

## KONGENITALNA PRIMARNA HIPOTIREOZA

### Primary Congenital Hypothyroidism

*Husref Tahirović i Alma Toromanović*

*Klinika za dječije bolesti Univerzitetsko-kliničkog centra u Tuzli*

#### **Revijalni članak**

#### **Sažetak**

U radu je definirana kongenitalna primarna hipotireoza i opisan tranzitorni i permanentni oblik bolesti, a zatim je istaknut značaj neonatalnog skrininga, opisana procedura analize njegovih rezultata i ukazano na važnost utvrđivanja definitivne dijagnoze, etiologije i blagovremenog liječenja kongenitalne primarne hipotireoze.

**Ključne riječi:** kongenitalna primarna hipotireoza, skrining, liječenje.

#### **Review article**

#### **Summary**

This is a review article on congenital primary hypothyroidism. In addition to the definition of the disease and its transient and permanent forms, the significance of neonatal screening is underlined. The procedure for the analysis of the test results, for establishing the definitive diagnosis and its etiology are delineated. The importance of starting early treatment is emphasized.

**Key words:** congenital primary hypothyroidism, screening, treatment.

#### **UVOD**

Kongenitalna primarna hipotireoza (KPH) je stanje nedovoljne sinteze i sekrecije tireoidnih hormona novorođenčeta uzrokovano poremećajima štitnjače, koji su nastali u momentu začeća ili kasnije u toku intrauterinog života. Međutim, KPH nije zasebna bolest nego spektar različitih poremećaja (1), u kojem treba

razlikovati tranzitorne od permanentnih oblika bolesti.

#### **TRANZITORNI OBLIK KPH**

Tranzitorni oblik postao je prepoznatljiv od kada je uveden neonatalni skrining na KPH. Oko 5% do 10% novorođenčadi sa KPH koja je otkrivena

neonatalnim skriningom ima tranzitorni oblik bolesti. Ova novorođenčad imaju nizak ili normalan  $T_4$  i različito povišene vrijednosti serumskog TSH.

Uzrok tranzitornog oblika KPH još uvijek je nepotpuno objašnjen. Upliv genske podloge rijetko je razmatran i ostao je nedokazan. Do sada najčešće opisivani uzroci bolesti, kao što su prenatalna ili postnatalna izloženost osjetljivih fetusa ili novorođenčadi na veće količine joda (upotreba kalijeveg jodida u terapiji bronhalne astme, upotreba amiodarona, prenatalno ili postnatalno korišćenje jodnih dezinfekcionih sredstava), transplacentarni prelaz antitireoidnih lijekova (propiltiouracil, metimazol, karbimazol koje je majka koristila u trudnoći zbog Gravesove bolesti) i majčinih antitireoidnih antitijela (1), danas se opisuju kao pokretači bolesti u genetski predisponirane novorođenčadi (2). Tranzitorni oblik KPH obično traje od jedne sedmice do četiri mjeseca. Liječenje tiroksinom indikivano je ako niske koncentracije  $T_4$  perzistiraju više od nekoliko dana. Nakon toga, dozu tiroksina treba postepeno reducirati i na kraju prekinuti (3).

## PERMANENTNI OBLIK BOLESTI

U odnosu na druge permanentne oblike kongenitalne hipotireoze (sekundarni i tercijarni) primarna je zastupljena u više od 90% slučajeva. U etiologiji njenog nastanka nalaze se dvije osnovne grupe poremećaja: poremećaji nastali zbog nepravilnog razvoja (*Disgenesis thyroidae*) i genetički determinirani poremećaji sin-

teze ili oslobađanje tireoidnih hormona (*Dishormonogenesis thyroidae*).

Većina slučajeva permanentnog oblika KPH nastala je zbog nepravilnog razvoja, a samo 10% do 15% je uzrokovano nasljednim poremećajima hormonogeneze. Incidenca KPH u europskim zemljama se kreće u rasponu od 1:3500 do 1:7300 živorođene novorođenčadi (3). U zemljama našeg okruženja približno je ista. Tako u Hrvatskoj iznosi 1:4371 (4), u Srbiji 1:6177 (6) i Sloveniji 1:4143 (7). Za našu zemlju incidenca nije poznata. Poremećaji razvoja tireoideje dva puta su češći u djevojčica u odnosu na dječake, međutim, ova razlika među spolovima nije prisutna u nasljednim oblicima bolesti, jer je način nasljeđivanja autosomno-recesivan (8).

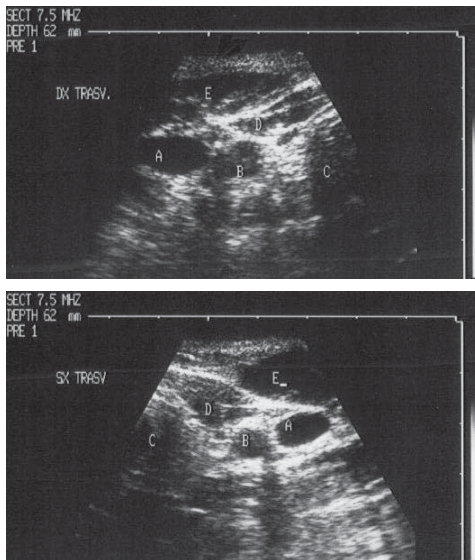
## POREMEĆAJI EMBRIONALNOG RAZVOJA TIREOIDEJE

Poremećaji embrionalnog razvoja tireoideje zastupljeni su u 80% do 85% slučajeva KPH. Oni mogu dovesti do potpunog nedostatka tkiva štitnjače (*Aplasia thyroidae*), njegovog nedovoljnog razvoja (*Hypoplasia thyreoidae*), ili do promjene lokalizacije štitnjače (*Ectopia thyroidae*). Navedeni poremećaji pojavljuju se sporadično, sa incidencom od 1:4000 živorođene novorođenčadi i češćom zastupljenošću u ženske u odnosu na mušku novorođenčad (2:1). Samo 2% novorođenčadi sa tireoidnom disgenezom ima porodični poremećaj zbog mutacije gena koji kontrolišu diferencijaciju tireoideje (9). Težina tireoidne disfunk-

cije u novorođenčadi sa poremećajem embrionalnog razvoja je različita. Neka novorođenčad ima veoma nizak  $T_4$  i visok TSH, dok druga ima umjereno povišene vrijednosti TSH i normalan nalaz  $T_4$ .

Uočena je veća učestalost tireoidne disgeneze sa drugim kongenitalnim anomalijama, što navodi na zaključak da zajednički teratogeni faktor u periodu organogeneze može istovremeno da utiče na razvoj više organa, uključujući i štitnjaču. Pacijenti sa Downovim sindromom takođe imaju veću učestalost tireoidne disgeneze u odnosu na opštu populaciju (10).

**Aplazija tireoideje** javlja se aproksimativno u 40% novorođenčadi sa KPH. Nalaz scintigrafije i ultrazvuka pokazuje odsustvo tireoidnog tkiva (Slika 1).



*Slika 1. Desni i lijevi transverzalni presjek vrata - nije vidljiv eho tireoidnog tkiva*  
**C** - Dušnik, **D** - Mišići prednje strane vrata,  
**B** - Karotidna arterija; **A** - Jugularna vena i  
**E** - Sternokleidomastoidni mišić

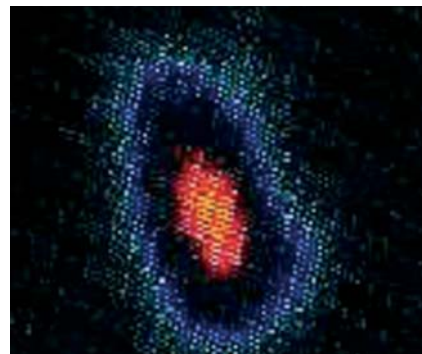
**Ektopija tireoideje**, koja je uz to obično i hipoplastična, javlja se u oko 60% slučajeva KPH. Može se lokalizirati na bilo kojem mjestu obliterated duktus tireoglosusa. To je ustvari njegov ostatak u vidu izoliranog gnijezda hipoplastičnog funkcionalnog tireoidnog tkiva, koje može biti smješteno na bazi jezika (Slika 2), intralingvalno, sublingvalno, retrosternalno ili kao piramidni lobus.



*Slika 2. Lingvalna lokalizacija tireoideje*

U nekim slučajevima, pored ektopične može se naći i tkivo štitnjače na normalnoj lokalizaciji.

**Hipoplastična tireoideja** sa normalnom lokalizacijom ili **agenzija jednog lobusa** znatno su rjeđi uzroci KPH (Slika 3).

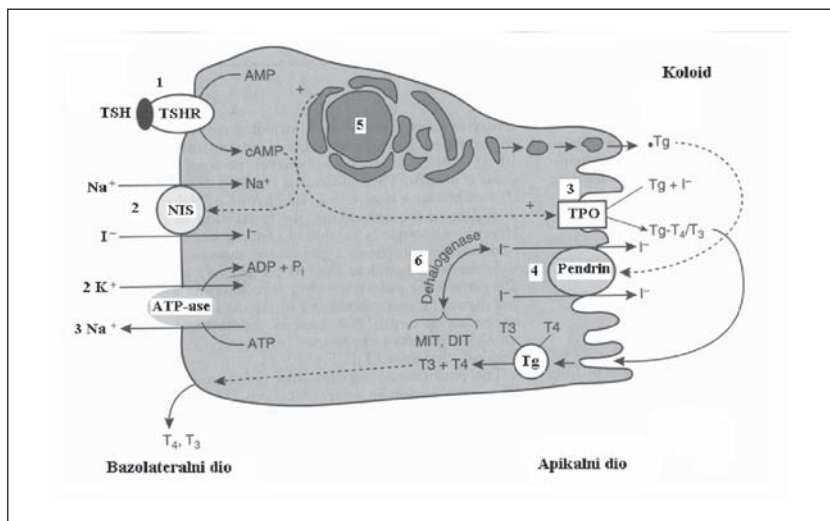


*Slika 3. Scintigram tireoideje - agenezija lijevog lobusa*

## POREMEĆAJI SINTEZE TIREOIDNIH HORMONA

Oko 10% novorođenčadi sa KPH ima neki od poremećaja u sintezi ili oslobađanju tireoidnih hormona (Slika 4).

ispoljeni hipotireoidizam kretat će se od blagog do teškog stepena. Scintigram sa  $^{99}\text{Tc}$  ili  $^{123}\text{I}$  u ove novorođenčadi ukazuje na odsustvo tireoidnog tkiva, međutim, u svih njih ultrazvučnim pregledom utvrđeno je prisustvo hipoplastične ili normalne štitnjače (10).



Slika 4. Mogući defekti sinteze tiroksina na nivou folikularne ćelije tireoideje

1. Rezistencija na TSH; 2. Poremećaj transporta joda u štitnjaču; 3. Poremećaj organifikacije jodida;
4. Poremećaj »pendrin« (transportnog hlorid-jodnog proteina); 5. Poremećaji sinteze tireoglobulina;
6. Nedostatak tireoidne jodotirozin dejodinaze

Poremećaji se nasljeđuju autosomno-recesivno tako da razlika u učestalosti među spolovima nije prisutna. U jednoj porodici bolest može da se ispolji u više braće ili sestara. Uzroci dishormonogeneze opisani su u sljedećih šest paragrafa.

**Rezistencija na TSH** nastaje kao posljedica mutacija koje inaktiviraju tireotropne receptore ili G protein koji vezuje receptor za adenil ciklazu. Zavisno od jačine defekta, tireotropna rezistencija i

**Poremećaj transporta joda u štitnjaču** uslovljen je mutacijom natrijum/jodid simportera. Novorođenčad ima gušavost, smanjeno ili odsutno prihvatanje radioaktivnog joda, nizak  $T_4$  i visok TSH. Opisani su i slučajevi sa parcijalnim poremećajima.

**Poremećaj organifikacije jodida** nastaje zbog nedostatka ili funkcionalne insuficijencije enzima tireoidne peroksidaze ili rjeđe zbog nedovoljnog stvaranja vodonikperoksida (1). Uopšteno gledano

djeca sa ovim poremećajem imaju gušu, nizak  $T_4$ , povišen TSH i Tg, kao i povišeno prihvatanje radioaktivnog  $^{123}\text{I}$ .

**Pendredov sindrom** karakteriziran je autosomno-recesivnim naslijeđem, različitim spektrom fenotipske prezentacije koji se kreće od eutireoidnog stanja bez gušavosti do ispoljenog hipotireoidizma, kongenitalne gušavosti i gubitka sluha. Bolest se obično razvija u kasnijem djetinjstvu.

**Poremećaji sinteze tireoglobulina** mogu dovesti do njegovog deficita ili do njegovih strukturalnih ili funkcionalnih nedostataka. Uzrokovani su mutacijom gena odgovornog za sintezu tireoglobulina i dešavaju se u 1:80000 do 1:100000 novorođenčadi. U pacijenata sa ovim poremećajima na rođenju je obično prisutna guša, nizak  $T_4$ , povišen TSH, nizak, normalan ili povišen Tg i povišeno prihvatanje  $^{123}\text{I}$ .

**Nedostatak tireoidne jodotirozin dejodinaze** dovodi do nedejodiniziranja MIT i DIT, koji napuštaju tireoideu i putem urina se eliminišu iz organizma. Na taj način gube se znatne količine joda. Novorođenčad sa ovim rijetkim poremećajem na rođenju imaju prisutnu gušu, ili se ona poslije rođenja vrlo brzo razvija. Serumska koncentracija  $T_4$  je veoma niska, a TSH, Tg i jodotirozina povišena. Pretpostavlja se da je poremećaj uslovljen mutacijom gena za sintezu enzima tireoidne jodotirozin dejodinaze (12).

## KLINIČKA SLIKA

Pojava specifičnih simptoma i znakova hipotireoidizma zavisi od dobi u ko-

joj je bolest otkrivena, njenog trajanja, kao i od težine poremećaja. KPH uzrokovana minornim poremećajima razvoja ili funkcije štitnjače (velika ektopična štitnjača ili minimalni kongenitalni defekti hormongeneze) ima tendencu kasnijeg ispoljavanja bolesti, koje može biti i u adolescentnom ili odraslom dobu (13).

Najveći broj oboljele novorođenčadi, čak i neka kod koji je hipotireoidizam uslovljen aplazijom tireoideje, na rođenju ima normalan izgled. Blagovremeni tretman ove novorođenčadi u većini slučajeva omogućuje normalan fizički i intelektualni razvoj. Ovo ukazuje da su posljedice intrauterinog hipotireoidizma većinom reverzibilne, ili da transplacentarni transfer majčinih tireoidnih hormona ne dozvoljava da se manifestni klinički znaci bolesti razviju intrauterino (14, 15).

U neliječene novorođenčadi bolest će se postepeno razvijati, tako da će se karakteristični znaci za KPH ispoljavati u narednim nedjeljama i mjesecima. Neke kliničke karakteristike bez sumnje su prisutne na rođenju, ili se javljaju ubrzo nakon rađanja, ali su ispoljene u takvom stepenu ili kombinaciji da ne sugerišu dijagnozu, s obzrom na to da se isti mnogo češće mogu naći u novorođenčadi koja nemaju KPH. U tom smislu mogu biti prisutni znaci dispneje praćene kongestijom nosne sluznice, grubim plaćem i cijanozom, što je uzrokovano miksedematoznim promjenama na jeziku, farinksu, epiglotisu i larinksu, što može dovesti do poteškoća pri gutanju i povraćanja.

**Teški oblici KPH** nalaze se u oko 70% pogođene novorođenčadi. Kod

njih se simptomi i znaci javljaju unutar prva tri mjeseca, a jasno ispoljavaju do šestog mjeseca života. Prisustvo nekih od mogućih ili vjerovatnih simptoma i znakova (velika tjelesna masa na rođenju, teškoće sa ishranom, mala fontanela veća od 0.5 cm, produžena fiziološka žutica, hipotermija, distenzija abdomena, edemi očnih kapaka, šaka i stopala) u prvoj sedmici života treba da pobude sumnju na mogućnost KPH. Kasnije, u toku prva tri mjeseca života, klinički znaci i simptomi postaju izraženiji. Najčešće se susreću umbilikalna hernija, velik jezik, rijetka i tvrda stolica, teškoće pri hranjenju, letargija, respiratorni poremećaji, žutica, grub plač, suha, gruba i tamnije prošarana koža, hipotonija i bradikardija. Lice djeteta postepeno dobiva karakterističan izgled

(Slika 5) na kojem se lako uočava izražena kosmatost, ugnut korijen nosa, nosnice okrenute prema naprijed, edem očnih kapaka, hipertelorizam i velik jezik koji prominira iz usne šupljine. Kasnije, navedeni znaci postaju izraženiji, a zaostajanje u rastu i psihomotornom razvoju uočljivije. Glava izgleda velika, vrat kratak, fontanele široko otvorene, ekstremiteti kraći u odnosu na trup, tako da proporcije tijela ostaju infantilne. Edemi kapaka, supraklavikularnih prostora, dorzuma šaka i stopala postaju gotovo redovan nalaz.

**Lakši oblici** zastupljeni su u oko 30% djece sa KPH. Kod njih simptomi i znaci nisu uočljivi prije šestog mjeseca, a stepen njihove ispoljenosti usko je povezan sa stepenom insuficijencije štitnjače.



*Slika 5. Karakterističan izgled lica dojenčeta sa KPH*

## DIJAGNOZA

Rana dijagnoza i blagovremeno započinjanje liječenja KPH skoro u potpunosti eliminišu rizik od razvoja mentalne retardacije oboljele novorođenčadi. Zato je u posljednjih više od trideset godina organizovan neonatalni skrining na KPH ne samo u razvijenim, nego i u većini zemalja u razvoju, s ciljem da se bolest otkrije i započne liječiti do 14. dana života. Danas se koristi određivanje  $T_4$  ili TSH iz uzorka osušene kapi kapilarne krvi uzete na posebnom filter-papiru između 3. i 5. dana života. Obje metode imaju prednosti i nedostatke.

Prednost određivanja  $T_4$  je u tome što pored mogućnosti otkrivanja težih oblika primarnog, otkrivamo i rijetke sekundarne i tercijarne oblike bolesti, kao i deficit globulina koji u krvi veže  $T_4$ . Međutim, ovaj metod ne omogućava otkrivanje lakših oblika bolesti KPH, kao što su novorođenčad sa ektopijom, koja u pojedinačnim slučajevima ima normalne vrijednosti  $T_4$  (16).

Određivanje TSH omogućuje otkrivanje svih slučajeva primarnog hipotireoidizma, čak i tzv. kompenzirane slučajeve (normalan  $T_4$  i visok TSH), dok je neupotrebljiv za otkrivanje sekundarnih i tercijarnih oblika kongenitalnog hipotireoidizma. Neke laboratorije koriste oba testa.

U našem Laboratoriju TSH se određuje fluorometrijskom metodom (Delphia) i prihvatili smo sljedeću proceduru:

- Ako je vrijednost TSH  $< 20$  mU/L, rezultat je normalan (navedena

granična vrijednost važi za novorođenčad kojoj je krv uzeta između 3. i 5. dana života);

- Ako je vrijednost TSH  $> 20$  mU/L, odmah retestiramo isti uzorak (2 nalaza);
- Ako je vrijednost TSH u retestiranom uzorku  $< 20$  mU/L, rezultat je normalan;
- Ako je vrijednost TSH u retestiranom uzorku  $\geq 40$  mU/L, rezultat je pozitivan. U ovom slučaju obavještavamo roditelje i, ako smo u mogućnosti, nadležnog pedijatra o neophodnosti hospitalizacije na Odjeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Klinike za dječije bolesti u Tuzli;
- Ako je vrijednost TSH u retestiranom uzorku  $\geq 20$  mU/L i  $< 40$  mU/L, rezultat je sumnjiv, te u tom slučaju tražimo odmah drugi uzorak (drugi filter-papir);
- Ako je u drugom uzorku TSH  $< 10$  mU/L, rezultat je normalan;
- Ako je TSH  $\geq 10$  mmol/L i  $< 40$  mU/L, odmah obavještavamo roditelja i, ako smo u mogućnosti, nadležnog pedijatra o neophodnosti određivanja  $T_4$  i TSH u serumu i konsultacije pedijatra endokrinologa;
- U slučaju da je u drugom uzorku TSH  $\geq 40$  mU/L, odmah obavještavamo roditelje i, ako smo u mogućnosti, nadležnog pedijatra o neophodnosti hospitalizacije na Odjeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Klinike za dječije bolesti u Tuzli.

Prematurusima i bolesnoj novorođenčadi koja je liječena u jedinici intenzivne njege (posebno onima koja su

primala dopamin ili su bila podvrgnuta eksangvinotransfuziji) nakon što se oporave i onoj koja su bila izložena sredstvima koja sadrže jod (dezinficijensi, kontrastna sredstva, amiodarone), bez obzira na to što je prvi nalaz testa bio uredan, treba uzeti drugi uzorak krvi 2 do 4 sedmice poslije prvog (17).

Međutim, rijetki slučajevi koji ostaju neotkriveni zbog neispravno uzetog ili označenog uzorka, laboratorijske greške ili različitih fizioloških i patofizioloških stanja, upozoravaju ljekara da će ponekad biti prinuđen da posumnja na KPH na osnovu simptoma i znakova bolesti (8).

Svaki patološki nalaz neonatalnog skrining testa mora biti potvrđen ili isključen kvantitativnim metodama tireoidnih testova iz uzorka venske krvi. Potvrđivanje ili isključivanje bolesti trebalo bi uraditi 24 sata nakon skriningom

postavljene sumnje. Testovi koji se koriste za potvrdu dijagnoze i utvrđivanje etiologije KPH prikazani su u Tabeli 1 (17).

## LIJEČENJE

Liječenje permanentnog oblika KPH sa L-tiroksinom u punoj dnevnoj dozi od 10 do 15 mg/kg tjelesne mase u formi tablete treba započeti odmah nakon što se skriningom utvrde veće koncentracije TSH od 50 mIU/L i uzmu uzorci krvi za kvantitativne tireoidne testove (17). Sa ovom terapijom, ako je sumnja na KPH potvrđena, krajem prve sedmice koncentracije T4 trebale bi biti iznad 127 nmol/L (10 mg/dl). Postizanje optimalne doze L-tiroksina primarno se zasniva na serumskim koncentracijama T4 i kliničkom pregledu.

*Tabela 1*

*Testovi koji se koriste za potvrdu dijagnoze i utvrđivanje etiologije kongenitalne primarne hipotireoze*

	Testovi		
	Novorođenče		Majka
Utvrđivanje dijagnoze	TSH, T4 i FT4		
Utvrđivanje etiologije	Određivanje veličine i pozicije tireoideje	Ultrazvuk i scintigrafija sa <sup>99m</sup> Tc ili <sup>123</sup> I	TSH, FT4, Antitijela na tireoidnu peroksidazu,
	Funkcionalna ispitivanja	<sup>123</sup> I uptake i Tg	
	Sumnja na poremećaj sinteze tiroksina	Genetika, Test fiksacije <sup>123</sup> I i perhloratni test, TSH receptor blokirajuća antitijela	TSH receptor blokirajuća antitijela



U toku prvih šest mjeseci kontrolni pregledi treba da budu svake 2 do 4 sedmice, kasnije do kraja prve godine svaka 2, a u drugoj i trećoj godini svaka 3 mjeseca. Poslije tog perioda, pa do prestanka rasta, pacijenta treba kontrolisati svakih 3 do 6 mjeseci.

U prvoj godini života koncentracije T<sub>4</sub> treba određivati dvomjesečno, a kasnije pri svakom kontrolnom pregledu. Treba ih održavati u gornjoj polovini raspona normalnih vrijednosti (ukupni T<sub>4</sub> od 127 do 203 nmol/L ili od 10 do 16 mg/dl i FT<sub>4</sub> između 18 i 30 pmol/L ili 1.4 i 2.3 ng/dl) (16). Nalaz koncentracije TSH ne može biti glavni pokazatelj uspješnosti terapije, jer neka novorođenčad sa teškim oblikom KPH ima hipotalamo-pituitarnu rezistenciju na tireoidne hormone (19). Ovaj abnormalitet obično iščezava poslije nekoliko mjeseci, međutim, oko 10% djece sa KPH ima stalno neodgovarajuće povišene vrijednosti TSH u odnosu na serumske koncentracije T<sub>4</sub> (19).

## LITERATURA

1. Gruters A. Congenital hypothyroidism. *Pediatr Ann* 1992;21:15-28.
2. Niu DM, Lin CY, Hwang B, Jap TS, Liao CJ, Wu JY. Contribution of genetic factors to neonatal transient hypothyroidism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 ;90:69-72.
3. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, Davi R, Fort P, Richman RA. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin-receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1147-51.
4. Sarnavka V. Novorođenački skrining. *Pediatr Croat* 2004; 48 (Supl 1):197-203.
5. Sarnavka V. Skrining novorođenađi na nasljedne metaboličke bolesti u svijetu i u nas. *Pediatr Croat* 1997; 41 (Supl 1):119-126.
6. Subotić Z, Baničević M, Kurt-Stojković N. Skrining novorođenađi na hipotireoidizam u Srbiji. U: Marjanović B, ed. *Problemi u pedijatriji '94*. Beograd: Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srije, 1994: 5-15.
7. Kržišnik C, Battelino T, Bratanić N, Hojker S, Pavlin K, Žerjav-Tanašek M, Bratina-Uršič N, Freljih J, Žemva B, Bratanić B, Vatovec J, Kolar G. Results of screening for congenital hypothyroidism during the ten-year period (1981-1991) in Slovenia. *Zdrav Vestn* 1994;63:29-31.
8. Foley TP. Hypothyroidism. *Pediatrics in Review* 2004;26:94-99.
9. Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2009-14.
10. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, Richman R, Post EM, David R. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 1984;104: 545-9.
11. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Ambrugger P, Gruters A. Molecular pathogenesis of neonatal hypothyroidism. *Horm Res* 2000;53 (Supl 1):12-8.
12. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, ed. *Pediatric endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:51-70.
13. Delange F, Fisher DA. The Thyroid Gland. In: Brook CGD, ed. *Clinical Paediatric Endocrinology* Oxford: Blackwell Science, 1996:397-433.
14. Vulsma T, Gons MH, and De Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989;321:13-16.
15. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331:1072-1078.

16. Delange F. Neonatalni screening for congenital hypothyroidism: Results and perspectives. *Horm Res* 1997;48:51-61.
17. Anonymous. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:1-126.
18. Gruters A, Delange F, Giovannelli G, Klett M, Rochiccioli P, Torresani T, Grant D, Hnikova O, Macnpaa J, Rondanini GF, Toublanc JE. Guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism. Working group on congenital hypothyroidism of the European Society for Paediatrics. *Eur J Pediatr* 1993;152:974-975.
19. Mac Gillivray MH. Congenital hypothyroidism. In: Pescovitz OH, Eugster EA eds. *Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations, and management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:490-507.