

Hipotiroidizm

Ömer Tarım

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Prof.Dr

ÖZET

Konjenital hipotiroidizm erken tedavi edilmezse ağır büyüme geriliği ile birlikte zihinsel ve cinsel gelişme sorunlarına neden olan bir hastalıktır. Bu nedenle yenidoğan döneminde tarama testleri ile erken tanı konması gereken ve önlenebilir zeka gerilikleri içinde ilk sırayı alan bir sorundur. Edinsel hipotiroidizm de büyüme ve gelişme ile ilgili kalıcı sorunlara neden olabilmektedir. Konjenital ve edinsel hipotiroidizmde, özellikle büyüyen ve gelişen çocuklarda, mutlaka erken tanı ve uygun tedavi sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidizm, büyüme, mental retardasyon, puberte

SUMMARY

Congenital hypothyroidism, if not treated early, is a disease that causes severe growth retardation along with problems in mental and sexual development. Therefore, it must be diagnosed early in life with screening tests, because it is the most frequent cause of preventable mental retardation. Acquired hypothyroidism may also lead to permanent problems in growth and development. Early diagnosis and appropriate treatment must be provided to growing and developing children with congenital or acquired hypothyroidism.

Key words: Hypothyroidism, growth, mental retardation, puberty

Giriş

Hipotiroidizm, özellikle yaşamın ilk yıllarında erken teşhis ve tedavi edilmediği takdirde, motor, mental ve cinsel gelişmede sorunlara neden olan bir hastalıktır. Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini üzerindeki bütün basamaklardaki yetersizlikler hipotiroidizme neden olabilir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), tiroid stimulan hormon (TSH), T4 veya T3 yapımındaki bozukluklara bağlı olabileceği gibi tiroid hormonuna periferik direnç ve tiroid hormonlarının yıkımının hızlanması sonucunda da görülebilir. Doğuştan veya kazanılmış olabilir (1).

Konjenital Hipotiroidizm

Etiyoloji

Konjenital hipotiroidizm (KH) nedenleri şöyle özetlenebilir (2):

6. Santral (1/60.000-100.000)

TRH reseptörü, beta-TSH, PROP, PIT-1 mutasyonları veya idiopatik olabilir.

7. Tiroidal (1/2500-4000)

Ektopik tiroid (genellikle sublingual)- hastaların %70'i

Atireozis- hastaların %15'i

Gerçek (plazma tiroglobulin düzeyi ölçülemeyecek kadar düşüktür: TTF2 mutasyonu)

Görünüşte

Kalıcı: TSH reseptörü (TSHR), PAX-8 veya NIS mutasyonu

Geçici: Maternal TSH-reseptör blokaj antikorları

Dishormonogenezis (guatra neden olur)- hastaların %10-20'si

Kalıcı: TPO, Tg, NIS, THOX-2 inaktive edici mutasyonları

Geçici: THOX-2 heterozigot mutasyonları

Hipoplazi (veya normal boyutta olabilir): PAX-8 veya TSHR inaktive edici mutasyonları

Tiroid hemigenezis (ötiroid kişilerde sıklıkla, nadiren KH'e neden olur): Mekanizması bilinmiyor; vasküler olabilir.

III. Periferik (nadir): 'Tüketim hipotiroidizmi', monokarboksilaz transporter 8, selenosistein bağlayıcı protein 2 veya T3 reseptör mutasyonları

Semptom ve Bulgular

Yenidoğan ve süt çocuğunda hipotiroidizmin semptom ve bulguları ise şöyle özetlenebilir (3):

Doğumda

Postmatür doğum

Makrosomi

Açık posterior fontanel, büyük baş çevresi

Kemik yaşı geriliği (boy normaldir)

Erken çocukluk döneminde: Aşağıdaki bulgular varsa yenidoğan tarama testi normal bile olsa TSH ve serbest T4 (sT4) düzeyi ölçülmelidir.

Kas tonusunun azalması, letarji, beslenme güçlüğü

Hipotermi

Konstipasyon

Uzamış sarılık

Karında distansiyon, umbilikal herni

Kuru ve dalgalı deri (kutis marmoratus)

Makroglossi

Kalın sesle ağlama

Miksödem görünümü

Değerlendirme ve Tedaviye Pratik Yaklaşım

Şüpheli hastanın değerlendirilmesi

Öykü ve fizik muayene

Ön-arka diz grafisi

Ultrason veya sintigrafi ile tiroid bezinin görüntülenmesi

Aile öyküsü, annenin tiroid bezinin palpe edilmesi

Kan TSH, sT4, total T3 düzeyi

Ektopik tiroid veya agenezis yoksa çocuk ve annede antitiroperoksidaz ve TSHR antikorları

Sintigrafide kontrast tutulum yoksa plazma tiroglobulin (3)

İlaç

Test sonuçlarını beklemeden tedavi başlanmalıdır

3-4 kg ağırlığındaki yenidoğana 50 mkg/gün tiroksin ile tedavi başlanır

Atireozis olan hastalar ektoپی, dishormonogenezis ve santral hipotiroidizme göre daha yüksek doza gereksinim duyarlar.

Tablet az miktarda su ile ezilmeli ve doğrudan bebeğin dilinin üzerine konmalıdır.

Süt ve özellikle soya mamaları ile emilimi azalır. İlacın 30 dakika öncesi ve sonrasında su dışında hiçbir besin ve ilaç alınmamalıdır.

İlacın verilmesi bir gün unutulursa, ertesi gün çift doz verilmelidir (3).

İzlem

Büyüme ve gelişim basamakları

Plazma TSH, T4 ve T3 ölçümü: Tedaviye başlandıktan 15 gün sonra TSH normale dönmüş olmalıdır. Bunun için sT4'ün 65 pmol/L veya 5 ng/dl'ye kadar yükselmesi gerekebilir. Ancak hipertiroidizmden kaçınılmalıdır biyokimyasal ötiroidizm sağlandıktan hemen sonra, tiroksin dozu normal seviyelere düşürülmelidir (3).

Yenidoğanın Hipotiroidizmi

Düşük T4 ve normal TSH durumunda ilk düşünülmesi gereken tanı tiroksin bağlayan globulin (TBG) eksikliğidir. X'e bağlı geçiş gösteren bu durum tedavi gerektirmez; çünkü serbest T4 normaldir ve hastalar ötiroiddir. Nefrotik sendromda görülen protein kaybı nedeniyle de total T4 düzeyi düşük olabilir (1).

Serbest T4 düşük ve TSH normalse, santral hipotiroidizm ekarte edilmelidir. Son derece nadir olan bu durum TSH'nın beta subünitesini inaktive eden mutasyonlara veya TRH reseptörünü kodlayan genin mutasyonlarına bağlı olabilir. Santral hipotiroidizm genellikle diğer ön hipofiz hormonlarının eksikliği ile birliktedir. Eşlik eden hipoglisemi, büyüme hormonu eksikliğine, uzamış direkt hiperbilirubinemi ACTH yetersizliğine, mikrofallus ve kriptorşidizm LH yetersizliğine bağlı olabilir. Yarı damak-dudak ve optik sinir hipoplazisi hipopituitarizm olasılığını artırır. Konjenital hipopituitarizmin klasik MR bulguları ektoپی arka hipofiz, hipofiz sapının olmaması veya kesintiye uğramış olması ve ön hipofizin hipoplastik olmasıdır (4-7).

Hipotiroidizmi ve normal TSH prematür yenidoğanlarda oldukça sıktır. Bu durum sadece TBG düşüklüğüne bağlı değildir; çünkü sT4 de düşüktür. Daha büyük hastalarda görülen ötiroid hasta (nontiroidal hastalık) tablosuna benzeyen bu T4 düşüklüğü ne kadar ağırsa kısa dönemde mortalite ve uzun dönemde gelişimsel sorunlar da o kadar ağırdır. Ancak bu birliktelik sebep-sonuç ilişkisini göstermez. Gerçekten de bu hastaların tiroksin ile tedavi edilmelerinin morbidite, mortalite ve gelişmeyi olumlu etkilediğine dair kanıt yoktur. Aslında gebelik yaşı 27 haftanın üzerinde olan ve hipotiroidizmi nedeniyle tedavi verilenlerinin daha sonra ölçülen IQ değerlerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yirmialtı hafta ve daha küçük olanlarda ise bu tedavinin olumlu olacağı düşünülmeyle birlikte bu konuda nihai söz söylenmemiştir (8-10).

Gerçek santral hipotiroidizmin bir nedeni de annenin Graves hastalığı ve fetal TSH'nın baskılanmış olmasıdır. Bebeğin TSH düzeyinin normale dönmesi birkaç ay sürebilir ve bu süre içinde tedavi edilmelidir (11).

Edinsel Hipotiroidizm

Hipotiroidizmin genel sınıflaması içinde görülen biyokimyasal tablo şöyle özetlenebilir (12):

	serum TSH	serum sT4	serum sT3	radioaktif iyot tutulumu
Primer hipotiroidizm	yüksek	N/düşük	N/düşük	düşük
Santral hipotiroidizm	düşük/orta/yüksek	düşük	N/düşük	düşük
Tiroid hormonuna direnç	N/yüksek	yüksek	yüksek	yüksek
Tüketim hipotiroidizmi	yüksek	N/düşük	N/düşük	yüksek

Primer Hipotiroidizm

Kronik otoimmün tiroidit

Kazanılmış hipotiroidizmin en sık nedenidir. Otoimmün tiroiditin iki tipi vardır. Tip 2A guatrla seyrederek ve klasik Hashimoto tiroiditi olarak bilinir. Tip 2B ise guatrsız atrofik tiroidittir. Her ikisinde de lenfositik infiltrasyon, tiroid epitel hücrelerinin hasarı ve yüksek antitiroid antikor düzeyi söz konusudur; tek fark guatr olup olmamasıdır. Hipotiroidizmi bir hastada antitiroid antikor düzeyinin yüksek bulunması tanısaldir. Hastaların %95'inde antikor pozitifliği saptanır ve antitiroid peroksidaz antikoru biraz daha duyarlıdır (13).

Edinsel Primer Hipotiroidizmin Diğer Nedenleri

Diğer nedenler içinde ülkemiz için iyot eksikliği ilk sırada düşünülmelidir. Tiroidektomi sonrası ve radyoterapi sonrası hipotiroidizm yine sıkça görülen nedenler arasındadır. Hipotiroidizm, özellikle eksternal radyasyon alan Hodgkin hastalarında sıktır. Ülkemiz için önemli olan çevresel guatrojenler kara lahana ve şalgamdır. Guatrojen ajanlar içinde lityum, iyot, amniodaron ve aminoglutetimid ile aşırı dozda kullanılan propiltiourasil ve metimazol gibi anti-tiroid ilaçlar da hipotiroidizme neden olabilir. Diğer nadir nedenler arasında hemokromatozis özellikle sık kan transfüzyonu gerektiren hemoglobinopati gibi hematolojik hastalıkların varlığında düşünülmelidir (1,14).

Kalıtısal Hipotiroidizm

Tiroid hormonu sentez bozuklukları genellikle KH nedenleri içinde sayılmakla birlikte bu kusurlar bazı hastalarda geç bulgu verebilir. Her hastada enzim eksikliğinin derecesi yanında iyot durumu gibi çevresel faktörlerin de etkisi ile fenotip değişkenlik gösterebilir. Kısmi enzim eksiklikleri daha büyük çocukluk çağında bulgu verebilir veya ötiroid guatr ile normal tiroid işlevleri korunabilir (15).

Geçici (Post-tiroidit) Hipotiroidizm

Ağrısız sporadik tiroidit veya ağrılı subakut tiroiditi izleyen geçici hipotiroidizm yakın geçmişte tiroide ağrı ve hassasiyeti olan ya da geçici tirotoksikozu olan ve antikor düzeyleri normal bulunan hastalarda düşünülmelidir. Bu hastaların %85'inde hipotiroidizm geçicidir. Birçoğu kendiliğinden düzeler; ama geçici bir süre tedavi gerektiren hastalar olabilir (16).

Subklinik Hipotiroidizm

Subklinik veya kompanse hipotiroidizm yüksek TSH ve normal sT4 düzeyi ile tanımlanır. Nedenleri aşikar hipotiroidizmle aynıdır ve en sık nedeni kronik otoimmün tiroidittir. Hastaların çoğu asemptomatiktir ve geçici olabilir. Tiroid hormonunun mental gelişimdeki rolü nedeniyle süregelen hipertirotropinemi durumunda tiroksin tedavisi başlanmalı ve hasta üç yaşını dolduruncaya kadar devam edilmelidir. Üç yaşından sonra tedavinin azaltılması veya bir ay süreyle kesilip yeniden değerlendirme planlanabilir. Daha büyük çocuklarda tedavi endikasyonu tartışmalı olmakla birlikte büyümenin tamamlanmasına kadar devam edilip bundan sonra kesilmesi ve yeniden değerlendirilmesi önerilebilir. Üç yaşın üstündeki çocuklarda pratik yaklaşım TSH 10 İU/ml üzerindeyse veya 5 İU/ml üzerinde olup guatr ya da yüksek anti-tiroid antikor düzeyi varsa tedavi verilmesidir (17,18).

Santral Hipotiroidizm

Santral hipotiroidizm TSH veya TRH eksikliğine bağlı olabilir. Sıklığı primer hipotiroidizmin %0.1'i kadardır. En sık nedeni hipofiz adenomu veya kraniyofaringioma ya da bu tümörlerin tedavisi için uygulanan cerrahi ve radyoterapidir. Diğer nedenler germinoma, glioma, meningioma, kordoma, sarkoidoz, hemokromatozis ve Langerhans histiositozistir. KH nedenleri arasında sözedilen mutasyonlar da santral hipotiroidizme neden olabilir (16).

Santral hipotiroidizmde sT4 düşük, TSH düzeyi ise düşük veya normaldir. Bu biyokimyasal bulgular nontiroidal hastalık (ötiroid hasta sendromu) ve dopamin ve glukokortikoid tedavisine bağlı olarak da görülebilir. Bu olasılıklar ekarte edildikten sonra santral hipotiroidizm tanısı konduğunda mutlaka hipofiz MR çekilmeli ve hasta ACTH, gonadotropin ve büyüme hormonu eksikliği açısından değerlendirilmelidir (14).

Tiroid Hormon Direnci

Dominant olarak kalıtlıdır. Tiroid reseptörlerinin üç izoformu vardır: Tr-1, Tr,1 ve Tr,2. Hastaların hemen tamamı TR, genindeki mutasyonlara bağlıdır. Tiroid hormonuna periferik yanıt olmadığı için hastalar klinik olarak hipotiroiddir. Serum sT4 ve sT3 düzeyleri yüksek, TSH düzeyi ise normal veya hafif yüksektir. Bu sendroma sahip annelerin gebelikleri eğer bebek tiroid hormonuna dirençli değilse, ya abortusla sonuçlanır, ya da hipertiroidizm ile doğar. Bu bebeklerde intrauterin büyüme geriliği görülür. Etkilenmiş (tiroid hormonuna dirençli) bebekler daha normaldir (19,20).

Hastaların çoğunda guatr vardır. Bazılarında iştih kaybı ve büyüme geriliği görülebilir. Daha ileri yaşlarda yüksek T4 ve T3 konsantrasyonunun TR reseptörünü aktivasyonu ile taşikardi görülebilir. Yaklaşık yarısında bazı öğrenme güçlükleri olmakla birlikte ağır zeka geriliği nadirdir. Klinik bulguların değişken olması nedeniyle pratik yaklaşım şöyle özetlenebilir. Hasta eğer hipotiroid veya ötiroid ise jeneralize tiroid hormon direnci, hipertiroid ise hipofizer direnç tanısı konabilir. Hipofizer direnç tanısı konmadan önce TSH salgılayan hipofiz tümörü ekarte edilmelidir. Tümörün ayırıcı tanısında güçlük varsa glikoprotein hormonların (FSH, LH, TSH) alfa subünitelerinin ölçülmesi yararlı olabilir. Hipofizer direnç durumunda serum alfa subünite düzeyi normal, tümörde ise artmıştır. Ayrıca TRH uyarı testine TSH cevabı hipofizer dirençte artmış, TSH salgılayan adenomda ise künttür. Kesin tanı için MR çekilmelidir. Hastalığın sadece %15'i sporadik olduğu için, birinci derece akrabaların TSH ve sT4 düzeyleri ölçülerek taranması gerekir (19,21).

Hastalar direnci aşabilmek için yüksek miktarda tiroid hormonu sentezledikleri için hormon düzeylerini baskılamaya çalışmamalıdır. Klinik bulgular yaş ilerledikçe azalabilir. Tiroksin tedavisi için göreceli gerekçeler ise şöyle özetlenebilir: a) yüksek serum TSH düzeyi, b) başka bir nedenle açıklanamayan serpilme geriliği, c) açıklanamayan konvulsiyonlar, d) gelişme geriliği, e) ailenin etkilenmiş bireylerinde büyüme veya zeka geriliği. Bu hastalarda TSH düzeyindeki düşüş tedavinin izlenmesi ve doz ayarlaması için yol göstericidir. Tedavinin uzun dönemdeki yararları kesin değildir (19).

Tüketim Hipotiroidizmi

Tiroid hormonlarının degradasyonu iyodotironin deiyodinaz deneni selenoenzimler ailesine mensup bir grup monodeiyodinaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. Tip 3 deiyodinaz (D3) T4'ü 'reverse' T3'e, T3'ü de 3,3 -diiodotironine dönüştürerek inaktif metabolitler sentezlenmesini, sağlar ve böylece aktif metabolitlerin yapımını önler. D3 normalde plasenta, embriyo ve astrositom, oligodendrogliom ve glioblastoma multiforme gibi bazı tümörlerde fazla miktarda bulunur. En yüksek aktivite gösterdiği tümörler ise infantil hemangiom ve hemangioendotelyom gibi vasküler tümörlerdir. Büyük tümörleri olan hastalarda aşırı D3 aktivitesi nedeniyle tüketim hipotiroidizmi gelişebilir. Dev hepatik hemangiomu olan üç aylık bir hastada hipotiroidizm gelişmiş ve tedavisi için normal dozun dokuz misli tiroid hormonu gerekmiştir. Böyle hastalarda hipotiroidizm, tümörün involusyonu veya tedavisinden sonra düzelmektedir (22,23).

Serum rT3 düzeyinin artmış olması ve hipotiroidizm tedavisinde yüksek doz tiroid hormonu gerekmesi, tüketim hipotiroidizmi tanısı için klinik ipuçlarıdır. Yıkımı karşılamak amacıyla endojen tiroid hormon yapımı da arttığı için serum tiroglobulin konsantrasyonu ve radyoaktif tiroid

'uptake' artmıştır ve hastada guatr vardır. Büyük proliferatif vasküler lezyonları olan hastaların tiroid hormonları değerlendirilmelidir. Büyük hemangiomu olan bebeklerin tiroid hormonları özellikle yaşamın ilk yılında ayda bir kez ölçülmelidir. Bu hastalarda T4 ve T3'ün yarı ömrü çok kısılacığı için yüksek dozda tiroid hormonu gereklidir ve tümörün gerilemesi veya tedavisi ile birlikte doz azaltılmalıdır (12).

Klinik Bulgular

Yenidoğan döneminden sonraki klinik semptom ve bulgular KH ile kısmen örtüşmekle birlikte bazı farklılıklar da vardır. En sık görülen semptom ve bulgular şöyle özetlenebilir (24):

Guatr
Büyüme geriliği
Kemik yaşı geriliği
Puberte bozuklukları (gecikmiş veya erken)
Zihinsel yavaşlama (letarji ve okul başarısında düşme)
Yorgunluk
Bradikardi (kardiak 'output' azalması)
Kabızlık
Soğuk intoleransı
Hipotermi
Sıvı retansiyonu ve kilo alımı (renal serbest su klerensinin azalması)
Kuru deri
Derin tendon reflekslerinde gecikme
Kaslarda psödohipertrofi

Primer hipotiroidizmde yüksek TSH, alfa subünitelerinin benzerliği nedeniyle FSH ve LH benzeri etki yaparak santral puberteye neden olabilir. Bu durum, büyüme sıçraması ve kemik yaşında ilerleme görülmemesi ile santral puberte prekoksun diğer türlerinden ayrılır (13).

Tanı

Hipotiroidizmden şüphelenildiğinde ve her kısa boylu çocukta serum TSH ve sT4 düzeyine bakılmalıdır. Serum T3 ve sT3 düzeyinin ölçülmesi anlamsızdır; çünkü hipotiroidizmi olan birçok hastada rezidüel tiroid dokusunun T3 salgılamayı tercih etmesi ve periferik T4-T3 dönüşümü nedeniyle T3 ve sT3 düzeyi normaldir (13,16).

Primer hipotiroidizmde sT4 düşük, TSH yüksektir. Santral hipotiroidizmde sT4 ve TSH düşüktür; ama bazı hastalarda biyolojik aktivitesi azalmış TSH salgılanmasına bağlı olarak TSH düzeyi hafif (<20 İU/ml) yükselmiş olabilir. Tiroid hormonuna direnç sendromunda sT4 ve sT3 konsantrasyonları yüksek ve TSH konsantrasyonu da uygunsuz olarak normal veya hafif yüksektir. Tüketim hipotiroidizmi olan hastalarda ise serum TSH ve sT4 düzeyleri primer hipotiroidizmde olduğu gibidir; ayrıca serum tiroglobulin ve rT3 düzeyleri yüksektir (13,16).

Hipotiroidizmin değerlendirilmesinde tiroid bezinin görüntülenmesi nadiren gerekir. Otoimmün tiroid hastalığında ultrason ile tiromegali ve heterojen eko görülür; ama bu bulgular özgül değildir (25).

Tedavi

Levotiroksin (L-T4) 5-7 gün süren yarı ömrü nedeniyle günlük tek dozda verilebilen bir ilaçtır. Doz klinik ve biyokimyasal izlem sonuçlarına göre ayarlanır. Yaş ve ağırlığa göre uygun doz aralığı şöyle özetlenebilir (12):

Yaş	L-T4 dozu (mkg/kg)
0-3 ay	10-15
3-6 ay	8-10
6-12 ay	6-8
1-3 yaş	4-6
3-10 yaş	3-4
10-15 yaş	2-4

Amaç, TSH düzeyini 0.5-3 İU/ml aralığında tutmaktır. Genellikle bu amaca paralel olarak sT4 düzeyi de normal sınırların üst yarısında gerçekleşir. Tedaviye başlandıktan altı hafta sonra tiroid hormonları ölçülerek doz ayarlanır. Büyüme ve cinsel gelişme izlenmelidir. Hasta ötiroid olduktan sonra, büyüyen çocuk 4-6 ay aralarla, büyüme tamamlandıktan sonra da yılda bir kez izlenmelidir. sT4 düzeyi normal veya yüksek iken TSH düzeyinin yüksek bulunması öncelikle düzensiz kullanım ve hasta uyumsuzluğunu düşündürmelidir. İlaç yemekten 30 dakika önce ve başka bir ilaçla temas etmeden sadece su ile içilmelidir. Dev hemangioma bağlı tüketim hipotiroidizminde yüksek doz L-T4 ile birlikte yüksek doz liotironin (T3) verilmesi ötiroidizmi daha çabuk sağlayabilir (26).

Hipotiroidizm tanısı ile tedavi alan hastaların gebelik sırasında tiroksin gereksinimi artar ve doz yaklaşık %50 oranında artırılmalıdır. Amaçlanan TSH düzeyi yine 0.5-3.0 İU/ml olmalıdır. Tiroid hormonlarının izlemi doğacak bebeğin zihinsel gelişimi açısından çok önemlidir. Gebelikte, anne adayının tiroid hormonlarının ölçülmesi standard bakım ve izlemin bir parçası olmalıdır (27).

Kaynaklar

1. Gönç N, Yordam N. Çocukluk ve adölesanda tiroid hastalıkları. In: Pediatrik Endokrinoloji. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları. Ankara; 2003:261-360.
2. Szinnai G, Kosugi S, Derrien C, et al. Extending the clinical heterogeneity of iodide transport defect (ITD): a novel mutation R124h of the sodium/iodide symporter (NIS) gene and review of genotype-phenotype correlations in ITD. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(4):1199-204.
3. Vliet GV, Polak M. Thyroid disorders in infancy. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology. Informa Healthcare, New York;2007:391-404.

4. Karges B, Leheup B, Schoenle E, et al. Compound heterozygous and homozygous mutations of the TSH beta gene as a cause of congenital central hypothyroidism in Europe. *Horm Res* 2004; 62:149-55.
5. Collu R, Tang J, Castagne J, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1561-5.
6. Ward L, Chavez M, Huot C, et al. Severe congenital hypopituitarism with low prolactin levels and age-dependent anterior pituitary hypoplasia: a clue to a pit-1 mutation. *J Pediatr* 1998;132:1036-8.
7. Riepe FG, Partsch CJ, Blankenstein O, Monig H, Pfaffle RW, Sippell WG. Longitudinal imaging reveals pituitary enlargement preceding hypoplasia in two brothers with combined pituitary hormone deficiency attributable to PROP1 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4353-7.
8. Williams SL, Ogston SA, Van TH, Visser TJ, Hume R. Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5954-63.
9. Van Wassenae AG, Westera J, Houtzager BA, Kok JH. Ten-year-follow-up of children born at <30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005;116:613-618.
10. Osborn DA. Thyroid hormones for preventing neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:Cd001070.
11. Kempers MJ, Van Tijn DA, Van Trotsenburg AS, De Vijlder JJ, Wiedijk BM, Vulsma T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5851-7.
12. Huang SA. Hypothyroidism. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. Informa Healthcare, New York;2007:405-414.
13. Foley TP Jr. Hypothyroidism. *Pediatr Rev* 2004;25:94-100.
14. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995;338:1688-94.
15. Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2549-55.
16. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004;363:793-803.
17. Moore DC. Natural course of 'subclinical' hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:293-7.
18. Çetinkaya E, Aslan A, Vidinlisan S, Öcal G. Height improvement by l-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Pediatr Int* 2003;45:534-7.
19. Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:97-108.
20. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *J Am Med Assoc* 2004;292:691-5.
21. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med* 1995;123:572-83.
22. Nauman P, Bonicki W, Michalik R, Warzecha A, Czernicki Z. The concentration of thyroid hormones and activities of iodothyronine deiodinases are altered in human brain gliomas. *Folia Neuropathol* 2004;42:67-73.
23. 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.
24. Ruppe MD, Huang SA, Jan de Beur SM. Consumptive hypothyroidism caused by paraneoplastic production of type 3 iodothyronine deiodinase. *Thyroid* 2005;15:1369-72.
25. Larsen PR, Davies F, Schlumberger M, Hay I. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, Pennsylvania Saunders, 2003:331-73.
26. Escobar Morreale HF, Botella-Carretero JI, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Review: treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4946-54.
27. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-9.