); ambas son formas de

hipotiroidismo primario, responsable del 95% de los casos de HC. El hipotiroidismo central (secundario o terciario) se produce por una deficiencia de tirotrópica (TSH) y suele asociarse a otros déficits hormonales hipofisarios en el contexto de un hipopituitarismo congénito.

La incidencia del HC primario es de 1/2.000-1/3.000, mientras que la incidencia máxima notificada de HC central es de 1/16.000. Se mantiene como prioritaria la detección del HC primario desde formas leves a graves, con la medición de TSH (1/+++). Incorpora la recomendación de la detección del hipotiroidismo central mediante tiroxina (T₄) total o T₄ libre (T₄L) cuando los recursos financieros lo permitan (2/++0).

En España, la detección del hipotiroidismo central se realiza únicamente en algunas comunidades autónomas (País Vasco, Navarra y Cantabria), y el resto de las comunidades deberán valorar en el ámbito de sus competencias, y en función de su modelo organizativo, la adaptación de sus programas a la estrategia TSH + T₄, procurando que su instauración no interfiera en la detección del HC primario ⁽⁴⁾.

Recién nacidos con enfermedad grave, prematuridad o bajo peso pueden tener un resultado falso negativo en el cribado neonatal. Se mantiene en estos grupos la consideración de una estrategia posterior al cribado que incluya la recogida de una segunda muestra entre los 10 y los 14 días de edad (1/++0). En los pacientes con síndrome de Down, se recomienda medir la TSH al final del período neonatal (1/++0).

Como novedad respecto a 2014, las nuevas guías nos recuerdan que la sospecha clínica de hipotiroidismo, a pesar de una TSH normal en los programas de cribado basados en la TSH, debe motivar una evaluación adicional para el HC primario (raros casos de falsos negativos en el cribado neonatal por alteraciones en DUOX ⁽⁵⁾). Además, en los programas de cribado basados en la TSH, se recomienda descartar el HC central en niños con sospecha de hipopituitarismo y en niños con una historia familiar de HC central (2/++0).

La obtención de muestra de sangre capilar por punción del talón del recién nacido se realiza sobre papel absorbente homologado y la TSH se analiza por inmunofluorescencia. El punto de corte por encima del cual existe sospecha de enfermedad debe revisarlo regularmente cada laboratorio, para lo que se recomienda establecer un percentil dentro del intervalo p 99-99,9 ⁽⁴⁾.

Los resultados positivos del laboratorio de cribado neonatal deben ser remitidos de forma urgente al centro clínico de diagnóstico y seguimiento de HC,

en el que se realizará, de acuerdo con las guías clínicas, la confirmación diagnóstica, la instauración del tratamiento y el seguimiento de la enfermedad.

La comunicación a la familia de un resultado positivo en el cribado constituye un eslabón esencial para garantizar una correcta comprensión del beneficio que supone el diagnóstico precoz y la correcta adherencia al tratamiento. Debe realizarla un profesional experto, complementándola con material por escrito (2/0++).

Diagnóstico de hipotiroidismo primario

Los recién nacidos con cribado positivo de HC primario se valoran urgentemente en el centro clínico de diagnóstico y seguimiento para la confirmación diagnóstica mediante determinación de la TSH y la T₄L en el suero junto con la tiroglobulina (informa de la presencia de tejido tiroideo) y anticuerpos antitiroideos en caso de sospecha de autoinmunidad materna.

Las pruebas de imagen de elección son la ecografía o la gammagrafía. Su realización no puede condicionar un retraso en la instauración del tratamiento; sin embargo, es importante intentar realizarlas en la primera valoración diagnóstica (una de las dos, o ambas), pues permiten en muchos casos establecer la causa del HC (1/++0) y, en el caso de las disgenesias, informar a la familia de la necesidad de tratamiento de por vida.

En los otros casos, el carácter permanente o transitorio del HC es indistinguible y requerirá una reevaluación diagnóstica más adelante.

La ecografía permite verificar la presencia de tejido tiroideo en el cuello; sin embargo, es menos precisa para el diagnóstico de las disgenesias tiroideas y requiere una mayor especialización para la interpretación de los resultados que la gammagrafía.

La gammagrafía tiroidea con ^{99m}Tc o ¹²³I localiza la glándula tiroidea y define su tamaño estableciendo el diagnóstico de agenesia, ectopia, hemiagenesia o hipoplasia, y es la prueba más precisa. Su accesibilidad, por contra, puede ser menor que la de la ecografía y su realización más allá de los siete días después del inicio del tratamiento con levotiroxina puede mostrar una falta de captación del isótopo a pesar de la presencia de tejido tiroideo. Esta limitación en su disponibilidad inmediata no existe en los centros clínicos de diagnóstico y seguimiento con circuitos interdisciplinarios bien establecidos.

En los casos en los que no se visualiza la tiroidea gammagraficamente y las cifras de tiroglobulina

son elevadas, será de utilidad la realización de una ecografía, ya que la glándula puede estar bloqueada por la presencia de anticuerpos bloqueantes de la tiroides (enfermedad tiroidea autoinmune materna) o en casos infrecuentes de dishomogenia por defecto del atrapamiento del yodo.

Para valorar la gravedad del hipotiroidismo intrauterino, podría considerarse la realización de una radiografía de rodilla (medición de la epífisis femoral distal) (2/+00), aunque la gravedad puede deducirse de las concentraciones de T₄L y TSH en el diagnóstico y actualmente está en desuso.

Los pacientes con HC pueden presentar anomalías congénitas asociadas en mayor frecuencia que la población general y, en ocasiones, formar parte del espectro clínico de un síndrome conocido. Todos los recién nacidos con HC deben ser examinados cuidadosamente en búsqueda de rasgos dismórficos y malformaciones asociadas, sobre todo, cardíacas (1/+++)⁽⁶⁾.

Tratamiento del hipotiroidismo congénito primario

La instauración inmediata del tratamiento con levotiroxina se realiza siempre que los valores de T₄L estén disminuidos y los de TSH elevados para el intervalo de referencia ajustado a la edad (1/+++).

Las guías europeas consideran iniciar, asimismo, el tratamiento sustitutivo en valores normales de T₄L y valores de TSH superiores a 20 mUI/L en el período neonatal. El punto de corte en 20 mU/L lo establecen basándose en la opinión de expertos y considerando arbitrario el umbral propuesto (2/+00), por lo que cada centro clínico de diagnóstico y seguimiento deberá establecer en estos casos su propio punto de corte de TSH en sus guías de práctica clínica, sujeto a la individualización en cada caso (TSH > 10 mU/L en los centros clínicos de diagnóstico y seguimiento de la Comunidad Autónoma de Madrid).

Existe escasa evidencia científica que permita recomendar una única forma de proceder ante una T₄L normal e hipertirotrópinemia de entre 6 y 20 mU/L en el período neonatal (o inferiores al punto de corte de TSH establecido en los centros clínicos de diagnóstico y seguimiento). Se acepta tanto el inicio inmediato del tratamiento sustitutivo como no instaurarlo y reconsiderarlo en una o dos semanas con una nueva determinación de TSH y T₄L (2/+00).

Los dos factores más determinantes en la adecuación del tratamiento y consecuentemente en el éxito de un desarrollo psicomotriz normal son la edad de inicio y la dosis de levotiroxina. Es fundamental que

el tratamiento del HC tenga un inicio precoz, tan pronto como sea posible, antes de las dos semanas de vida (1/+00). La dosis recomendada de inicio es entre 10-15 µg/kg, teniendo en cuenta el espectro de gravedad del HC, en forma de levotiroxina sintética, cada 24 horas, preferiblemente en comprimidos triturados y diluidos en pequeña cantidad de agua o leche, 30 minutos antes de la toma de alimento.

Los medicamentos genéricos no presentan la misma bioequivalencia, por lo que se evitarán (2/+00)⁽⁷⁾. Las fórmulas magistrales líquidas de levotiroxina no son estables.

Monitorización del hipotiroidismo congénito primario

Iniciado el tratamiento, realizaremos controles clínicos y analíticos (TSH y T₄L) para una correcta optimización terapéutica, con una frecuencia acorde con las recomendaciones nacionales e internacionales (1/+00): cada 15 días desde el inicio del tratamiento hasta la normalización de la TSH, posteriormente cada mes durante los primeros seis meses, cada dos meses hasta el año de vida y cada tres o cuatro meses desde el primer al tercer año de vida. El principal objetivo en la monitorización del HC primario es mantener la TSH dentro del intervalo de referencia, aceptando valores de T₄L por encima del rango normal sin que ello motive la disminución de la dosis de levotiroxina de entrada, a no ser que la TSH esté suprimida o haya signos clínicos de sobretratamiento (1/+00). Es esencial un tratamiento adecuado durante toda la infancia, y debe evitarse el infratratamiento y el sobretratamiento, traducido en concentraciones de TSH por encima o por debajo del intervalo de referencia (1/+00).

Es necesario asegurar el buen cumplimiento terapéutico antes de considerar cambios en la dosis, y cualquier modificación requerirá un control extra de TSH y T₄L a las 4-6 semanas (2/+00).

Tratamiento y monitorización del hipotiroidismo congénito central

En los programas de cribado neonatal que incluyen la determinación de T₄, debemos considerar el diagnóstico de HC central ante T₄L en el suero disminuida con niveles de TSH disminuidos, normales o discretamente elevados. Se debe comprobar una adecuada función suprarrenal antes de iniciar el tratamiento con levotiroxina y, en el caso de asociar insuficiencia suprarrenal, se instaurará previamente tratamiento con glucocorticoides para evitar desencadenar una crisis suprarrenal (2/+00).

En las formas graves de HC central ($T_4L < 5$ pmo/L), el inicio del tratamiento se realiza lo antes posible y con las mismas dosis que en el HC primario (10-15 $\mu\text{g/kg/día}$) con el fin de normalizar rápidamente los valores de T_4L . En las formas más leves, las dosis de inicio son entre 5 y 10 $\mu\text{g/kg/día}$. La monitorización del tratamiento es igual que la del HC primario, midiendo la T_4L y la TSH, con la misma periodicidad (1/++0). Así como en el HC primario el parámetro más importante en la monitorización es la TSH, en el HC central es la T_4L , y se puede obviar la determinación de la TSH en los casos en los que estaba disminuida antes del inicio del tratamiento (1/++0).

Revaluación diagnóstica

El tratamiento del HC a través del programa de cribado neonatal debe mantenerse sin interrupción durante los primeros 3 años de vida para asegurar el correcto desarrollo cerebral. Es a los 3 años cuando se realizará una revaluación diagnóstica para determinar el carácter permanente o transitorio del HC, mediante la medición de TSH y T_4L a las cuatro semanas de la suspensión del tratamiento.

En los casos de HC primario, se revalúan los niños con HC eutópico o los niños en los que no se realizó prueba de imagen al nacer. Con el fin de evitar el tratamiento innecesario a largo plazo en pacientes con HC transitorio, se podrá adelantar la revaluación en los pacientes con glándula tiroidea *in situ* que requieran una disminución de dosis progresiva por sobretratamiento. La guía ENDO-ERN 2020-2021 contempla la valoración del adelanto de la revaluación en determinados casos de HC eutópico con dosis sustitutivas bajas en la etapa de lactante (1/++0) ⁽⁸⁾.

Si se confirma hipotiroidismo primario permanente ($TSH > 10$ mU/L), se debe reiniciar el tratamiento. Realizaremos una prueba de imagen en aquellos a quienes no se realizó en el período neonatal. En los casos de HC permanente con tiroides eutópico, la gammagrafía tiroidea con ^{123}I permite realizar un test de descarga con perclorato para el diagnóstico de dishormonogenia. Completaremos el diagnóstico con un estudio genético molecular dirigido.

En hipertirotrópinemias por debajo de 10 mU/L, se mantendrá la retirada del tratamiento con nueva revaluación en 3-4 semanas (1/++0).

En los casos de HC central se revalorará a los niños con HC central aislado, y no es necesario en niños con HC central en el contexto de panhipopituitarismo. Si se confirma un HC central (T_4L por debajo del límite de referencia junto con TSH disminuida, normal o discretamente elevada), reiniciaremos el tratamiento considerando la revaluación del resto

de las hormonas del eje hipofisario y estudio genético si no ha sido realizado previamente (1/++0).

Con valores de T_4L justo por encima del límite inferior de la normalidad, se mantendrá la retirada del tratamiento, con nueva revaluación en 3-4 semanas (1/++0).

En ambos casos (central y primario) se establece el diagnóstico de hipotiroidismo transitorio cuando en el momento de la revaluación diagnóstica y tras la interrupción del tratamiento se observan niveles de T_4L y TSH séricas normales.

Resultados del cribado neonatal y el tratamiento precoz

En la mayoría de los niños con HC tratados precozmente de forma adecuada, los resultados a nivel de desarrollo intelectual y rendimiento escolar son normales ⁽⁹⁾.

Desde el primer programa de cribado de HC en 1974 (Quebec), el tratamiento con levotiroxina de forma más precoz y con mayor dosis inicial ha supuesto una mejoría de los resultados a nivel cognitivo. El desarrollo psicomotor y la progresión escolar deben evaluarse periódicamente en todos los niños con HC. En algunos casos en los que se detecte retraso en el habla, problemas de atención y memoria o problemas de comportamiento, se requerirá evaluación adicional (1/++0). En la pequeña proporción de niños con HC que muestren un retraso significativo del desarrollo psicomotor, es crucial descartar otras causas de deterioro intelectual distintas al HC (1/++0).

El riesgo de desarrollar una hipoacusia parece ser superior en los sujetos con HC que en la población general. Además del cribado neonatal de hipoacusia, se recomienda repetir pruebas de audición antes de la edad escolar (2/++0).

Los niños con HC no sindrómico tratados adecuadamente tienen un crecimiento y una pubertad normales, y su fertilidad no difiere de la de los individuos que no tienen HC. Presentan, asimismo, una salud ósea y cardiovascular normales (1/+++).

Transición de la atención pediátrica a la de adultos

El período de transición desde la atención pediátrica a la de adultos puede ser un desafío, ya que se asocia con un mayor riesgo de incumplimiento terapéutico, que puede tener repercusiones en términos de mayor morbilidad. Cuando los pacientes son transferidos de la atención pediátrica a la de

adultos, debemos procurar asegurar la continuidad de la atención, así como asegurar la comprensión del HC y promover el autocuidado (1/+++).

Genética en el hipotiroidismo congénito

El objetivo de la realización de pruebas genéticas debe ser mejorar el diagnóstico, el tratamiento o el pronóstico (1/++0). Cuando estén disponibles, las pruebas genéticas deberían realizarse mediante nuevas técnicas, como la hibridación genómica comparativa, la secuenciación de nueva generación de paneles de genes o la secuenciación del exoma completo (1/++0). Preferiblemente, el estudio de la base genética del HC debe ir precedido de una cuidadosa descripción fenotípica del HC del paciente, incluyendo la morfología de la glándula tiroidea (2/++0), que permita una primera orientación etiológica. No solo la dishormonogenia tiroidea, sino también la disgenesia tiroidea con componente familiar (recurrencia) y el hipotiroidismo central aislado o combinado deberían ser objeto de estudios genéticos (1/++0).

La disgenesia tiroidea, debida a una alteración en el desarrollo de la glándula, es la causa más frecuente de HC primario permanente, y explica aproximadamente el 65% de los casos. La disgenesia tiroidea se considera una enfermedad esporádica; sin embargo, la existencia a veces de un componente familiar sugiere una predisposición genética y un modo de herencia probablemente complejo. Sólo en el 10% de los casos de disgenesia tiroidea se identifica una causa genética con mutaciones en el TSHR o en genes que codifican factores de transcripción implicados en el desarrollo de la tiroides y con efectos extratiroides (*TTF1/NKX2.1*: HC, alteraciones neurológicas –ataxia– y pulmonares; *PAX8*: HC y malformaciones renales; *FOXE1*: HC, paladar hendido y pelo puntiagudo; *NKX2-5*: HC y alteraciones cardíacas; *GLIS*: HC y diabetes neonatal).

En los últimos años se han descrito nuevos genes responsables de disgenesia tiroidea (*JAG 1*, responsable del síndrome de Alagille; *NTN1* y *BOREALIN*, que codifican respectivamente la netrina y la borealina, implicadas en la migración de los tirocitos; y *TUBB1*, con agregación plaquetaria exagerada y riesgo de trombosis).

Además, cualquier asociación sindrómica debería estudiarse genéticamente no sólo para mejorar el asesoramiento genético, sino también para identificar nuevos genes candidatos que expliquen la asociación (1/++0).

El 35% de los hipotiroidismos primarios restantes se produce en glándulas localizadas *in situ*, de los cuales menos del 50% se deben a una alteración

en la síntesis de las hormonas tiroideas (dishormonogenia). La dishormonogenia tiroidea se hereda con un patrón autosómico recesivo y, excepto en el caso del síndrome de Pendred (HC, bocio y sordera neurosensorial debido a mutaciones en *SLC26A4*), el HC es aislado en la mayoría de los casos. Los genes implicados en la síntesis de la hormona tiroidea son *SLC5A5* (*NIS*), *SLC26A4* (*PDS*), *TPO*, *TG*, *DUOX2*, *DUOX2* e *TYR* (*DEHAL1*).

Respecto al HC central, técnicas diagnósticas de secuenciación de nueva generación han ampliado el listado de genes causales tanto en las formas aisladas (*TRHR*, *TSHB*, *TBL1X* e *IRS4*), como en las asociadas a otras deficiencias hormonales hipofisarias (*IGF1*, *PROP1*, *POU1F1*, *PRU1*, *HESX1*, *POU1F1*, *SOX3*, *OTX2*, *LHX3*, *LHX4*, *LEPR*, *SOX2*, *PROKR2*, *NFKB2*, *CHD7*, *FGFR1*, *FGF8* y *FOXA2*).

Manejo del bocio no inmune hipotiroideo prenatal

En la mayoría de los casos, la función tiroidea fetal puede inferirse a partir de métodos no invasivos (frecuencia cardíaca fetal, tipo de patrón Doppler o maduración ósea fetal), por lo que la toma de muestras de sangre fetal por cordocentesis sólo se requiere excepcionalmente (2/++0). Se recomienda encarecidamente en la mujer embarazada eutiroides el tratamiento del bocio fetal no inmune grande asociado a hidramnios y/o a oclusión traqueal mediante inyecciones de tiroxina intraamniótica. En caso de hipotiroidismo materno, se debe tratar con levotiroxina a la mujer en vez de al feto (1/++0).

Las intervenciones como la inyección intraamniótica de levotiroxina deben realizarse únicamente por equipos multidisciplinarios de especialistas (1/+++). La levotiroxina en dosis de 10 µg/kg de peso fetal estimado cada 15 días es una de las distintas pautas publicadas.

Los estudios han confirmado la viabilidad y la seguridad de la inyección intraamniótica de levotiroxina y sugieren firmemente que este tratamiento es eficaz para disminuir el tamaño del bocio. Sin embargo, ninguna pauta de administración garantiza el eutiroidismo al nacer, por lo que se requieren futuros estudios para un mejor manejo.

Conclusiones

Las guías de consenso ENDO-ERN 2020-2021 corroboran la eficacia del programa de cribado en la prevención del daño cerebral irreversible del HC y la necesidad de su implantación universal.

Las actualizaciones en las guías de consenso deben usarse para optimizar la detección, el diagnóstico apropiado –incluso el genético–, el tratamiento y el seguimiento de los niños con HC a la luz de la evidencia más reciente.

Se insiste en la necesidad de que todos los pacientes con HC presenten una transición bien planificada desde la atención pediátrica a la de adultos y garantizar así la continuidad del tratamiento.

Futuras investigaciones deben tener como objetivo mejorar nuestra comprensión de la fisiopatología de este trastorno heterogéneo y determinar si el conocimiento del defecto específico en el desarrollo o de la función del tiroides puede mejorar la atención de los pacientes.

Bibliografía

1. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Pediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 363-84.
2. Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Merillas MA, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD, en representación del Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *Anales de Pediatría* 2109; 90: 250.e1-8.
3. Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update—an ENDO-European Reference Network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2021; 31: 387-419.
4. Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la ponencia de cribado poblacional. Protocolo de cribado neonatal del hipotiroidismo congénito. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020.
5. Peters C, Nicholas AK, Schoenmakers E, Lyons G, Langham S, Serra EG, et al. DUOX2/DUOX2 mutations frequently cause congenital hypothyroidism which evades detection on UK newborn screening. *Thyroid* 2019; 29: 790-801.
6. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 17.
7. Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS. Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 610-7.
8. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zenaty D, Martinerie L, Paulsen A, Simon D, et al. Early determinants of thyroid function outcomes in children with congenital hypothyroidism and a normally located thyroid gland: a regional cohort study. *Thyroid* 2018; 28: 959-67.
9. Albert BB, Heather N, Derraik JG, Cutfield WS, Wouldes T, Tregurtha S, et al. Neurodevelopmental and body composition outcomes in children with congenital hypothyroidism treated with high-dose initial replacement and close monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3663-70.