

Dragan Zdravković<sup>1,2</sup>, Tatjana Milenković<sup>1</sup>, Katarina Mitrović<sup>1</sup>,  
Slađana Todorović<sup>1</sup>, Rade Vuković<sup>1</sup>

## PRINCIPI DIJAGNOSTIKE TIROIDNE DISFUNKCIJE U PEDIJATRIJSKOJ PRAKSI

**Sažetak:** Procena tiroidne funkcije nesumnjivo je jedno od najčešćih endokrinoloških ispitivanja koje se preduzima u svakodnevnoj pedijatrijskoj praksi. Analiza tiroidnih hormona u krvi često se izvodi kod dece niskog rasta, gojazne dece, dece sa zastojem u psihomotornom razvoju ili mišićnom hipotonijom, a u cilju otkrivanja hipotiroidizma. Poremećaji tiroidne funkcije – hipotiroidizam ili hipertiroidizam – kod većine bolesnika mogu se dijagnostikovati merenjem bazalnih koncentracija tiroidnih hormona u krvi – TSH i ukupnog ili slobodnog tiroksina.

Interpretacija rezultata testova tiroidne funkcije zasniva se na detaljnom poznavanju fiziologije štitaste žlezde od fetalnog perioda do odraslog doba, kao i primeni uzrasno-specifičnih referentnih podataka. Naime, dobro je poznato da između dece različitih uzrasta postoje značajne razlike u koncentracijama TSH, tiroidnih hormona, tiroidnih vezujućih proteina i kalcitonina koje su uslovljene stepenom maturacije hipotalamusno-hipofizno-tiroidne osovine.

Dijagnoza kongenitalnog primarnog hipotiroidizma u zemljama Zapada, kao i u našoj zemlji, zasniva se na programima skrininga novorođenčadi. Uspešnost programa na prvom mestu zavisi od kontrole njihovog kvaliteta. Propusti u dijagnozi su retko posledica laboratorijskih grešaka, a češće su posledica grešaka u organizaciji u pre- ili postnatalitičkom periodu.

Metod izbora za procenu veličine i rasta tiroidne žlezde je ultrazvučni pregled. Zapremina štitaste žlezde zavisi od hronološkog uzrasta, pola, telesne mase i visine i verovatno najvažnijeg činioca, unosa joda u određenoj populaciji. Najčešće primenjivani metodi za otkrivanje uzroka

---

<sup>1</sup> Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Beograd, 11070 Beograd, Radoja Dakića 8, E-mail: majkaidete@ptt.rs

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

tiroidnih poremećaja su merenje tiroidnih antitela, tiroglobulina, kalcitonina, izlučivanja joda urinom i radioizotopski metodi. Oskora, kod bolesnika sa dokazanim kongenitalnim hipotiroidizmom molekularno genetsko ispitivanje nekoliko različitih gena kandidata, danas još uvek kod malog broja bolesnika, omogućuje identifikaciju uzroka bolesti.

**Ključne reči:** tiroidni poremećaji, dijagnoza, deca, adolescenti.

**Abstract:** The assessment of thyroid function is the most frequently applied endocrine investigation in children and adolescents. Thyroid function tests are usually performed in order to exclude hypothyroidism as a possible cause of growth disorders, obesity, mental retardation or muscular hypotonia. Disturbances in thyroid function – hypothyroidism or hyperthyroidism – can be diagnosed in the majority of patients by measuring basal concentrations of the serum thyrotropin and thyroxine. Interpretation of results of thyroid function tests is based on a thorough knowledge of thyroid physiology from fetal to adulthood and age-specific reference data.

Diagnosis of congenital primary hypothyroidism in Western societies and our country is based on neonatal screening programs. The detection rate depends on the quality control of the screening program and a missed diagnosis is usually not due to laboratory pitfalls but to logistical problems in the pre- or post-analytical period.

The method of choice for the evaluation of thyroid growth is the investigation of thyroid gland by ultrasound. Thyroid volumes are dependent on age, sex, height and weight and most importantly on the iodine intake of a given population. The most frequently performed methods for the assessment of the cause of a thyroid disorders are thyroid autoantibodies, thyroglobulin, calcitonin, iodine measurement in urine, radioisotope studies and from recent times, molecular genetic testing.

**Key words:** thyroid disorders, diagnosis, children, adolescents

Merenje koncentracija tiroidnih hormona u krvi nesumnjivo je jedna od najčešćih hormonskih analiza koja se izvodi u pedijatrijskoj praksi. Procena tiroidne funkcije u cilju otkrivanja hipotiroidizma preduzima se kod dece niskog rasta, gojazne dece, dece sa zastojeom u psihomotornom razvoju ili mišićnom hipotonijom. Za razliku od drugih endokrinih poremećaja, poremećaji tiroidne funkcije se kod većine bolesnika mogu dijagnostikovati merenjem bazalnih koncentracija tiroidnih hormona u krvi (1).

Svi testovi koji se koriste u proceni tiroidne funkcije mogu se podeliti u dve kategorije i treba da se izvode sledećim redosledom: (1) testovi kojima se otkriva

ili isključuje poremećaj funkcije i (2) testovi kojima se identifikuje uzrok tiroidne disfunkcije ili poremećaja u veličini i rastu tiroidne žlezde.

Interpretacija rezultata ispitivanja funkcije tiroidne žlezde zasniva se na dobrom poznavanju normalne tiroidne funkcije od prenatalnog perioda sve do odraslog doba i korišćenju uzrasno-specifičnih referentnih vrednosti. Naime, dobro je poznato da između dece različitih uzrasta postoje značajne razlike u koncentracijama TSH, tiroidnih hormona, tiroidnih vezujućih proteina i kalcitonina koje su uslovljene stepenom maturacije hipotalamusno-hipofizno-tiroidne osovine. Takođe, različit sadržaj joda u ishrani ima uticaja na rezultate hormonskog i radionuklidskog ispitivanja štitaste žlezde.

### ***Prenatalni i postnatalni razvoj tiroidne funkcije***

Embrionalni razvoj štitaste žlezde počinje pre razvoja ostalih endokrinih žlezda, odnosno oko 24. dana gestacije. Začetak *folikulskog epitela* štitaste žlezde je *tiroglosni kanal* koji se razvija kao evaginacija endoderma primitivne *bukofaringealne duplje*. Uporedo s razvojem srca, izdanak se postepeno spušta duž traheje i definitivnu lokalizaciju u prednjem regionu vrata dostiže oko sedme nedelje. Posle završetka razvoja štitaste žlezde, tiroglosni kanal obliteriše. *Parafolikularne ćelije* (C ćelije) potiču iz nervnog grebena, naseljavaju intersticijum tiroidne žlezde i sekretuju *kalcitonin* (2).

Funkcija štitaste žlezde fetusa počinje rano, već tokom 8. nedelje gestacije sintezom *tiroglobulina*; već od 10. do 11. nedelje tiroidni folikuli akumuliraju koloid, prihvataju i oksidišu jodide i sintetišu jodotironine ( $T_4$  i  $T_3$ ). Otuda, pogrešno davanje radiojoda trudnici može prouzrokovati destrukciju tiroidne žlezde, odnosno hipotiroidizam ploda. Humana placenta dozvoljava prolazak izvesnih količina maternalnih tiroidnih hormona tako da čak i novorođenčad s aplazijom štitaste žlezde ne pokazuju izražene simptome hipotiroidizma, odnosno teže poremećaje u razvoju mozga. To se objašnjava time što se aktivnošću *tipa II dejodinaze* lokalno u ćelijama stvaraju izvesne količine  $T_3$  dovoljne za obezbeđivanje normalnog razvoja mozga (3).

Fetus ima relativno male energetske potrebe jer ne zahteva samostalno održavanje telesne temperature, a nutritivne materije dobija u jednostavnom obliku (glikoza, aminokiseline i proste masti). Otuda su i potrebe ploda za tiroidnim hormonima male. To se odražava i kroz relativno niske koncentracije metabolički aktivnog  $T_3$ , koje su tokom cele trudnoće mnogo niže u krvi fetusa u odnosu na koncentracije u krvi majke; suprotno tome, koncentracije metabolički neaktivnog reverznog  $T_3$  ( $rT_3$ ) su znatno veće u krvotoku ploda. Koncentracija ukupnog i slobodnog  $T_4$  se postepeno povećava i približava maternalnim tokom poznih nedelja gestacije (1,2).

Neposredno posle rođenja nastupaju izražene promene u funkciji tiroidne žlezde. Prosečne koncentracije ukupnog i slobodnog  $T_4$  i  $rT_3$  u krvi iz pupčanika su veoma visoke; obrnuto, ukupni i slobodni  $T_3$  su veoma niski i uporedivi s onima koji se nalaze kod dece sa hipotiroidizmom. U prvih 30 minuta posle rođenja, koncentracija TSH veoma brzo raste na veoma visoke nivoe slične onima koji se nalaze u primarnom hipotiroidizmu. Skok TSH posle rođenja je posredovan hipotalamusnim TRH i javlja se kao odgovor organizma novorođenčeta na „stres“ prouzrokovan porođajem, rashlađivanjem i podvezivanjem pupčanika. Zahvaljujući kratkom poluživotu u krvotoku (10–12 minuta), najviši nivo TSH se održava samo nekoliko sati, a zatim tokom prvih 24 sata postepeno opada („neonatalna hipertirootropinemija“). Porast sekrecije TSH prozrokuje porast sekrecije tiroidnih hormona tako da koncentracije ukupnog i slobodnog  $T_4$  dostižu vrhunac 24 časa posle rođenja, a koncentracija  $T_3$  se povećava sa niskih na *tirotoksične nivoe* unutar nekoliko časova (*fiziološki hipertiroidizam*). Visoke koncentracije  $T_3$  i  $T_4$  održavaju se tokom prve nedelje što se objašnjava relativno dugim poluživotom tih hormona u cirkulaciji (1,5 dan, odnosno 4,5 dana u proseku). Poznavanje navedenih promena, koje se normalno dešavaju, ima praktičan značaj pri proceni tiroidne funkcije novorođenčeta (1,2).

### ***Procena tiroidne funkcije***

U tabeli 1 su izložene prosečne koncentracije i rasponi normalnih koncentracija tiroidnih hormona u serumu kod dece različitog uzrasta i pola, a na osnovu podataka Zurakowskog i saradnika (4).

**Hipotiroidizam.** Za dokazivanje hipotiroidizma dovoljno je merenje koncentracije TSH i ukupnog ili slobodnog  $T_4$ . Znatno bolji pokazatelj tiroidne funkcije jesu koncentracije slobodnog (f)  $T_4$  i  $T_3$  u odnosu na njihove ukupne koncentracije u krvi. To je posebno važno kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom ili hipoproteinemijom, kod bolesnika koji dobijaju lekove koji se kompetitivno vezuju za transportne proteine tiroidnih hormona, kao i kod bolesnika sa teškim netiroidnim bolestima („sindrom eutiroidne bolesti“) (5). Naime, kod bolesnika sa niskim koncentracijama TBG ili prealbumina u serumu nalaze se niske ukupne koncentracije, ali i normalne koncentracije slobodnih tiroidnih hormona u serumu. S obzirom na to da je više od 99% ukupnog  $T_4$  vezano za tiroksin-vezujući globulin (TBG), količina  $fT_4$  može se proceniti na osnovu indeksa  $T_4$ /TBG u serumu (1).

Ipak treba da se podvuče da je kod većine pedijatrijskih bolesnika, uz uslov posedovanja uzrasno-specifičnih referentnih podataka, dovoljno merenje ukupnih koncentracija, odnosno nije neophodno prelaženje na merenje slobodnih koncentracija tiroidnih hormona (1).

Tabela 1. Referentne koncentracije tiroidnih hormona u krvi kod dece različitog uzrasta i pola (Zurakowski D, 1999)

Hormon	Uzrast	Ženska deca		Muška deca	
		Prosek	Interval	Prosek	Interval
T <sub>4</sub> (nmol/l)	1-11 meseci	122	82-162	120	70-161
	1-5 godina	120	79-160	116	75-178
	6-10 godina	115	75-154	111	69-152
	11-15 godina	109	69-149	106	63-147
	16-20 godina	104	64-144	99	58-142
T <sub>3</sub> (nmol/l)	1-11 meseci	2,46	1,52-3,39	2,46	1,58-3,35
	1-5 godina	2,37	1,43-3,30	2,38	1,54-3,27
	6-10 godina	2,2	1,62-3,12	2,26	1,37-3,13
	11-15 godina	2,03	1,09-2,95	2,12	1,24-3,00
	16-20 godina	1,84	0,92-2,78	1,98	1,11-2,86
TSH (mIJ/l)	1-11 meseci	2,2	0,8-6,3	2,2	0,8-6,3
	1-5 godina	2,0	0,7-5,9	2,1	0,7-6,0
	6-10 godina	1,8	0,6-5,1	1,9	0,7-5,4
	11-15 godina	1,5	0,5-4,4	1,7	0,6-4,9
	16-20 godina	1,3	0,5-3,9	1,6	0,5-4,4
		Ženska i muška deca			
Slobodni T <sub>4</sub> (pmol/l)	1-11 meseci	19,5	9,5-39,5		
	1-5 godina	18,4	9,0-37,2		
	6-10 godina	16,9	8,3-34,1		
	11-15 godina	15,5	7,6-31,5		
	16-20 godina	14,1	7,0-28,7		

Legenda: T<sub>4</sub> = tirioksin, T<sub>3</sub> = trijodtironin, TSH = tirostimulišući hormon

**Kongenitalni hipotiroidizam (KH).** Danas se otkrivanje primarnog kongenitalnog hipotiroidizma u većini zemalja Zapadnog sveta, kao i u našoj zemlji, zasniva na programima skrininga novorođenčadi. U svim evropskim zemljama (osim Holandije) meri se koncentracija TSH u uzorku osušene kapilarne krvi na filter papiru. Uspešnost programa zavisi od kontrole kvaliteta – propusti u dijagnozi su retko posledica laboratorijskih grešaka, a češće su posledica grešaka u pre- i postanalitičkom periodu. Posle dobijanja patološkog rezultata skrininga, neophodno je da se dijagnoza KH

potvrđi merenjem tiroidnih hormona u serumu, scintigrafskim (i ultrazvučnim) ispitivanjem. Kada majka boluje od autoimunske tiroidne bolesti preduzima se merenje tiroidnih antitela ili se meri koncentracija joda u urinu prvenstveno sa ciljem predviđanja mogućnosti tranzitornog oblika KH (1).

Odskora u okviru istraživačkih programa kod bolesnika sa potvrđenim KH preduzima se i molekularno genetsko testiranje u cilju otkrivanja mutacija nekoliko transkripcionih gena uključenih u organogenezu tiroidne žlezde (NKX 2.1, PAX-8, TTF-2). Međutim, ova ispitivanja danas još uvek omogućuju dokazivanje uzroka bolesti samo kod veoma malog broja bolesnika (1,5).

„Potrošni hipotiroidizam“ je skoro opisan, redak uzrok hipotiroidizma kod dece, a prouzrokovan je hiperaktivnošću dejodinaze tipa 3 u velikim hemangiomima ili poremećajem transmembranskog transporta  $T_4$  u ćelije ili poremećajem intracelularne konverzije u  $T_3$  (6, 7).

**Hipotiroksinemija novorođenčadi.** Nalaz niske koncentracije ukupnog  $T_4$  sa normalnom koncentracijom TSH sugerše deficijenciju tiroksin-vezujućeg globulina (TBG) koji se nasleđuje preko hromozoma X i otkriva u programima skrininga koji koriste merenje  $T_4$  (6). Ovo stanje ne zahteva lečenje. Sličan nalaz postoji i kod dece sa nefrotskim sindromom. Dijagnoza se potvrđuje merenjem slobodnog  $T_4$  i koncentracije TBG u serumu.

Kod donesenog novorođenčeta s niskim  $fT_4$  i normalnim TSH treba da se isključi mogućnost centralnog hipotiroidizma. Ovo stanje može biti prouzrokovano ekstremno retkom, ali sa dubokim štetnim efektima na psihomotorni razvoj deteta, mutacijom koja inaktiviše gen koji kodira beta-subjedinicu TSH (8) ili gena koji kodira receptor za TSH (9). Mnogo češći je centralni hipotiroidizam koji se otkriva zajedno sa nedostatkom drugih hormona adenohipofize.

Na drugoj strani, relativna hipotiroksinemija, kada se posmatra u odnosu na terminsku novorođenčad, sa normalnim TSH je veoma česta kod prevremeno rođene dece. Ona odražava kako niske koncentracije TBG tako i nisku koncentraciju  $fT_4$  (10). Ovo stanje se može uporediti sa situacijom koja se viđa u kasnijim uzrastima u teškim netiroidnim bolestima.

Specijalno stanje je pravi tranzitorni centralni hipotiroidizam koji se može otkriti kod novorođenčadi rođene od majki sa nelečenom ili nedovoljno lečenom Gravesovom bolešću, a prouzrokovano je supresijom TSH iz hipofize fetusa i može trajati nekoliko meseci do normalizacije (6).

**Supklinički hipotiroidizam.** Termin se koristi za osobe sa povišenim koncentracijama TSH i normalnim koncentracijama tiroidnih hormona u serumu. Uzroci supkliničkog su isti kao i manifestnog hipotiroidizma, a hronični autoimunski tiroiditis je najčešći uzrok (5,11). Kod dece sa perzistentnom hipertirotropinijom koja rastu obično se preporučuje supstitucionna terapija tiroksinom, ali se ta terapija

prekida i ponovo procenjuje tiroidna funkcija posle završetka rasta. Poznati faktori rizika kod odraslih za progresiju u manifestni hipotiroidizam su koncentracije TSH veće od 10 mIJ/l i visoke koncentracije tiroidnih antitela. Smatra se da je taj rizik beznačajan ako je koncentracija TSH manja od 6 mIJ/l (12). Tirosin se preporučuje deci sa TSH većim od 10 mIJ/l, a deci sa TSH većim od 5 mIJ/l kada je udružen sa strumom ili visokim koncentracijama tiroidnih antitela (5).

**Hipertiroidizam.** Potvrda *hipertiroidizma*, pored nalaza visoke koncentracije  $T_4$ , zasniva se na nalazu veoma niskih (ranije „nemerljivih“) koncentracija TSH u krvi (<0,1 mIJ/l). Danas se koncentracija TSH meri tzv. metodima „treće generacije“ koji se odlikuju visokom senzitivnošću od 0,01 do 0,05 mIJ/l (13). U diferenciranju *lažne* (thyrotoxicosis factitia) od *organske hipertireoze* primenjuje se  $^{123}\text{J}$ -fiksacija. U lažnoj hipertireozii, prouzrokovanoj egzogenim unosom tiroidnih hormona, fiksacija joda je smanjena ili izostaje u potpunosti (1).

Hipertiroidna faza autoimunskog tiroiditisa karakteriše se nalazom visokih titrova anti-TPO i anti-Tg antitela, a negativnim antitelima na TSH-receptor. U Gravesovoj bolesti karakterističan je nalaz pozitivnih antitela na TSH-receptor, ali su često i pozitivna TPO antitela (1).

**TRH test.** TRH test je jedan od najspecifičnijih testova za procenu funkcije hipotalamo-hipofizne osovine. Izostanak odgovora TSH, uz normalan ili subnormalan odgovor prolaktina, se nalazi kod osoba sa *lažnom tirotoksikozom*, kod osoba s *autonomno-funkcionalnim tiroidnim nodusom* ili *Gravesovom bolešću*. U tirotoksikozi bazalna koncentracija je niska („nemerljiva“), a porast TSH izostaje. Kod sekundarnog (hipofiznog) hipotiroidizma koncentracija TSH je niska (ili „nemerljiva“), a odgovor na TRH izostaje. U hipotalamusnom (tercijarnom) hipotiroidizmu odgovor TSH je prevelik i obično se ne vraća na bazalni nivo posle 120 minuta (1).

**Tiroidna antitela.** Merenje *tiroidnih antitela* se koristi za dokazivanje autoimunske prirode tiroidne bolesti (14). Kod autoimunskog tiroiditisa najpoznatiji tip antitela su *tiroglobulinska antitela* (Tg-At), ali daleko veću specifičnost imaju *antitela na peroksidazu* (ranije poznata kao „mikrozomna antitela“). Za dijagnozu i procenu aktivnosti Gravesove bolesti najveći značaj imaju *antitela na receptore za tirotropin* (TRAt).

**Ultrazvučni pregled.** Ultrazvučni pregled omogućuje procenu volumena tiroidne žlezde koji zavisi od uzrasta, pola, telesne mase i visine i svakako, kao najvažnijeg činioca, unosa joda u populaciji. Ovaj metod takođe omogućuje otkrivanje tiroidnih nodusa, razlikovanje cističnih od solidnih promena i objektivno merenje veličine čvora. Ultrazvučni pregled nije se pokazao kao pouzdan u dijagnostici tiroidne disgeneze kod novorođenčadi (1).

## **Radionuklidski testovi**

**Scintigrafija.** Kod novorođenčadi sa hipotiroidizmom scintigrafija omogućuje otkrivanje uzroka bolesti, odnosno njome se otkriva atireoza, ektopična tiroidna disge-nezija (nespuštena tiroidna žlezda) ili tiromegalija (dishormonogeneza). Scintigrafija sa  $^{123}\text{J}$ -jodidom ili  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tehnećijum pertehnetatom omogućuje *morfološku* i *funkcionalnu* procenu tiroidnih nodusa. Obe vrste scintigrafije omogućuju diferenciranje *hiperfunkcionalnih* („vrućih“), *normofunkcionalnih* („toplih“) i *hipofunkcionalnih* („hladnih“) nodusa štitaste žlezde. Kod difuzno uvećane štitaste žlezde scintigrafija obično ne daje informacije od koristi za dijagnostiku uzroka poremećaja (1).

**Fiksacija radiojoda i perhloratni test.** Test vezivanja radiojoda, obično uz korišćenje  $^{123}\text{J}$ -jodida (20-60  $\mu\text{Ci}$ ) i perhloratni test, preduzima se kod dece sa hipotiroidizmom i uvećanom štitastom žlezdom, odnosno za dokazivanje *nedostatka peroksidaze*. U takvim slučajevima fiksacija  $^{123}\text{J}$  se meri 180 minuta posle davanja  $^{123}\text{J}$ , zatim se daje 1 g  $\text{KClO}_4$ . Pad fiksacije veći od 10% tokom naredna 2 sata ukazuje na deficit organifikacije ili oksidacije jodida (1,2).

**Biohemijski tumorski pokazatelji.** Određivanje biohemijskih pokazatelja pojedinih tumora preduzima se kod osoba sa nodusom u štitastoj žlezdi posebno u slučaju kada on na ultrazvučnom pregledu pokazuje karakteristike solidnog tumora, a na scintigrafiji karakteristike „hladnog“ (nefunkcionalnog) nodusa. U te pokazatelje spadaju *tiroglobulin* (Tg) i *kalcitonin* u serumu. Koncentracija Tg je povećana kod pojedinih bolesnika sa karcinomom štitaste žlezde. Ovaj pokazatelj je od veće važnosti za praćenje bolesnika kod kojih je izvršena totalna tiroidektomija ili ablacije radiojodom. Pojava odnosno porast koncentracije Tg ukazuje na *recidiv tumora*.

Anamnestički podatak o postojanju *medularnog karcinoma* tiroidne žlezde kod roditelja, braće ili sestara, zahteva da se svoj deci u porodici odredi koncentracija *kalcitonina*, bazalno i posle stimulacije pentagastrinom. Nalaz visoke koncentracije kalcitonina dokazuje postojanje hiperplazije C-ćelije koja u takvim okolnostima predstavlja *premaligno stanje* (1,2).

## **Literatura**

- Grüters A. Diagnostic tests of thyroid function in children and adolescents. In: Ranke MB, editor. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. 3rd ed, Basel: Karger; 2003. p. 93-106.
- Van Vliet G. Thyroid disorders in infancy. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*, 5th ed. New York: Informa; 2007. p. 391-404.
- Glinoe D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res* 2001; 55:109-14.



- Zurakowski D, Di Canzio J, Majzoub JA. Pediatric reference intervals for serum thyroxine, tri-iodothyronine, thyrotropin, and free thyroxine. *Clin Chem* 1999; 45:1087-91.
- Huang SA. Hypothyroidism. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*, 5th ed. New York: Informa; 2007. p. 405-13.
- Huang SA, Tu HM, Harney JW, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343:185-9.
- Konrad D, Ellis G, Perlman K. Spontaneous regression of severe acquired infantile hypothyroidism associated with multiple liver hemangiomas. *Pediatrics* 2003; 112:1424-6.
- Karges B, Leheup B, Schoenle E, et al. Compound heterozygous and homozygous mutations of the TSH beta gene as cause of congenital central hypothyroidism in Europe. *Horm Res* 2004; 62:149-55.
- Collu R, Tang J, Castagne J, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1561-5.
- Vincent MA, Rodd C, Dussault JH, Van Vliet G. Very low birth weight newborns do not need repeat screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002; 140:311-4.
- Lafranchi S. Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Pediatr Ann* 1992; 29:32-9.
- Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: A double-blind, placebo-controlled trial (Base Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4860-6.
- Spencer CA. Current status and performance goals for serum thyrotropin assays. *Clin Chem* 1996; 42:140.
- Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, et al. Second-generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:90-7.