

**Viernes 11 de febrero de 2011**

**Seminario:**

**“Abordaje de la patología endocrinológica en AP”**

**Moderadora:**

**M.ª José Torregrosa Bertet**

*Pediatra. Miembro del Grupo de Vías Respiratorias. Vocal de Formación de la AEPap. CS La Mina. Barcelona.*

**Ponentes/monitores:**

■ **Lourdes Ibáñez Toda**

*Profesor Asociado de Pediatría. Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

■ **M.ª Victoria Marcos Salas**

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Terrassa, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

**Textos disponibles en  
[www.aepap.org](http://www.aepap.org)**

**¿Cómo citar este artículo?**

Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV. Hipotiroidismo subclínico. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2011. Madrid: Exlibris Ediciones; 2011. p. 199-207.

## Hipotiroidismo subclínico

**Lourdes Ibáñez Toda**

*Profesor Asociado de Pediatría. Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*  
[libanez@hsjdbcn.org](mailto:libanez@hsjdbcn.org)

**M.ª Victoria Marcos Salas**

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Terrassa, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

### RESUMEN

El hipotiroidismo subclínico (HS) es un diagnóstico frecuente en todas las edades y su presencia aumenta a medida que avanza la vida. Se define como el aumento moderado de los niveles plasmáticos de hormona tiroestimulante (TSH) con niveles de T4 libre normales (no precisamos los niveles de T3), en personas asintomáticas. La causa de este aumento es multifactorial y se debe tener en cuenta la gran variabilidad de las determinaciones analíticas. Los avances en las determinaciones hormonales han cambiado nuestra visión sobre las capacidades de diagnóstico y tratamiento. Podemos diagnosticar enfermedades que antes pasaban desapercibidas, pero también podemos diagnosticar y tratar a personas que no tienen alterada la función tiroidea, con la consiguiente repercusión en los costes sanitarios y percepción del estado de salud de los supuestos pacientes y sus familias.

Para normalizar el abordaje del HS es conveniente conseguir valores de referencia ajustados a la población y a la edad, valorar la necesidad de excluir la TSH en los protocolos actuales, ser exigentes en las condiciones en las cuales solicitamos esta determinación y finalmente no alarmar a los pacientes.

En cuanto a la necesidad de tratamiento, en niños y en adolescentes, se recomienda ser conservador, puesto que la gran mayoría de las situaciones se resuelven con una segunda determinación. Para

valores de TSH superiores a 10 mU/ml es preciso individualizar y llegar al diagnóstico más preciso posible.

Disponemos de pocos estudios sobre la evolución natural del HS en edad pediátrica, pero no se puede equiparar a la evolución en adultos. Parece comportarse como un proceso benigno con bajo riesgo de evolucionar hacia un hipotiroidismo franco.

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico (HS), también denominado hipotiroidismo compensado e incluso hipotiroidismo bioquímico, es una situación frecuente en la actualidad y parece que estamos ante una verdadera "epidemia". Se puede presentar en cualquier periodo de la vida. Su frecuencia es variable, aumenta con la edad y oscila entre un 4% y un 10% en la población general y entre un 4% y un 26% en los ancianos. En la infancia disponemos de pocos datos epidemiológicos, pero parece ser mucho menor. Su incidencia se ha establecido en 5-6 nuevos casos por 6000 nacimientos y en adolescentes sería inferior al 2%<sup>1,2</sup>.

Hablamos de HS cuando se detectan niveles plasmáticos de TSH moderadamente elevados con niveles plasmáticos de T4 libre correctos, en personas asintomáticas. El término fue acuñado por Evered en 1973. La etiología es multifactorial: desde alteraciones analíticas a enfermedad inflamatoria leve, o alteraciones genéticas de la biosíntesis de hormonas tiroideas o del receptor<sup>3</sup>.

## ALTERACIONES ANALÍTICAS

### Determinación de TSH

Durante las tres últimas décadas, el desarrollo de nuevas técnicas para la medición de la TSH ha incrementado la sensibilidad y ha producido cambios espectaculares en las estrategias para el estudio del funcionalismo tiroideo. La determinación de TSH se ha convertido en la prueba de primera elección para el estudio de la mayoría de las situaciones clínicas, incluida la gestación. Los motivos que han lle-

vado a elegir la TSH como la determinación de primera opción son los siguientes: 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<sup>4</sup>. A pesar de ello hay que tener en cuenta que las variaciones en los niveles de TSH pueden ser atribuidas a diferentes metodologías, a diferencias intraindividuo y, finalmente, a diferencias entre individuos, por ello se asiste a la "normalización" de los niveles de TSH en más del 50% de las ocasiones, cuando se repite la analítica en mejores circunstancias. Así pues, deberíamos cambiar el término de "rango de normalidad" por el más apropiado de valores de referencia.

La primera generación de métodos para determinar la TSH es de 1965; se basa en radioinmunoensayo (RIA) con anticuerpos monoclonales, que no podía detectar los límites bajos del rango eutiroideo (0,4-4 mU/ml). Posteriormente, estos RIA emplearon anticuerpos policlonales. En 1980 llegó la segunda generación: los métodos para la determinación de TSH fueron reemplazados por sistemas inmunométricos que eran capaces de detectar hasta 0,1 mU/ml y, por lo tanto, eran capaces de detectar los valores suprimidos de la TSH en el hipertiroidismo. La tercera generación, la actual, ha mejorado la sensibilidad pero mantiene la reactividad cruzada con ciertas proteínas, lo que dificulta la medición en algunas situaciones. En ocasiones es difícil establecer un rango de normalidad válido en todas las edades y circunstancias. En la Clínica Mayo el cambio en el rango de normalidad ha multiplicado por cinco los diagnósticos de HS<sup>5</sup>.

En cuanto a dicho rango de normalidad, no hay problema en los límites inferiores, pero sí en los límites superiores, donde se ofrecen valores normales entre 2,1 y 7,5 mU/ml. La gran diferencia de cifras se relaciona también con variables demográficas (raza, edad, sexo, estatus de suficiencia de yodo), autoinmunidad y la presencia de proteínas inflamatorias en enfermedades agudas.

En el 95% de la población aparentemente sana, los niveles plasmáticos de TSH se encuentran entre 2,5 y 3 mU/ml. Cuando se incluye toda la población los valores oscilan entre 0,2 y 5,0 mU/ml. La determinación de TSH varía entre primera y última hora de la mañana en un 26%, así

que tan normal es 4 como 6 mU/ml. Además, existe una excesiva determinación de la TSH en situaciones variadas: en un estudio en adolescentes, a más de la cuarta parte de ellos se le había realizado una analítica de función tiroidea en los últimos cinco años<sup>6</sup>.

La reducción del valor de referencia catalogado como normal ocasionará un dramático aumento del diagnóstico de hipotiroidismo bioquímico que obligará a controlar a un gran número de personas e incluso a tratar con levotiroxina a personas sin problemas de funcionalismo tiroideo.

### Enfermedad extratiroidea

Un niño con una enfermedad aguda o en fase de convalecencia sufre una menor formación de hormonas tiroideas, y durante la recuperación se produce un aumento compensador de la TSH.

### Otras situaciones que alteran los niveles de TSH

- La presencia de obesidad o sobrepeso. En un 28% de los pacientes con obesidad se detecta la presencia de HS. La reducción de peso produce la normalización de los niveles de TSH. Sobre 1400 niños con obesidad solo se detecta hipotiroidismo en un 0,3% de ellos<sup>7</sup>.
- Los niños con retraso de crecimiento intrauterino presentan una exagerada respuesta a la TRH que se interpreta como una alteración del circuito de regulación de la TSH<sup>8</sup>.
- Niños nacidos por fertilización in vitro sin conocer la causa<sup>9</sup>.
- Iatrogénico: provocado por fármacos (tabla 1) y por alimentos (tabla 2).

**Tabla 1.** Hipotiroidismo inducido por fármacos

■ Antitiroideos: metimazol, tiamazol, tiocinato, perclorato y propiltiouracilo	■ Sulfonilurea, imidazol, propiltiouracilo
■ Fármacos con alto contenido en yodo: amiodarona, contrastes yodados y desinfectantes.	■ Psicotropos: ácido valproico, fenitoína
■ Tionamidas	■ Dopamina, metformina, propanolol
■ Litio	■ Carbamazepina
■ Citocinas: interferón e interleucina-2	■ Glucocorticoides
	■ Furosemida

**Tabla 2.** Hipotiroidismo y alimentación

**Alimentos adecuados**, por su alto contenido en yodo:

- Frutas: albaricoque, fresa, mango, manzana y piña
- Frutos secos: almendras, anacardos, avellana y pistachos
- Cereales: maíz
- Hortalizas: espinacas y tomates
- Legumbre: guisantes, lentejas y habas
- Condimentos: ajo, canela, hinojo
- Otros: leche, huevo, marisco y algas

**Alimentos inadecuados o alimentos bociógenos:**

son sustancias que inhiben la función tiroidea por diferentes mecanismos

- Plantas ricas en ácido caféico y clorogénico:
  - Crucíferas (col, coliflor, coles de bruselas, brócoli)
  - Rábano, nabos, apio, pepino, lechuga, pimiento, berenjena
- Limón, naranja, ciruela, melocotón
- Algunas variedades de setas
- Trigo, tapioca y algunos tipos de mijo
- Cacahuets y piñones
- Plantas ricas en ácido elágico:
  - Granada, uvas
  - Castañas y nueces
- Plantas ricas en ácido rosmarínico:
  - Borraja
- Plantas ricas en litio:
  - Perejil, cebollas, espárragos, endivias
  - Uvas y melón
- Soja y derivados
- Contaminantes ambientales:
  - Tiocinatos (tabaco), sulfuros, carbonatos, piritas de hierro y cobre

La asociación de hipotiroidismo con enfermedades autoinmunitarias ya no se puede considerar como HS, puesto que hay una enfermedad de base que repercute sobre el funcionalismo tiroideo.

## ENFERMEDAD TIROIDEA INFLAMATORIA LEVE Y TRANSITORIA

La causa más frecuente de HS en escolares y adolescentes es la enfermedad tiroidea autoinmunitaria con fases de remisión y de estabilidad, para lo cual se precisa la presencia de anticuerpos antitiroideos. Hay que recordar que un 4% de niños sanos de 12-18 años tienen anticuerpos antitiroideos positivos.

Durante la edad pediátrica se puede producir la curación espontánea de la tiroiditis autoinmunitaria. El grado de progresión hacia un hipotiroidismo franco es variable según la edad del paciente en el momento del diagnóstico, el sexo y la presencia de bocio. Un marcador de mala evolución ha sido el empeoramiento en los niveles de anticuerpos antitiroglobulina<sup>10</sup>.

Otros factores de riesgo son familiares afectos de enfermedades tiroideas, presencia de bocio, presencia de otras enfermedades autoinmunitarias, ciertas enfermedades por depósito y cromosopatías.

## ALTERACIONES DE LA GLÁNDULA TIROIDEA

El HS con afectación de la glándula tiroidea puede ocurrir por alteración funcional o anatómica. Tanto la formación como la migración correcta del tiroides dependen de una compleja interacción de múltiples factores. El cribado del hipotiroidismo congénito detecta la mayoría de los hipotiroidismos permanentes en la infancia. De ellos, un 85% es producido por alteraciones morfológicas (hipoplasia, agenesia o ectopia) y el 15% restante se debe a alteraciones funcionales.

Los neonatos con falsos positivos en el cribado tienen una alta probabilidad de desarrollar un HS en edades

posteriores. En la mitad de ellos se detectan anomalías congénitas leves. La moderada elevación de la TSH se considera un mecanismo compensador y suficiente para mantener un eutiroidismo durante muchos años. La evolución durante la pubertad es desconocida. En un 19% de estos neonatos se han encontrado alteraciones anatómicas cuando se han reevaluado a los ocho años. Por este motivo, a todos los pacientes con HS menores de dos años se les recomienda estudio morfológico y funcional completo<sup>11,12</sup>.

Las alteraciones funcionales se refieren a las enfermedades genéticas que afectan a los:

- Factores de transcripción (PAX 8, FOXE-1, TTF-1).
- Dishormonogénesis (DUOX2, tiroglobulina, tiroperoxidasa, transporte de yodo y pendrina). Deficiencia parcial de la función del gen DUOX2 por mutación en un solo alelo; se ha detectado en niños con HS permanente. Los nuevos métodos de biología molecular están aclarando la situación funcional de la organificación del yodo en esta patología<sup>13</sup>.
- Mutaciones del gen del receptor de la TSH: el HS se relaciona de forma preferente con mutaciones leves del receptor. Es una patología "moderna", que antes pasaba desapercibida. Se han publicado frecuencias muy variables en función de los diferentes autores y poblaciones estudiadas. Un estudio italiano muestra que sobre 88 pacientes de edades entre uno y 18 años, diagnosticados de HS no autoinmunitaria, un 10% presentaba mutaciones en el gen del receptor de la TSH en un solo alelo. En una población japonesa de 102 niños con TSH superior a 10 mU/ml, se detectaron tres pacientes con mutación del gen del receptor en homocigosis; en cambio, cuando la TSH es inferior a 10 mU/ml, las mutaciones de dicho gen solo se detectan en heterocigosis. Otros estudios valoran la presencia de alteraciones genéticas en un 28% siempre que se trate de HS no autoinmunitarias<sup>14</sup>.

Estas observaciones son una explicación lógica de por qué muchos niños diagnosticados de HS son identifica-

dos en periodo neonatal y por qué su TSH permanece estable durante muchos años de seguimiento. La alteración funcional del receptor necesita una TSH 2-4 veces más elevada para su correcto funcionamiento.

En resumen la evolución natural del HS idiopático es buena. En el 50% de los supuestos pacientes, los niveles de TSH se "normalizan" en la reevaluación a los seis meses. Una vez confirmado la presencia de HS real (excluidas todas las situaciones mencionadas anteriormente), en el 85% de los pacientes se produce una normalización o un estancamiento en los niveles de TSH cuando se valoran a los dos años del diagnóstico<sup>15</sup>.

## RANGO DE NORMALIDAD O VALORES DE REFERENCIA

Definir cuáles son los niveles plasmáticos de TSH normales no es un asunto trivial; interesa como límite para diagnosticar y como límite para hacer ajustes en el tratamiento. Los niveles plasmáticos de TSH cambian a medida que progresa la vida. Los valores son más altos en los primeros años, por lo cual algunos autores recomiendan optimizar la práctica clínica diaria, aceptando como límite alto de la normalidad hasta 7 mU/ml para el primer año y hasta 5 mU/ml para la siguiente década. Valores por encima de estos límites deben ser estudiados<sup>16-18</sup>.

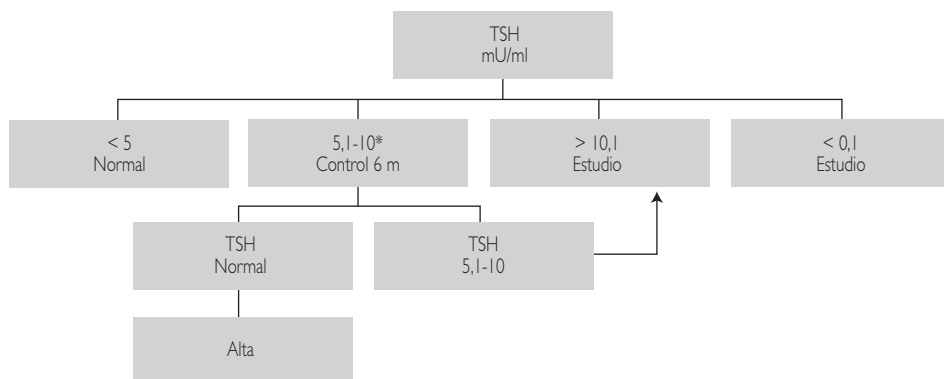
## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de HS no requiere más que cierto sentido común y evitar alarmas innecesarias. La mayoría de los pediatras considera que se trata de una patología que requiere una consulta especializada prioritaria y la finalidad de este seminario es establecer los criterios de derivación y de seguimiento, evitar los diagnósticos erróneos basados en alteraciones analíticas (nueva categoría de "pacientes analíticos") e iniciar tratamientos sustitutivos en contadas ocasiones.

Se debe realizar una anamnesis detallada de datos de patología tiroidea en la familia, del periodo neonatal, especialmente los resultados del cribado de hipotiroidismo congénito, hábitos de alimentación e ingesta de fármacos, existencia de otras enfermedades con base principalmente autoinmunitaria. En la exploración física es imprescindible recoger y anotar en gráficas adecuadas todas las variables auxológicas actuales y pasadas que nos permitan establecer una velocidad de crecimiento previa y que sea correcta para la edad. Absolutamente necesario valorar la presencia de bocio. Una vez valorado todo lo anterior y dependiendo del nivel de TSH detectado se puede seguir el algoritmo propuesto (figura 1).

Como grupo especial, están los neonatos con falso positivo en el cribado del hipotiroidismo congénito y niños me-

**Figura 1.** Algoritmo de manejo del hipotiroidismo subclínico



\*Salvo niños menores de dos años, en los cuales se debe investigar la morfología tiroidea. TSH: hormona tiroestimulante; m: meses.

nores de dos años, en los cuales es necesario un seguimiento muy preciso por parte de especialistas cualificados con experiencia en el tema. La introducción del tratamiento con tiroxina ha de individualizarse y, si hay dudas, es preferible ser conservador y agotar los métodos de diagnóstico, incluidos estudios genéticos y ecografía tiroidea. En todo caso se impone una reevaluación a los dos años.

En escolares se debe descartar la presencia de una tiroiditis autoinmunitaria y se recomienda valorar el grado de suficiencia de yodo mediante la determinación de la yoduria. Es interesante valorar la ecogenicidad del tejido tiroideo.

La evolución natural del HS en niños y adolescentes se va conociendo y no se puede equiparar a la evolución en adultos. Se ha publicado que no hay diferencias en el rendimiento académico en un grupo de adolescentes (13-16 años) entre los eutiroides y aquellos diagnosticados de HS<sup>19,20</sup>. Tampoco se ha podido evidenciar mejora de la velocidad de crecimiento en los pacientes con HS que han sido tratados durante un año<sup>21</sup>.

## TRATAMIENTO

Las hormonas tiroideas tienen efectos sobre casi todos los tejidos del organismo. Aumentan la termogénesis y el consumo de oxígeno, y son necesarias para la síntesis de muchas proteínas; de ahí que sean esenciales en los periodos de crecimiento y para la organogénesis del sistema nervioso central. Ha sido un logro conseguir erradicar el retraso cognitivo grave del hipotiroidismo congénito y ahora nos planteamos si el HS puede afectar negativamente al desarrollo físico y mental de estos niños. Los estudios a largo plazo no detectan evolución al hipotiroidismo en nueve años de seguimiento.

No disponemos de estudios a doble ciego que permitan hablar de resultados del tratamiento a largo plazo, pero actualmente sabemos que la evolución natural en la gran mayoría de ellos es hacia la normalización o el mantenimiento de los niveles de TSH detectados. En adultos, la evolución natural a desarrollar un hipotiroidismo franco está perfectamente establecida y varía en función de la

edad y de la presencia de factores de riesgo (autoanticuerpos o bocio). Además, en adultos no se admite el carácter subclínico, ya que se ha demostrado la existencia de astenia, fatiga, dislipemias y reducción de la calidad de vida que mejoran al introducir el tratamiento sustitutivo.

En cambio, la actitud del pediatra endocrinólogo debe ser:

- Confirmar los niveles de TSH en las mejores circunstancias posibles (tras un periodo no inferior a seis meses).
- Añadir la determinación de T4 libre, anticuerpos antitiroideos y ecografía en la primera valoración especializada.
- La determinación seriada de alteraciones genéticas no está indicada en la práctica clínica diaria.
- Ante la duda, es aconsejable ser conservador y establecer periodos de seguimiento prolongados antes de instaurar tratamiento sustitutivo.

No existen argumentos para aconsejar tratar a todos los pacientes con TSH elevada. Dada la coincidencia en el tiempo, entre el cambio en el método de determinación de la TSH y la "epidemia" de HS detectada, es aconsejable aprovechar la oportunidad para diagnosticar enfermedades reales y aconsejar tratamientos realmente eficaces. Hay que valorar las tremendas repercusiones económicas que un cambio de rango de normalidad puede desencadenar en los servicios sanitarios, no solo en fármacos sino también en las múltiples analíticas que hay que realizar; así como los trastornos emocionales provocados en los pacientes y en sus familias<sup>22</sup>.

La recomendación actual es establecer un diagnóstico preciso. En los dos primeros años de vida es posible sentirse obligado a introducir un tratamiento con levotiroxina. En tal caso, debe utilizarse la menor dosis posible para mantener la T4 libre en límites normales. Descartar anomalías morfológicas de la glándula y reevaluar a los dos años de vida. La dosis inicial recomendable es de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ .

Debemos aceptar, una vez más, que la naturaleza no es exacta y que los niveles de TSH son variables. El límite aritmético de  $\pm 2$  DS no define ninguna enfermedad por sí mismo.

## PRONÓSTICO

El 80% de los niños catalogados como HS presenta valores de TSH inferiores a 10 mU/ml. Este valor ya nos indica que la patología es leve y que raramente evoluciona hacia un hipotiroidismo franco. No se ha producido demostrar una repercusión negativa sobre el rendimiento escolar, físico o emocional.

Una mención especial requieren los falsos positivos en el cribado del hipotiroidismo congénito: en la mitad de estos niños se encuentran niveles de TSH discretamente elevados (4-5 mU/ml) y en el resto algo más elevados (5-12 mU/ml). Durante 44 meses se ha seguido la evolución espontánea de un grupo de neonatos con "falso positivo" en el cribado y se ha comprobado que una tercera parte de ellos normalizan los niveles de TSH y el resto permanece en niveles similares. En este último subgrupo, casi la mitad de ellos presentó alteraciones anatómicas del tiroides y a pesar de ello no evolucionó hacia un hipotiroidismo.

## CONCLUSIONES

- Conviene establecer valores de referencia de la TSH propios, adaptados a la población y diferentes para las distintas etapas de la vida.
- El diagnóstico de HS idiopático en la infancia y en la adolescencia es una situación frecuente, en general benigna con bajo riesgo de producir un hipotiroidismo franco.
- La actitud diagnóstica y terapéutica viene determinada por el grado de elevación de los niveles de TSH.
- La indicación terapéutica en niveles de TSH inferiores a 10 mU/ml es frecuentemente innecesaria y

debe ser individualizada. En niveles superiores a 10 mU/ml se debe establecer el diagnóstico más preciso posible y la mayoría de los autores recomiendan tratamiento.

- Se precisan estudios aleatorizados para establecer las consecuencias a largo plazo del tratamiento crónico con levotiroxina en el HS.

## COMENTARIOS FINALES

La determinación de TSH está indicada por:

- Presencia de signos y síntomas de hipo- o hiperfunción tiroidea.
- Presencia de bocio.
- Seguimiento de falsos positivos en el cribado neonatal.

Tiene escasa rentabilidad diagnóstica en las siguientes situaciones:

- Obesidad con velocidad de crecimiento correcta para la edad.
- Talla baja con velocidad de crecimiento correcta para la edad.
- Antecedentes de patología tiroidea en familiares de primer grado.
- Alteraciones menstruales.
- Fallo de medro.
- Síndrome de TDAH.

Evitar la determinación de TSH en las siguientes situaciones:

- Cribado de población sana.
- En el curso de enfermedades agudas o en periodo de recuperación (situación muy frecuente en la primera infancia).

- Ingesta de fármacos que interfieren con la función tiroidea.
- Ciertos hábitos de alimentación (bociógenos, mandioca).
- Ciertos hábitos tóxicos (tabaco, cannabis, psicotropos, etc.).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Oyarzabal M, Berrade S, Chueca M. Hipotiroidismo subclínico. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:71-4.
2. O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child*. Doi:10.1136/adc.2009.181800
3. Kaplowitz PB. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:281453. Epub 2010 Jun 13.
4. Casamitjana Abella R. El laboratorio en la exploración tiroidea. *JANO*. 2005;1579:65-7.
5. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:65-71.
6. Scobbo RR, VonDohlen TW, Hassan M, Islam S. Serum TSH variability in normal individuals: the influence of time of sample collection. *W V Med J*. 2004;100:138-42.
7. 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;94:1678-82.
8. Keselman A, Chiesa A, Malozowski S, Veytes A, Heinrich JJ, de Papendieck LG. Abnormal responses to TRH in children born small for gestational age that failed to catch up. *Horm Res*. 2009;72:167-71.
9. Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1338-41.
10. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr*. 2006;149:827-32.
11. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: A frequent outcome of transient neonatal hypertropinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3209-14.
12. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vizenca D, Bellone S, Petri A et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2414-20.
13. Moreno JC, Visser TJ. New phenotypes in thyroid dysmorphogenesis: hypothyroidism due to DUOX2 mutations. *Endocr Dev*. 2007;10:99-117.
14. Nicoletti A, Bal M, De Marco G, Baldazzi L, Agretti P, Menabò S et al. Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4187-94.
15. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinology*. 2009;160:417-21.
16. Brabant G, Beck-Preccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:633-7.
17. Waise A, Price HC. The upper limit of the reference range for thyroid-stimulating hormone should not

- be confused with a cut-off to define subclinical hypothyroidism. *Ann Clin Biochem.* 2009;46:93-8.
18. Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ. Thyrotropin levels in a population with no clinical auto-antibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: Implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1224-30.
  19. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr.* 2006;6:12.
  20. Samuels MH. Cognitive function in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3611-3.
  21. Zen VL, Czepielewski MA, de Paula LP, Schwerz JC. Thyroxin replacement therapy does not improve growth velocity in children with subclinical hypothyroidism and short stature. In: *Proceedings of the 91st Annual Meeting of the Endocrine Society.* Washington, DC, USA; June 2009.
  22. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:76-131.