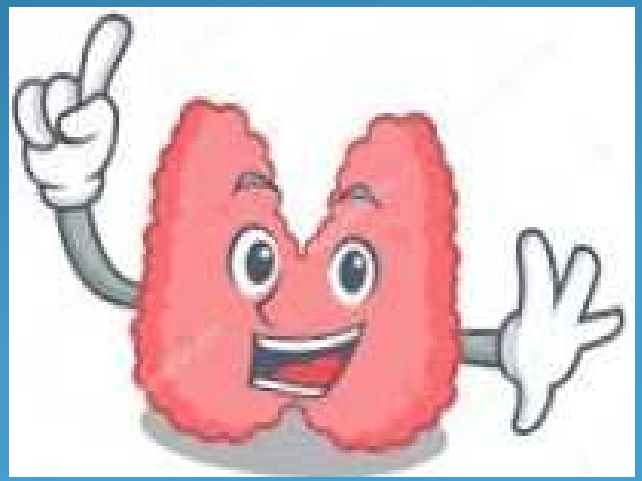
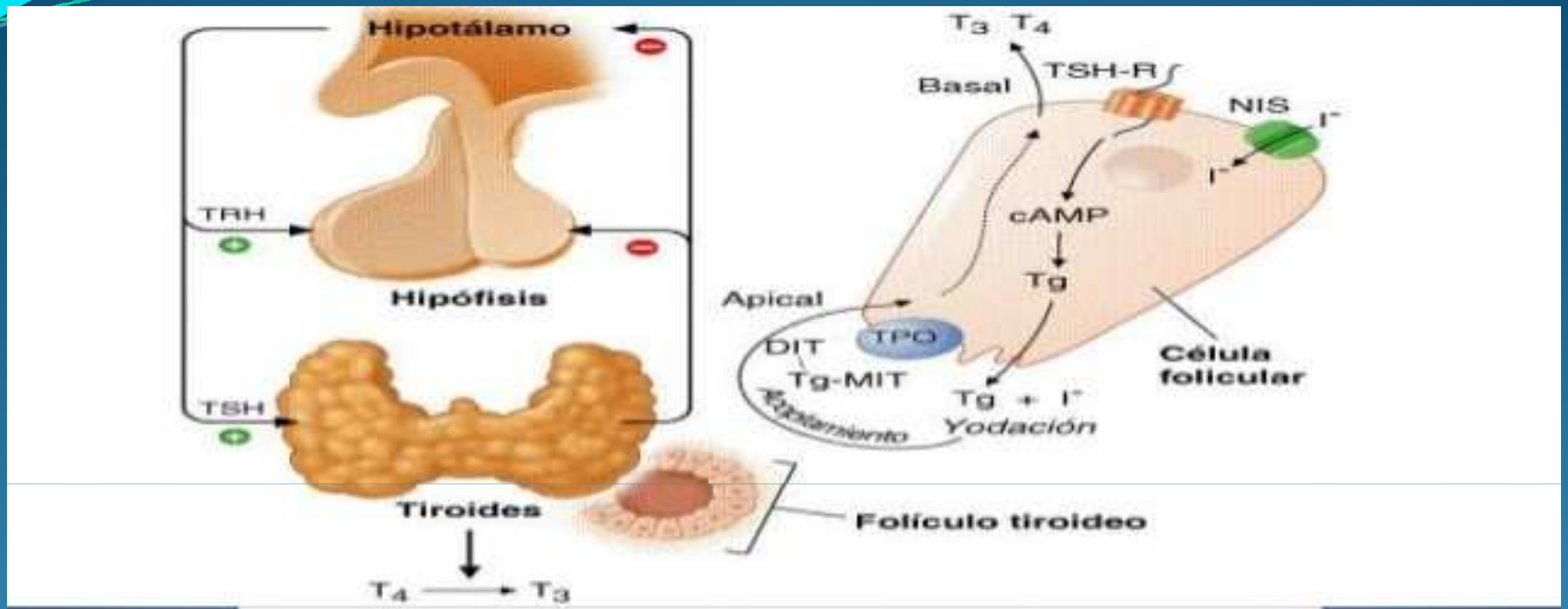
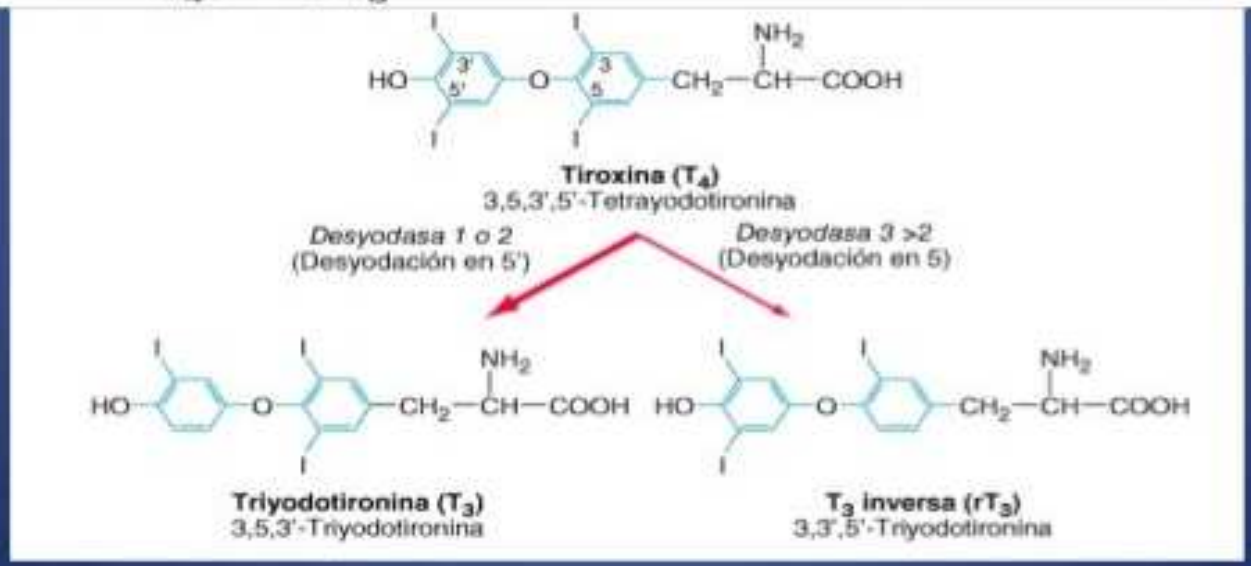
OPTIMIZACION DE LOS ESTUDIOS DE FUNCION TIROIDEA TSH ELEVADA CUANDO SE CONSIDERA PATOLOGICA ?



DRA SANDRA F. MAZZETTI
HOSPITAL DE NIÑOS VICTOR J VILELA
ROSARIO

EJE HHT FISIOLOGIA





HIPOTIROISISMO SUBCLINICO

*SE DEFINE COMO UN CUADRO BIOQUIMICO DE ELEVACION DE TSH EN PRESENCIA DE CONCENTRACIONES NORMALES DE HORMONAS TIROIDEAS CIRCULANTES

*ES IMPORTANTE CONOCER LOS RANGOS DE REFERENCIA DE TSH Y HORMONAS TIROIDEAS SEGÚN LA EDAD Y EL VALOR DE CORTE PARA DEFINIR HS QUE SIGUE SIENDO MOTIVO DE DEBATE

HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

*LA PREVALENCIA ES CLARAMENTE MENOR EN EDAD PEDIATRICA Y ADOLESCENCIA (MENOR AL 2 %) QUE EN ADULTOS (4-20 %) SIENDO ESCASOS LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS EN POBLACION PEDIATRICA Y ADOLESCENTE

*AUNQUE POR DEFINICION ES ASINTOMATICO SE ACEPTA LA POSIBLE PRESENCIA DE SINTOMAS LEVES E INESPECIFICOS COMO: *ASTENIA , *ALTERACIONES DEL PESO, *CONSTIPACION , *SEQUEDAD DE PIEL, *Y QUE PUEDEN SER MOTIVO DE CONSULTA EN OTRAS ESPECIALIDADES PEDIATRICAS

Tabla 2. Clínica de hipotiroidismo
Trastornos del crecimiento y desarrollo físico: • Velocidad de crecimiento baja • Talla baja • Retraso de edad ósea • Dentición retrasada
Trastornos del desarrollo puberal: • Pubertad retrasada o adelantada • Trastornos menstruales
Alteraciones neuropsíquicas: • Bajo rendimiento escolar • Somnolencia • Depresión • Hipotonía, hiporreflexia y debilidad muscular
Alteraciones cutáneas y del pelo: • Piel seca, fría • Edema de cara, párpados, manos y región pretibial • Pelo ralo
Alteraciones digestivas y nutricionales: • Anorexia • Estreñimiento • Sobrepeso • Hipercolesterolemia
Alteraciones cardiorrespiratorias: • Bradipnea, bradicardia • Alteraciones de electrocardiograma • Hipotensión arterial • Cardiomegalia
Otros síntomas: • Intolerancia al frío • Anemia • Galactorrea • Bocio

Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort.

Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J.
The Jesse Z. and Sara Lea Shafer Institute for Endocrinology and Diabetes, National Center for Childhood Diabetes, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tikva 49202, Israel.

J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(5):1678-82.

*EN ESTE ESTUDIO SE INCLUYERON 121052 PACIENTES

*3510 TUVIERON TSH ENTRE 5-10 mu/l: 73,6 % FUE NORMAL LUEGO DE 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO

*484 TUVIERON TSH MAYOR DE 10: Y DE ESTOS EL 40 % TUVIERON TSH NORMAL LUEGO DE 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO

*SOLO EL 0,4 % DESARROLLO HIPOTIROIDISMO (CON T4 LIBRE BAJA)

*EL RIESGO DE DESARROLLAR HIPOTIRODISMO SOLO SE INCREMENTA CON TSH MAYOR A 7,5

DETERMINACIONES DE TSH

*DURANTE LAS TRES ULTIMAS DECADAS EL DESARROLLO DE NUEVAS TECNICAS PARA MEDIR TSH HA INCREMENTADO LA SENSIBILIDAD Y HA PRODUCIDO CAMBIOS ESPECTACULARES EN LAS ESTRATEGIAS PARA EL ESTUDIO DEL FUNCIONALISMO TIROIDEO

*LA DETERMINACION DE TSH SE HA CONVERTIDO EN LA PRUEBA DE PRIMERA ELECCION PARA EL ESTUDIO DE LA MAYORIA DE LAS SITUACIONES CLINICAS

*LOS MOTIVOS SON : LEVES ALTERACIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS PRODUCEN UNA RESPUESTA AMPLIFICADA DE LA TSH, ES LA PRIMERA HORMONA QUE SE ALTERA EN LAS ENFERMEDADES TIROIDEAS Y FINALMENTE OFRECE UNA ALTA SENSIBILIDAD

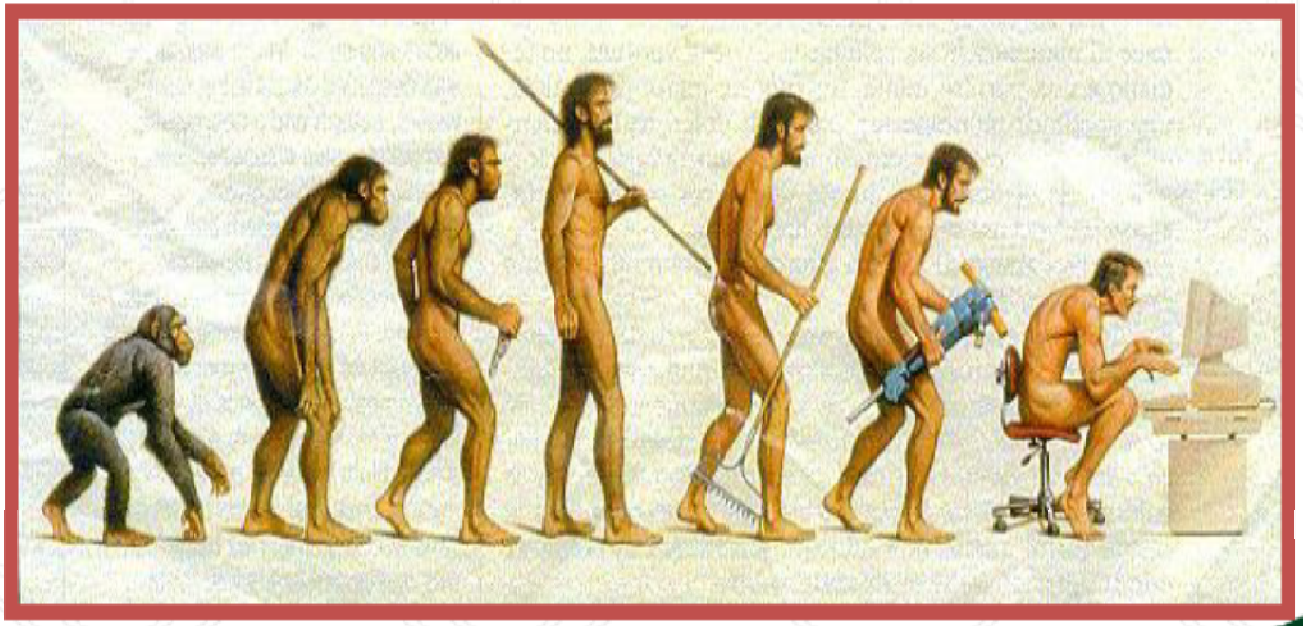
Evolución en técnicas de Inmunoensayo

RIA
Radioimmunoassay

EIA
Enzyme Immunoassay

FIA / LIA
Fluorescence / Luminescence Immunoassay

ECLIA
Electro-chemiluminescence Immunoassay



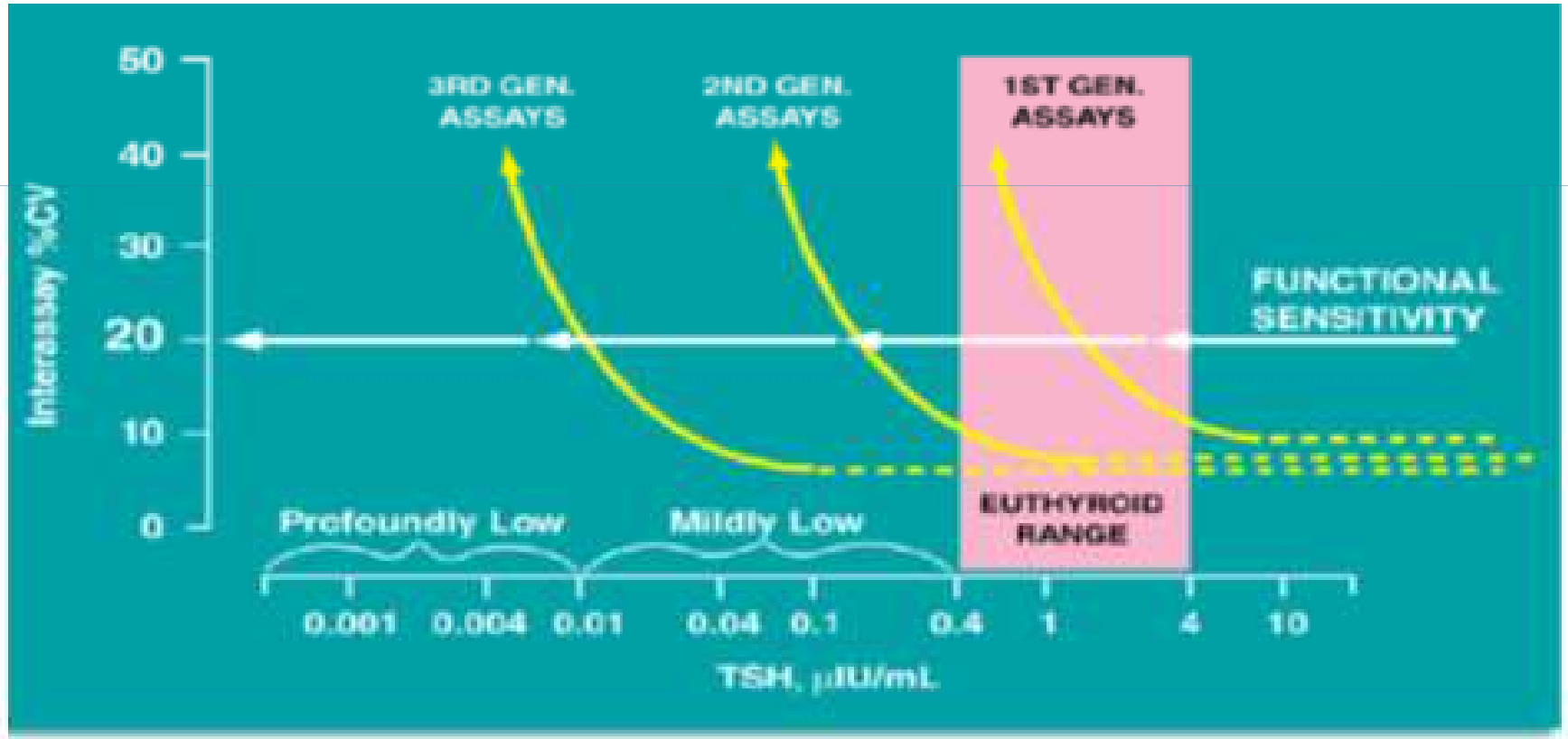
ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA (ECL- ECLIA)

- Reactivos altamente estables
- Rápidos tiempos de reacción
- Alta sensibilidad
- Amplio rango de medida
- Gran variedad de analitos a determinar
- No utiliza enzimas
- Marcación no isotópica

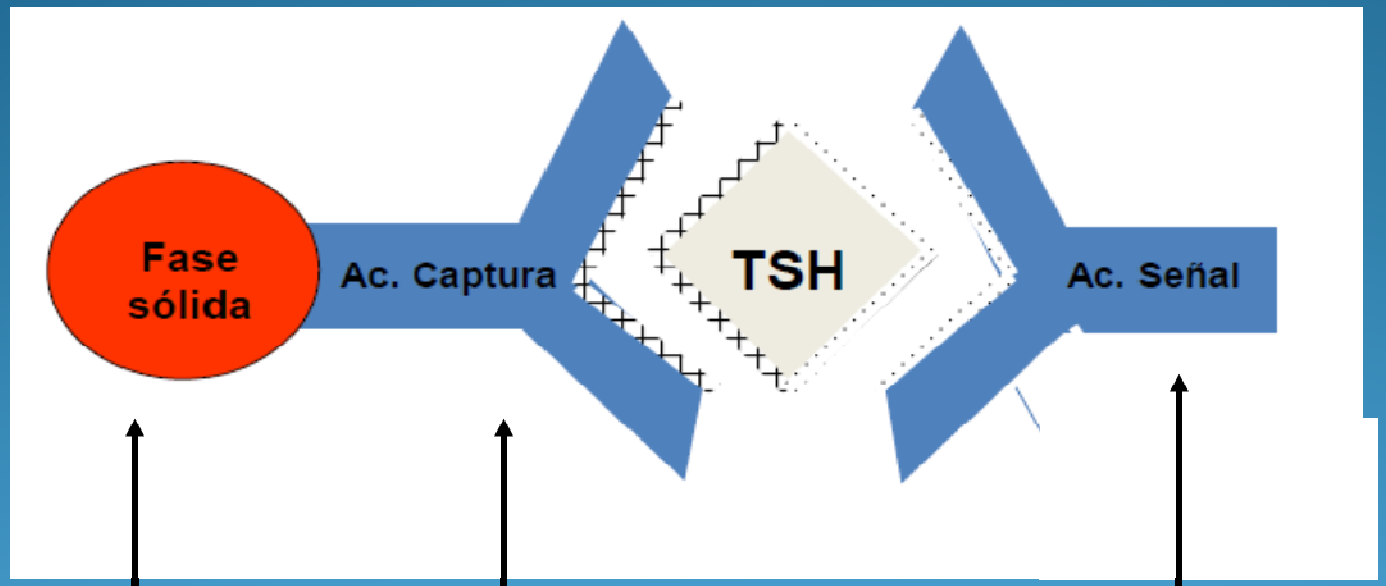
- **Sensibilidad TSH incrementada 0.005 uUI/mL**

MÉTODOS DE MEDICION DE TSH

- 1^{era} Generación: 1.0 - 2.0 uUI/ml
- 2da Generación: 0.1 – 0.2 uUI/ml
- 3^{era} Generación: 0.01 – 0.02 uUI/ml
- Métodos Ultrasensibles: 0.001 uUI/ml



Método de Electroquimioluminiscencia-ECLIA



Micropartícula Hierro + Estreptavidina

+

Biotina + Ac monoclonal anti-TSH (ratón)

Ac monoclonal anti-TSH (ratón/humano) + Quelato de Rutenio (Señal)

Valores se referencia según edad:

- hasta 6 días : 0.70 a 15.2 uUI/ml
- desde 6 días a 3 meses : 0.72 a 11.0 uUi/ml
- desde 3 meses 1 año : 0.73 a 8.35 uUI/ml
- desde 1 año a 6 años : 0.70 a 5.97 uUI/ml
- desde 6 años a 11 años : 0.60 a 4.84 uUI/ml
- desde 11 años a 20 años : 0.51 a 4.30 uUI/ml
- mayor de 20 años : 0.27 a 4.20 uUI/ml

Embarazadas:

- 1er Trimestre: 0.1 a 2.5 uUI/ml
- 2do Trimestre: 0.2 a 3.0 uUI/ml
- 3er Trimestre: 0.3 – 3.0 uUI/ml

HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO SEGÚN EDAD

NEONATOS

*PUEDE SER TRANSITORIO O PERMANENTE

*ES MAS COMUN EN PRETERMINOS O RECIEN NACIDOS CON ALGUNA PATOLOGIA, PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL, O RECIEN NACIDOS POR FERTILICACION IN VITRO O EMBARAZOS MULTIPLES

*EN ESTOS CASOS LAS GUIAS ESPE (EUROPEAN SOCIETY FOR PEDIATRIC ENDOCRINOLOGIST) SUGIERE REPETICION DE VALORES EN 2 SEMANAS DE PRIMER ESTUDIO, O A LAS 2 SEMANAS DE VIDA

*OTROS FACTORES DE RIESGO SON CROMOSOPATIAS, MALFORMACIONES, TTO CON ESTEROIDES EN EL EMBARAZO Y ENFERMEDAD TIROIDEA DE LA MAMA

Journal of the Endocrine Society diciembre 2017

NEONATOS

A) *ENFERMEDAD TIRODIEA AUTOIMUNE EN LA MADRE*

EN RECIEN NACIDOS DE MADRES CON TIROIDITIS AUTOINMUNE NO HAY UN CONSENSO CLARO DE CUANDO REALIZAR UNA NUEVA EVALUACION AL BEBE LUEGO DEL SCREENING, MUCHOS AUTORES SUGIEREN RETESTEAR ENTRE LOS 15 A 30 DS PORQUE ENCONTRARON UNA ELEVACION DE TSH EN 28 % DE UNA COHORTE NEONATAL (ROVELLI ET AL) PERO EN LA MAYORIA NO HUBO NECESIDAD DE TTO (93%)

EN OTRO ESTUDIO MAS RECIENTE (MC GOVERTN ET AL) CON EL SCREENING NEONATAL SERIA SUFICIENTE PARA DGN HIPOT SUBCLINICOS

JUNTO CON LOS AC TPO Y AC TG SE DEBERIA SOLICITAR AC ANTIRECEPTOR DE TSH (TRABS)

CASO CLINICO

PACIENTE DE 20 DIAS (FN 7/9/19) Z.A.

ES EVALUADA AL NACER POR ANTECEDENTE DE MAMA CON HIPERTIROIDISMO MEDICADA CON DANANTIZOL Y PROPANOLOL

RNT (38 SEMANAS EG) PESO AL NACER 2950 TALLA 49 CM PC 35 CM

INGRESA A LAS 28 HS DE VIDA A LUMINOTERAPIA CON BUENA EVOLUCION

LAB (8/9/19) HTO 54,8 BILIRRUBINA TOTAL 14,6 DTA 0,88 IND 13,7 TSH 15,67 T4L 1,18 AC TG NEG AC TPO 350 PACIENTE CLINICAMENTE EUTIROIDEA CON BUEN ESTADO GENERAL

LAB (9/9/19) TSH 24,9 T4 TOTAL 10,6 T4L 1,16 T3 1,43 AC TRAB 7,5

LAB (13/9/19) TSH 26,82 T4L 1,22

LAB (16/9/19) TSH 17,74 T4L 1,04 T4 T 10,5

LAB (20/9/19) TSH 8,26 T4L 1,15 HTO 38,8 BILI 9,9 IND 8,21 D 1,69

ICTERICIA MEJORADA

NEONATOS

B) *PREMATUROS Y BAJO PESO PARA EDAD GESTACIONAL*

ELLOS TIENEN MAS RIESGO POR INMADUREZ DEL EJE HHT, MENOR PASAJE TRASPLACENTARIO DE T4 E IODO, Y MENOR RESERVA TIROIDEA, INMADUREZ EN TERMOGENESIS, Y CIERTAS DROGAS QUE PUEDEN ALTERARLA FUNCION TIROIDEA
(FENOBARBITAL,DOPAMINA)

LA FUNCION TIROIDEA DEBE SER MONITORIZADA CON MUCHO CUIDADO EN PRETERMINOS Y RN BPEG. EN UN RECIENTE ESTUDIO Hashemipour et al. RECOMIENDAN REPETIR LAB A EDAD DE 2, 6 Y 10 SEMANAS MIDIENDO TSH Y T4L Y CONSIDERAR UNA TSH DE 10 mIU/L COMO VALOR POSITIVO EN ESTOS CASOS

Journal of the Endocrine Society diciembre 2017

NEONATOS

C) ALTERACIONES GENETICAS: ENTRE EL 11% Y 3L 29% DE NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO NO AUTOINMUNE PRESENTAN MUTACIONE EN HETEROCIGOSIS DEL GEN QUE CODIFICA EL RECEPTOR DE TSH.

LAS MUTACIONES CON PERDIDA DE FUNCION SE ASOCIAN A DISTINTOS GRADOS DE HIPOTIROIDISMO DEPENDIENDO DE SI SON EN HOMO O HETEROCIGOSIS . LAS MUTACIONES EN EL GEN QUE CODIFICA LA DUOX 2 (DUAL OXIDASA 2) QUE PRODUCE DISHORMONOGENESIS TAMBIEN SE HAN ASOCIADO A HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

Journal of the Endocrine Society diciembre 2017

NEONATOS

SIGUIENDO LAS GUIAS DE ESPE, SE ACONSEJA UNA ESTRATEGIA DE SEGUNDA MUESTRA A LAS 2 SEMANAS DE EDAD EN TODOS LOS PRETERMINOS Y BAJO PESO PARA EDAD GESTACIONAL COMO TAMBIEN EN NEONATOS ADMINTIDOS EN UTI NEONATAL

UNA ESTRATEGIA DE SCRENING ADICIONAL A LAS 4 O 6 SMANAS DE EDAD SERIA ACONSEJADA EN CASO DE PREMATURO EXTREMO BAJO PESO EXTREMO PARA EDAD GESTACIONAL Y ENFERMO CRITICO

TRATAMIENTO DE HIPOTIROIDSMO SC NEONATAL

SIGUIENDO LAS GUIAS ESPE, EL TTO CON LEVOTIROXINA ES RECOMENDADA SI LAS CONCENTRACIONES DE T4 L ESTAN EN VALORES MENORES AL VALOR NORMAL POR EDAD, SIN IMPORTAR EL VALOR DE TSH, Y SI EL VALOR DE TSH ES PERSISTENTE MENTE POR ENCIMA DE 20 mIU/L, A PESAR DE T4 L NORMAL

CUANDO TSH ESTA ENTRE 6-20 mIU/L EN UN BEBE SANO, CON T4L NORMAL PARA LA EDAD EL MANEJO ES DEBATIBLE, LA DECISION DEPENDE DE MULTIPLES FACTORES COMO EDAD DEL PACIENTE, LA TENDENCIA DEL VALOR DE TSH, PATOLOGIAS ASOCIADAS, PRESENCIA DE SINDROMES

HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO EN PEDIATRIA

SE DEFINE ESTE CUADRO CON TSH ENTRE 4,5 A 10 mIU/L CON T4 LIBRE NORMAL.

A)TIROIDITIS AUTOIMNUNE O DE HASHIMOTO

ES UNO DE LAS MAS FRECUENTES CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO PERSISTENTES EN CHICOS Y ADOLESCENTES, ES MUY COMUN EN SME DE DOWN SME DE TURNER ENFERMEDAD CELIACA Y DIABETES TIPO 1

(ENF AUTOIMNUNE)

EL CURSO CLINICO DEL HT ES VARIABLE DEPENDIENDO DE LA SEVERIDAD DEL DAÑO INMUNOLOGICO.

EN SU PRESENTACION PUEDE HABER EUTIROIDISMO (TSH Y T4L NORMAL CON AC ANTITPO Y AC ANTITIROGLOBULINA POSITIVOS) HIPOTIROIDISMO FRANCO Y OCASIONALMENTE HIPERTIROIDISMO

PEDIATRIA

B) OBESIDAD

EN MUY COMUN ENCONTRAR TSH ELEVADAS EN SOBREPESO Y OBESIDAD (10-23 %)

1/3 DE LOS CHICOS OBESOS CON TSH ALTA INCLUSO TIENEN ALTERACION ECOGRAFICA EN TIRODIDES CON AC NEG

LOS MECANISMOS QUE PODRIAN CAUSAR EL AUMENTO DE TSH EN ESTOS CHICOS PODRIAN SER MUTACIONES EN GEN DEL RECEPTOR DE TSH, ALTERACIONES FUNCIONALES EN EL EJE HHT, PERO LO PARECE SER MAS IMPORTANTE ES EL PROTRH PRODUCIDO POR LEPTINA (AUMENTADA EN OBESIDAD)

TSH SE NORMALIZA CON EL DESCENSO DE PESO DANDO LA HIPOTESIS QUE ESTE AUMENTO DE TSH ES REVERSIBLE Y NO ES NECESARIO TTO EN ESTOS CHICOS

Arch Dis Child 2002 oct (4) :303-3

PEDIATRIA

C) SINDROME DE DOWN

HAY MUCHOS MECANISMOS IMPLICADOS, AUTOINMUNIDAD TIROIDEA, DESORDEN CENTRAL CAUSANDO LIBERACION INAPROPRIADA DE TSH, PRODUCCION DE TSH CON MENOR ACTIVIDD BIOLOGICA, Y CIERTA INSENSIBILIDAD DE LA GLANDULA A LA TSH

D) DEFICIT Y EXCESO DE IODO

EL DEFICIT PRODUCE ELEVACION DE TSH E HIPOTIROIDISMO

CIERTAS DROGAS COMO AMIODARONA QUE CONTIENE IODO PUEDE PRODUCIR ELEVACION DE TSH, CONTRASTES IODADOS TAMBIEN

E) DROGAS

FENOBARBITAL, ACIDO VALPROICO, FENITOINA Y CARBAMACEPINA PUEDEN ALTERAR LA FUNCION TIRODIEA, PUEDE SER POR MAYOR CLERENCE DE HORMONA TIROIDEA,O INTERFERENCIA CON REGULACION HIPOFISARIA DE TSH

TTO CON LITIO

RADIOTERAPIA EN CHICOS CON CANCER

TRATAMIENTO DE HIPOTIROIDSMO SUBCLINICO EN INFANCIA

EL PRIMER PASO EN EVALUAR TTO CON TSH ELEVADA SERIA VER SI ESTE VALOR ESTA CAUSADO POR – LABORATORIO, -VARIACION DIURNA EN TSH, -QUE EL PACIENTE NO TENGA OTRA PATOLOGIA

SE DEBE RECONFIRMAR CON NUEVA TSH EN 4 A 12 SEMANAS LUEGO DEL PRIMER LABORATORIO

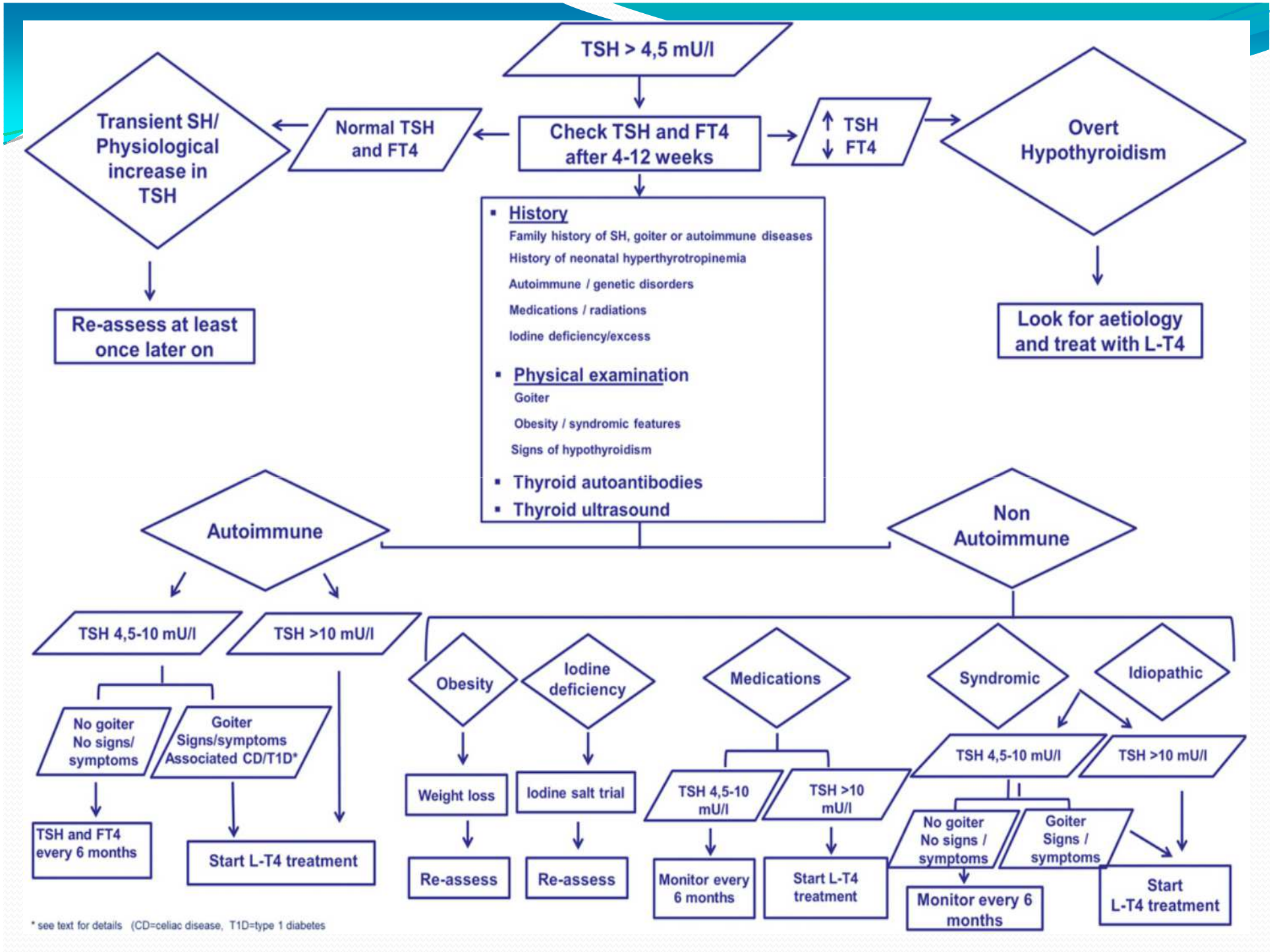
EN CHICOS CON TSH PERSISTENTE ALTA VER ANTECEDENTES DR TSH ALTA NEONATAL, MEDICAMENTOS, TTO DE RADIOTERAPIA, DEFICIENCIA DE IODO, ENFERMEDAD TIROIDEA EN LA FAMILIA, Y VER EL EXAMEN FISICO SIGNOS Y SINTOS DE HIPOTIROIDISMO, BOCIO, GANACIA DE PESO

SOLICITAR AC ANTITPO Y ANTITIROGLOBULINA

ECOGRAFIA DE TIRODIES: PUEDE APORTAR DATOS SOBRE MORFOLOGIA Y ESTRUCTURA (PATRON HETEROGENEO CON SEUDONODULOS)

EN LOS CASOS DE AUTOINMUNIDAD TTO CON LEVOTIROXINA SE COMENZARIA CON TSH MAYOR A 10 O PRESENCIA DE BOCIO O SINTOMAS O SIGNOS DE HIPOTIROIDISMO

EN LOS CASOS QUE NO SE TRATAN LA FUNCION TIROIDEA SE DEBE CHEQUEAR CADA 6 MESES


TSH > 4,5 mU/l
Check TSH and FT4 after 4-12 weeks
Normal TSH and FT4
Transient SH/ Physiological increase in TSH
Re-assess at least once later on
↑ TSH ↓ FT4
Overt Hypothyroidism
Look for aetiology and treat with L-T4
History
Family history of SH, goiter or autoimmune diseases
History of neonatal hyperthyrotropinemia
Autoimmune / genetic disorders
Medications / radiations
Iodine deficiency/excess
Physical examination
Goiter
Obesity / syndromic features
Signs of hypothyroidism
Thyroid autoantibodies
Thyroid ultrasound
Autoimmune
Non Autoimmune
TSH 4,5-10 mU/l
TSH >10 mU/l
No goiter No signs/ symptoms
Goiter Signs/symptoms Associated CD/T1D*
TSH and FT4 every 6 months
Start L-T4 treatment
Obesity
Iodine deficiency
Medications
Syndromic
Idiopathic
Weight loss
Iodine salt trial
Re-assess
Re-assess
TSH 4,5-10 mU/l
TSH >10 mU/l
Monitor every 6 months
Start L-T4 treatment
TSH 4,5-10 mU/l
TSH >10 mU/l
No goiter No signs / symptoms
Goiter Signs / symptoms
Monitor every 6 months
Start L-T4 treatment
* see text for details (CD=celiac disease, T1D=type 1 diabetes

CONCLUSIONES

NO SE JUSTIFICA EL CRIBADO POBLACIONAL A NIÑOS A NO SER QUE TENGAN FACTORES DE RIESGO, COMO SME DE DOWN, SME DE TURNER, DIABETES MELLITUS TIPO 1, ENFERMEDAD CELIACA, O PACIENTES SOMETIDOS A RADIOTERAPIA Y/O CIRUGIA TIROIDEA, DONDE ES RECOMENDABLE EL SEGUIMIENTO DE LA FUNCION TIROIDEA

*EN EL HIPOT SUBCLINICO IDIOPATICO EN EDAD PEDIATRICA ES ACONSEJABLE UNA ACTITUD CONSERVADORA CON SEGUIMIENTO PERIODICO DE LA FUNCION TIROIDEA, DADO QUE EL CURSO NATURAL DE LOS VALORES DE TSH TIENDE A SU NORMALIZACION CON EL PASO DEL TIEMPO (> 70 %).

*EN AQUELLOS PACIENTES CON HIPOT SUBCLINICO POR TIROIDITIS EL RIESGO DE SU PROGRESION A HIPOTIROIDISMO FRANCO ES MAS ELEVADO (24 % TIENDEN A EMPEORAR EN LOS 4 AÑOS SIGUIENTES) POR LO QUE LA MONITORIZACION TIROIDEA DEBE REALIZARSE DE FORMA PROGRAMADA

*LAS HIPERTIROTROPINEMIAS NEONATALES Y EN LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA CON ELEVACIONES MODERADAS DE TSH (entre 5-10 mU/ml) DEBEN SER SEGUIDAS DE FORMA ESTRICTA, POR EL PAPEL RELEVANTE QUE PUEDE TENER EN ESTE MOMENTO LAS HORMONAS TIROIDEAS SOBRE LA MADURACION CEREBRAL Y POR LA HETEROGENEIDAD DE SU ETIOLOGIA

*EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD LA TS ENTRE 5-7 mU/l ES MAS PROBABLE QUE SEA CONSECUENCIA QUE CAUSA DE LA OBESIDAD

*EL HIPOT SUBCLINICO NO TIENE EFECTO SOBRE EL CRECIMIENTO NI SOBRE LA SALUD OSEA

NO HAY ESTUDIOS SOBRE LA EFICACIA DEL TTO POR ELLO HAY QUE SER PRUDENTES

LAS MUJERES EMBARAZADAS DIAGNOSTICADAS DE HIPOT SUBCLINICO, DEBEN LLEVAR UNA ESTRECHA MONITORIZACION DE LA FUNCION TIROIDEA Y RECIBIR TTO SUSTITUTIVO PRECOZ DEBIDO AL INCREMENTO DE MORBI-MORTALIDAD FETAL Y PERINATAL

EN DEFINITIVA , EL TTO DEL HS EN PEDIATRIA DEBERIA SER CONSIDERADA SOLO CON VALORES DE TSH MAYORES A 10 ml/L, O CON SIGNOS Y SINTOMAS CLINICOS DE HIPOTIRODISMO Y/O BOCIO, O CUANDO EL HS ESTA ASOCIADO A OTRAS ENFERMEDADES CRONICAS

EN CHICOS CON HS SIN BOCIO CON AC NEGATIVOS Y TSH ENTRE 5-10 mIU/L, EL TTO CON LT4 NO ESTA JUSTIFICADO POR EL BAJO REISGO A DESARROLLAR HIPOTIROIDISMO CLINICO

MUCHAS GRACIAS

BIBLIOGRAFIA

*John Lazarus Rosalind S. Brown Chantal Daumerie Alicja Hubalewska-Dydejczyk e Roberto Negro Bijay Vaidya 2014 European Thyroid AssociationGuidelines for the Management of SubclinicalHypothyroidism in Pregnancy and in Children Eur Thyroid J 2014;3:76–94

*Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J: Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1678–1682.

*Juliane Léger a–c Antonella Olivieri d Malcolm Donaldson e Toni Torresani Heiko Krude g Guy van Vliet h Michel Polak i Gary Butler j on behalf of

ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE Horm Res Paediatr 2014;81:80–103

*Maria Cristina Vigone,Donatella Capalbo,Giovanna Weber,and Mariacarolina Salerno Mild Hypothyroidism in Childhood: Who,When, and How Should Be Treated? Journal of the Endocrine Society 2018

*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;59(1):3–14.

*Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Mussa A, Capalbo D, Messina MF, Aversa T, Bombaci S, DeLuca F, Valenzise M. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhoodand adolescence are mainly conditioned by patients' age. Horm Res Paediatr. 2012;78(4):232–236.

R. Gallizzi, C. Crisafulli, T. Aversa, G. Salzano, F. De Luca, M. Valenzise and G. Zirilli
Subclinical hypothyroidism in children: is it
always subclinical? Italian Journal of Pediatrics (2018) 44:25

Gonul Catli, Ayhan Abaci, Atilla Büyükgebiz and Ece Bober Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescense J Pediatr Endocr Met 2014; 27(11-12): 1049–1057

*Anna Rapa Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents: A Wide Range of Clinical, Biochemical,and Genetic Factors Involved Clin Endocrinol Metab, July 2009, 94(7):2414–2420

*María Chueca Guindulain, Sara Berrade Zubiri, Teodoro Dura Travé, Miren Oyarzábal Irigoyen Hipotiroidismo subclínico en la infancia y adolescencia /RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.261