

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**ВРОДЖЕНИЙ ГІПОТИРЕОЗ**

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2023**



UB  
ДП "Державний експертний центр МОЗ України"  
№1292/21-23 від 22.06.2023  
КЕП: Ткаченко С. В. 22.06.2023 10:59  
6V06VD07000000000000000000000000000001  
Сертифікат дійсний з 09.01.2023 13:56 до 08.01.2025 23:59

## **СКЛАД МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ**

Машкевич Олександра Григорівна	директор Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Зелінська Наталія Борисівна	завідувач відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Ольхович Наталія Вікторівна	завідувачка лабораторією медичної генетики Спеціалізованого медико-генетичного центру Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;
Острополець Наталія Андріївна	головний спеціаліст відділу розвитку медичних послуг Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України;
Погадаєва Наталія Леонідівна	завідувачка відділення дитячої ендокринології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;
Товкай Олександр Андрійович	директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Турчина Світлана Ігорівна	завідувачка відділення ендокринної патології та статевого дозрівання державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Фіщук Оксана Олексіївна	доцент кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова;

### **Методологічний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».
----------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



### **Рецензенти**

Комісаренко Юлія Ігорівна      завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;

Паньків Володимир Іванович      завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України.

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік**

## ЗМІСТ

СКЛАД МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ .....	2
Список скорочень.....	5
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ .....	6
<i>Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update</i> .....	7
АНОТАЦІЯ.....	7
ВСТУП.....	7
МЕТОДИ .....	8
РЕЗЮМЕ ОНОВЛЕНИХ КОНСЕНСУСНИХ НАСТАНОВ ЩОДО ВГ .....	8
1. Неонатальний скринінг .....	8
2. Діагностика та критерії лікування.....	10
3. Лікування та моніторинг ВГ .....	12
4. Результати неонатального скринінгу та раннього лікування .....	15
5. Генетика ВГ, генетичне консультування та допологове ведення .....	16
Висновки.....	55
Список літератури.....	57

## Список скорочень

ВГ	Вроджений гіпотиреоз
НС	Неонатальний скринінг
ЩЗ	Щитоподібна залоза
ГГЩЗ	гіпоталамус–гіпофіз–щитоподібна залоза
ТГ	Тиреоїдні гормони
ESPE	Європейське товариство дитячих ендокринологів
ESE	Європейське товариство ендокринологів
ТТГ	Тиреотропний гормон
вТ4	Вільний тироксин
НС	Неонатальний скринінг
LT4	Левотироксин
зТ4	Загальний тироксин
зТ3	Загальний трийодтиронін
вТ3	Вільний трийодтиронін
ЩЗ in situ	Щитоподібна залоза розташована в типовому місці
ТД	Тиреоїдний дизгенез
ТРГ	тиреотропін-рилізинг-гормон
Р-ТРГ	Рецептор тиреотропін-рилізинг-гормону
Tg	Тиреоглобулін

## ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

В основу даної настанови покладено документ *Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update— An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology*, що був обраний робочою групою, як приклад найкращої практики надання медичної допомоги дітям з вродженим гіпотиреозом та ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. КН була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту - Опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

Запропонована КН не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не є гарантією успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати, як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному закладі охорони здоров'я. КН «Вроджений гіпотиреоз» має на меті надання допомоги лікарю та представникам пацієнта в прийнятті раціонального рішення у різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості медичної допомоги на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги.

Дана КН містить інформацію стосовно обґрунтування лікувальних, профілактичних та організаційних заходів, що спрямовані на запобігання поліпрагмазії. Запропонована КН не повинна розцінюватися, як сталий стандарт медичного обстеження та лікування, а скоріше визначає мінімально необхідний комплекс діагностично-лікувальних заходів. Сучасний розвиток медицини передбачає постійне вдосконалення заходів щодо діагностики, лікування та профілактики хвороб з урахуванням вимог доказової медицини. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розробку медико-технологічних документів, які допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових втручань.

## *Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update*

### **АНОТАЦІЯ**

**Підготовка.** Ініціативу ENDO-European Reference Network (ERN) започатковано 22 учасниками з ENDO-ERN і схвалено Європейським товариством дитячих ендокринологів (ESPE) та Європейським товариством ендокринологів (ESE). Мета ініціативи — оновлення практичних рекомендацій з діагностики та лікування вродженого гіпотиреозу (ВГ). Проведено систематичний пошук літератури, визначено ключові статті про неонатальний скринінг (НС), діагностику та лікування первинного та центрального ВГ. Рекомендації, що ґрунтуються на доказах, оцінювали за допомогою системи GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system), що описує як силу рекомендацій, так і якість доказів. За відсутності моніторингу достатніх доказів висновки ґрунтувалися на думці експертів.

**Резюме.** Рекомендації включають різні підходи до проведення НС на ВГ, а також встановлення етіології захворювання (включно з генетичною), діагностику, лікування та прогноз як первинного, так і центрального ВГ. При встановленні діагнозу ВГ дитині комісія експертів рекомендує негайний початок лікування левотироксином у правильному дозуванні та часте подальше спостереження, включно з лабораторними аналізами, для підтримки рівня гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) в цільових діапазонах, своєчасну оцінку необхідності продовження лікування, спостереження за розвитком нервової системи та нейросенсорних функцій, а за необхідності консультації суміжних спеціалістів, навчання дитини та сім'ї про ВГ. Гармонізація діагностики, лікування та подальшого спостереження оптимізує результати допомоги пацієнтам. Насамкінець, усі люди з ВГ мають право на ретельно спланований перехід від педіатричного до медичного супроводу дорослих.

**Висновки.** Це оновлення консенсусних рекомендацій слід використовувати для подальшої оптимізації виявлення, діагностики, лікування та подальшого спостереження за дітьми з усіма формами ВГ за використання найновіших доказів. Дане оновлення може допомогти переконати органи охорони здоров'я в перевагах НС на ВГ. Необхідні подальші епідеміологічні та експериментальні дослідження для розуміння збільшення частоти цієї патології.

### **ВСТУП**

Вроджений гіпотиреоз (ВГ) можна визначити як (варіативну) дисфункцію осі гіпоталамус–гіпофіз–щитоподібна залоза (ГГЩЗ) з народження, що призводить до недостатнього синтезу тиреоїдних гормонів (ТГ) і, як наслідок, їх дефіциту від важкого до легкого. ВГ може бути викликаний аномальним розвитком або функцією ЩЗ, гіпоталамуса або гіпофіза, а також порушенням дії ТГ.

У 2014 році було опубліковано міжнародну консенсусну настанову щодо ВГ, яка охопила наукову літературу до 2013 року (1), започатковано ініціативу

ENDO-European Reference Network (ERN), яку схвалили ESPE та ESE з метою оновлення практичних рекомендацій щодо діагностики та лікування ВГ.

## **МЕТОДИ**

У підготовці консенсусу брали участь двадцять два учасники від мережі ENDO-ERN, Основна тематична група 8 — щитоподібна залоза, включно з представником асоціації пацієнтів ENDO-ERN, а також від двох наукових товариств, ESPE та ESE. Підготовка консенсусу тривала приблизно 24 місяці, починаючи з кінця 2017 року, зокрема з обміном електронними листами та двома підготовчими особистими зустрічами, організованими в 2019 році. Усі співавтори виконали комплексне дослідження літератури за допомогою ресурсу PubMed, включаючи статті, опубліковані з 1 січня 2013 року до сьогодні (кінець 2020 року) щодо п'яти різних підтем, представлених у консенсусі. Публікації до 2013 року вже розглядалися в попередньому консенсусі ВГ, опублікованому в 2014 році. Враховувалися лише публікації англійською мовою.

Комплексний огляд усіх обраних статей став основою для обговорення та написання для п'яти робочих груп (РГ): РГ1 - НС, РГ2 - діагностика та критерії лікування, РГ3 - лікування та моніторинг, РГ4 - результати НС та раннє лікування та РГ5 - генетика ВГ та антенатальне ведення. Кожна РГ підготувала попередній документ із узагальненням питань, розглянутих на підготовчих зустрічах, і надала його для ознайомлення всім експертам перед заключною зустріччю. На заключній консенсусній зустрічі пропозиції та рекомендації були переглянуті учасниками та обговорені на пленарних засіданнях, що дозволило будь-яке переформулювання рекомендацій. Рекомендації базувалися на найкращих наявних доказах досліджень. У разі необхідності розглядалися заяви про найкращі досліджені практики, а при неоднозначності доказів рекомендації ґрунтувалися на висновках експертів.

З детальним описом системи оцінки рекомендацій GRADE можна ознайомитися у вільному доступі (2). Фактори, які впливають на силу рекомендації (сильна чи слабка), включають якість доказів, баланс між перевагами та ризиками, тягар втручань і вартість.

Для кожного пункту описано рекомендації та докази з модифікацією оцінки доказів таким чином: 1 = сильна рекомендація (застосовується для більшості пацієнтів у більшості випадків, переваги явно переважають ризик); 2 = слабка рекомендація (запропонована нами або повинна бути розглянута; найкращий результат може залежати від обставин або цінностей пацієнта, переваг і ризиків, збалансованих або невизначених). Якість доказів позначається наступним чином: +00: низька (серія випадків або несистематичні клінічні спостереження, непослідовні та неточні оцінки або з непрямими доказами); ++0: помірний (дослідження з методологічними недоліками, суперечливими або непрямими доказами); +++: висока якість (низький ризик упередженості).

## **РЕЗЮМЕ ОНОВЛЕНИХ КОНСЕНСУСНИХ НАСТАНОВ ЩОДО ВГ**

### **1. Неонатальний скринінг**

#### *1.1 Переваги скринінгу на ВГ*



- Раннє виявлення ВГ за допомогою НС та його лікування запобігає незворотній затримці розвитку нервової системи та оптимізує результати розвитку дитини (1/+++).
- Скринінг на ВГ має бути запроваджений у всьому світі (1/+++).

### 1.2 Аналітична методологія та ефективність стратегій скринінгу на ВГ

- Частота ВГ дещо залежить від стратегії скринінгу; на основі даних ряду скринінгових програм частота первинного ВГ становить від 1 на 3000 до 1 на 2000; найвища зареєстрована частота центрального ВГ становить ~1 на 16 000 (1/+++).

**Коментар робочої групи:** в Україні за результатами неонатального скринінгу (НС) частота ВГ становить ~1 на 5 400.

- Початковим пріоритетом НС на ВГ має бути виявлення всіх форм первинного ВГ — легкої, середньої та важкої; найбільш чутливий тест для виявлення первинного ВГ — вимірювання тиреотропного гормону (ТТГ) (1/+++).

**Коментар робочої групи:** в Україні НС на ВГ базується на визначенні ТТГ у сухій плямі крові.

- За наявності фінансових ресурсів ми рекомендуємо додати вимірювання загального або вільного тироксину (вТ4) до ТТГ для скринінгу центрального ВГ (2/++0).

**Коментар робочої групи:** в Україні вТ4 вимірюється у сироватці крові з метою підтвердження діагнозу ВГ.

### 1.3. Постскринінгові стратегії у особливих категорій новонароджених із ризиком розвитку ВГ

- Деякі групи дітей можуть мати хибно-негативний результат НС або мати високий ризик легкого ВГ, який не виявляється під час НС, зокрема передчасно народжені діти, діти з низькою вагою при народженні та хворі діти. Для цих груп можна розглянути стратегію повторного скринінгу, яка включає забір другого зразка крові у віці від ~10 до 14 днів життя (1/+00).

**Коментар робочої групи:** в Україні НС здійснюється відповідно до Порядку проведення розширеного неонатального скринінгу, затвердженого Наказом МОЗ України №2142 від 01.10.2021 року.

- У пацієнтів із синдромом Дауна ми рекомендуємо вимірювати ТТГ наприкінці неонатального періоду (1/++0).
- Початковий скринінг у одного з близнюків із діагнозом ВГ може бути нормальним; слід розглянути другий етап скринінгу одностатевих

близнюків. За здоровим братом або сестрою близнюком слід надалі спостерігати щодо можливого підвищення ТТГ (2/+00).

- Клінічна підозра на гіпотиреоз, незважаючи на нормальний рівень ТТГ у програмах скринінгу на основі ТТГ, має спонукати до подальшого обстеження первинного (рідкісні випадки хибно-негативних результатів НС) та центрального ВГ, особливо у дітей із сімейним анамнезом центрального ВГ (2/+00).

## 2. Діагностика та критерії лікування

**Коментар робочої групи:** Робоча група вважає доцільним додати клінічні ознаки, що можуть бути підставою для остереження дитини на ВГ

- переношена вагітність (понад 40 тижнів);
- велика маса тіла дитини при народженні (понад 3500 г);
- набряклість загальна, губ, повік, напіввідкритий рот з широким, «розпластаним» язиком;
- локалізовані набряки у вигляді щільних «подушечок» у надключичних ямках, тильних поверхнях кистей, стоп;
- ознаки незрілості при доношеній за терміном вагітності;
- низький, грубий голос при плачі, крику;
- млявість, гіпотонія;
- холодні кінцівки;
- пізнє відходження меконію;
- пізнє відпадання пупкового канатика;
- погана епітелізація пупкової ранки;
- жовтуха, що затягнулася;
- великі переднє і заднє джерельця;
- уповільнені темпи лінійного зростання.

Джерело: *Congenital Hypothyroidism Guideline for Neonatal Screening and Management*  
<https://www.moh.gov.om/documents/272928/4017900/Updated+Guidelines+for+the+Management+of+Congenital+Hypothyroidism++2021+%28Final%29.pdf/76648589-7fac-c2e9-b1ff-935086b0372e>

2.1. Біохімічні критерії, які використовуються для прийняття рішення про початок лікування ВГ

- Новонародженого з аномальним результатом НС слід направити до експертного медичного центру (1/++0).

**Коментар робочої групи:** в Україні функціонує мережа референтних центрів з питань рідкісних (орфанних) захворювань, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 07.09.2022 року № 1620.

- Аномальний результат скринінгу слід підтверджувати тестуванням з дослідженням сироваткових вТ4 і ТТГ (1/++0).

- Якщо концентрація вТ4 у сироватці нижча, а ТТГ значно вище вікового контрольного інтервалу, слід негайно розпочати лікування левотироксином (LT4) (1/+++).
- Якщо концентрація ТТГ у сироватці становить  $>20$  мОД/л під час підтверджувального тестування (приблизно на другому тижні життя), слід розпочати лікування, навіть якщо вТ4 є нормальним (експертна думка) (2/+00).
- Якщо концентрація ТТГ у сироватці становить 6–20 мОД/л після 21 дня у здорового новонародженого з концентрацією вТ4 у межах вікового референтного інтервалу, ми пропонуємо або негайно розпочати лікування LT4 і потім повторити аналізи, та відмінити лікування на більш пізній стадії, або утриматись від лікування, але повторити тест через 1-2 тижні й повторно оцінити потребу в лікуванні (відсутні докази на користь або проти лікування, і це є темою подальших досліджень) (2/++0)
- У країнах або регіонах, де скринінгові програми оцінки функції ЩЗ недоступні, лікування LT4 слід розпочинати, якщо концентрація ТТГ на фільтрувальному папері становить  $>40$  mU/L (на момент НС; довільне порогове значення, експертна думка) (2/+00) .
- Якщо сироватковий вТ4 низький, а ТТГ низький, нормальний або дещо підвищений, слід розглядати діагноз центрального ВГ (1/++0).

#### **Коментарі робочої групи:**

- Якщо концентрація ТТГ у пуповині або крові новонародженого становить  $< 2,4$  мОД/л протягом 1-6 днів життя дитини або  $< 0,6$  мОД/л для більш старших немовлят і дітей необхідно виключити вторинний ВГ.
  - Слід зважувати на можливість ВГ у новонародженого, у якого під час ретесту отримано показники ТТГ:
    - $\geq 20$  -  $\leq 40$  мОД/л (день 1-6) або
    - $\geq 10$  -  $\leq 20$  мОД/л (7-14 днів) або
    - $\geq 5$  -  $\leq 10$  мОД/л ( $> 14$  днів).
  - Про транзиторний ВГ на етапі НС може свідчити рівень ТТГ  $< 30$  мОД/л.  
Джерело: Congenital Hypothyroidism Guideline for Neonatal Screening and Management <https://www.moh.gov.om/documents/272928/4017900/Updated+Guidelines+for+the+Management+of+Congenital+Hypothyroidism+-+2021+%28Final%29.pdf/76648589-7fac-c2e9-b1ff-935086b0372e>
  - У новонароджених із центральним ВГ ми рекомендуємо розпочинати лікування LT4 лише після доведення нормальної функції надниркових залоз; якщо не можна виключити супутню центральну надниркову недостатність, лікування глюкокортикоїдами має передувати лікуванню LT4, щоб запобігти можливому провокуванню надниркової кризи (2/+00).
- #### 2.2. Сповіщення родини про аномальний скринінг і підтверджуючі результати
- Досвідчений професіонал (наприклад, член педіатричної ендокринної групи, педіатр або лікар загальної практики) має повідомити про аномальний результат НС телефоном або особисто та доповнити письмовим висновком для сім'ї (2/+00).

**Коментар робочої групи:** в Україні процедура повідомлення аномального результату НС визначена Порядком проведення розширеного неонатального скринінгу, затвердженого Наказом МОЗ України №2142 від 01.10.2021 року.

### 2.3. Методи візуалізації при ВГ

- Пацієнтам із нещодавно встановленим діагнозом ВГ ми наполегливо рекомендуємо розпочинати лікування LT4 перед проведенням візуалізаційних досліджень ЩЗ (1/++0).
- Ми рекомендуємо проведення візуалізації ЩЗ за допомогою або радіоізотопного сканування (сцинтиграфії) з чи без тесту з перхлоратом, або ультразвукового дослідження (УЗД), або обох (1/++0).
- Для оцінки тяжкості внутрішньоутробного гіпотиреозу можна застосувати рентгенографію колінного суглоба (2/+00).

### 2.4. Асоційовані вади розвитку та синдроми

- Усі новонароджені з високою концентрацією ТТГ повинні бути ретельно обстежені на наявність дизморфічних ознак, що вказують на синдромний ВГ, і на наявність вроджених вад розвитку (зокрема серця) (1/+++).

## 3. Лікування та моніторинг ВГ

### 3.1. Початок лікування первинного ВГ

- Лише LT4 рекомендується як препарат вибору для лікування ВГ (1/++0).
- Лікування LT4 слід розпочинати якнайшвидше, не пізніше ніж через 2 тижні після народження або одразу після підтверджувального (сироваткового) дослідження функції ЩЗ у новонароджених, у яких ВГ виявлено під час другого рутинного скринінгового тесту (1/++0).
- Початкова доза LT4 має становити до 15 мкг/кг на добу, беручи до уваги весь спектр ВГ, від легкої до тяжкої форми (1/++0).
- Найвищою початковою дозою (10–15 мкг/кг на добу) слід лікувати немовлят із тяжким ВГ, який визначається за дуже низьким рівнем вТ4 у сироватці крові (<5 пмоль/л) або загальною концентрацією Т4 у поєднанні з підвищеним рівнем ТТГ (вищий за нормальний діапазон на основі часу від народження та гестаційного віку) (1/++0).
- Немовлят із легким ВГ (вТ4 >10 пмоль/л у поєднанні з підвищеним рівнем ТТГ) слід лікувати найнижчою початковою дозою (~10 мкг/кг на добу); у немовлят із концентраціями вТ4 до лікування в межах вікового референтного інтервалу можна розглянути ще нижчу початкову дозу (від 5 до 10 мкг/кг) (1/++0).
- LT4 слід застосовувати перорально один раз на день (1/++0).
- Докази на користь брендового препарату порівняно з генериком LT4 неоднозначні, але на основі особистого досвіду/експертної думки ми рекомендуємо брендовий препарат, а не генерик (2/++0).

### 3.2. Моніторинг лікування при первинному ВГ

- Ми рекомендуємо вимірювати сироваткові концентрації вТ4 і ТТГ до або принаймні через 4 години після останнього (щоденного) прийому LT4 (1/++0).
- Ми рекомендуємо оцінювати вТ4 і ТТГ відповідно до вікових референтних інтервалів (1/++0).
- Головною метою лікування новонароджених із первинним ВГ є швидке збільшення кількості циркулюючих ТГ, що позначається у нормалізації сироваткового ТТГ; після цього ТТГ слід підтримувати в межах контрольного інтервалу.
- Якщо ТТГ знаходиться у віковому референтному інтервалі, можна не досягати концентрацій вТ4 вище верхньої межі референтного інтервалу та не змінювати дозу LT4 (1/++0).
- Будь-яке зниження дози LT4 не повинно ґрунтуватися на одноразовій вищій за норму концентрації вТ4 за винятком випадків, коли ТТГ пригнічений (тобто нижче нижньої межі референтного інтервалу) або є ознаки передозування (наприклад, збудження або тахікардія) (1/++0).
- Першу клінічну та біохімічну контрольну оцінку слід провести через 1-2 тижні від початку лікування LT4 (не пізніше ніж через 1 тиждень у разі початкової дози 50 мкг на добу або навіть більшої дози) (1/+00).
- Подальшу (клінічну та біохімічну) оцінку слід проводити кожні 2 тижні до досягнення повної нормалізації сироваткового ТТГ; потім частоту оцінювання можна зменшити до одного разу на 1-3 місяці до 12-місячного віку (1/+00).
- У віці від 12 місяців до 3 років частоту оцінки можна зменшити до 1 разу на 2-4 місяці; після цього контроль слід проводити кожні 3-6 місяців до завершення зростання дитини (1/+00).
- Якщо виявлені відхилення від норми вТ4 або ТТГ, чи у разі сумнівної комплаєнтності частоту тестувань слід збільшити (2/+00).
- Після зміни дози або складу LT4 слід провести додаткову оцінку через 4-6 тижнів (2/+00).
- Ми рекомендуємо лікарям уникати тривалого недостатнього або надмірного лікування дітей (1/++0).
- На відміну від дорослих, у новонароджених, немовлят і дітей LT4 можна вводити разом з їжею (але з уникненням соєвого білка і рослинної клітковини); що більш важливо, LT4 слід вводити в один і той же час щодня, з тими ж продуктами; цей підхід може покращити комплаєнтність, забезпечить якомога постійне засвоєння LT4 і, разом з тим, якомога краще титрування дози LT4 (2/+00).
- У разі неочікуваної потреби у збільшенні дози LT4, серед причин слід розглянути знижене всмоктування або посилений метаболізм тироксину (Т4), розвиток супутнього захворювання (наприклад, патології шлунково-кишкового тракту), вживання деяких харчових продуктів або ліків (2/+00); відсутність комплаєнтності може бути найпоширенішою причиною, особливо у тинейджерів і підлітків.

### 3.3. Лікування і моніторинг центрального ВГ

- При тяжких формах центрального ВГ ( $vT4 < 5$  пмоль/л) ми також рекомендуємо розпочати лікування LT4 якнайшвидше після народження в дозах, як при первинному ВГ (10–15 мкг/кг на добу, див. розділ 3.1), щоб швидко привести вТ4 до нормальних значень (1/++0).
- При більш легких формах центрального ВГ ми пропонуємо починати лікування з нижчої дози LT4 (5–10 мкг/кг на день), щоб уникнути ризику надмірного лікування (1/++0).
- У новонароджених із центральним ВГ ми рекомендуємо контролювати лікування шляхом визначення вТ4 і ТТГ за тією ж схемою, що й при первинному ВГ; вТ4 у сироватці крові слід підтримувати вище середнього/медіанного значення вікового референтного інтервалу; якщо ТТГ низький перед лікуванням, наступні визначення ТТГ можна не проводити (1/+00).
- При підозрі на недостатнє або надмірне лікування у пацієнта з центральним ВГ можна виміряти ТТГ або вільний трийодтиронін (вТ3) або загальний трийодтиронін (зТ3) (1/+00).
- Коли вТ4 знаходиться близько нижньої межі референтного інтервалу, слід зважити на ймовірність недостатнього лікування, особливо якщо ТТГ  $> 1,0$  мОд/л (1/+00).
- Якщо рівень вТ4 у сироватці становить близько або вище верхньої межі референтного інтервалу, слід зважити на ймовірність надмірного лікування (за умови, що LT4 не вводили безпосередньо перед забором крові), особливо якщо це пов'язано з клінічними ознаками тиреотоксикозу або високою концентрацією вТ3 (1/+00).

### 3.4. Діагностична повторна оцінка функції ЩЗ після перших 6 місяців життя

- Якщо в перші тижні або місяці життя не було встановлено остаточний діагноз постійного ВГ, показана повторна оцінка осі ГГЩЗ у віці від 2 до 3 років, особливо у дітей з наявністю залози в типовому місці (ЩЗ in situ) та у пацієнтів із підозрою на ізольований центральний ВГ (1/++0).
- Для встановлення точного діагнозу лікування LT4 слід поступово припинити протягом 4–6 тижнів або відразу припинити, а через 4 тижні слід провести повну повторну оцінку, що включає (принаймні) вимірювання вТ4 і ТТГ.
- Якщо підтверджено первинний гіпотиреоз (ТТГ  $\geq 10$  мОд/л), розгляньте можливість візуалізації ЩЗ та, якщо можливо, генетичного тестування; якщо ймовірний центральний ВГ (вТ4 нижче нижньої межі референтного інтервалу в поєднанні з низько нормальним лише помірно підвищеним ТТГ), розгляньте можливість оцінки інших функцій передньої частки гіпофіза та генетичного тестування.
- Якщо ТТГ перевищує верхню межу референтного інтервалу, але  $< 10$  mU/L (первинний ВГ) або вТ4 трохи вище нижньої межі референтного інтервалу (центральный ВГ), продовжуйте без лікування та повторіть тестування ще через 3-4 тижні (1/++0).

- Якщо дитина без діагнозу постійного ВГ, ЩЗ знаходиться в типовому місці і потреба в дозі LT4 менше 3 мкг/кг на добу у віці 6 місяців, то повторну оцінку вже можна провести в цей час (1/++0).
- Ми рекомендуємо уникати йоду як антисептика протягом перинатального періоду, оскільки він може спричинити транзиторний ВГ (1/++0).

### *3.5. Лікування та спостереження за вагітними з ВГ*

- У жінок із ВГ, які планують вагітність, ми наполегливо рекомендуємо оптимізувати лікування LT4; крім того, цих жінок слід консультувати щодо більшої потреби в LT4 під час вагітності (1/++0).
- Рівні вТ4 (або загального Т4) і ТТГ слід контролювати кожні 4-6 тижнів під час вагітності, щоб концентрація ТТГ відповідала поточним рекомендаціям щодо лікування гіпотиреозу під час вагітності, тобто <2,5 мОд/л протягом гестації у пацієнок, які отримували лікування LT4 (1/+00).
- У вагітних із центральним ВГ дози LT4 слід збільшувати, щоб концентрація вТ4 була вищою за середнє/середнє значення референтного інтервалу для триместру (1/+00).
- Після пологів ми рекомендуємо знизити дозу LT4 до тієї, що була до зачаття; додаткове обстеження функції ЩЗ повинно бути виконано через ~6 тижнів після пологів (1/++0).
- Всі вагітні жінки повинні вживати ~250 мкг йоду на день (1/++0).

## **4. Результати неонатального скринінгу та раннього лікування**

### *4.1. Наслідки на розвиток нервової системи*

- В усіх дітей із ВГ слід періодично оцінювати розвиток і успішність у навчанні; Причиною додаткової оцінки є затримка мовлення, проблеми з увагою та пам'яттю, проблеми з поведінкою (1/++0).
- У дітей із ВГ, які дійсно демонструють значну затримку психомоторного розвитку та синдромний ВГ з аномаліями головного мозку, вкрай важливо виключити інші причини інтелектуальних порушень крім ВГ(1/+00).
- Повторні перевірки слуху (не лише в неонатальному періоді) слід проводити до шкільного віку та, якщо необхідно, під час подальшого спостереження (2/++0).

### *4.2. Розвиток зоба при тиреоїдному дисгормоногенезі*

- У дітей та підлітків з первинним ВГ внаслідок дисгормоногенезу може розвинути зоб і вузли; у цих випадках дозу LT4 слід спрямувати на досягнення показників ТТГ на нижньому діапазоні норми, також рекомендовано періодичне ультразвукове дослідження для моніторингу об'єму ЩЗ (2/++0).
- Оскільки було зареєстровано кілька випадків раку ЩЗ, у разі виявлення підозрілих вузлів при ультразвуковому дослідженні (1/+00) слід проводити тонкоіглову аспіраційну біопсію для цитологічного дослідження.

### *4.3. Ріст, статеве дозрівання та фертильність*

- Адекватно проліковані діти з несиндромним ВГ мають нормальний зріст і статеве дозрівання, а їх фертильність не відрізняється від осіб, які не мають ВГ (1/+++).

#### 4.4. Здоров'я кісток, серцево-судинної системи та обміну речовин

- Адекватно проліковані діти з несиндромним ВГ також мають нормальне здоров'я кісток, обміну речовин і серцево-судинної системи (1/++0).

#### 4.5. Пацієнт і професійна освіта, якість життя, пов'язана зі здоров'ям

- Медична освіта щодо ВГ повинна бути покращена на всіх рівнях, регулярно оновлюючись (1/+++).
- Необхідне навчання батьків, згодом і пацієнта, починаючи з моменту встановлення діагнозу, надалі не лише протягом дитинства, але також під час переходу з педіатричної до медичної допомоги дорослим та у жінок під час вагітності (1/+++).
- прихильність до лікування слід підтримувати протягом усього життя, оскільки вона може вплинути на результати терапії (1/++0).

#### 4.6. Перехід до медичного супроводу дорослим

- Коли пацієнтів переводять з педіатричного до медичного супроводу дорослих, основними цілями є безперервність медичної допомоги та, відповідно, оптимальні клінічні результати та якість життя, а також покращення розуміння ВГ та сприяння самоконтролю (1/+++).

## 5. Генетика ВГ, генетичне консультування та допологове ведення

### 5.1. Критерії генетичного консультування

- Генетичне консультування має бути цілеспрямованим, а не загальним (для всіх пацієнтів з ВГ) і повинне проводитися досвідченим фахівцем (2/++0).

**Коментар робочої групи:** в Україні медико-генетичне консультування здійснюється у обласних медико-генетичних центрах/консультаціях/ кабінетах за місцем проживання дитини.

- Консультування має включати пояснення спадковості та ризику рецидиву первинної або центральної форми ВГ у пацієнта на основі підтипу ВГ, сімейного анамнезу та, якщо відомо, (генетичної) причини (1/++0).
- Батьки з дитиною або сім'ї, в яких є члени з ВГ, повинні мати доступ до інформації про дві основні форми первинного ВГ — дизгенезію щитоподібної залози і дисгормоногенез — і, якщо вони включені в НС, про центральний ВГ(1/+++).

### 5.2. Генетика ВГ

- Метою генетичного тестування має бути покращення діагностики, лікування або прогнозу (1/++0).

#### **Коментарі робочої групи:**

- генетичний аналіз доцільно проводити за наявності критеріїв високого ризику синдромного або генетично обумовленого первинного ВГ. Показання для проведення генетичного консультування наведено в таблиці 1.



- *Перелік генів для генетичного аналізу пацієнтів з високим ризиком синдрому або генетично обумовленого первинного ВГ має визначатись групою експертів відповідно до клінічної доцільності, технологічної можливості і фінансового забезпечення.*

Перед проведенням генетичного дослідження слід обговорити з батьками або родинами можливості та обмеження даного діагностичного методу (1/++0).

- Генетичне тестування слід проводити за допомогою нових методів, таких як порівняльна геномна гібридизація (CGH), секвенування наступного покоління (NGS) панелей генів (цільове NGS) або секвенування цілого екзома (WES) (1/++0).
- Бажано, щоб генетичне тестування або дослідження передували ретельному фенотиповому опису ВГ пацієнта, включно з морфологією ЩЗ (2/++0).
- Не тільки дисгормоногенез ЩЗ, але й сімейна поява дизгенезії та центрального гіпотиреозу повинні бути підставою для проведення подальшого генетичного тестування (1/++0).
- Будь-яку синдромну асоціацію слід вивчати генетично не лише для покращення генетичного консультування, але й для виявлення нових генів-кандидатів, що пояснюють цю асоціацію (1/++0).
- Необхідні подальші дослідження для кращого визначення пацієнтів або груп пацієнтів, які отримають найбільшу користь від цих нових діагностичних можливостей (2/++0).

### *5.3. Антенатальна діагностика, оцінка функції ЩЗ плоду та лікування гіпотиреозу плоду*

- Ми рекомендуємо антенатальну діагностику тиреоїдного дисгормоногенезу у разі випадково виявленого зобу при регулярному ультразвуковому дослідженні плоду (1/+++); сімейного рецидиву ВГ внаслідок дисгормоногенезу (25% частота рецидивів) (1/+++); і відомих дефектів генів, залучених до функції або розвитку ЩЗ з потенційною гермінативною передачею (1/++0).
- Особливий підхід слід розглядати для випадків діагностики синдромів з потенційною смертністю та можливим мозаїцизмом зародкової лінії (як для мутації/делеції гена NKX2-1 та важкої легеневої дисфункції з можливою передачею через мозаїцизм зародкової лінії). За таких обставин обговорення пренатальної діагностики має бути відкритим. Терапевтичне лікування уражених плодів має відповідати законам, що діють у відповідній країні (1/++0). Сімейний рецидив ВГ внаслідок дизгенезії (2% сімейних випадків) потребує подальшого вивчення для визначення доцільності та клінічної значущості антенатального виявлення.

***Коментар робочої групи:*** на момент розробки даної клінічної настанови в Україні дослідження мутації/делеції гена NKX2-1 не проводяться.

- Для оцінки об'єму ЩЗ плоду ми рекомендуємо ультразвукове дослідження на 20–22 тижні вагітності, щоб виявити гіпертрофію та потенційну дисфункцію ЩЗ плоду. Зоб або відсутність тканини ЩЗ також можна діагностувати за допомогою ультразвукового дослідження. Вимірювання слід проводити як функцію гестаційного віку, а для діагностики зобу слід вимірювати периметр і діаметр ЩЗ (1/+++).
- Якщо діагностовано (великий) зоб плоду, пренатальну допомогу слід надавати в спеціалізованому центрі допологової допомоги (1/+++).
- Ми рекомендуємо кордоцентез, а не амніоцентез, як контрольний метод оцінки функції ЩЗ плоду. Норми були встановлені як функція гестаційного віку. Це обстеження слід проводити, лише якщо розглядається допологове втручання (1/+++).
- У більшості випадків функцію ЩЗ плоду можна оцінити на основі фізикального огляду та ультразвукових критеріїв, тому забір крові плоду необхідний лише у виняткових випадках (2/++0).
- Ми наполегливо рекомендуємо лікування плода шляхом інтраамніотичних ін'єкцій Т4 вагітним жінкам з еутиреозом і великим зобом плоду, асоційованим із багатоводдям та/або оклюзією трахеї; у вагітних з гіпотиреозом ми рекомендуємо лікувати у першу чергу жінку (а не плід) Т4 (1/++0).
- Для неімунного гіпотиреозу плода із зобом, що призводить до багатоводдя, ми рекомендуємо інтраамніотичні ін'єкції LT4 для зменшення розміру ЩЗ плоду. Ін'єкції повинні виконуватися багатопрофільними групами спеціалістів (1/+++).
- Експертна комісія пропонує використовувати 10 мкг/кг передбачуваної ваги плоду на 15 днів у формі інтраамніотичних ін'єкцій. Ризики для плоду та психологічне навантаження на батьків слід враховувати при оцінці ризику та користі (2/++0).

## 1. НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ

### 1.1. Переваги скринінгу ВГ

#### 1.2. Аналітична методологія та ефективність стратегій скринінгу на ВГ

#### 1.3. Постскринінгові стратегії у особливих категорій новонароджених із ризиком ВГ

### 1.1. Переваги скринінгу ВГ

#### *Резюме*

- Раннє виявлення ВГ за допомогою НС та його лікування запобігає незворотній затримці розвитку нервової системи та оптимізує результати розвитку дитини (1/+++).
- Скринінг на ВГ має бути запроваджений у всьому світі (1/+++).

#### *Докази*

НС на ВГ майже усунув серйозні негативні наслідки дефіциту ТГ на ріст і нервовий розвиток (кретинізм) у тих країнах, де проводились дослідження.

Покращення результатів розвитку було зареєстровано вже через кілька років після початку НС (3,4), і його економічні витрати виправдані тим, що вони чітко переважають витрати на надання медичної та освітньої допомоги особам із порушенням нервової системи внаслідок ВГ (5). Незважаючи на переваги НС, 70% немовлят у всьому світі народжуються в регіонах, де немає доступу до НС (6). Крім того, багато з цих немовлят народжуються в районах з ендемічним дефіцитом йоду, що піддає їх підвищеному ризику дефіциту ТГ.

## ***1.2. Аналітична методологія та ефективність стратегій скринінгу ВГ***

### *Резюме*

- Частота ВГ дещо залежить від стратегії скринінгу; на основі даних ряду скринінгових програм частота первинного ВГ становить від 1 на 3000 до 1 на 2000; найвища зареєстрована частота центрального ВГ становить ~1 на 16 000 (1/+++).
- Початковим пріоритетом НС на ВГ має бути виявлення всіх форм первинного ВГ — легкої, середньої та важкої; найбільш чутливий тест для виявлення первинного ВГ — вимірювання тиреотропного гормону (ТТГ) (1/+++).
- За наявності фінансових ресурсів ми рекомендуємо додати вимірювання загального або вільного тироксину (вТ4) до ТТГ для скринінгу центрального ВГ (2/++0).

### *Докази*

З моменту запровадження НС на ВГ наприкінці 1970-х років із використанням загального Т4 плюс або ТТГ, з поступовим застосуванням виключно ТТГ, частота ВГ та його виявлення також змінилися. Початкову оцінку захворюваності було переглянуто з 1 на 7000 до ~1 на 4000 незабаром після запровадження скринінгу у Сполученому Королівстві (7), ймовірно, відображаючи точніші дані з виявленням випадків ВГ, які раніше не були діагностовані. Відтоді захворюваність на ВГ зросла до 1 на 3000 і 1 на 2000 рік. Частково це можна пояснити зниженням граничних значень ТТГ для НС, що призвело до виявлення новонароджених, у яких раніше хворобу пропускали (8), а також виявлення дітей з біохімічно легшими формами ВГ (переважно з ЩЗ *in situ*) (9–11). Однак загальне збільшення захворюваності на ВГ не можна пояснити виключно нижчими скринінговими пороговими значеннями ТТГ (12), тому слід враховувати екологічні, етнічні та генетичні фактори, і всі вони потребують подальшої оцінки (13–18). Наприклад, клінічна експресія мутацій у таких генах, як *DUOX2/DUOXA2*, сильно варіюється між окремими особами та з часом, при цьому деякі пацієнти не потребують лікування, а деякі мають транзиторний ВГ. Навпаки, мутації гена *DUOX* можуть бути пов'язані з погіршенням функції ЩЗ в перші тижні життя (16). Однак для обґрунтування скринінгу та виявлення біохімічно менш важких, зрештою транзиторних випадків ВГ потрібна оцінка наслідків розвитку нервової системи, але це складне завдання (19). Також будуть потрібні довгострокові дослідження ефекту лікування LT4 на запобігання затримці нервового розвитку у цих пацієнтів.

Програми НС спочатку були розроблені для виявлення первинного ВГ за допомогою загального Т4 плюс або з подальшим вимірюванням ТТГ, а пізніше – вимірюванням лише ТТГ, з оптимальним часом взяття зразків принаймні через 48 годин після народження. Однак вимірювання рівня  $T4 \pm T4$ -зв'язуючого глобуліну дає можливість діагностувати центральний ВГ. Хоча трохи >50% новонароджених із центральним ВГ мають середню та важку форми ВГ, тобто перша діагностична концентрація вТ4 5–10 пмоль/л або нижче, а центральний ВГ, ймовірно, пов'язаний з іншими аномаліями гіпофіза, відтак діагностика центрального ВГ часто встановлюється із запізненням (20,21). Таким чином, виявлення центрального ВГ за допомогою НС має потенціал для запобігання наслідкам дефіциту ТГ на розвиток нервової системи та пов'язаних із цим патологій. Зареєстрована частота центрального ВГ, виявленого під час НС, становить від 1 на 30 000 до 1 на 16 000, залежно від стратегії скринінгу (22–26). Хоча необхідні додаткові дані щодо справжніх клінічних переваг і хибнопозитивних показників, центральний ВГ є потенційним кандидатом для НС. До 2019 року для пацієнтів із дефіцитом МСТ8 була доступна лише підтримуюча терапія. Ситуація змінилася, коли клінічне дослідження продемонструвало, що лікування трийодтирооцтовою кислотою (Тіас) покращує ключові ознаки периферичного тиреотоксикозу та може сприяти розвитку нервової системи, якщо лікування розпочато в ранньому віці (27). Таким чином, раннє встановлення у дітей дефіциту МСТ8 стає надзвичайно важливим за допомогою НС Т4 і ТТГ, хоча ще належить визначити частину фетального компонента захворювання, яку можна полегшити лікуванням Тіас. Підводні камені в скринінгу новонароджених дійсно існують і можуть бути наслідком аномального ТГ-зв'язувального глобуліну, важких супутніх захворювань, а також впливом деяких препаратів та аутоантитіл (24, 28).

### ***1.3. Постскринінгові стратегії у особливих категорій новонароджених із ризиком ВГ***

#### *Резюме*

- Деякі групи дітей можуть мати хибно-негативний результат НС або мати високий ризик легкого ВГ, який не виявляється під час НС, зокрема передчасно народжені діти, діти з низькою вагою при народженні та хворі діти. Для цих груп можна розглянути стратегію повторного скринінгу, яка включає забір другого зразка крові у віці від ~10 до 14 днів життя (1/+00).
- У пацієнтів із синдромом Дауна ми рекомендуємо вимірювати ТТГ наприкінці неонатального періоду (1/++0).
- Початковий скринінг у одного з близнюків із діагнозом ВГ може бути нормальним; слід розглянути другий етап скринінгу одностатевих близнюків. За здоровим братом або сестрою близнюком слід надалі спостерігати щодо можливого підвищення ТТГ (2/+00).
- Клінічна підозра на гіпотиреоз, незважаючи на нормальний рівень ТТГ у програмах скринінгу на основі ТТГ, має спонукати до подальшого обстеження первинного (рідкісні випадки хибно-негативних результатів

НС) та центрального ВГ, особливо у дітей із сімейним анамнезом центрального ВГ (2/+00).

### *Докази*

Немовлята з первинним ВГ, які народилися передчасно або мають низьку вагу при народженні, або хворі в неонатальному періоді, можуть бути не в змозі адекватно синтезувати ТТГ у перші тижні життя. Тому в програмах НС на основі ТТГ результат скринінгу може бути хибнонегативним (29,30). Дозрівання або відновлення осі ГГЩЗ із збільшенням ТТГ відбувається у віці від 2 до 6 тижнів життя, і багато програм НС переглянули рекомендації для цієї групи немовлят (29, 31). У передчасно народжених немовлят підйом ТТГ і рівні Т4 і Т3 в крові нижчі, ніж у доношених новонароджених. Незріла вісь ГГЩЗ у значно/вкрай передчасно народжених немовлят характеризується (i) помітно ослабленим підйомом ТТГ, (ii) зниженням Т4 замість підвищення та (iii) явно нижчим і коротшим підвищенням Т3 протягом перших 24 годин життя. Цікаво, що підйом Т3 спостерігається вже через 1 годину після народження, тоді як підйом Т4 з'являється лише через 7 годин після народження у немовлят, народжених на 28–30 тижні гестації та 31–34 тижні гестації (32). Це спостереження можна пояснити трьома факторами: зниженням метаболізму Т3 у плаценті, збільшенням дейодування зовнішнього кільця Т4 та збільшенням вивільнення Т3 щитоподібною залозою у відповідь на підйом ТТГ. Однак, оскільки підвищення рівня Т3 через 1 годину після народження не залежало від викиду ТТГ, а пікові значення Т4 досягалися лише через 7 годин після народження у більш зрілих немовлят, різка втрата плацентарної активності D3 є найбільш ймовірним фізіологічним поясненням швидкого підвищення Т3, а потім трохи сповільненого підвищення Т4. Транзиторна гіпотироксинемія у передчасно народжених немовлят є частою знахідкою, яка посилюється їх супутніми патологіями та зумовлена незрілою функцією ГГЩЗ. Поки терапія LT4 передчасної гіпотироксинемії залишається суперечливою, і необхідні масштабні рандомізовані дослідження, щоб забезпечити більшу ясність щодо її потенційного впливу або його відсутності на метаболізм тиреоїдних гормонів. Навіть після встановлення діагнозу ВГ у передчасно народжених немовлят необхідно пам'ятати про високу частоту постнатальних транзиторних форм ВГ, наголошуючи на необхідності повторної діагностичної оцінки після неонатального періоду. Ефект Вольфа-Чайкова розвивається лише в кінці третього триместру. Передчасно народжені немовлята не можуть захиститися від надмірного впливу передозування йоду. Таким чином, використання йодовмісних дезінфікуючих засобів протипоказане передчасно народженим дітям, оскільки вплив йоду для місцевого застосування може спричинити транзиторний неонатальний гіпо- або гіпертиреоз, про що зазначено в систематичному огляді (33).

Хоча рівень конкордантності для ВГ у близнюків низький, близнюки перевищують в популяції ВГ (34). Через змішування крові плоду концентрація ТТГ у ураженої двійні може бути нижчою, ніж очікувалося, і дати хибнонегативний результат скринінгу на основі ТТГ (34,35). Таким чином,

пропонується низький поріг для повторного вимірювання ТТГ або слід розглянути повторний скринінг у одностатевих близнюків. Крім того, за неуразеним близнюком слід спостерігати щодо можливого підвищення ТТГ у подальшому житті (36). Синдром Дауна пов'язаний із частотою ВГ у 14–21 разів вищою, ніж у загальній популяції, та поширеним легким підвищенням ТТГ/субклінічним гіпотиреозом, особливо в перші місяці й роки життя (37–39). Ймовірною причиною обох явищ є тиреоїдний дизгенез (ТД), ймовірно пов'язаний із додатковою хромосомою 21 і, можливо, з надмірною експресією гена *DYRK1A* (40–43). Оскільки багато новонароджених із синдромом Дауна мають нетиреоїдні захворювання, наприклад, вроджені вади серця або шлунково-кишкового тракту, що потребують хірургічного втручання (44), синтез ТТГ може порушуватись. Це призводить до хибнонегативного результату НС (у програмах скринінгу на основі ТТГ). Тому слід розглянути додаткове вимірювання ТТГ і вТ4 приблизно у віці від 3 до 4 тижнів життя.

У немовлят із сімейним анамнезом первинного або центрального ВГ, рекомендується вимірювання вТ4 і ТТГ, навіть якщо ТТГ був нормальним у програмах скринінгу на основі ТТГ. Повідомлялося про відстрочене підвищення рівня ТТГ у новонароджених з дефектами системи *DUOXs* (16). При центральному ВГ ТТГ зазвичай нормальний, але може бути нижчим за норму або злегка підвищеним; тільки вТ4 сприятиме діагностиці (25,45). У разі відомої генетичної причини (навіть пренатальне) генетичне тестування може запобігти затримці діагностики. Центральний ВГ слід розглядати у новонароджених із клінічними проявами ВГ або вродженого гіпопітуїтаризму, але з низькою, нормальною або дещо підвищеною концентрацією ТТГ (25, 45, 46). Крім того, ми рекомендуємо ендокринні тести у всіх новонароджених із сімейним анамнезом центрального ВГ або ознаками чи симптомами вродженого гіпопітуїтаризму, наприклад, мікропеніс із неопущеними яєчками, гіпоглікемія, тривала жовтяниця або затримка розвитку невизначеної етіології.

## **2. ДІАГНОСТИКА ТА КРИТЕРІЇ ЛІКУВАННЯ**

- 2.1. Біохімічні критерії, що використовуються для прийняття рішення про початок лікування ВГ
- 2.2. Сповіднення родини про аномальний НС і підтверджуючі результати
- 2.3. Методи візуалізації при ВГ
- 2.4. Асоційовані вади розвитку та синдроми

### ***2.1. Біохімічні критерії, що використовуються для прийняття рішення про початок лікування ВГ***

#### *Резюме*

- Новонародженого з аномальним результатом НС слід направити до експертного медичного центру (1/++0).
- Аномальний результат скринінгу слід підтверджувати тестуванням з дослідженням сироваткових вТ4 і ТТГ (1/++0).

- Якщо концентрація вТ4 у сироватці нижча, а ТТГ значно вище вікового контрольного інтервалу, слід негайно розпочати лікування левотироксином (LT4) (1/+++).
- Якщо концентрація ТТГ у сироватці становить  $>20$  мОд/л під час підтверджувального тестування (приблизно на другому тижні життя), слід розпочати лікування, навіть якщо вТ4 є нормальним (експертна думка) (2/+00).
- Якщо концентрація ТТГ у сироватці становить 6–20 мОд/л після 21 дня у здорового новонародженого з концентрацією вТ4 у межах вікового референтного інтервалу, ми пропонуємо або негайно розпочати лікування LT4 і потім повторити аналізи, та відмінити лікування на більш пізній стадії, або утриматись від лікування, але повторити тест через 1-2 тижні й повторно оцінити потребу в лікуванні (відсутні докази на користь або проти лікування, і це є темою подальших досліджень) (2/++0)
- У країнах або регіонах, де скринінгові програми оцінки функції ЩЗ недоступні, лікування LT4 слід розпочинати, якщо концентрація ТТГ на фільтрувальному папері становить  $>40$  mU/L (на момент НС; довільне порогове значення, експертна думка) (2/+00) .
- Якщо сироватковий вТ4 низький, а ТТГ низький, нормальний або дещо підвищений, слід розглядати діагноз центрального ВГ (1/++0).
- У новонароджених із центральним ВГ ми рекомендуємо розпочинати лікування LT4 лише після доведення нормальної функції надниркових залоз; якщо не можна виключити супутню центральну надниркову недостатність, лікування глюкокортикоїдами має передувати лікуванню LT4, щоб запобігти можливому провокуванню надниркової кризи (2/+00).

### *Докази*

Раннє виявлення та швидке лікування ВГ (протягом перших 2 тижнів життя) мають важливе значення для оптимізації нейрокогнітивного розвитку, лінійного росту, початку та прогресування статевого дозрівання, пубертатного росту та остаточних значень зросту уражених новонароджених (47). Всі новонароджені з патологічними результатами НС повинні бути направлені в експертний центр для негайного дослідження функції ЩЗ (ТТГ і вТ4) для підтвердження діагнозу ВГ. Лікування показане, якщо концентрація ТТГ у сироватці крові  $>20$  мОд/л або вТ4 нижче вікового референтного інтервалу (48). В останньому випадку тяжкі, помірні та легкі форми можна класифікувати відповідно до концентрації вТ4,  $<5$ , 5–10 та 10–15 пмоль/л відповідно (1). Досі невідомо, чи новонароджені з легким гіпотиреозом/гіпертиреотропінемією (тобто діагностичні концентрації ТТГ від 6 до 20 мОд/л, але нормальна концентрація вТ4) отримують користь від лікування LT4 (49, 50). Рандомізовані контрольовані дослідження, присвячені цьому питанню, не проводились. Еволюція концентрацій ТТГ і вТ4 і їх тенденція відіграють важливу роль у прийнятті рішення про лікування; сімейний анамнез, візуалізація ЩЗ та, за наявності, генетичний аналіз можуть бути корисними для прогнозування порушень функції ЩЗ. У великому когортному дослідженні Lain et al. виявили гірший нейрокогнітивний результат у дітей шкільного віку з

неонатальним скринінгом концентрації ТТГ між 75-м і 99,9-м перцентилем (51), тоді як ті, у кого значення неонатального ТТГ вище 99,9-го перцентилля (12–14 мОд/л), мали кращий когнітивний розвиток, можливо, через лікування LT4. Навпаки, у бельгійській когорті дітей не було зв'язку між помірним неонатальним підвищенням ТТГ і нервовим розвитком у дошкільному віці (52–54).

У здорових новонароджених, як правило, рекомендується оцінювати функцію ЩЗ (вимірювання ТТГ і вТ4) кожні 1-2 тижні та розглядати лікування LT4, коли ТТГ вище або вТ4 нижче вікового референтного інтервалу (48). Легкий ВГ може бути постійним або тимчасовим станом. Сімейний анамнез, візуалізація ЩЗ та генетичне тестування можуть бути корисними для уточнення етіології та необхідності (довгострокового) лікування (50). У деяких країнах або регіонах підтверджувальне дослідження функції ЩЗ може бути недоступним. У цьому сценарії лікування LT4 можна розпочати, коли неонатальна скринінгова концентрація ТТГ становить  $\geq 40$  мОд/л, не чекаючи підтверджуючого результату тесту на функцію ЩЗ. Таке значення ТТГ вказує на помірну або важку форму первинного ВГ (55). Центральний гіпотиреоз характеризується низьким рівнем вТ4 у сироватці крові в поєднанні з низькою, нормальною або дещо підвищеною концентрацією ТТГ. Іншими причинами такої комбінації вТ4–ТТГ є нетиреоїдні захворювання, передчасні пологи (з кореляцією між тяжкістю та гестаційним віком/вагою при народженні) та певні форми зниженої чутливості до ТГ (25). Центральний ВГ може бути ізольованим або частиною множинної гіпофізарної гормональної недостатності (MPHD) (56). У разі нелікованої надниркової недостатності лікування LT4 може спричинити наднирковий криз. Тому лікування LT4 слід розпочинати лише після лабораторного підтвердження нормальної функції надниркових залоз або після початку лікування глюкокортикоїдами (45).

## **2.2. Повідомлення про аномальний НС і підтверджуючі результати**

### *Резюме*

- Досвідчений професіонал (наприклад, член педіатричної ендокринної групи, педіатр або лікар загальної практики) має повідомити батьків дитини про аномальний результат НС телефоном або особисто та доповнити письмовим висновком для сім'ї (2/+00).
- Лікар-спеціаліст повинен особисто повідомити про підтверджений діагноз ВГ (2/+00).

### *Докази*

Під час організації програми (неонатального) скринінгу, як у промислово розвинутих країнах, так і в країнах, що розвиваються, повідомлення про ненормальні результати є ключовим обов'язком, який повинен ретельно виконувати навчений персонал. Точна інформація перед скринінгом для сімей про скринінговий тест і можливі результати (наприклад, помилкові позитивні результати) покращує участь і зменшує можливе занепокоєння батьків. Про ненормальний результат НС слід повідомляти швидко, але обраний спосіб



інформування може відрізнитися залежно від тяжкості біохімічного стану та місцевих обставин (телефонний дзвінок безпосередньо родині, інструменти на базі інтернету у разі їх доступності, тощо). Повідомлення підтвердженого діагнозу ВГ має здійснюватися віч-на-віч медичним спеціалістом з достатніми знаннями про ВГ; у разі мовних або культурних відмінностей рекомендується залучення перекладача або (культурного) посередника. Важливо приділити родині час і простою мовою пояснювати наслідки та ведення цієї хвороби, а також важливість раннього виявлення та адекватного лікування LT4. Інформування у письмовій формі можливе, але не повинне замінювати особисте обговорення (57–59).

### **2.3. Методи візуалізації при ВГ**

#### *Резюме*

- Пацієнтам із нещодавно встановленим діагнозом ВГ ми наполегливо рекомендуємо розпочинати лікування LT4 перед проведенням візуалізаційних досліджень ЩЗ (1/++0).
- Ми рекомендуємо проведення візуалізації ЩЗ за допомогою або радіоізотопного сканування (сцинтиграфії) з чи без тесту з перхлоратом, або ультразвукового дослідження (УЗД), або обох (1/++0).
- Для оцінки тяжкості внутрішньоутробного гіпотиреозу можна застосувати рентгенографію колінного суглоба (2/+00).

#### *Докази*

Рекомендовано встановити етіологію ВГ на діагностичному етапі без відтермінування початкового лікування. Проведення візуалізаційних досліджень не має затримувати початок лікування новонароджених із ВГ. Раннє визначення причини ВГ дає сім'ї точний діагноз (включаючи візуальні докази) і, разом з тим, вагомі аргументи, що їхня дитина має вроджену патологію, яка вимагає щоденного лікування протягом усього життя. Крім того, ранній точний діагноз — у більшості випадків досягнутий за допомогою подвійної візуалізації — скасовує необхідність подальшого діагностичного тестування та повторної оцінки причини пізніше. Нарешті, (подвійна) візуалізація може спрямувати генетичне консультування та тестування, надаючи інформацію про ризик рецидиву та можливу ранню діагностику у майбутніх братів і сестер.

*УЗД ЩЗ.* УЗД є важливим діагностичним засобом для визначення наявності ЩЗ та, якщо вона є, її локалізації, розміру та ехоструктури. Проте УЗД є менш точним, ніж радіонуклідне сканування для виявлення ектопічної ЩЗ. Це економічно ефективний неінвазивний метод візуалізації без опромінення, але він сильно залежить від професійних навичок лікаря, який проводить дослідження. Об'єм ЩЗ у новонароджених коливається від  $0,84 \pm 0,38$  до  $1,62 \pm 0,41$  мл (60–62), без істотних змін протягом перших 3 тижнів життя (63). На розмір ЩЗ може вплинути (тривале) пригнічення ТТГ під час лікування LT4. У такому випадку ТТГ слід вимірювати під час УЗД, щоб можна було правильно інтерпретувати розмір ЩЗ. УЗД ЩЗ повинен проводити фахівець.

*Сцинтиграфія ЩЗ.* Сцинтиграфія є найбільш точним діагностичним методом для визначення етіології ВГ, особливо при ТД. Технецій-99m (99mTc) і йод-123I (123I) захоплюються симпортером натрію (Na)-йодиду (NIS) на базальній стороні тироцитів і обидва придатні для візуалізації. 99mTc більш доступний, менш дорогий, швидший у використанні (отримання зображення через 15 хвилин після введення) і має коротший період напіввиведення, ніж 123I. 99mTc не органіфікований, тому важко забезпечити кількісне визначення поглинання радіонуклідів за допомогою 99mTc. Зображення нижчої якості, ніж у 123I. Останній ізотоп потребує більш пізнього отримання зображень (через 2–3 та 24 години), але забезпечує більший контраст і додає інформацію про процес органіфікації, дозволяючи визначати виділення перхлорату при еутопії ЩЗ (64,65). Крім того, він піддає немовлят меншій дозі опромінення всього тіла, ніж 99mTc (3–10 мкКі/кг проти 50–250 мкКі/кг маси тіла) (66,67). Якщо ЩЗ наявна та нормально розташована, а також якщо доступний перхлорат натрію, можна провести дослідження виділення перхлорату для визначення здатності ЩЗ утримувати йод. Вводять перхлорат натрію та вимірюють активність ЩЗ до та через 1 годину після. Тест на виділення перхлорату вважається позитивним, якщо виділення 123I становить більше 10% від введеної дози. Разом із визначенням тиреоглобуліну в сироватці крові тест на виділення перхлорату надає корисну інформацію для цілеспрямованого генетичного тестування при діагностиці різних форм ВГ, спричинених дисгормоногенезом(1). Одним з недоліків сцинтиграфії є відсутність поглинання ізотопу, незважаючи на наявність тканини ЩЗ. Це може бути спричинено пригніченням ТТГ під час сцинтиграфії (якщо проводиться через 5–7 днів після початку лікування LT4), попереднім впливом йоду, антитілами матері, які блокують рецептор ТТГ, і мутаціями в генах, що впливають на поглинання йоду (NIS) або Дефекти рецептора ТТГ (TSHR). У цих випадках необхідно виконати УЗД ЩЗ, щоб продемонструвати наявність або відсутність тканини ЩЗ. Якщо причиною є пригнічення ТТГ, пов'язане з лікуванням, і лікування не можна перервати, сцинтиграфія ЩЗ та дослідження виділення перхлорату також можуть бути виконані після введення рекомбінантного ТТГ людини (68).

*Подвійна візуалізація.* Поєднання УЗД ЩЗ та сцинтиграфії забезпечує анатомічну (УЗД) і функціональну (сцинтиграфія) оцінку високої роздільної здатності, що дозволяє розрізнити постійний та можливий транзиторний ВГ (64,67,69). Кожен метод візуалізації компенсує обмеження та недоліки іншого. Подвійна візуалізація особливо ефективна для підтвердження атиреозу (коли сцинтиграфія показує відсутність поглинання ізотопу) та виявлення ектопії ЩЗ (65, 67).

*Рентгенографія колінного суглоба.* При народженні дозрівання кісток у більшості пацієнтів з тяжким ВГ затримується і вважається параметром тяжкості захворювання. Було показано, що він корелює з результатами розвитку нервової системи (70), освітнім рівнем (71), порушенням слуху (72), і його можна оцінити,

виконавши рентгенівський знімок коліна (наявність або відсутність епіфізів стегнової та великогомілкової кісток). Лікування LT4 нормалізує дозрівання кісток протягом першого року життя (70,73). Хоча тяжкість захворювання можна визначити за першими діагностичними концентраціями вТ4 і ТТГ, рентгенографія колінного суглоба виконується як додатковий метод візуалізації, що відображає тяжкість внутрішньоутробного гіпотиреозу.

## **2.4. Асоційовані вади розвитку та синдроми**

### *Резюме*

- Усі новонароджені з високою концентрацією ТТГ повинні бути ретельно обстежені на наявність дизморфічних ознак, що вказують на синдромний ВГ, і на наявність вроджених вад розвитку (зокрема серця) (1/+++).

### *Докази*

Постійний ВГ може бути ізольованим або синдромальним. Таким чином, необхідне ретельне клінічне обстеження протягом перших днів життя, щоб виявити дизморфічні ознаки, характерні для відповідних синдромів. Синдромний ВГ здебільшого спричинена мутаціями в генах, що кодують фактори транскрипції або беруть участь у ранньому розвитку щитовидної залози. Синдром Бамфорта-Лазаруса (ОМІМ № 241850) характеризується ТД (здебільшого атиреозом або тяжкою гіпоплазією), вовчим піднебінням і колючим волоссям з двосторонньою атрезією хоан або роздвоєним надгортанником або без них і зумовлений двоалельними мутаціями в гені FOXE1 (74). Іншим прикладом синдромального ВГ, який можливо розпізнати в період новонародженості або раннього дитинства, є синдром мозок–легені–щитоподібна залоза (BLT) (ОМІМ № 610978) через гаплонедостатність NKX2-1, що характеризується різними типами ВГ, респіраторним дистрес-синдромом немовлят і доброякісною спадковою хореею (75,76). Іншими прикладами синдромного ВГ є синдром Алажиля 1 типу (ОМІМ № 118450) із ЩЗ in situ, гіпоплазією жовчних проток і вадами розвитку серця (77); синдроми Вільямса-Бойрена (ОМІМ № 194050) і ДіДжорджі (ОМІМ № 188400) з високою поширеністю гіпоплазії ЩЗ (50–70%) і субклінічного гіпотиреозу (25–30%) (78,79); синдроми Кабукі (80) і Йохансона-Бліззарда (81) з еутопічною щитоподібною залозою. Синдром Пендрета, спричинений мутаціями в гені SLC26A4 (ОМІМ № 274600), із зобом або без нього, слід розглядати у разі вродженої сенсоневральної втрати слуху. Нарешті, поширеність вроджених вад розвитку, зокрема вад серця, включаючи дефекти перегородки, і аномалій нирок (82) вища в осіб з ВГ, ніж у загальній популяції, з відмінностями в поширеності між дослідженнями (83–89); справді, повідомляється про частоту вад серця при ВГ від 3% до 11%, порівняно з 0,5% до 0,8% у всіх живонароджених. Дані щодо синдрому Дауна наведено у розділі 1.3.

## **3. ЛІКУВАННЯ ТА МОНІТОРИНГ ВГ**

### **3.1. Початок лікування первинного ВГ**

### **3.2. Моніторинг лікування при первинному ВГ**

- 3.3. Лікування та моніторинг центрального ВГ
- 3.4. Діагностична повторна оцінка функції ЩЗ після перших 6 місяців життя
- 3.5. Лікування та спостереження за вагітними з ВГ

### **3.1. Початок лікування первинного ВГ**

#### *Резюме*

- Лише LT4 рекомендується як препарат вибору для лікування ВГ (1/++0).
- Лікування LT4 слід розпочинати якнайшвидше, не пізніше ніж через 2 тижні після народження або одразу після підтверджувального (сироваткового) дослідження функції ЩЗ у новонароджених, у яких ВГ виявлено під час другого рутинного скринінгового тесту (1/++0).
- Початкова доза LT4 має становити до 15 мкг/кг на добу, беручи до уваги весь спектр ВГ, від легкої до тяжкої форми (1/++0).
- Найвищою початковою дозою (10–15 мкг/кг на добу) слід лікувати немовлят із тяжким ВГ, який визначається за дуже низьким рівнем вТ4 у сироватці крові (<5 пмоль/л) або загальною концентрацією Т4 у поєднанні з підвищеним рівнем ТТГ (вищий за нормальний діапазон на основі часу від народження та гестаційного віку (1/++0).
- Немовлят із легким ВГ (вТ4 >10 пмоль/л у поєднанні з підвищеним рівнем ТТГ) слід лікувати найнижчою початковою дозою (~10 мкг/кг на добу); у немовлят із концентраціями вТ4 до лікування в межах вікового референтного інтервалу можна розглянути ще нижчу початкову дозу (від 5 до 10 мкг/кг) (1/++0).
- LT4 слід застосовувати перорально один раз на день (1/++0).
- Докази на користь брендового препарату порівняно з генериком LT4 неоднозначні, але на основі особистого досвіду/експертної думки ми рекомендуємо брендовий препарат, а не генерик (2/++0).

#### *Докази*

Немає рандомізованих клінічних випробувань, які б підтверджували специфічний підхід до лікування ВГ із високоякісними доказами. З моменту перших наукових досліджень про успішне лікування «спорадичного кретинізму» тиреоїдними екстрактами, отриманими з щитоподібних залоз тварин, усі подальші адаптації та вдосконалення ґрунтувалися лише на ретроспективних або проспективних обсерваційних дослідженнях. Однак сьогодні доступна велика серія таких когортних досліджень, які були проведені для співвіднесення кінцевого результату з різними стратегіями лікування. Спочатку вивчався соматичний розвиток дитини, зокрема темпи росту та статевого дозрівання, але пізніше у центрі таких досліджень став когнітивний результат — найцінніший, але також найбільш уразливий показник при ВГ. Найвищий рівень доказів був отриманий в тих дослідженнях, які оцінювали когнітивний результат (коефіцієнт інтелекту [IQ]) в осіб з ВГ та здорових братів і сестер контрольної групи. Разом наявні дані дозволяють зробити надійні висновки та рекомендації. Одним із таких висновків є підтвердження позитивного результату у більшості дітей із ВГ,

які отримували «правильне» лікування. У цьому випадку численні дослідження терапевтичних результатів вказують на сильний вплив двох (основних) факторів, які впливають на когнітивний результат: вік дитини при початку лікування LT4 та початкова доза LT4.

*Вік дитини при початку лікування та початкова доза.*

Зважаючи на те, що ці фактори не вивчалися систематично, можна лише зробити висновки та рекомендації з обсерваційних досліджень. Таким чином, рекомендації щодо оптимального віку на початку лікування LT4 та оптимальної початкової дози виведені з достатньо потужних досліджень, які зрештою продемонстрували відсутність різниці в когнітивних результатах між пацієнтами з ВГ та здоровими братами і сестрами. Поки доступно лише два таких дослідження. Спочатку два дослідження терапевтичних результатів за участю молодих дорослих пацієнтів із ВГ та контрольної групи братів і сестер показали розрив IQ у вісім балів. У цих обсерваційних дослідженнях лікування починали в середньому у віці 24 днів життя та з середньою дозою LT4 <10 мкг/кг на день. Перше дослідження, яке показало відсутність розривів у порівнянні 44 пацієнтів із ВГ і 53 здорових братів і сестер контрольної групи з середнім віком на момент тестування 9 років, було з Нової Зеландії та опубліковано в 2013 році (90). Пацієнти отримували лікування LT4 із середнього віку 9 днів із початковою дозою від 10 до 15 мкг/кг залежно від тяжкості ВГ. Новонароджені з атиреозом отримували 15 мкг/кг на добу. ТТГ нормалізувався в середньому через 14 днів після встановлення діагнозу. Обчислення статистичної сили передбачило, що кількість пацієнтів і братів і сестер буде достатньою для виявлення різниці IQ в 5,2 бала. Не було істотної різниці між пацієнтами та братами і сестрами. Друге дослідження, у якому повідомлялося про відсутність розриву, порівнювало 76 пацієнтів із ВГ та 40 братів і сестер у контрольній групі, дослідження проводилось в Берліні та було опубліковано в 2018 році (91). Лікувальний підхід нагадував підхід дослідження з Нової Зеландії з середнім віком на момент постановки діагнозу 8 днів, середньою початковою дозою LT4 13,5 мкг/кг на день і нормалізацією ТТГ протягом середнього часу 15 днів. На відміну від новозеландського дослідження, середній вік пацієнтів і контрольної групи становив 18,1 і 19,8 років відповідно. Не було суттєвої різниці в загальному IQ (102,5 проти 102,5), а також не було відмінностей в інших (когнітивних) тестах уваги, пам'яті, дрібної моторики, показників якості життя та антропометричних вимірювань. Крім того, не було негативного ефекту епізодів надмірного лікування зі зниженим ТТГ. Навіть у дітей із найбільшою кількістю епізодів пригнічення ТТГ IQ та інші параметри не відрізнялися.

Грунтуючись на доказах чотирьох досліджень, які вивчали когнітивні результати пацієнтів із ВГ з контрольною групою здорових братів та сестер, можна зробити висновок, що навіть дитина з тяжкою формою ВГ може досягти нормального IQ, який не відрізняється від здорових братів і сестер, якщо лікування LT4 розпочато до досягнення віку 4 років. 10 днів і початкова доза становить щонайменше 10 мкг/кг, з 15 мкг/кг у найважчих формах. Більш точні значення для оптимального віку на початку лікування LT4 або початкової дози, що призводить до такого сприятливого результату, неможливо надати, оскільки

це систематично не вивчалось. Однак у мета-аналізі, включеному в Берлінське дослідження, яке порівнювало різницю IQ між важкими та легкими випадками ВГ залежно від початкової дози, було виявлено, що цю різницю можна подолати лише за допомогою початкової дози не менше 10 мкг/кг.

#### *Гормональні препарати та їх застосування.*

Оскільки існує лише кілька досліджень впливу різних гормональних препаратів або методів введення, рекомендації базуються на результатах вищезгаданих досліджень. У тих дослідженнях, які повідомляли про нормальний когнітивний результат, використовували або подрібнені таблетки LT4, розчинені у воді або грудному молоці, які приймали ложкою, або рідкі препарати LT4 (обидва вводили перорально). У жодному з досліджень Т3 не вводили у схему терапії. Оскільки когнітивні результати в цих дослідженнях були сприятливими, рекомендується використовувати лише LT4 з способом введення описаною вище. Експертна комісія визнає, що подрібнення таблеток є off-label, але успішно використовується вже протягом багатьох років. Клінічний досвід показує, що біодоступність рідинних препаратів LT4 вища, ніж таблеток, з можливим ризиком передозування при застосуванні дозувань у таблетках. Вища біодоступність також може причиною переходу з таблеток на рідину та навпаки. Крім того, пацієнти з ВГ, які отримують рідинний LT4, можуть потребувати більш частих вимірювань вТ4 і ТТГ, а також коригування дози протягом перших місяців життя (92, 93). При показаннях до внутрішньовенного лікування, (початкова) доза повинна становити не більше 80% пероральної дози; згодом дозу слід скоректувати, керуючись вимірюваннями вТ4 і ТТГ. Варто підкреслити, що призначати можна тільки ліки фармацевтичного виробництва. Це стосується як таблеток, так і рідинних препаратів LT4. Слід використовувати фірмові, а не генеричні таблетки LT4, особливо при важкій формі ВГ і у немовлят (94). Експертна комісія виступає проти використання складних розчинів або суспензій. Нарешті, батькам слід надати письмові інструкції щодо лікування LT4.

### **3.2. Моніторинг лікування при первинному ВГ**

#### *Резюме*

- Ми рекомендуємо вимірювати сироваткові концентрації вТ4 і ТТГ до або принаймні через 4 години після останнього (щоденного) прийому LT4 (1/++0).
- Ми рекомендуємо оцінювати вТ4 і ТТГ відповідно до вікових референтних інтервалів (1/++0).
- Головною метою лікування новонароджених із первинним ВГ є швидке збільшення кількості циркулюючих ТГ, що позначається у нормалізації сироваткового ТТГ; після цього ТТГ слід підтримувати в межах контрольного інтервалу.
- Якщо ТТГ знаходиться у віковому референтному інтервалі, можна не досягати концентрацій вТ4 вище верхньої межі референтного інтервалу та не змінювати дозу LT4 (1/++0).

- Будь-яке зниження дози LT4 не повинно ґрунтуватися на одноразовій вищій за норму концентрації вТ4 за винятком випадків, коли ТТГ пригнічений (тобто нижче нижньої межі референтного інтервалу) або є ознаки передозування (наприклад, збудження або тахікардія) (1/++0).
- Першу клінічну та біохімічну контрольну оцінку слід провести через 1-2 тижні від початку лікування LT4 (не пізніше ніж через 1 тиждень у разі початкової дози 50 мкг на добу або навіть більшої дози) (1/+00).
- Подальшу (клінічну та біохімічну) оцінку слід проводити кожні 2 тижні до досягнення повної нормалізації сироваткового ТТГ; потім частоту оцінювання можна зменшити до одного разу на 1-3 місяці до 12-місячного віку (1/+00).
- У віці від 12 місяців до 3 років частоту оцінки можна зменшити до 1 разу на 2-4 місяці; після цього контроль слід проводити кожні 3-6 місяців до завершення зростання дитини (1/+00).
- Якщо виявлені відхилення від норми вТ4 або ТТГ, чи у разі сумнівної комплаєнтності частоту тестувань слід збільшити (2/+00).
- Після зміни дози або складу LT4 слід провести додаткову оцінку через 4-6 тижнів (2/+00).
- Ми рекомендуємо лікарям уникати тривалого недостатнього або надмірного лікування дітей (1/++0).
- На відміну від дорослих, у новонароджених, немовлят і дітей LT4 можна вводити разом з їжею (але з уникненням соєвого білка і рослинної клітковини); що більш важливо, LT4 слід вводити в один і той же час щодня, з тими ж продуктами; цей підхід може покращити комплаєнтність, забезпечить якомога постійне засвоєння LT4 і, разом з тим, якомога краще титрування дози LT4 (2/+00).
- У разі неочікуваної потреби у збільшенні дози LT4, серед причин слід розглянути знижене всмоктування або посилений метаболізм тироксину (Т4), розвиток супутнього захворювання (наприклад, патології шлунково-кишкового тракту), вживання деяких харчових продуктів або ліків (2/+00); відсутність комплаєнтності може бути найпоширенішою причиною, особливо у тинейджерів і підлітків.

#### *Докази*

Незадовго від початку лікування LT4 необхідно проводити повторне фізикальне обстеження дитини та вимірювання рівня вТ4 і ТТГ у сироватці крові та (особливо щодо ознак передозування LT4 при застосуванні найвищої початкової дози). Дані рекомендації – основа моніторингу лікування LT4 у пацієнтів із первинним ВГ(95–97). ТТГ нормалізується повільніше, ніж вТ4. Тому першою метою лікування є якнайшвидша нормалізація вТ4. Оскільки вТ4 відображає незв'язану біологічно активну форму Т4, вимірювання вТ4 доцільніше, ніж визначення загального Т4 (98). Друга мета лікування - нормалізація ТТГ протягом 4 тижнів. Отже, зміна дози LT4 залежить від результатів контрольного вТ4 (або загальний Т4), поки ТТГ не досягне вікового референтного інтервалу (99). Досліджено, що швидка нормалізація ТТГ і

підтримання вТ4 у верхній половині вікового референтного інтервалу оптимізують результат розвитку нервової системи (90,100–102).

*Спостереження після перших тижнів лікування LT4.*

Немає доказів єдиної оптимальної схеми подальшого спостереження. Останні дослідження, спрямовані на оптимізацію біохімічного тестування функції ЩЗ, свідчать про важливість частого лабораторного моніторингу та коригування дози протягом першого року життя. Результати цих досліджень полягали в тому, що (i) пацієнти з тяжкою формою ВГ (атиреоз і дизгенез на відміну від дисгормоногенезу, з високими значеннями ТТГ на момент встановлення діагнозу) потребують частішого коригування дози протягом першого року життя (103,104); (ii) найвищі дози в межах рекомендованого діапазону 10–15 мкг/кг на день призвели до більшої кількості коригувань дози через гіпертироксинемію (105–107); і (iii) щомісячне тестування функції ЩЗ призвело до частого коригування дози протягом першого року життя (75% у віці 0–6 місяців і 36% у віці 7–12 місяців) (97). Однак у жодному з цих досліджень не було даних про вплив лікування на розвиток нервової системи у хворих дітей, що є найважливішою довгостроковою метою лікування ВГ. Тому схеми подальшого спостереження, які були обрані в дослідженнях і повідомляли про нормальні результати IQ, можна використовувати як рекомендацію для проведення подальших досліджень. У новозеландському та німецькому дослідженнях ефективність лікування оцінювали по нормалізації параметрів сироватки, які визначалась щотижня після початку лікування до моменту нормалізації лабораторних показників (90,91). Після цього в Новій Зеландії аналізи крові робили щомісяця протягом першого року і раз на два місяці протягом другого року, а також кожні 3 місяці в німецькому дослідженні. Очевидно, що схеми подальшого спостереження повинні бути персоналізовані відповідно до можливостей батьків і їх комплаєнтності.

Основним біохімічним цільовим показником при первинному ВГ є ТТГ. Німецьке дослідження повідомило про всі нормалізовані параметри сироватки протягом перших 2 років життя в усіх дітей, які отримували лікування. Також визначили закономірність: якщо ТТГ був у межах контрольного інтервалу, то Т4 часто був підвищений, а Т3 був нормальним. Слід зазначити, що також у дорослих пацієнтів із тяжким набутим гіпотиреозом для досягнення нормальної концентрації ТТГ необхідний більш високий рівень вТ4 у сироватці крові. Це може бути наслідком недостатнього вироблення Т3 щитоподібною залозою, яке необхідно компенсувати вищою концентрацією вТ4. Дані про ефекти явного підвищення концентрації вТ4 у сироватці крові обмежені. У двох дослідженнях тривале спостереження після періодів передозування протягом перших 2 років життя показало зниження IQ у віці 11 років і збільшення частоти синдрому дефіциту уваги і гіперактивності (108,109). Більш ранні дослідження показали несприятливий вплив на концентрацію уваги (110). Проте дослідження Aleksander et al. не показало відмінностей IQ між пацієнтами та здоровими братами і сестрами, незважаючи на періоди передозування LT4 (91). Поки немає доказів можливого негативного ефекту періодів передозування, зниження дози у випадку підвищення вТ4 слід проводити лише після другого вимірювання вТ4,



якщо тільки ТТГ не пригнічений. Крім надмірного лікування, «перезавантаження» зворотного зв'язку осі ГГЩЗ після внутрішньоутробного гіпотиреозу було запропоновано як можливий механізм, особливо у пацієнтів молодше 12 місяців. (24,111). У деяких дослідженнях повідомляли про персистування легкої гіпоталамо-гіпофізарної резистентності у дорослих пацієнтів з ВГ порівняно з пацієнтами з набутим гіпотиреозом (112).

Таким чином, немає остаточних доказів для однієї оптимальної схеми подальшого спостереження, заснованої на дослідженнях з когнітивним результатом як основним параметром. Проте нормальний когнітивний результат був досягнутий при місячних і 2-місячних, а також 3-місячних контролях протягом перших 2-3 років життя після нормалізації ТТГ у перші тижні після встановлення діагнозу. Крім того, пацієнти з найважчими формами ВГ і найвищим діапазоном рекомендованої початкової дози ЛТ4 мають підвищений ризик частого коригування дози протягом першого року життя через підвищені рівні вТ4. Оскільки віддалені неврологічні наслідки гіпертироксинемії/періодів надмірного лікування все ще не з'ясовані, частоту спостереження слід індивідуалізувати з додатковим контролем у разі субоптимальних значень вТ4 або ТТГ. Після коригування дози наступний контроль рекомендується через 4–6 тижнів (113). Нарешті, підлітковий вік і період переходу до медичної допомоги дорослим є критичними періодами. Необхідно розробити індивідуальні схеми подальшого спостереження, щоб забезпечити нормальний ріст і статеве дозрівання у підлітків, а також фертильність у молодих дорослих (114).

#### *Побічні ефекти ЛТ4.*

Побічні ефекти тривалого лікування ЛТ4 виникають рідко або взагалі відсутні, якщо його правильно призначити. Були описані випадки псевдопухлини головного мозку або краніосиностозу (115,116). Проте відносна макрокранія у віці 18 місяців, але без жодного випадку краніосиностозу, була зареєстрована в когорті з 45 пацієнтів із ВГ із визначеними концентраціями вТ4 вище контрольного інтервалу протягом перших 6–9 місяців життя (117). В одній когорті молодих дорослих із ВГ повідомлялося про порушення серцево-судинної системи (порушення діастолічної дисфункції та фізичної здатності, а також збільшення товщини інтими-медіа, ІМТ); однак клінічне значення цих результатів залишається невідомим. Крім того, у великому загальнонаціональному дослідженні стандартизований коефіцієнт смертності у пацієнтів із ВГ не був підвищеним при захворюваннях системи кровообігу (87).

#### *Серцева недостатність.*

ЛТ4 має явний позитивний іно- та хронотропний вплив на серце. Тому при вперше діагностованому ВГ у новонароджених із вродженою вадою серця та загрозою розвитку серцевої недостатності ми рекомендуємо застосовувати нижчу початкову дозу ЛТ4 — приблизно 50% рекомендованої дози — і підвищувати її, керуючись вимірюванням рівня вТ4 і ТТГ у сироватці крові та клінічною оцінкою стану немовляти.

#### *Порушення біодоступності ЛТ4 через хвороби, ліки або харчові продукти.*

ЛТ4 в основному всмоктується в проксимальному відділі тонкої кишки. Недіагностована або нелікована целіакія зменшить всмоктування ЛТ4. Діти з

синдромом короткої кишки також матимуть знижене всмоктування препарату(118). Нещодавно було показано, що ректальне введення LT4 є ефективним у дітей з цією патологією (119). Підвищена активність дейодинази типу 3 у великих гемангіомах може спричинити підвищення метаболічного кліренсу введеного LT4 і, таким чином, вимагати більшої дози LT4 (120–122). Біодоступність LT4 також може бути знижена при одночасному застосуванні інших ліків. Наприклад, інгібітори протонної помпи, кальцій або залізо зменшать всмоктування LT4, а протиепілептичні препарати (фенобарбітал, фенітоїн і карбамазепін) і рифампіцин збільшать його метаболічний кліренс. Взаємодії необхідно враховувати, і іноді їх можна подолати, якщо уникати одночасного прийому декількох препаратів перорально (123,124). У той час як для дорослих рекомендований момент прийому LT4 становить 30–60 хвилин до прийому їжі (125,126), таку рекомендацію важко реалізувати для немовлят (123). Прагматично, LT4 слід вводити у фіксований час з рівним інтервалом прийому їжі щодня, щоб мати постійне, наскільки це можливо, поглинання LT4 і, відповідно, якомога краще титрування його дози. Неодноразово описували, що харчові продукти, що містять сою, пригнічують всмоктування LT4 у дітей з ВГ (127,128).

### **3.3. Лікування та моніторинг центрального ВГ**

- При тяжких формах центрального ВГ ( $vT4 < 5$  пмоль/л) ми також рекомендуємо розпочати лікування LT4 якнайшвидше після народження в дозах, як при первинному ВГ (10–15 мкг/кг на добу, див. розділ 3.1), щоб швидко привести  $vT4$  до нормальних значень (1/+++0).
- При більш легких формах центрального ВГ ми пропонуємо починати лікування з нижчої дози LT4 (5–10 мкг/кг на день), щоб уникнути ризику надмірного лікування (1/+++0).
- У новонароджених із центральним ВГ ми рекомендуємо контролювати лікування шляхом визначення  $vT4$  і ТТГ за тією ж схемою, що й при первинному ВГ;  $vT4$  у сироватці крові слід підтримувати вище середнього/медіанного значення вікового референтного інтервалу; якщо ТТГ низький перед лікуванням, наступні визначення ТТГ можна не проводити (1/+00).
- При підозрі на недостатнє або надмірне лікування у пацієнта з центральним ВГ можна виміряти ТТГ або вільний трийодтиронін ( $vT3$ ) або загальний трийодтиронін ( $zT3$ ) (1/+00).
- Коли  $vT4$  знаходиться близько нижньої межі референтного інтервалу, слід зважити на ймовірність недостатнього лікування, особливо якщо ТТГ  $>1,0$  мОд/л (1/+00).
- Якщо рівень  $vT4$  у сироватці становить близько або вище верхньої межі референтного інтервалу, слід зважити на ймовірність надмірного лікування (за умови, що LT4 не вводили безпосередньо перед забором крові), особливо якщо це пов'язано з клінічними ознаками тиреотоксикозу або високою концентрацією  $vT3$  (1/+00).

### *Докази*

Подібно до первинного ВГ лікування центрального полягає в щоденному прийомі LT4 (перорально; таблетки або рідка лікарська форма). Найбільші відмінності між лікуванням первинного та центрального ВГ полягають у моніторингу лікування — найважливішим параметром є сироватковий вТ4 (замість ТТГ) — і початковій дозі LT4. Важливо розуміти, що при центральному ВГ низька концентрація ТТГ не вказує на передозування LT4. Метою (біохімічного) лікування LT4 є приведення та утримання концентрації вТ4 у верхній половині вікового референтного інтервалу вТ4. Хоча бракує рандомізованих клінічних випробувань, які перевіряли б цей підхід у дітей, дослідження у дорослих підтверджують цю рекомендацію (129,130). Центральний ВГ може перебігати у важкій формі (вТ4 при діагнозі <5 пмоль/л), але більшість випадків можна класифікувати як легкий або помірний (вТ4 при діагнозі 5–15 пмоль/л) (20,131). Хоча досліджень щодо визначення оптимальної початкової дози при центральному ВГ недостатньо, клінічний досвід показує, що початкова доза LT4 10–15 мкг/кг у випадках легкого та середнього ступеня тяжкості швидко призводить до надфізіологічної концентрації вТ4. Тому, за винятком важких випадків, рекомендована нижча початкова доза, яка становить 5–10 мкг/кг. Що стосується частоти моніторингу лікування, слід дотримуватися графіку первинного ВГ.

### **3.4. Діагностична повторна оцінка функції ЩЗ після перших 6 місяців життя**

#### *Резюме*

- Якщо в перші тижні або місяці життя не було встановлено остаточний діагноз постійного ВГ, показана повторна оцінка осі ГГЩЗ у віці від 2 до 3 років, особливо у дітей з наявністю залози в типовому місці та у пацієнтів із підозрою на ізольований центральний ВГ (1/++0).
- Для встановлення точного діагнозу лікування LT4 слід поступово припинити протягом 4–6 тижнів або відразу припинити, а через 4 тижні слід провести повну повторну оцінку, що включає (принаймні) вимірювання вТ4 і ТТГ.
- Якщо підтверджено первинний гіпотиреоз (ТТГ  $\geq 10$  мОд/л), розгляньте можливість візуалізації ЩЗ та, якщо можливо, генетичного тестування; якщо ймовірний центральний ВГ (вТ4 нижче нижньої межі референтного інтервалу в поєднанні з низько нормальним лише помірно підвищеним ТТГ), розгляньте можливість оцінки інших функцій передньої частки гіпофіза та генетичного тестування.
- Якщо ТТГ перевищує верхню межу референтного інтервалу, але <10 mU/L (первинний ВГ) або вТ4 трохи вище нижньої межі референтного інтервалу (центральный ВГ), продовжуйте без лікування та повторіть тестування ще через 3-4 тижні (1/++0).
- Якщо дитина без діагнозу постійного ВГ, ЩЗ знаходиться в типовому місці і потреба в дозі LT4 менше 3 мкг/кг на добу у віці 6 місяців, то повторну оцінку вже можна провести в цей час (1/++0).

- Ми рекомендуємо уникати йоду як антисептика протягом перинатального періоду, оскільки він може спричинити транзиторний ВГ (1/++0).

### *Докази*

В останні роки поширеність транзиторного ВГ неухильно зростає. У ряді досліджень було виявлено фактори, що підвищують ймовірність транзиторних захворювань, такі як стать (частіше у хлопчиків) (132, 133), низька вага при народженні (134, 135), неонатальна захворюваність, що потребує інтенсивної терапії (135), расова/етнічна приналежність (частіше у не білошкірих пацієнтів) (14) і менш важкий ВГ при встановленні діагнозу (оцінюється скринінгом ТТГ або діагностичним ТТГ або вТ4) (8, 132, 133, 136–141). Навпаки, такі фактори, як передчасне народження (11, 142, 143), інші вроджені аномалії (141), сімейний анамнез захворювань ЩЗ (142), її аномальна морфологія (гіпоплазія на момент діагностики) (142), підвищення ТТГ >10 mU/L після віку 1 рік (коли немовлята переростають дозу LT4) і більш висока потреба в дозі LT4 у віці від 1 до 3 років пов'язані з постійним ВГ (із суперечливими результатами між дослідженнями щодо фактора потреби в дозі (132, 133, 136–140, 143–147). Нещодавні дослідження показали, що рання відміна LT4 для оцінки необхідності подальшої терапії може бути розглянута та здійснена у віці від 6 місяців, особливо у пацієнтів із ЩЗ *in situ*, відсутнім сімейним анамнезом ВГ у осіб першої лінії спорідненості або у пацієнтів, які потребують лікування низькою дозою LT4. Saba et al. (148) обстежили 92 пацієнтів із ВГ та ЩЗ *in situ* і виявили у 49 із них (54%) транзиторний ВГ. У цьому дослідженні оптимальні порогові значення дози LT4 для прогнозування транзиторного ВГ у віці 6 і 12 місяців становили 3,2 і 2,5 мкг/кг на день, відповідно, з чутливістю 71% в обох випадках та специфічністю 79% і 78% у віці 6 і 12 місяців відповідно (значеннями, нижчі за ці пороги, вважаються прогностичними для транзиторного ВГ). У дослідженні Oron et al. (149), у 17 із 84 пацієнтів із ЩЗ *in situ* (20%) діагностували транзиторний ВГ. Оптимальні граничні значення дози LT4 у віці 6 місяців становили 2,2 мкг/кг на добу з чутливістю 90% і специфічністю 57%. Обидва дослідження підкреслюють необхідність ретельного клінічного та біологічного моніторингу для виявлення дітей, які не потребують тривалого лікування.

Ліки, що впливають на функцію ЩЗ, зокрема йод і йодоміметики можуть призвести до тимчасового, але вираженого гіпотиреозу (150). Тому використання йоду як шкірного антисептика, такого як повідон-йод, не рекомендовано для використання в акушерстві та неонатології – цей препарат легко досягає ЩЗ плоду або новонародженого, викликаючи транзиторний гіпотиреоз (через шкіру та плаценту у матерів, через шкіру у новонароджених) (29, 151, 152). Особливо йодні антисептики небезпечні у передчасно народжених немовлят, уникнення ефекту Вольфа-Чайкова неможливе у таких дітей. Слід запитати матерів про споживання багатих йодом харчових продуктів або біодобавок, які також можуть спричинити транзиторний ВГ (153).

### 3.5. Лікування та спостереження за вагітними з ВГ

#### Резюме

- У жінок із ВГ, які планують вагітність, ми наполегливо рекомендуємо оптимізувати лікування LT4; крім того, цих жінок слід консультувати щодо більшої потреби в LT4 під час вагітності (1/++0).
- Рівні вТ4 (або загального Т4) і ТТГ слід контролювати кожні 4-6 тижнів під час вагітності, щоб концентрація ТТГ відповідала поточним рекомендаціям щодо лікування гіпотиреозу під час вагітності, тобто <2,5 мОд/л протягом гестації у пацієнок, які отримували лікування LT4 (1/+00).
- У вагітних із центральним ВГ дози LT4 слід збільшувати, щоб концентрація вТ4 була вищою за середнє/середнє значення референтного інтервалу для триместру (1/+00).
- Після пологів ми рекомендуємо знизити дозу LT4 до тієї, що була до зачаття; додаткове обстеження функції ЩЗ повинно бути виконано через ~6 тижнів після пологів (1/++0).
- Всі вагітні жінки повинні вживати ~250 мкг йоду на день (1/++0).

#### Докази

Оптимальне ведення вагітних із ВГ вимагає знань та розуміння нормальних фізіологічних змін. На ранніх термінах вагітності, до та під час розвитку функціонуючої ЩЗ плоду, плід залежить від постачання ТГ матір'ю, що вимагає від вагітної оптимального йодного статусу. Дійсно, оскільки ЩЗ плоду функціонально не дозріла до 18-20 тижнів вагітності, плід значною мірою залежить від надходження материнського Т4 на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку мозку, що робить вТ4 найважливішим гормоном для розвитку плоду. У другій половині вагітності плід отримує як материнські ТГ, так і власні, синтезовані своєю щитоподібною залозою. Явний і субклінічний гіпотиреоз у матері був пов'язаний з патологічним перебігом вагітності, а також із порушеннями розвитку нервової системи у дитини, особливо якщо дисфункція виникає на ранніх термінах вагітності. Серед варіантів патологічного перебігу вагітності (adverse pregnancy outcomes) у вагітних з ВГ зазначають підвищений ризик гестаційної гіпертензії, екстреного кесаревого розтину, індукованих пологів при вагінальних пологах і передчасних пологів (154,155). Рівень ТТГ  $\geq 10$  мОд/л протягом перших 3-6 місяців вагітності асоціюється з вищим ризиком передчасних пологів і макросомії плода. Ці зв'язки не були виявлені у жінок із задовільним контролем гіпотиреозу, тобто ТТГ <10 мОд/л. Тим не менш, ці жінки мали вищий ризик індукованих пологів під час вагінальних пологів (154). Діти, народжені матерями з ВГ, мають вищий ризик поганої рухової координації, але не інших сфер розвитку, як-от мобільність, спілкування, рухові та мовні навички. Однак діти, народжені від матерів з ТТГ  $\geq 10$  мОд/л, частіше мали низькі показники рухових або комунікативних навичок. Однак, залишається незрозумілим, чи впливають ці побічні ефекти на подальший розвиток нервової системи дитини (156,157). Під час вагітності потреба в ТГ зростає, і більшість жінок, які приймають LT4, потребують збільшення дози до 30%. Жінки з

атиреозом, найважчою формою ВГ, потребують найвищих доз, і лікування повинно бути спрямоване на підтримку концентрації ТТГ  $<2,5$  мОд/л протягом всієї вагітності (154,155,158). Тому надзвичайно важливо ретельно контролювати лікування вагітних жінок з гіпотиреозом препаратами LT4.

#### **4. РЕЗУЛЬТАТИ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНІНГУ ТА РАНЬОГО ЛІКУВАННЯ**

- 4.1. Наслідки на розвиток нервової системи
- 4.2. Розвиток зобу при тиреоїдному дисгормоногенезі
- 4.3. Зростання, статеве дозрівання та фертильність
- 4.4. Здоров'я кісток, обмін речовин і серцево-судинної системи
- 4.5. Пацієнт і професійна освіта, якість життя, пов'язана зі здоров'ям
- 4.6. Перехід до медичного супроводу дорослих

##### ***4.1. Наслідки на розвиток нервової системи***

###### *Резюме*

- В усіх дітей із ВГ слід періодично оцінювати розвиток і успішність у навчанні. Причиною додаткової оцінки є затримка мовлення, проблеми з увагою та пам'яттю, проблеми з поведінкою (1/++0).
- У дітей із ВГ, які дійсно демонструють значну затримку психомоторного розвитку та синдромний ВГ з аномаліями головного мозку, вкрай важливо виключити інші причини інтелектуальних порушень крім ВГ(1/+00).
- Повторні перевірки слуху (не лише в неонатальному періоді) слід проводити до шкільного віку та, якщо необхідно, під час подальшого спостереження (2/++0).

###### *Докази*

У переважної більшості дітей з ВГ, які пройшли адекватне лікування в ранньому віці, рівень розвитку нервової системи та результати у школі відповідають нормі (90, 91, 159–161), а розумова відсталість, яка визначається при IQ  $<70$ , практично не діагностується (162). У минулому пацієнти з тяжким ВГ, які отримували низьку початкову дозу LT4, мали нижчі показники IQ (хоча в межах норми) і незначні неврологічні порушення когнітивного та моторного розвитку (163 164) порівняно з контрольною популяцією, включаючи здорових братів і сестер (164 165). За останні два десятиліття раннє лікування з високою початковою дозою LT4 ( $\geq 10$  мкг/кг на добу) та покращення лікування пацієнтів із ВГ призвело до кращих результатів когнітивного та моторного розвитку хворих, порівнянних з результатами контрольної групи братів і сестер (90,91). ). Однак, незважаючи на раннє та адекватне лікування, пацієнти з тяжким ВГ все ще можуть мати незначні когнітивні та моторні порушення та нижчу успішність у школі (161, 166–168). Ці дефіцити можуть відображати пренатальне пошкодження мозку внаслідок внутрішньоутробної недостатності ТГ, яке не повністю відновлюється післяпологовим лікуванням. Незважаючи на те, що трансплацентарне надходження материнського Т4 може захистити мозок плода від серйозних неврологічних порушень, його може бути недостатньо для захисту

від важкого гіпотиреозу плода (168). Діти з ВГ також можуть мати зменшений об'єм гіпокампу (169) і аномальну морфологію кори різних відділів головного мозку (потоншення або потовщення) (170), пояснюючи легкі та специфічні дефіцити пам'яті, мови, сенсомоторних та зорово-просторових функцій (169,170). Крім того, ранні епізоди як недостатнього, так і надмірного лікування можуть бути пов'язані з постійними проблемами поведінки в обмеженій кількості дітей допідліткового віку з ВГ (109).

Надмірне лікування протягом перших місяців життя (за винятком вТ4 вище норми з непригніченим ТТГ та/або без ознак або симптомів гіпертиреозу), критичного періоду для розвитку мозку, може бути пов'язане з дефіцитом уваги в шкільному віці (109,171,172) і нижчими показниками IQ (108,173,174). До того ж негативно вплинути на когнітивні результати та освітні досягнення можуть інші фактори, зокрема соціально-освітній статус (71) і низька прихильність до лікування (71,167,174). Тому в усіх дітей із ВГ слід періодично оцінювати психомоторний розвиток і успішність у школі. У разі сумнівів рекомендовано оцінювання спеціалізованою командою в певному віці (12, 18, 24 і 36 місяців, 5, 8 і 14 років) для моніторингу розвитку конкретних навичок розвитку (58). Причиною додаткової оцінки є затримка мовлення, проблеми з увагою та пам'яттю, проблеми з поведінкою. У деяких дітей із ВГ із значною затримкою психомоторного розвитку, необхідно виключити інші причини інтелектуальних порушень, окрім ВГ. Недіагностоване порушення слуху може погіршити розвиток мовлення, успішність у школі та якість життя (71,72,175). ТГ відіграють певну роль у розвитку кохлеарних і слухових функцій (71,176,177). Незважаючи на раннє та адекватне лікування LT4, легке та субклінічне порушення слуху було зареєстровано у ~20% до 25% підлітків із ВГ. Ризик втрати слуху був вищим, ніж у здорових осіб з контрольної групи (3%), і тісно пов'язаний із тяжкістю ВГ (72,178). Молоді люди з ВГ повідомляли про порушення слуху частіше (9,5%), ніж загальна популяція (2,5%) (71). Втрата слуху переважно була двосторонньою, від легкого до помірного, сенсоневрального типу, стосувалася високих або дуже високих частот і в деяких випадках потребувала слухових апаратів. Навіть після виключення пацієнтів із синдромом Пендредра ризик розвитку порушення слуху більш ніж у три рази вищий у хворих з ВГ, ніж у загальній популяції (72). Не тільки неонатальні, але й повторні перевірки слуху слід проводити до шкільного віку та, якщо необхідно, під час подальшого спостереження.

#### ***4.2. Розвиток зобу при тиреоїдному дисгормоногенезі***

##### *Резюме*

- У дітей та підлітків з первинним ВГ внаслідок дисгормоногенезу може розвинути зоб і вузли; у цих випадках дозу LT4 слід спрямувати на досягнення показників ТТГ на нижньому діапазоні норми, також рекомендовано періодичне ультразвукове дослідження для моніторингу об'єму ЩЗ (2/++0).
- Оскільки було зареєстровано кілька випадків раку ЩЗ, у разі виявлення підозрілих вузлів при ультразвуковому дослідженні (1/+00) слід проводити тонкоігольову аспіраційну біопсію для цитологічного дослідження.

*Докази*

Діти та підлітки з первинним ВГ через дисгормоногенез (переважно ген ТРО, а також мутації генів SLC5A5/NIS, SLC26A4/PDS, DUOX і TG) можуть мати підвищений ризик розвитку зобу та вузлів ЩЗ, як і підвищений ризик їх злоякісності. Однак нині зареєстровано лише кілька випадків раку ЩЗ (папілярного або фолікулярного) у пацієнтів із довготривалим ВГ. У деяких випадках зоб уже був і вузли ЩЗ (ізолювані або множинні) сформувалися, незважаючи на очевидно адекватне лікування LT4. В інших випадках ймовірною причиною було погане дотримання режиму лікування зі стійким високим рівнем ТТГ у підлітковому віці (179–182). Таким чином, під час лікування дисгормоногенного ВГ рівень ТТГ повинен бути спрямований на нижню частину нормального діапазону. Незважаючи на рідкісні випадки розвитку раку ЩЗ у пацієнтів з ВГ, ми рекомендуємо проводити періодичне УЗД ЩЗ, наприклад, кожні 2-3 роки, дітям і підліткам із дисгормоногенним ВГ і зобом (включаючи мутації гена NIS), щоб виявити вузлики, які можуть вимагати тонкогілкової пункційна біопсія для виключення раку ЩЗ.

**4.3. Зростання, статеве дозрівання та фертильність***Резюме*

- Адекватно проліковані діти з несиндромним ВГ мають нормальний зріст і статеве дозрівання, а їх фертильність не відрізняється від осіб, які не мають ВГ (1/+++).

*Докази*

Діти з несиндромним ВГ, які пройшли адекватне лікування в ранньому віці, мають нормальний ріст і статевий розвиток (183–187). Зріст у дорослому віці нормальний і такий же, як у здорових братів і сестер незалежно від тяжкості ВГ на момент встановлення діагнозу, етіології ВГ або початкової дози LT4 (47,183–185); більш того, у більшості дітей дорослий зріст перевищує цільовий зріст у обох статей (47,183,184). Початок статевого дозрівання відбувається в нормальному віці і задовільними темпами у переважній більшості хворих на ВГ обох статей (47,183,114). Те саме стосується віку менархе та менструального циклу (114,183). У дорослих фертильність зазвичай нормальна (188). Проте жінки з ВГ можуть мати підвищений ризик розвитку патологій вагітності. Крім того, їхні діти матимуть ризик порушень моторної координації (див. також Розділ 3.5) (154, 156).

**4.4. Здоров'я опорно-рухового апарату, серцево-судинної системи та обмін речовин***Резюме*

- Адекватно проліковані діти з несиндромним ВГ також мають нормальне здоров'я кісток, обміну речовин і серцево-судинної системи (1/++0).



### *Докази*

Гормони ЩЗ відіграють важливу роль у рості скелета та мінеральному гомеостазі кісток. При народженні дозрівання скелета затримується у більшості пацієнтів із ВГ із тяжким гіпотиреозом (70); проте протягом перших місяців життя лікування LT4 швидко нормалізує дозрівання кісток (71). Оскільки гормони ЩЗ мають значний вплив на ремоделювання кісток, надмірне лікування LT4 може збільшити обмін кісткової тканини з вищою її резорбцією, ніж формуванням, і призвести до прогресуючої втрати кісткової тканини (189). Тим не менш, довгострокові дослідження у дітей та молодих людей із ВГ показали нормальну мінеральну щільність кісток (190–193), що свідчить про те, що раннє та адекватне лікування LT4 не шкодить здоров'ю кісток. Враховуючи важливість достатнього споживання кальцію, пацієнти з ВГ, крім адекватного лікування LT4, повинні споживати від 800 до 1200 мг кальцію щодня; якщо споживання кальцію з їжею низьке, слід призначити біодобавки (1, 190).

У дітей і дорослих із ВГ індекс маси тіла та будова тіла загалом нормальні (90,91,187) і аналогічні загальній популяції. Проте більш раннє відновлення ожиріння («відскок ожиріння») <sup>1</sup>(194–196) і підвищений ризик надлишкової маси тіла або ожиріння були зареєстровані у 37% молодих людей із ВГ (47,71,114). Тому слід заохочувати зміну способу життя, включаючи дієту та фізичні вправи, щоб уникнути метаболічних аномалій (1).

***Коментар робочої групи:*** в Україні медична допомога дітям з ожирінням надається відповідно до чинних галузевих стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дітей».

На додаток до підвищеного ризику вроджених вад серця (86–88), у новонароджених із нелікованим ВГ може спостерігатися збільшення товщини інтима-медіа (ТІМ), рівня холестерину в сироватці крові (197) та порушення серцевої функції (198,199), що скасовується раннім початком лікування LT4 (200).

Молоді люди з ВГ мають нормальний артеріальний тиск, метаболізм глюкози та ліпідів, а також каротидну ТІМ (90 200). Проте повторні епізоди неадекватного лікування можуть загрожувати розвитком легких серцево-судинних розладів, зокрема низька переносимість фізичних навантажень, порушення діастолічної функції, підвищення ТІМ і легка ендотеліальна дисфункція (201). Чи призводять ці легкі аномалії до погіршення якості життя або підвищеного ризику серцево-судинних захворювань, необхідно надалі з'ясувати. У будь-якому випадку, дотримання режиму лікування у підлітків і молодих людей із ВГ є обов'язковим для оптимального стану обміну речовин та серцево-судинної системи.

<sup>1</sup> Загалом ІМТ швидко зростає протягом першого року життя, потім зменшується і досягає найнижчої позначки приблизно у 6 років. Після цього ІМТ знову зростає протягом усього дитинства, і це друге підвищення називається відскоком ожиріння (примітка робочої групи).

#### **4.5. Навчання пацієнтів і професійна освіта, прихильність до лікування і якість життя, пов'язана зі здоров'ям**

##### *Резюме*

- Медична освіта щодо ВГ повинна бути покращена на всіх рівнях, регулярно оновлюючись (1/+++).
- Необхідне навчання батьків, згодом і пацієнта, починаючи з моменту встановлення діагнозу, надалі не лише протягом дитинства, але також під час переходу з педіатричної до медичної допомоги дорослим та у жінок під час вагітності (1/+++).
- прихильність до лікування слід підтримувати протягом усього життя, оскільки вона може вплинути на результати терапії (1/++0).

##### *Докази*

Цілком зрозуміло, що медичні працівники повинні мати базові знання про ВГ. Постійне навчання батьків, починаючи з моменту діагностики і надалі, а також пацієнтів з ВГ протягом дитинства є обов'язковим. Добре розуміння ВГ має важливе значення для контролю батьківської тривожності та сприяння дотриманню лікування протягом усього життя. Наведені приклади є важливими умовами для забезпечення оптимальних результатів при ВГ у дитини. Адекватна освіта пацієнтів також важлива для покращення самооцінки та пов'язаної зі здоров'ям якості життя (QoL), а також для забезпечення прихильності до лікування, особливо під час підліткового віку та вагітності. Сприйняття впливу ВГ на поведінку змінюється залежно від віку та відрізняється між дітьми та їхніми батьками (202). Більшість (71, 203, 204), але не всі (202, 205) досліджень показують, що діти та молоді люди з ВГ мають підвищений ризик зниження якості життя людини. Молоді дорослі з ВГ не зазначають проблеми із самостійністю та сексуальним життям. Проте, порівняно із загальною популяцією, вони мають нижчий рівень якості життя людини у когнітивній та соціальній сферах функціонування, повсякденній діяльності, агресивності та самооцінці (204), вже присутніх в дитинстві (203). Крім того, молоді люди з ВГ повідомляють про супутні хронічні захворювання, порушення слуху, проблеми із зором і надлишкову вагу частіше, ніж їхні однолітки. Меншість з них досягає найвищої соціально-економічної категорії та працює повний робочий день, а більшість продовжує жити з батьками. Ступінь тяжкості ВГ на момент встановлення діагнозу, адекватність тривалого лікування та наявність інших хронічних патологій, здається, є основними визначальними факторами освітніх досягнень і балів пов'язаної зі здоров'ям QoL. Проте, незважаючи на ці незначні недоліки, більшість пацієнтів добре інтегровані в суспільство (71).

#### **4.6. Перехід до медичного супроводу дорослих**

##### *Резюме*

- Коли пацієнтів переводять з педіатричного до медичного супроводу дорослих, основними цілями є безперервність медичної допомоги та, відповідно, оптимальні клінічні результати та якість життя, а також покращення розуміння ВГ та сприяння самоконтролю (1/+++).

*Докази*

Період переходу від педіатричної до медичної допомоги дорослим може бути складним, оскільки він пов'язаний із підвищеним ризиком поганого дотримання режиму лікування та неадекватного спостереження, що може мати наслідки у вигляді збільшення захворюваності та поганих освітніх і соціальних результатів (206,207). Склад сім'ї та участь батьків - важливі для запобігання та вирішення цієї проблеми. До того ж, враховуючи перевагу жінок у всіх захворюваннях ЩЗ та висновок про те, що (субклінічний) гіпотиреоз може бути пов'язаний із зниженням фертильності та патологіями вагітності та хвороб нащадків, покращення та підтримка контролю захворювання у молодих жінок є вирішальними (154,156).

## **5. ГЕНЕТИКА ВГ, ГЕНЕТИЧНЕ КОНСУЛЬТУВАННЯ ТА АНТЕНАТАЛЬНЕ ВЕДЕННЯ**

5.1. Критерії генетичного консультування

5.2. Генетика ВГ

5.3. Антенатальна діагностика, оцінка функції ЩЗ плоду та лікування фетального гіпотиреозу

### **5.1. Критерії генетичного консультування**

#### *Резюме*

- Генетичне консультування має бути цілеспрямованим, а не загальним (для всіх пацієнтів з ВГ) і повинне проводитися досвідченим фахівцем (2/++0).
- Консультування має включати пояснення спадковості та ризику рецидиву первинної або центральної форми ВГ у пацієнта на основі підтипу ВГ, сімейного анамнезу та, якщо відомо, (генетичної) причини (1/++0).
- Батьки з дитиною або сім'ї, в яких є члени з ВГ, повинні мати доступ до інформації про дві основні форми первинного ВГ — дизгенезію щитоподібної залози і дисгормоногенез — і, якщо вони включені в НС, про центральний ВГ(1/+++).

*Докази*

Генетичне консультування наполегливо рекомендується пацієнтам і сім'ям з одним або кількома хворими на ВГ. Точні критерії вже були встановлені для консенсусної настанови ВГ, опублікованої в 2014 році (1). Таблиця 1 описує запропоновані критерії для генетичного консультування.

**Таблиця 1. Показання для проведення генетичного консультування**

I. Вагітні жінки
Сімейний анамнез щодо несиндромного ВГ:
- Дисгормоногенез (раніше хвора дитина) (1/+++)
- Дизгенезія (принаймні один член сім'ї) (2/++0)

Сімейний анамнез синдромного ВГ з: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Неврологічними розладами, включаючи розумову відсталість невизначеної етіології</li> <li>- Глухотою</li> <li>- Вродженими вадами серця, синдромом дефіциту сурфактанту</li> <li>- Вовчою пащею</li> <li>- Вадами розвитку нирок</li> <li>- Будь-якими ознаками спадкової остеодистрофії Олбрайта (мутація <i>GNAS</i>) (1/++0)</li> <li>- Невстановленими аномаліями рівнів Т4, Т3 або ТТГ у членів сім'ї (легкі форми ВГ) (2/++0)</li> </ul>
II. Немовля або дитина з ВГ (2/++0)
Дитина з <ul style="list-style-type: none"> <li>- Глухотою</li> <li>- Неврологічними розладами (гіпотонія, хореоатетоз, розумова відсталість)</li> <li>- Захворювання легень (синдром дефіциту сурфактанту, інтерстиціальна хвороба легень)</li> <li>- Вродженою вадою серця</li> <li>- Вовчою пащею</li> <li>- Вадами розвитку нирок</li> <li>- Будь-якими ознаками спадкової остеодистрофії олбрайта (мутація <i>gnas</i>)</li> </ul>
Сімейний анамнез <ul style="list-style-type: none"> <li>- Крової спорідненості</li> <li>- Вади розвитку нирок</li> <li>- Глухоти</li> <li>- Специфічних вад розвитку (перераховані вище)</li> <li>- Розумової відсталості невизначеної етіології, незважаючи на адекватне лікування ВГ у членів сім'ї</li> <li>- Будь-яких ознак спадкової остеодистрофії Олбрайта (мутація <i>GNAS</i>)</li> </ul>

Детальний фенотиповий опис форми ВГ досліджуваного пацієнта є важливим і повинен включати наявність або відсутність асоційованих вад розвитку (синдромний ВГ на відміну від ізольованого ВГ), проведення генетичного консультування та, якщо це можливо та необхідно, генетичне тестування. Пацієнти та члени родини повинні бути проінформовані про спадковість та ризик рецидиву, а також наявність супутніх розладів при синдромному ВГ.

Точне генотипування/генетичне тестування пацієнтів із ВГ шляхом аналізу мутацій генів-кандидатів може (i) пояснити етіологію захворювання; (ii) прогнозувати ризик ВГ та екстратиреоїдних дефектів у членів сім'ї (виконується у всіх випадках синдромного первинного ВГ та центрального ВГ); (iii) ідентифікувати носіїв мутацій гена *NKX2-1*, які мають ризик розвитку небезпечних для життя респіраторних захворювань (208); (iv) уможливити «персоніфіковане» лікування LT4 для запобігання розвитку зобу, який може

виникнути при ВГ через мутації генів ТРО або ТG, якщо концентрація ТТГ не підтримується в нижній частині референтного інтервалу; та (v) ідентифікувати пацієнтів із помірною резистентністю до ТТГ, у яких тривале лікування ЛТ4 може бути неефективним (50).

## 5.2. Генетика ВГ

### Резюме

- Метою генетичного тестування має бути покращення діагностики, лікування або прогнозу (1/++0).
- Перед проведенням генетичного дослідження слід обговорити з батьками або родинами можливості та обмеження даного діагностичного методу (1/++0).
- Генетичне тестування слід проводити за допомогою нових методів, таких як порівняльна геномна гібридизація (CGH), секвенування наступного покоління (NGS) панелей генів (цільове NGS) або секвенування цілого екзома (WES) (1/++0).
- Бажано, щоб генетичне тестування або дослідження передували ретельному фенотиповому опису ВГ пацієнта, включно з морфологією ЩЗ (2/++0).
- Не тільки дисгормоногенез ЩЗ, але й сімейна поява дизгенезії та центрального гіпотиреозу повинні бути підставою для проведення подальшого генетичного тестування (1/++0).
- Будь-яку синдромну асоціацію слід вивчати генетично не лише для покращення генетичного консультування, але й для виявлення нових генів-кандидатів, що пояснюють цю асоціацію (1/++0).
- Необхідні подальші дослідження для кращого визначення пацієнтів або груп пацієнтів, які отримають найбільшу користь від цих нових діагностичних можливостей (2/++0).

### Докази

#### Первинний ВГ.

ТД внаслідок неправильного розвитку ЩЗ - найчастіша причиною постійного первинного ВГ, що пояснює ~65% випадків (12 209). На відміну від ТД із такими станами, як атиреоз або ектопія ЩЗ, інші 35% найкраще описуються як ЩЗ *in situ*, з яких <50% пов'язано зі спадковими дефектами синтезу ТГ (дисгормоногенез). ТД вважається спорадичним захворюванням. Однак не можна ігнорувати сімейний компонент, який свідчить про генетичну схильність і ймовірний складний тип успадкування (210, 211). Лише в 5% випадків ТД генетична причина ідентифікується з мутаціями в TSHR (212) або в генах, що кодують транскрипційні фактори, залучені до розвитку ЩЗ (*TTF1/NKX2.1, PAX8, FOXE1, NKX2-5 i GLIS3*) (213,214). Протягом останніх років нові та швидші генетичні та молекулярні тести, а також наявність великих фенотипованих когорт пацієнтів призвели до відкриття нових генетичних причин ВГ. Гетерозиготні мутації в гені *JAG1*, відповідальному за синдром Алажиля та кодуючому білок Jagged у сигнальному шляху Notch, були виявлені у пацієнтів

із ТД (переважно з ортотопічною гіпоплазією ЩЗ) (77,215). За WES у сімейних випадках ТД, Carré et al. виявили, що бореалін (кодується *BOREALIN*), основний компонент CPC (Chromosomal Passenger Complex), також бере участь у міграції та адгезії тироцитів, що пояснює випадки ектопії ЩЗ (216). Мутації або делеції в гені *NTN1* були виявлені у пацієнтів із ТД. Нетрин є частиною сімейства споріднених ламініну білків, які беруть участь у міграції клітин і, можливо, у розвитку фарингеальних судин (217). Нарешті, мутації в гені *TUBB1* (тубулін, бета-1 клас VI) нещодавно були виявлені у пацієнтів із трьох сімей із ТД (переважно ектопія) та аномальною фізіологією тромбоцитів (базальна активація та підвищена агрегація тромбоцитів) (218). Функціональні дослідження на нокаутних мишах підтвердили роль *TUBB1* у розвитку, функції та захворюваннях ЩЗ.

Що стосується причини легкого неаутоімунного субклінічного гіпотиреозу у новонароджених і немовлят із синдромом Дауна, дослідження на мишах *Dyrk1A* (+/++) показало аномальний розвиток і функцію ЩЗ (42). Яким чином надмірна експресія цього гена викликає аномалії ЩЗ ще належить з'ясувати. Іншою більш частою формою синдромного ВГ є синдром BLT внаслідок гаплонедостатності *NKX2-1*. Широкий генетичний аналіз великої групи уражених пацієнтів виявив нові варіанти, що розширюють фенотип синдрому BLT (219). Таблиця 2 підсумовує гени, пов'язані з ТД.

**Таблиця 2. Гени, пов'язані з дизгенезією ЩЗ або синдромним первинним вродженим гіпотиреозом**

Ген (OMIM)	Роль білка	Типовий тиреоїдний фенотип	Тип успадкування	Асоційовані аномалії
<i>NKX2-1</i> (600635)		Варіативний	АД	Респіраторний дистрес, хореоатетоз, мінлива експресивність
<i>FOXE1</i> (602617)	ЯФ	Атиреоз, виражена гіпоплазія	АР	Розщеплення піднебіння, атрезія хоан і колюче волосся
<i>PAX8</i> (167415)	ЯФ	Варіативний	АД	Дефекти сечовидільної системи (підковоподібна нирка, агенезія нирок, аномалії сечоводів і яєчок), змінна експресія
<i>NKX2-5</i> (600584)	ЯФ	ЩЗ <i>in situ</i> , варіативний гіпотиреоз	незрозуміло	Вроджені вади розвитку серця
<i>GLIS3</i> (610192)	ЯФ	Варіативний	АР	Неонатальний діабет, полікістоз нирок і холестаза

<i>JAG1</i> (601920)	зубчастий білок 1: ліганд рецептора Notch	Варіативна ортотопічна гіпоплазія	АД	Вроджені вади розвитку серця, змінна експресія
<i>TBX1</i> (602054)	ЯФ	ЩЗ in situ	АД	Синдром Ді Джорджі з вродженими вадами серця, змінна експресія
<i>NTN1</i> (601614)	Секретований білок, пов'язаний з ламініном	Ектопія ЩЗ	невідомо	Артрогрипоз
<i>CDC42</i> (609977)	Білок 8, пов'язаний із циклом поділу клітини, або Бореалін: компонент CPC	Ектопія та асиметрія ЩЗ, геміагенез	Варіативни й (АД, АР)	Спорадичні випадки не описані
<i>TUBB1</i> (612901)	Член сімейства білків $\beta$ - тубуліну	Дизгенез ЩЗ	АД	Утворення макротромбоцитів і гіперагрегація тромбоцитів

АД -аутосомно-домінантний; АР - аутосомно-рецесивний; ЯФ - ядерний фактор; CPC - Chromosomal Passenger Complex; OMIM - Online Mendelian Inheritance in Men (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>).

На відміну від ТД тиреоїдний дисгормоногенез успадковується за аутосомно-рецесивним типом і, за винятком синдрому Пендред, у більшості випадків викликає ізольований ВГ. У синтезі ТГ беруть участь гени *SLC5A5* (*NIS*), *SLC26A4* (*PDS*), *TPO*, *TG*, *DUOX2*, *DUOXA2* і *IYD* (*DEHAL1*). Ці сім генів кодують білки для різних етапів цього процесу. Використання сучасних генетичних методів, таких як масиви однонуклеотидних поліморфізмів і NGS (WES/повне геномне секверування), дозволило нове уявлення про генетику ВГ. По-перше, NGS ідентифікувала нові гени та/або розширила передбачуваний фенотип ЩЗ, що є результатом мутацій у генах, відповідальних за синтез ТГ, що призводять дисгормоногенезу. Наприклад, двоалельні мутації в *SLC26A7* викликають ВГ із зобом (220,221). *SLC26A7* є членом тієї ж сімейства переносників, що й *SLC26A4* (пендрин), аніонообмінник зі спорідненістю до йодиду та хлориду (серед іншого). Однак, на відміну від пендрину, *SLC26A7* не опосередковує клітинний відтік йодиду, і пацієнти мають нормальний слух (220,221). Мутації в *SLC26A4/PDS* (222), *TPO* (222a) і *DUOX2* (223) були несподівано виявлені у пацієнтів із ВГ без зобу і гіпоплазією ЩЗ, що зменшило розрив між ТД і дисгормоногенезом. Нещодавно також повідомлялося про мутації *DUOX2* у пацієнтів з ектопією ЩЗ; однак необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити та пояснити це важливе відкриття (224). Крім того, було зареєстровано перших пацієнтів з ВГ з мутаціями *DUOX1* і *DUOX2*,

що свідчить про те, що ВГ може мати дигенну етіологію (225). Мутації *DUOX2* також були виявлені у пацієнтів з раннім початком запального захворювання кишечника, що свідчить про екстратиреоїдну роль *DUOX2* (226,227). У таблиці 3 наведено гени, залучені до тиреоїдного дисгормоногенезу. Крім того, нещодавні дослідження NGS у когортах пацієнтів із ВГ, обстежених на мутації в наборах генів ВГ, показали, що значна частка цих пацієнтів має численні варіації більш ніж одного тиреоїд-специфічного гена (89,228,229). Вражає те, що ці варіації були виявлені в генах, що кодують як фактори транскрипції ЩЗ, так і білки, що беруть участь у синтезі ТГ, незалежно від фенотипу ЩЗ. Таким чином, ці варіації в більш ніж одному гені (олігогенність) слід розглядати як вірогідну гіпотезу генетичної етіології ВГ (89). Ці нові дані також можуть надати пояснення спорадичному виявленню ВГ і спостережуваним складним моделям успадкування. У такому контексті *JAG1* може діяти як модифікатор гена в багатофакторній архітектурі ВГ (215).

**Таблиця 3. Гени, асоційовані з тиреоїдним дисгормоногенезом**

Ген (OMIM)	Роль білка	Типовий тиреоїдний фенотип	Тип успадкування	Асоційовані аномалії
<i>TSHR</i> (603372)	G-білковий рецептор	Повна або часткова резистентність до ТТГ: а) явний атиреоз б) ЩЗ <i>in situ</i> в) тяжкий або легкий гіпотиреоз	АД, АР	
<i>GNAS</i> (139320)	Альфа-субодиниця стимулювального гуанін-нуклеотидзв'язувального білка (G білка)	Часткова резистентність до ТТГ, легкий гіпотиреоз	Материнське успадкування, батьківський імпринтинг генного локусу	Псевдогіпопаратиреоз (резистентність до кількох гормонів)
<i>SLC5A5</i> (601843)	Симпортер йодиду натрію	Відсутнє або низьке поглинання йоду при сцинтиграфії, мінливий гіпотиреоз і зоб	АР	
<i>SLC26A4/PDS</i> (605646)	Пендрин: аніонний транспортер	Дефект часткової організації йоду, гіпотиреоз від легкого до помірного, зоб, високий Тg у сироватці крові	АР	Синдром Пендреда: сенсоневральна приглухуватість з розширенням водопроводу присінку, схильність до алкалозу



<i>DUOX1/DUOX2</i> (606758/606759)	Подвійні оксидази: система утворення пероксиду	Частковий або повний дефект органіфікації йоду, зоб, транзиторний або постійний гіпотиреоз різного ступеня тяжкості, високий Tg у сироватці крові	АД, АР	
<i>DUOXA2</i> (612772)	Подвійний білок, асоційований з оксидазою: шаперон ендоплазматичного ретикулуму	Частковий або повний дефект органіфікації йоду, зоб, транзиторний або постійний гіпотиреоз різного ступеня тяжкості, високий Tg у сироватці крові	АР	
<i>TPO</i> (606765)	Тиреоїдна пероксидаза: йодидна органіфікація та тиронінове сполучення	Повний дефект органіфікації йоду, тяжкий гіпотиреоз, зоб, високий Tg у сироватці крові	АР	
<i>TG</i> (188450)	Tg: глікопротеїн-попередник тиреоїдних гормонів	Високе поглинання йоду, змінний гіпотиреоз, вроджений або швидко зростаючий зоб, низький Tg у сироватці крові	АР	
<i>IYD/DEHAL</i> (612025)	Дегалогеназа забезпечує накопичення йодиду в щитоподібній залозі	Збережене поглинання йодиду, негативний тест на виділення перхлорату, зоб, мінливий гіпотиреоз, високі сироваткові Tg і концентрації MIT/DIT у сироватці та сечі	АР або АД з неповною пенетрантністю	
<i>SLC26A7</i> (608479)	Аніонний транспортер	Зоб, мінливий гіпотиреоз, збережене захоплення йодиду, частковий дефект виділення	АР	

		перхлорату, високий сироватковий Tg		
--	--	-------------------------------------	--	--

АД - аутосомно-домінантний; АР - аутосомно-рецесивний; МІТ/ДІТ - моноіодтирозин/дйодтирозин; Tg - тиреоглобулін.

### Центральний ВГ.

Завдяки NGS зросла кількість ймовірних генетичних причин ізольованого центрального ВГ та центрального ВГ при МРНД (табл. 4). Ізольований центральний ВГ внаслідок двоалельних мутацій гена *TSH $\beta$*  асоціюється з тяжким гіпотиреозом і характеризується типовими проявами ВГ (гіпотонія, жовтяниця, пупкова грижа, макроглюсія тощо). При відсутності лікування у цих пацієнтів розвивається кретинізм, який можна порівняти з пацієнтами з тяжким первинним ВГ (230–232). Тому центральний ВГ слід виключити у всіх немовлят з ознаками або симптомами ВГ і низькою, нормальною або лише незначно підвищеною концентрацією ТТГ.

**Таблиця 4. Гени, асоційовані з центральним вродженим гіпотиреозом і пов'язаними фенотипами**

Ген (ОМІМ)	Функція білка	Типовий тиреоїдний фенотип	Тип успадкування	Асоційовані аномалії
Ізольований центральний ВГ				
<i>TSH<math>\beta</math></i> (188540)	Субодиниця гормону	Неонатальний початок з низьким ТТГ	АР	Високий $\alpha$ GSU і нормальний рівень ПРЛ у сироватці крові, гіперплазія гіпофіза оборотна при прийомі LT4
<i>TRHR</i> (188545)	GPCR	Нормальний рівень ТТГ і низький рівень ПРЛ у сироватці крові, притуплені реакції ТТГ/ПРЛ на ТРГ	АР	Чоловічі нульові пацієнти із затримкою росту та надлишковою масою тіла в дитинстві; одна жінка пробанд із тривалою неонатальною жовтяницею
<i>TBLIX</i> (300196)	ЯФ	Легкий ізольований центральний ВГ у чоловіків з нормальним рівнем ТТГ у сироватці крові та нормальною відповіддю на тест стимуляції ТРГ	Х-зчеплений	Розлади слуху
<i>IRS4</i> (300904)	ЯФ	Легкий ізольований центральний ВГ у чоловіків з нормальним рівнем ТТГ у сироватці крові,	Х-зчеплений	

		притуплена відповідь ТТГ на ТРГ		
<i>IGSF1</i> (300137)	Білок плазматичної мембрани з невідомою функцією	Нормальний рівень ТТГ у сироватці крові та знижена відповідь на тест ТРГ; хворіють переважно чоловіки	X-зчеплений	Низькі рівні ПРЛ, варіативний дефіцит ГР, можливий транзиторний легкий гіпокортицизм і метаболічний синдром; пізні адренархе та уповільнене підвищення тестостерону у чоловіків, відокремлене від росту яєчок, що закінчується постпубертатним макрорхізмом
<i>PROPI</i> (601538)	ЯФ	Різний вік початку	АР	Дефіцит ГР, ПРЛ, ЛГ/ФСГ і відстрочені дефекти АКТГ, малий або великий об'єм гіпофіза
<i>POUIF1</i> (173110)	ЯФ	Різний вік початку	АР, АД	Дефіцит ГР і ПРЛ, високий лоб, гіпоплазія середньої частини обличчя, вдавнений ніс
<i>HESX1</i> (601802)	ЯФ	центральний ВГ	АР, АД	Гіпопітуїтаризм, пов'язаний із септооптичною дисплазією
<i>SOX3</i> (313430)	ЯФ	центральний ВГ	X-зчеплений	Гіпоплазія передньої долі гіпофіза з ектопією задньої частки гіпофіза, персистуючим краніофарингеальним каналом і труднощами з навчанням
<i>OTX2</i> (600037)	ЯФ	центральний ВГ	АД	Гіпоплазія передньої долі гіпофіза з ектопічними дефектами задньої долі гіпофіза та ока (ано-/мікроофтальмія/дистрофія сітківки)
<i>LHX3</i> (600577)	ЯФ	центральний ВГ	АР	Гіпопітуїтаризм із варіативним дефектом АКТГ, гіпофізом від малого до великого розміру, коротким і ригідним шийним відділом хребта та різними дефектами слуху
<i>LHX4</i> (602146)	ЯФ	центральний ВГ	АР, АД	Варіативний гіпопітуїтаризм, гіпоплазія передньої долі гіпофіза з ектопією задньої долі гіпофіза, синдром

				Арнольда-Кіарі, гіпоплазія мозолистого тіла
<i>LEPR</i> (601007)	цитокіновий рецептор	центральный ВГ	АР	Гіперфагія, ожиріння в поєднанні з центральним гіпогонадизмом
<i>SOX2</i> (184429)	ЯФ	центральный ВГ	АД	Варіативний гіпопітуїтаризм, гіпоплазія гіпофіза, мікрофтальмія, різноманітні труднощі з навчанням
Генетичні дефекти, різним чином пов'язані з центральним ВГ				
<i>PROKR2</i> (607123)	GPCR	Різноманітні дефекти ТТГ	АР, АД	Варіативний гіпопітуїтаризм, пов'язаний із септооптичною дисплазією або синдромом переривання ніжки гіпофіза
<i>NFKB2</i> (164012)	ЯФ	Різноманітні дефекти ТТГ	АД	Дефіцит передньої долі гіпофіза з різною вираженістю імунodefіциту, пов'язаним з дефіцитом АКТГ і змінними дефектами ГР
<i>CHD7</i> (608892)	АТФ-залежна геліказа	Різноманітні дефекти ТТГ	АД	Синдром CHARGE з ектопією задньої долі гіпофіза та варіативними дефектами ЛГ/ФСГ і ГР
<i>FGFR1</i> (136350)	Рецептор тирозинкінази	Різноманітні дефекти ТТГ	АД	СК і нВГГ, варіативний зв'язок з дефектами інших гормонів гіпофіза, включаючи ТТГ, септооптичну дисплазію та ектопію задньої частки гіпофіза
<i>FGF8</i> (600483)	ФР	Різноманітні дефекти ТТГ	АР	СК і нВГГ, варіативний зв'язок з дефектами інших гормонів гіпофіза, включаючи ТТГ, голопрозенцефалія та агенезія мозолистого тіла
<i>FOXA2</i> (600288)	ЯФ	дефекти ТТГ	АД	Гіпопітуїтаризм з аномаліями черепно-лицевих органів і органів, що походять з ендодерми, і гіперінсулінізм

$\alpha$ GSU - альфа-глікопротеїнова субодиниця; АД - аутосомно-домінантний; АКТГ - адренотропний гормон; АР - аутосомно-рецесивний; АТФ - аденозинтрифосфат; CHARGE - колобома, аномалія серця, атрезія хоан, затримка розвитку, аномалії статевих органів і вуха; ГР - гормон росту; GPCR - G-білковий рецептор; ЛГ - лютеїнізувальний гормон;

LT4, левотироксин; нВГГ - нормосмотичний вроджений гіпогонадотропний гіпогонадизм; ПРЛ - пролактин; СК - синдром Калмана; ТРГ - тиреотропін-релізинг-гормон, *TRHR* – рецептор тиреотропін-релізинг-гормону (Р-ТРГ); ФР - фактор росту; ФСГ - фолікулостимулювальний гормон; ЯФ - ядерний фактор.

Наразі порушення дії тиреотропін-релізинг-гормону (ТРГ) через двоалельні мутації в гені *TRHR* описано лише в кількох родинах (45). Хоча про тривалу неонатальну жовтяницю повідомлялося лише в однієї жінки, однак навіть повна резистентність до ТРГ не викликає важкого неонатального гіпотиреозу. Діагноз у трьох із чотирьох пробандів із двоалельними мутаціями *TRHR* був поставлений у дитинстві через затримку росту, що супроводжувалася млявістю та втомою або надлишковою вагою. Проте повна резистентність до ТРГ, встановлена за допомогою генетичного тестування, була діагностована у вагітної жінки (233). Мутації гена 1 суперродини імуноглобулінів (*IGSF1*) є молекулярною причиною нещодавно описаного синдрому, зчепленого з Х-хромосомою, включаючи центральний ВГ від легкого до помірного. При цьому синдромі центральний ВГ пов'язаний з аномальним ростом яєчок, що призводить до дорослого макроорхідізму (+2,0 за стандартним відхиленням), тенденцією до затримки статевого дозрівання, низьким рівнем пролактину та, рідко, оборотним дефіцитом гормону росту (ГР) (234,235). Деякі жінки-носії також можуть мати центральний ВГ. Останні дані вказують на те, що ген *IGSF1* найчастіше бере участь у розвитку центрального ВГ (235).

Мутації в гені *TBLIX* є другою за частотою причиною Х-зчепленого центрального ВГ. *TBLIX*, трансдуциноподібний білок 1, є важливою субодиницею медіатора корепресора ядерного рецептора, що пригнічує ретиноїдний і рецепторний комплекс ТГ, основного CoR рецептора ТГ, який бере участь у експресії генів, регульованих ТЗ. Окрім клінічних проявів центрального ВГ у багатьох пацієнтів спостерігається втрата слуху (236). Нарешті, мутації в *IRS4* є ще однією причиною Х-зчепленого легкого центрального ВГ. Оскільки *IRS4* бере участь у передачі сигналів лептину, причиною центрального ВГ може бути порушення передачі сигналів лептину (237). Центральний ВГ частіше є частиною *MPHD* і може бути пов'язаний з одним або кількома іншими дефіцитами гормонів гіпофіза. Крім того, певний відсоток хворих пацієнтів має морфологічні аномалії гіпофіза, гіпоталамуса або інші неврологічні дефекти (25, 45). У таблиці 4 представлені гени, залучені до розвитку центрального гіпотиреозу.

### 5.3. Антенатальна діагностика, оцінка функції ЩЗ плода та лікування гіпотиреозу плода

#### Резюме

- Ми рекомендуємо антенатальну діагностику тиреоїдного дисгормоногенезу у разі випадково виявленого зобу при регулярному ультразвуковому дослідженні плоду (1/+++); сімейного рецидиву ВГ внаслідок дисгормоногенезу (25% частота рецидивів) (1/+++); і відомих дефектів генів, залучених до функції або розвитку ЩЗ з потенційною гермінативною передачею (1/++0).

- Особливий підхід слід розглядати для випадків діагностики синдромів з потенційною смертністю та можливим мозаїцизмом зародкової лінії (як для мутації/делеції гена NKX2-1 та важкої легеневої дисфункції з можливою передачею через мозаїцизм зародкової лінії). За таких обставин обговорення пренатальної діагностики має бути відкритим. Терапевтичне лікування уражених плодів має відповідати законам, що діють у відповідній країні (1/++0). Сімейний рецидив ВГ внаслідок дизгенезії (2% сімейних випадків) потребує подальшого вивчення для визначення доцільності та клінічної значущості антенатального виявлення.
- Для оцінки об'єму ЩЗ плоду ми рекомендуємо ультразвукове дослідження на 20–22 тижні вагітності, щоб виявити гіпертрофію та потенційну дисфункцію ЩЗ плоду. Зоб або відсутність тканини ЩЗ також можна діагностувати за допомогою ультразвукового дослідження. Вимірювання слід проводити як функцію гестаційного віку, а для діагностики зобу слід вимірювати периметр і діаметр ЩЗ (1/+++).
- Якщо діагностовано (великий) зоб плоду, пренатальну допомогу слід надавати в спеціалізованому центрі допологової допомоги (1/+++).
- Ми рекомендуємо кордоцентез, а не амніоцентез, як контрольний метод оцінки функції ЩЗ плоду. Норми були встановлені як функція гестаційного віку. Це обстеження слід проводити, лише якщо розглядається допологове втручання (1/+++).
- У більшості випадків функцію ЩЗ плоду можна оцінити на основі фізикального огляду та ультразвукових критеріїв, тому забір крові плоду необхідний лише у виняткових випадках (2/++0).
- Ми наполегливо рекомендуємо лікування плода шляхом інтраамніотичних ін'єкцій Т4 вагітним жінкам з еутиреозом і великим зобом плоду, пов'язаним із багатоводдям та/або оклюзією трахеї; у вагітних з гіпотиреозом ми рекомендуємо лікувати у першу чергу жінку (а не плід) Т4 (1/++0).
- Для неімунного гіпотиреозу плода із зобом, що призводить до багатоводдя, ми рекомендуємо інтраамніотичні ін'єкції LT4 для зменшення розміру ЩЗ плоду. Ін'єкції повинні виконуватися багатопрофільними групами спеціалістів (1/+++).
- Експертна комісія пропонує використовувати 10 мкг/кг передбачуваної ваги плоду на 15 днів у формі інтраамніотичних ін'єкцій. Ризики для плоду та психологічне навантаження на батьків слід враховувати при оцінці ризику та користі (2/+00).

### *Докази*

Антенатальна діагностика рекомендована у разі випадково виявленого зобу плоду під час УЗД плоду у матері з негативними антитілами до рецепторів ТТГ, у дитини з первинним ВГ внаслідок дисгормоногенезу (і ризиком рецидиву 25%), а також у дитини з (25%) з важким синдромним ВГ. Спосіб оцінки функції ЩЗ плоду та лікування (неаутоімунного) гіпотиреозу плода описано в рекомендаціях консенсусу по ВГ 2014 року (1). Загалом, розмір ЩЗ плоду можна оцінити за

допомогою УЗД на 20–22 тижні та на 32 тижні вагітності. Якщо вимірювання ЩЗ на основі діаметра або периметра вище 95-го перцентиля (238), матір і плід слід направити до спеціалізованого центру допологової допомоги. Якщо розглядається допологове втручання, можна провести кордоцентез для оцінки функції ЩЗ плода. Серед умови, які можуть стати причиною лікування плода, великий зоб плода з прогресуючим багатоводдям, ризик передчасних пологів або ризик оклюзії трахеї. Якщо лікування плода розглядається у вагітної жінки з еутиреодним станом, одним із способів є введення інтраамніотичних ін'єкцій LT4 у дозі 10 мкг/кг передбачуваної ваги плода на 15 днів. Дослідження підтвердили доцільність і безпеку інтраамніотичної ін'єкції LT4 і переконливо припускають, що це лікування є ефективним для зменшення розміру зоба. Однак жодна з багатьох схем лікування LT4 не забезпечує еутиреоз при народженні. Тому неможливо сформулювати керівні принципи на основі наявних даних. Подальшу діагностику та втручання має проводити лише досвідчена мультидисциплінарна команда в спеціалізованому центрі допологового догляду після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Визначення показань та оптимальних режимів пренатального лікування неімунного фетального зобного гіпотиреозу вимагатиме більш масштабних добре спланованих досліджень, які найкраще проводити в рамках міжнародної співпраці за участі міждисциплінарних медичних команд. Необхідно також вивчити альтернативні способи лікування плоду шляхом введення ліків матері. У вагітних з гіпотиреозом кращим підходом є лікування жінки (а не плода) LT4. Нарешті, всім вагітним жінкам слід забезпечити достатнє споживання йоду (250 мкг/день).

### **Висновки**

Дане оновлення консенсусних рекомендацій з приводу ВГ рекомендує всесвітній НС і відповідну діагностику, в тому числі генетичну, для оцінки причини як первинного, так і центрального гіпотиреозу. Комісія експертів рекомендує негайний початок правильно дозованого лікування LT4 та часте подальше спостереження, включаючи лабораторні тести та коригування дози для підтримки рівнів ТГ у цільових діапазонах, своєчасну оцінку необхідності продовження лікування, увагу до розвитку нервової системи та нейросенсорних функцій та, при необхідності консультації з іншими медичними працівниками, навчання дитини та сім'ї щодо ВГ. Гармонізація діагностики, лікування та подальшого спостереження оптимізує результати пацієнтів. Нарешті, усі люди з ВГ мають право на добре спланований перехід від педіатричного до медичного супроводу дорослих. Це оновлення консенсусних рекомендацій слід використовувати для подальшої оптимізації виявлення, діагностики, лікування та подальшого спостереження за дітьми з усіма формами ВГ у світлі останніх доказів. Даний документ можливо застосовувати для переконання органів охорони здоров'я в перевагах НС на ВГ. Незважаючи на ~50 років НС на ВГ, залишаються деякі важливі питання, такі як генетична етіологія ТД, передбачувана шкода субклінічного ВГ, тобто нормальний вТ4 у поєднанні з підвищеним ТТГ, і причина поступового підвищення захворюваність на ВГ із

ЩЗ *in situ*. Необхідні подальші епідеміологічні та експериментальні дослідження, щоб зрозуміти збільшення частоти цього патології.

### **Конфлікт інтересів**

Частина наукових досліджень, виконаних А.С. та М.П. у зв'язку з вродженим гіпотиреозом було профінансовано грантами від EDF, Sandoz SAS Merck Serono France та некомерційної організації Princess Grace Foundation of Monaco, а також французької державної некомерційної фінансової агенції Program Hospitalier de Recherche Clinique (ClinicalTrial.gov: NCT01916018, P110120 – IDRCB 2012). - A00797-36). А.С. було підтримано стипендіальним грантом Європейського товариства дитячої ендокринології та Фондом Олександра С. Онасіса. До розгляду змісту цієї статті органи фінансування не залучалися. Інші автори статті не мають жодного конфлікту інтересів, пов'язаного зі змістом настанови.

### **Інформація про фінансування**

Одна з двох особистих зустрічей, необхідних для проведення цього дослідження, була підтримана грантом від ENDO-ERN.



## Список літератури

1. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group 2014 European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 99:363–384. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
2. Swiglo BA, Murad MH, Schunemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM 2008 Case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. **J Clin Endocrinol Metab** 93:666–673. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
3. Hulse JA 1984 Outcome for congenital hypothyroidism. **Arch Dis Child** 59:23–29. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
4. Alm J, Larsson A, Zetterstrom R 1981 Congenital hypothyroidism in Sweden. Psychomotor development in patients detected by clinical signs and symptoms. **Acta Paediatr Scand** 70:907–912. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
5. Geelhoed EA, Lewis B, Hounscome D, O'Leary P 2005 Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. **J Paediatr Child Health** 41:575–579. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
6. Ford G, LaFranchi SH 2014 Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 28:175–187. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
7. Barnes ND 1985 Screening for congenital hypothyroidism: the first decade. **Arch Dis Child** 60:587–592. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
8. Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S, Peters C 2013 Screening for congenital hypothyroidism: comparison of borderline screening cut-off points and the effect on the number of children treated with levothyroxine. **Eur Thyroid J** 2:180–186. [Medline](#), [Google Scholar](#)
9. Olivieri A, Fazzini C, Medda E; Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism 2015 Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. **Horm Res Paediatr** 83:86–93. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
10. Mitchell ML, Hsu HW, Sahai I; Massachusetts Pediatric Endocrine Work Group 2011 The increased incidence of congenital hypothyroidism: fact or fancy? **Clin Endocrinol (Oxf)** 75:806–810. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
11. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, Beck-Peccoz P, Chiumello G, Persani L 2009 A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism. **Clin Endocrinol (Oxf)** 71:739–745. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
12. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC, Delmas D, Cheillan D, Roussey M 2016 Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. **Ann Epidemiol** 26:100–105. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

13. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JG, Jefferies C, Gunn AJ, Hofman PL 2012 Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993–2010. **J Clin Endocrinol Metab** 97:3155–3160. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
14. Peters C, Brooke I, Heales S, Ifederu A, Langham S, Hindmarsh P, Cole TJ 2016 Defining the newborn blood spot screening reference interval for TSH: impact of ethnicity. **J Clin Endocrinol Metab** 101:3445–3449. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
15. Persani L, Rurale G, de Filippis T, Galazzi E, Muzza M, Fugazzola L 2018 Genetics and management of congenital hypothyroidism. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 32:387–396. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
16. Peters C, Nicholas AK, Schoenmakers E, Lyons G, Langham S, Serra EG, Sebire NJ, Muzza M, Fugazzola L, Schoenmakers N 2019 DUOX2/DUOXA2 mutations frequently cause congenital hypothyroidism which evades detection on UK newborn screening. **Thyroid** 29:790–801. [Link](#), [Google Scholar](#)
17. Knowles RL, Oerton J, Cheetham T, Butler G, Cavanagh C, Tetlow L, Dezateux C 2018 Newborn screening for primary congenital hypothyroidism: estimating test performance at different TSH thresholds. **J Clin Endocrinol Metab** 103:3720–3728. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
18. Dufort G, Larrivé-Vanier S, Eugène D, De Deken X, Seebauer B, Heinimann K, Lévesque S, Gravel S, Szinnai G, Van Vliet G, Deladoëy J 2019 Wide spectrum of DUOX2 deficiency: from life-threatening compressive goiter in infancy to lifelong euthyroidism. **Thyroid** 29:1018–1022. [Link](#), [Google Scholar](#)
19. Lain S, Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, Guy Van Vliet G 2017 Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? **Eur J Endocrinol** 177:D1–D12. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
20. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg AS, Verkerk PH 2015 The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. **J Clin Endocrinol Metab** 100:297–300. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
21. Nebesio TD, McKenna MP, Nabhan ZM, Eugster EA 2010 Newborn screening results in children with central hypothyroidism. **J Pediatr** 156:990–993. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
22. Braslavsky D, Méndez MV, Prieto L, Keselman A, Enacan R, Gruñeiro-Papendieck L, Jullien N, Savenau A, Reynaud R, Brue T, Bergadá I, Chiesa A 2017 Pilot neonatal screening program for central congenital hypothyroidism: evidence of significant detection. **Horm Res Paediatr** 88:274–280. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
23. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F 2012 Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. **Eur J Endocrinol** 166:829–838. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
24. Kempers MJ, Lanting CI, van Heijst AF, van Trotsenburg AS, Wiedijk BM, de Vijlder JJ, Vulsma T 2006 Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. **J Clin Endocrinol Metab** 91:3370–3376. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
25. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, Gruters A, Maiter D, Schoenmakers N, van Trotsenburg ASP 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on

the diagnosis and management of central hypothyroidism. **Eur Thyroid J** 7:225–237. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

26. Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, Vulmsa T, de Vijlder JJ, Verkerk PH 2005 Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. **Pediatrics** 116:168–173. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

27. Groeneweg S, Peeters RP, Moran C, Stoupa A, Auriol F, Tonduti D, Dica A, Paone L, Rozenkova K, Malikova J, van der Walt A, de Coo IFM, McGowan A, Lyons G, Aarsen FK, Barca D, van Beynum IM, van der Knoop MM, Jansen J, Manshande M, Lunsing RJ, Nowak S, den Uil CA, Zillikens MC, Visser FE, Vrijmoeth P, de Wit MCY, Wolf NI, Zandstra A, Ambegaonkar G, Singh Y, de Rijke YB, Medici M, Bertini ES, Depoorter S, Lebl J, Cappa M, De Meirleir L, Krude H, Craiu D, Zibordi F, Oliver Petit I, Polak M, Chatterjee K, Visser TJ, Visser WE 2019 Effectiveness and safety of the tri-iodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial. **Lancet Diabetes Endocrinol** 7:695–706. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

28. Zung A, Bier Palmon R, Golan A, Troitzky M, Eventov-Friedman S, Marom R, Keidar R, Kats N, Almashanu S, Flidel-Rimon O 2017 Risk factors for the development of delayed TSH elevation in neonatal intensive care unit newborns. **J Clin Endocrinol Metab** 102:3050–3055. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

29. McGrath N, Hawkes CP, Mayne P, Murphy NP 2019 Optimal timing of repeat newborn screening for congenital hypothyroidism in preterm infants to detect delayed thyroid-stimulating hormone elevation. **J Pediatr** 205:77–82. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

30. Cavarzere P, Camilot M, Popa FI, Lauriola S, Teofoli F, Gaudino R, Vincenzi M, Antoniazzi F 2016 Congenital hypothyroidism with delayed TSH elevation in low-birth-weight infants: incidence, diagnosis and management. **Eur J Endocrinol** 175:395–402. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

31. LaFranchi SH 2014 Screening preterm infants for congenital hypothyroidism: better the second time around. **J Pediatr** 164:1259–1261. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

32. Murphy N, Hume R, van Toor H, Matthews TG, Ogston SA, Wu SY, Visser TJ, Williams FL 2004 The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants: changes in the first 24 hours of postnatal life. **J Clin Endocrinol Metab** 89:2824–2833. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

33. Aitken J, Willimas FLR 2014 A systematic review of thyroid dysfunction in preterm neonates exposed to topical iodine. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed** 99:21–28. [Crossref](#), [Google Scholar](#)

34. Olivieri A, Medda E, De Angelis S, Valensise H, De Felice M, Fazzini C, Cascino I, Cordeddu V, Sorcini M, Stazi MA; Study Group for Congenital Hypothyroidism 2007 High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. **J Clin Endocrinol Metab** 92:3141–3147. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

35. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szöts F, Dussault JH, Vassart G, Van Vliet G 2002 Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. **J Clin Endocrinol Metab** 87:4072–4077. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

36. Medda E, Vigone MC, Cassio A, Calaciura F, Costa P, Weber G, de Filippis T, Gelmini G, Di Frenna M, Caiulo S, Ortolano R, Rotondi D, Bartolucci M, Gelsomino R, De Angelis S, Gabbianelli

- M, Persani L, Olivieri A 2019 Neonatal screening for congenital hypothyroidism: what can we learn from discordant twins? **J Clin Endocrinol Metab** 104:5765–5779. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
37. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, Richman R, Post EM, David R 1984 Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. **J Pediatr** 104:545–549. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
38. Sharav T, Collins RMJr, Baab PJ 1988 Growth studies in infants and children with Down's syndrome and elevated levels of thyrotropin. **Am J Dis Child** 142:1302–1306. [Medline](#), [Google Scholar](#)
39. Purdy IB, Singh N, Brown WL, Vangala S, Devaskar UP 2014 Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome. **J Perinatol** 34:936–940. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
40. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder JJ 2003 Lower neonatal screening thyroxine concentrations in down syndrome newborns. **J Clin Endocrinol Metab** 88:1512–1515. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
41. van Trotsenburg AS, Kempers MJ, Endert E, Tijssen JG, de Vijlder JJ, Vulsma T 2006 Trisomy 21 causes persistent congenital hypothyroidism presumably of thyroidal origin. **Thyroid** 16:671–680. [Link](#), [Google Scholar](#)
42. Kariyawasam D, Rachdi L, Carré A, Martin M, Houlier M, Janel N, Delabar JM, Scharfmann R, Polak M 2015 DYRK1A BAC transgenic mouse: a new model of thyroid dysgenesis in Down syndrome. **Endocrinology** 156:1171–1180. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
43. Zwaveling-Soonawala N, Witteveen ME, Marchal JP, Klouwer FCC, Ikelaar NA, Smets AMJB, van Rijn RR, Endert E, Fliers E, van Trotsenburg ASP 2017 Early thyroxine treatment in Down syndrome and thyroid function later in life. **Eur J Endocrinol** 176:505–513. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
44. van Trotsenburg AS, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ, Vulsma T 2006 Comorbidity, hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young infants with Down syndrome. **Pediatrics** 118:1633–1639. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
45. Persani L, Cangiano B, Bonomi M 2019 The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. **Endocr Connect** 8:44–54. [Crossref](#), [Google Scholar](#)
46. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Verkerk PH 2018 TSH and FT4 Concentrations in congenital central hypothyroidism and mild congenital thyroidal hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 103:1342–1348. [Medline](#), [Google Scholar](#)
47. Delvecchio M, Vigone MC, Wasniewska M, Weber G, Lapolla R, Popolo PP, Tronconi GM, Di Mase R, De Luca F, Cavallo L, Salerno M, Faienza MF 2015 Final height in Italian patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: a 20-year observational study. **Ital J Pediatr** 41:82. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
48. Wassner AJ 2018 Congenital hypothyroidism. **Clin Perinatol** 45:1–18. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

49. Wassner AJ 2017 Pediatric hypothyroidism. **Paediatr Drugs** 19:291–301. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
50. Vigone MC, Capalbo D, Weber G, Salerno M 2018 Mild hypothyroidism in childhood: who, when, and how should be treated? **J Endocr Soc** 2:1024–1039. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
51. Lain SJ, Bentley JP, Wiley V, Roberts CL, Jack M, Wilcken B, Nassar N 2016 Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study. **Lancet Diabetes Endocrinol** 4:756–765. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
52. Trumpff C, de Schepper J, Vanderfaullie J, Vercruysse N, Van Oyen H, Moreno-Reyes R, Tafforeau J, Vanderpas J, Vandevijvere S 2015 Thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration at birth in Belgian neonates and cognitive development at preschool age. **Nutrients** 7:9018–9032. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
53. Trumpff C, de Schepper J, Vanderfaullie J, Vercruysse N, Van Oyen H, Moreno-Reyes R, Tafforeau J, Vandevijvere S 2016 Neonatal thyroid-stimulating hormone concentration and psychomotor development at preschool age. **Arch Dis Child** 101: 1100–1106. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
54. Cherella CE, Wasser AJ 2017 Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. **Int J Pediatr Endocrinol** 2017:11. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
55. Leung AKC, Leung AAC 2019 Evaluation and management of the child with hypothyroidism. **World J Pediatr** 15:124–134. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
56. van Tijn D, de Vijder JJM, Verbeeten B, Verkerk P, Vulsma T 2005 Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. **J Clin Endocrinol Metab** 90:3350–3359. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
57. Salm N, Yetter E, Tluczek A 2012 Informing parents about positive newborn screen results: parents' recommendations. **J Child Health Care** 16:367–381. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
58. Cassio A, Corbetta C, Antonozzi I, Calaciura F, Caruso U, Cesaretti G, Gastaldi R, Medda E, Mosca F, Pasquini E, Salerno MC, Stoppioni V, Tonacchera M, Weber G, Olivieri A; Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology; Italian Society for the Study of Metabolic Diseases and Neonatal Screening; Italian National Institute of Health; Italian National Coordinating Group for Congenital Hypothyroidism; Italian Thyroid Association; Italian Society of Pediatrics; Italian Society of Neonatology; Italian Society of Endocrinology; Associazione Medici Endocrinologi 2013 The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: actions to improve screening, diagnosis, follow-up, and surveillance. **J Endocrinol Invest** 36:195–203. [Medline](#), [Google Scholar](#)
59. Hettiarachchi M, Amarasena S 2014 Indicators of newborn screening for congenital hypothyroidism in Sri Lanka: program challenges and way forward. **BMC Health Serv Res** 14:385. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
60. Supakul N, Delaney LR, Siddiqui AR, Jennings SG, Eugster EA, Karmazyn B 2012 Ultrasound for primary imaging of congenital hypothyroidism. **AJR Am J Roentgenol** 199:360–366. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

61. Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, Spehl M, Delange F 1991 Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. **Eur J Pediatr** 150:395–399. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
62. Perry RJ, Hollman AS, Wood AM, Donaldson MD 2002 Ultrasound of the thyroid gland in the newborn: normative data. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed** 87:F209–F211. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
63. Freire R, Monte O, Tomimori EK, Catarino RM, Sterza T, Rocha T, Pereira KCC, Mattos HSJr., Fagundes LB, Liberato MM, Dos Santos LWR, Pereira A, Cintra T, Hegner C, Lube D, Murad M 2015 Sonographic evaluation of the thyroid size in neonates. **J Clin Ultrasound** 43:224–229. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
64. Clerc J 2014 Imaging the thyroid in children. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 28:203–220. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
65. Keller-Petrot I, Leger J, Sergent-Alaoui A, de Labriolle-Vaylet C 2017 Congenital hypothyroidism: role of nuclear medicine. **Semin Nucl Med** 47:135–142. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
66. Graber E, Regelman MO, Annunziato R, Machac J, Rapaport R 2015 The role of (1)(2)(3)I imaging in the evaluation of infants with mild congenital hypothyroidism. **Horm Res Paediatr** 83:94–101. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
67. Goldis M, Waldman L, Marginean O, Rosenberg HK, Rapaport R 2016 Thyroid imaging in infants. **Endocrinol Metab Clin North Am** 45:255–266. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
68. Fugazzola L, Persani L, Vannucchi G, Carletto M, Mannavola D, Vigone MC, Cortinovis F, Beccaria L, Longari V, Weber G, Beck-Peccoz P 2007 Thyroid scintigraphy and perchlorate test after recombinant human TSH: a new tool for the differential diagnosis of congenital hypothyroidism during infancy. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 34:1498–1503. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
69. De Silva A, Jong I, McLean G, Bergman P, Rodda C, Brown J, Nandurkar D 2014 The role of scintigraphy and ultrasound in the imaging of neonatal hypothyroidism: 5-year retrospective review of single-centre experience. **J Med Imaging Radiat Oncol** 58:422–430. [Medline](#), [Google Scholar](#)
70. Wasniewska M, De Luca F, Cassio A, Oggiaro N, Gianino P, Delvecchio M, Aiuzzi R, Stoppioni V, Lombardo F, Messina MF, Valenzise M, Arrigo T 2003 In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first Year of life irrespective of other variables related to treatment. **Eur J Endocrinol** 149:1–6. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
71. Léger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoë JL, Larroque B 2011 Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. **J Clin Endocrinol Metab** 96:1771–1782. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
72. Lichtenberger-Geslin L, Dos Santos S, Hassani Y, Ecosse E, Van Den Abbeele T, Léger J 2013 Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. **J Clin Endocrinol Metab** 98:3644–3652. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

73. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, Tenore A 2002 Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. **Thyroid** 12:45–52. [Link](#), [Google Scholar](#)
74. Bamforth JS, Hughes IA, Lazarus JH, Weaver CM, Harper PS 1989 Congenital hypothyroidism, spiky hair, and cleft palate. **J Med Genet** 26:49–51. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
75. Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, de Zegher F 1998 Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. **N Engl J Med** 338:1317–1318. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
76. Krude H, Schutz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, Tonnies H, Weise D, Lafferty A, Schwarz S, DeFelice M, von Deimling A, van Landeghem F, DiLauro R, Gruters A 2002 Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. **J Clin Invest** 109:475–480. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
77. de Filippis T, Marelli F, Nebbia G, Porazzi P, Corbetta S, Fugazzola L, Gastaldi R, Vigone MC, Biffanti R, Frizziero D, Mandara L, Prontera P, Salerno M, Maghnie M, Tiso N, Radetti G, Weber G, Persani L 2016 JAG1 loss-of-function variations as a novel predisposing event in the pathogenesis of congenital thyroid defects. **J Clin Endocrinol Metab** 101:861–870. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
78. Levy-Shraga Y, Gothelf D, Pinchevski-Kadir S, Katz U, Modan-Moses D 2018 Endocrine manifestations in children with Williams-Beuren syndrome. **Acta Paediatr** 107:678–684. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
79. Shugar AL, Shapiro JM, Cytrynbaum C, Hedges S, Weksberg R, Fishman L 2015 An increased prevalence of thyroid disease in children with 22q11.2 deletion syndrome. **Am J Med Genet A** 167:1560–1564. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
80. Kawame H, Hannibal MC, Hudgins L, Pagon RA 1999 Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome. **J Pediatr** 134:480–485. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
81. Zenker M, Mayerle J, Lerch MM, Tagariello A, Zerres K, Durie PR, Beier M, Hulskamp G, Guzman C, Rehder H, Beemer FA, Hamel B, Vanlieferinghen P, Gershoni-Baruch R, Vieira MW, Domic M, Auslender R, Gil-da-Silva-Lopes VL, Steinlicht S, Rauh M, Shalev SA, Thiel C, Ekici AB, Winterpacht A, Kwon YT, Varshavsky A, Reis A 2005 Deficiency of UBR1, a ubiquitin ligase of the N-end rule pathway, causes pancreatic dysfunction, malformations and mental retardation (Johanson-Blizzard syndrome). **Nat Genet** 37:1345–1350. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
82. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP 2009 Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. **J Pediatr** 154:263–266. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
83. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ 1997 Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979–1992. **Am J Med Genet** 71:29–32. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
84. Devos H, Rodd C, Gagne N, Laframboise R, Van Vliet G 1999 A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. **J Clin Endocrinol Metab** 84:2502–2506. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

85. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J, AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant) 2001 Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. **J Clin Endocrinol Metab** 86:2009–2014. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
86. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, De Angelis S, Grandolfo ME, Taruscio D, Cordeddu V, Sorcini M; Study group for congenital hypothyroidism 2002 A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991–1998). **J Clin Endocrinol Metab** 87:557–562. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
87. Azar-Kolakez A, Ecosse E, Dos Santos S, Leger J 2013 All-cause and disease-specific mortality and morbidity in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. **J Clin Endocrinol Metab** 98:785–793. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
88. Bas VN, Ozgelen S, Cetinkaya S, Aycan Z 2014 Diseases accompanying congenital hypothyroidism. **J Pediatr Endocrinol Metab** 27:485–489. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
89. de Filippis T, Gelmini G, Paraboschi E, Vigone MC, Di Frenna M, Marelli F, Bonomi M, Cassio A, Larizza D, Moro M, Radetti G, Salerno M, Ardissino D, Weber G, Gentilini D, Guizzardi F, Duga S, Persani L 2017 A frequent oligogenic involvement in congenital hypothyroidism. **Hum Mol Genet** 26:2507–2514. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
90. Albert BB, Heather N, Derraik JG, Cutfield WS, Wouldes T, Tregurtha S, Mathai S, Webster D, Jefferies C, Gunn AJ, Hofman PL 2013 Neurodevelopmental and body composition outcomes in children with congenital hypothyroidism treated with high-dose initial replacement and close monitoring. **J Clin Endocrinol Metab** 98:3663–3670. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
91. Aleksander PE, Brückner-Spieler M, Stoehr AM, Lankes E, Kühnen P, Schnabel D, Ernert A, Stäblein W, Craig ME, Blankenstein O, Grüters A, Krude H 2018 Mean high-dose l-thyroxine treatment is efficient and safe to achieve a normal IQ in young adult patients with congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 103:1459–1469. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
92. Cassio A, Monti S, Rizzello A, Bettocchi I, Baronio F, D'Addabbo G, Bal MO, Balsamo A 2013 Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. **J Pediatr** 162:1264–1269. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
93. Peroni E, Vigone MC, Mora S, Bassi LA, Pozzi C, Passoni A, Weber G 2014 Congenital hypothyroidism treatment in infants: a comparative study between liquid and tablet formulations of levothyroxine. **Horm Res Paediatr** 81:50–54. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
94. Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS 2013 Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 98:610–617. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
95. Vogiatzi MG, Kirkland JL 1997 Frequency and necessity of thyroid function tests in neonates and infants with congenital hypothyroidism. **Pediatrics** 100:E6. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
96. Mathai S, Cutfield WS, Gunn AJ, Webster D, Jefferies C, Robinson E, Hofman P 2008 A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. **Clin Endocrinol (Oxf)** 69:142–147. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)



97. Balhara B, Misra M, Levitsky LL 2001 Clinical monitoring guidelines for congenital hypothyroidism: laboratory outcome data in the first year of life. **J Pediatr** 158:532–537. [Crossref](#), [Google Scholar](#)
98. Baloch Z, Carayon P, Conte-Delvox B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR, Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry 2003 Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. **Thyroid** 13:3–126. [Link](#), [Google Scholar](#)
99. Bakker B, Kempers MJE, De Vijlder JJM, Van Tijn DA, Wiedijk BM, Van Bruggen M, Vulsmat T 2002 Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. **Clin Endocrinol** 57:529–537. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
100. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, Nelson JC, Lafranchi SH 2002 Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. **J Pediatr** 141:786–792. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
101. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH 2005 Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. **J Pediatr** 147:775–780. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
102. Heyerdahl S, Oerbeck B 2003 Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. **Thyroid** 13:1029–1038. [Link](#), [Google Scholar](#)
103. Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac L, Rovet J, Daneman D 2001 Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 86:186–191. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
104. Zdraveska N, Anastasovska V, Kocova M 2016 Frequency of thyroid status monitoring in the first year of life and predictors for more frequent monitoring in infants with congenital hypothyroidism. **J Pediatr Endocrinol Metab** 29:795–800. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
105. Tuhan H, Abaci A, Cicek G, Anik A, Catli G, Demir K, Bober E 2016 Levothyroxine replacement in primary congenital hypothyroidism: the higher the initial dose then higher the rate of overtreatment. **J Pediatr Endocrinol metab** 29:133–138. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
106. Schoelwer MJ, Tu W, Zhou J, Eugster EA 2017 Targeted levothyroxine therapy for treatment of congenital hypothyroidism. **Endocrine Pract** 23:1067–1071. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
107. Craven M, Frank GFR 2018 Does initial dosing of levothyroxine in infants with congenital hypothyroidism lead to frequent dose adjustments secondary to iatrogenic hyperthyroidism on follow-up? **J Pediatr Endocrinol Metab** 31:597–600. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
108. Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, de Rijke YB, de Ridder MAJ, de Muinck Keizer-Schraman SMPF 2013 Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? **J Clin Endocrinol Metab** 98:4499–4506. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
109. Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, Oostdijk W, de Rijke YB, de Muinck Keizer-Schraman SMPF 2018 Relation between early over- and undertreatment and behavioural problems in preadolescent children with congenital hypothyroidism. **Horm Res Paediatr** 90:247–956. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

110. Rovet JF, Alvarez M 1996 Thyroid hormone and attention in congenital hypothyroidism. **J Pediatr Endocrinol Metab** 9:63–66. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
111. Fisher DA, Schoen EJ, LaFranchi S, Mandel SH, Nelson JC, Carlton EL, Goshi JH 2000 The hypothalamic-pituitary negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 85:2722–2727. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
112. Bagattini B, Cosmo CD, Montanelli L, Piaggi P, Ciampi M, Agretti P, Marco GD, Vitti P, Tonacchera M 2014 The different requirement of L-T4 therapy in congenital athyreosis compared with adult-acquired hypothyroidism suggests a persisting thyroid hormone resistance at the hypothalamic-pituitary level. **Eur J Endocrinol** 171:615–621. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
113. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS: Public health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CL, Sundararajan S, Varma SK 2006 Update on newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. **Pediatrics** 117:2290–2303. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
114. Léger J 2015 A clinical update of long-term outcome in young adults. **Eur J Endocrinol** 172:67–77. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
115. Strickler C, Pilon AF 2007 Presumed levothyroxine-induced pseudotumor cerebri in a pediatric patient treated for congenital hypothyroidism. **Clin Ophthalmol** 1:545–549. [Medline](#), [Google Scholar](#)
116. Penfold JL, Simpson DA 1975 Premature craniosynostosis—a complication of thyroid replacement therapy. **J Pediatr** 86:360–363. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
117. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Van Vliet G 1996 Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 81:222–227. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
118. Stone E, Leiter LA, Lambert JR, Silverberg JD, Jeejeebhoy KN, Burrow GN 1984 L-thyroxine absorption in patients with short bowel syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 59:139–141. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
119. Ybarra ML, Dos Santos TJ, Pinheiro CTC, Dichtchekenian V, Damiani D 2018 Rectal levothyroxine for the treatment of hypothyroidism: a case study. **Pediatrics** 142:e20173317. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
120. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP, Fishman SJ, Larsen PR 2000 Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. **N Engl J Med** 343:185–189. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
121. Bessho K, Etani Y, Ichimori H, Miyoshi Y, Namba N, Yoneda A, Ooue T, Chihara T, Morii E, Aoki T, Murakami M, Mushiake S, Ozono K 2010 Increased type 3 iodothyronine deiodinase activity in a regrown hepatic hemangioma with consumptive hypothyroidism. **Eur J Pediatr** 169:215–221. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
122. Peters C, Langham S, Mullis PE, Dattani MT 2010 Use of combined liothyronine and thyroxine therapy for consumptive hypothyroidism associated with hepatic haemangiomas in infancy. **Horm Res Paediatr** 74:149–152. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

123. Zeitler P, Solberg P 2010 Pharmacy and therapeutics committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. **J Pediatr** 157:13–14. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
124. Colucchi P, Yue CS, Ducharme M, Benvenga S 2013 A review of the pharmacokinetics of levothyroxine for the treatment of hypothyroidism. **Eur Endocrinol** 9:40–47. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
125. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM, American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement 2014 Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. **Thyroid** 24:1670–1651. [Link](#), [Google Scholar](#)
126. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP 2017 Hypothyroidism. **Lancet** 390:1550–1562. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
127. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Gregor NG, Postellon DC 1995 Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. **Pediatrics** 96:148–150. [Medline](#), [Google Scholar](#)
128. Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA 1997 Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula. **J Am Coll Nutr** 16:280–282. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
129. Slawik M, Klawitter B, Meiser E, Schories M, Zwermann O, Borm K, Peper M, Lubrich B, Hug MJ, Nauck M, Olschewski M, Beuschlein F, Reincke M 2007 Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. **J Clin Endocrinol Metab** 92:4115–4122. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
130. Koulouri O, Auldin MA, Agarwal R, Kieffer V, Robertson C, Falconer Smith J, Levy MJ, Howlett TA 2011 Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk of under-replacement with levothyroxine. **Clin Endocrinol (Oxf)** 74:744–749. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
131. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N 2018 DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: congenital hypothyroidism: update and perspectives. **Eur J Endocrinol** 179: 297–317. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
132. Oren A, Wang MK, Brnjac L, Mahmud FH, Palmert MR 2013 Mild neonatal hyperthyrotrophinaemia: 10-year experience suggests the condition is increasingly common but often transient. **Clin Endocrinol (Oxf)** 79:832–837. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
133. Kara C, Gunindi F, Can Yilmaz G, Aydin M 2016 Transient congenital hypothyroidism in Turkey: an analysis on frequency and natural course. **J Clin Res Pediatr Endocrinol** 8:170–179. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
134. Jung JM, Jin HY, Chung ML 2016 Feasibility of an early discontinuation of thyroid hormone treatment in very-low-birth-weight infants at risk for transient or permanent congenital hypothyroidism. **Horm Res Paediatr** 85:131–139. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

135. Korzeniewski SJ, Grigorescu V, Kleyn M, Young WI, Birbeck G, Todem D, Romero R, Paneth N 2013 Transient hypothyroidism at 3-year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening. **J Pediatr** 162:177–182. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
136. Ford GA, Denniston S, Sesser D, Skeels MR, LaFranchi SH 2016 Transient versus permanent congenital hypothyroidism after the age of 3 years in infants detected on the first versus second newborn screening test in Oregon, USA. **Horm Res Paediatr** 86:169–177. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
137. Kang MJ, Chung HR, Oh YJ, Shim YS, Yang S, Hwang IT 2017 Three-year follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism. **Pediatr Neonatol** 58:442–448. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
138. Park IS, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS 2017 Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. **Ann Pediatr Endocrinol Metab** 22:115–118. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
139. Zdraveska N, Zdravkovska M, Anastasovska V, Sukarova-Angelovska E, Kocova M 2018 Diagnostic reevaluation of congenital hypothyroidism in Macedonia: predictors for transient or permanent hypothyroidism. **Endocr Connect** 7:278–285. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
140. Fu C, Luo S, Li Y, Li Q, Hu X, Li M, Zhang Y, Su J, Hu X, Chen Y, Wang J, Xie B, Luo J, Fan X, Chen S, Shen Y 2017 The incidence of congenital hypothyroidism (CH) in Guangxi, China and the predictors of permanent and transient CH. **Endocr Connect** 6:926–934. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
141. Razavi Z, Mohammadi L 2017 Permanent and transient congenital hypothyroidism in Hamadan West Province of Iran. **Int J Endocrinol Metab** 14:e38256. [Google Scholar](#)
142. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, Corbetta C, Chiumello G, Weber G 2013 Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. **J Clin Endocrinol Metab** 98:1395–1402. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
143. Olivieri A, Fazzini C, Medda E 2015 Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. **Horm Res Paediatr** 83: 86–93. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
144. Zung A, Tenenbaum-Rakover Y, Barkan S, Hanukoglu A, Hershkovitz E, Pinhas-Hamiel O, Bistrizter T, Zadik Z 2010 Neonatal hyperthyrotropinemia: population characteristics, diagnosis, management and outcome after cessation of therapy. **Clin Endocrinol (Oxf)** 72:264–271. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
145. Unuvar T, Demir K, Abaci A, Buyukgebiz A, Bober E 2013 The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. **J Clin Res Pediatr Endocrinol** 5:170–173. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
146. Messina MF, Aversa T, Salzano G, Zirilli G, Sferlazzas C, De Luca F, Lombardo F 2015 Early discrimination between transient and permanent congenital hypothyroidism in children with eutopic gland. **Horm Res Paediatr** 84:159–164. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
147. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH 2004 Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. **J Pediatr** 144:643–647. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

148. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zenaty D, Martinerie L, Paulsen A, Simon D, Storey C, Dos Santos S, Haignere J, Mohamed D, Carel JC, Léger J 2018 Early determinants of thyroid function outcomes in children with congenital hypothyroidism and a normally located thyroid gland: a regional cohort study. **Thyroid** 28:959–967. [Link](#), [Google Scholar](#)
149. Oron T, Lazar L, Ben-Yishai S, Tenenbaum A, Yackobovitch-Gavan M, Meyerovitch J, Phillip M, Lebenthal Y 2018 Permanent vs transient congenital hypothyroidism: assessment of predictive variables. **J Clin Endocrinol Metab** 103:4428–4436. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
150. Valizadeh M, Moezzi F, Khavassi Z, Movahedinia M, Mazloomzadeh S, Mehran L 2017 Influence of topical iodine-containing antiseptics used during delivery on recall rate of congenital hypothyroidism screening program. **J Pediatr Endocrinol Metab** 30:973–978. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
151. Chanoine JP, Boulvain M, Bourdoux P, Pardou A, Van Thi HV, Ermans AM, Delange F 1988 Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast fed infants born to iodine overloaded mothers. **Arch Dis Child** 63:1207–1210. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
152. Thaker VV, Galler MF, Marshall AC, Almodovar MC, Hsu HW, Addis CJ, Feldman HA, Brown RS, Levine BS 2017 Hypothyroidism in infants with congenital heart disease exposed to excess iodine. **J Endocr Soc** 1:1067–1078. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
153. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, Pino S, LaFranchi SH 2012 Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. **J Pediatr** 161:760–762. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
154. Léger J, dos Santos S, Larroque B, Ecosse E 2015 Pregnancy outcomes and relationship to treatment adequacy in women treated early for congenital hypothyroidism: a longitudinal population-based study. **J Clin Endocrinol Metab** 100:860–869. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
155. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S 2017 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. **Thyroid** 27:315–389. [Link](#), [Google Scholar](#)
156. Léger J, Forhan A, Dos Santos S, Larroque B, Ecosse E, Charles MA, Heude B 2018 Developmental milestones at one year for the offspring of mothers with congenital hypothyroidism: a population-based study. **Eur J Endocrinol** 178:471–480. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
157. Korevaar TIM, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VWV, de Rijke YB, Steegers EAP, Visser TJ, White T, Tiemeier H, Peeters RP 2016 Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. **Lancet Diabetes Endocrinol** 4:35–43. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
158. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR 2014 Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. **N Engl J Med** 351:241–24. [Crossref](#), [Google Scholar](#)
159. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G 2004 Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. **J Pediatr** 144:747–752. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

160. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM 2005 Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. **J Pediatr** 147:768–774. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
161. Grosse SD, Van Vliet G 2011 Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? **Arch Dis Child** 96:374–379. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
162. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, Lanting CI, Kooistra L, Wiedijk BM, Last BF, de Vijlder JJ, Grootenhuis MA, Vulmsa T 2007 Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. **J Clin Endocrinol Metab** 92:919–924. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
163. Rovet JF, Ehrlich R 2000 Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. **Pediatrics** 105:515–522. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
164. Rovet JF 2005 Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? **Pediatrics** 115:52–57. [Crossref](#), [Google Scholar](#)
165. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S 2003 Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. **Pediatrics** 112:923–930. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
166. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, Largo RH, Latal B 2009 Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. **Pediatr Res** 65:242–248. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
167. Hauri-Hohl A, Dusoczky N, Dimitropoulos A, Leuchter RH, Molinari L, Caflisch J, Jenni OG, Latal B 2011 Impaired neuromotor outcome in school-age children with congenital hypothyroidism receiving early high-dose substitution treatment. **Pediatr Res** 70:614–618. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
168. Vulmsa T, Gons MH, de Vijlder JJ 1989 Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. **N Engl J Med** 321:13–16. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
169. Wheeler SM, Willoughby KA, McAndrews MP, Rovet JF 2011 Hippocampal size and memory functioning in children and adolescents with congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 96:E1427–E1434. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
170. Clairman H, Skocic J, Lischinsky JE, Rovet J 2015 Do children with congenital hypothyroidism exhibit abnormal cortical morphology? **Pediatr Res** 78:286–297. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
171. García Morales L, Arnao R, Sánchez R, Íñiguez D, González A 2017 Sustained attention in school-age children with congenital hypothyroidism: influence of episodes of overtreatment in the first three years of life. **Neurologia** 485:30299–30302. [Google Scholar](#)
172. Alvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, Dulín Lñiguez E, Rodríguez Arnao MD 2010 Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. **Horm Res Paediatr** 74:114–120. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

173. Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB 1994 Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. **BMJ** 1309:440–445. [Crossref](#), [Google Scholar](#)
174. Salerno M, Militerni R, Di Maio S, Bravaccio C, Gasparini N, Tenore A 1999 Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. **Eur J Endocrinol** 14:105–110. [Crossref](#), [Google Scholar](#)
175. Bess FH, Dodd-Murphy J, Parker RA 1998 Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status. **Ear Hear** 19:339–354. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
176. François M, Bonfils P, Leger J, Czernichow P, Narcy P 1994 Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. **J Pediatr** 124:444–446. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
177. Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R 1996 Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. **J Pediatr** 128:776–783. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
178. Bruno R, Aversa T, Catena M, Valenzise M, Lombardo F, De Luca F, Wasniewska M 2015 Even in the era of congenital hypothyroidism screening mild and subclinical sensorineural hearing loss remains a relatively common complication of severe congenital hypothyroidism. **Hear Res** 327:43–47. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
179. Agretti P, Bagattini B, De Marco G, Di Cosmo C, Dionigi G, Vitti P, Tonacchera M 2016 Papillary thyroid cancer in a patient with congenital goitrous hypothyroidism due to a novel deletion in NIS gene. **Endocrine** 54:256–258. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
180. Zhu H, Peng YG, Ma SG, Liu H 2015 TPO gene mutations associated with thyroid carcinoma: case report and literature review. **Cancer Biomark** 15:909–913. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
181. Niedziela M 2006 Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. **Endocr Relat Cancer** 13:427–453. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
182. Şıklar Z, Berberoğlu M, Yağmurlu A, Hacıhamdioğlu B, Savaş Erdevi S, Fitöz S, Kır M, Öçal G 2012 Synchronous occurrence of papillary carcinoma in the thyroid gland and thyroglossal duct in an adolescent with congenital hypothyroidism. **J Clin Res Pediatr Endocrinol** 4:30–33. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
183. Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettierio T, Tenore A 2001 Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. **Eur J Endocrinol** 145:377–383. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
184. Delvecchio M, Salerno M, Acquafredda A, Zecchino C, Fico F, Manca F, Faienza MF, Cavallo L 2006 Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroid patients. **Clin Endocrinol (Oxf)** 65:693–697. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
185. Soliman AT, Azzam S, Elawwa A, Saleem W, Sabt A 2012 Linear growth and neurodevelopmental outcome of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: a controlled study. **Indian J Endocrinol Metab** 16:565–568. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

186. Dalili S, Rezvani SM, Dalili H, Mohtasham Amiri Z, Mohammadi H, Abrisham Kesh S, Novin MH, Medghalchi A, Gholamnezhad H 2014 Congenital hypothyroidism: etiology and growth-development outcome. **Acta Med Iran** 52:752–756. [Medline](#), [Google Scholar](#)
187. Uyttendaele M, Lambert S, Tenoutasse S, Boros E, Ziereisen F, Van Vliet G, Heinrichs C, Brachet C 2016 Congenital hypothyroidism: long-term experience with early and high levothyroxine dosage. **Horm Res Paediatr** 85:188–197. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
188. Hassani Y, Larroque B, Dos Santos S, Ecosse E, Bouyer J, Léger J 2012 Fecundity in young adults treated early for congenital hypothyroidism is related to the initial severity of the disease: a longitudinal population-based cohort study. **J Clin Endocrinol Metab** 97:1897–1904. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
189. Williams GR, Bassett JHD 2018 Thyroid diseases and bone health. **J Endocrinol Invest** 41:99–109. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
190. Leger J, Ruiz JC, Guibourdenche J, Kindermans C, Garabedian M, Czernichow P 1997 Bone mineral density and metabolism in children with congenital hypothyroidism after prolonged L-thyroxine therapy. **Acta Paediatr** 86:704–710. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
191. Salerno M, Lettierio T, Esposito-del Puente A, Esposito V, Capalbo D, Crapinelli A, Padula S, del Puente A 2004 Effect of longterm L-thyroxine treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism. **Eur J Endocrinol** 151:689–694. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
192. Kempers MJ, Vulmsa T, Wiedijk BM, de Vijlder JJ, van Eck-Smit BL, Verberne HJ 2006 The effect of life-long thyroxine treatment and physical activity on bone mineral density in young adult women with congenital hypothyroidism. **J Pediatr Endocrinol Metab** 19:1405–1412. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
193. Karakaş NM, Tulgar Kınık S, Özdemir B, Muratoğlu Şahin N, Tekindal MA, Haberal A 2017 Congenital hypothyroidism and bone remodeling cycle. **J Clin Res Pediatr Endocrinol** 9:106–110. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
194. Wong SC, Ng SM, Didi M 2004 Children with congenital hypothyroidism are at risk of adult obesity due to early adiposity rebound. **Clin Endocrinol (Oxf)** 61:441–446. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
195. Livadas S, Magiakou MA, Mengreli C, Girginoudis P, Galani C, Smyrnaki P, Kanaka-Gantenbein C, Xekouki P, Chrousos GP, Dacou-Voutetakis C 2007 Obesity and attenuated adiposity rebound in children with congenital hypothyroidism. Normalization of BMI values in adolescents. **Horm Metab Res** 39:524–528. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
196. Chen SY1, Lin SJ, Lin SH, Chou YY 2013 Early adiposity rebound and obesity in children with congenital hypothyroidism. **Pediatr Neonatol** 54:107–112. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
197. Akin MA, Sarici D, Yikilmaz A, Akin L, Gunes T, Ozturk MA, Kurtoglu S 2013 Aortic intima-media thickness in newborns with congenital hypothyroidism. **Horm Res Paediatr** 80:267–272. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
198. Öner T, Özdemir R, Doksöz Ö, Yozgat Y, Karadeniz C, Demirpençe S, Yılmaz MM, Büyükinan M, Meşe T, Tavlı V 2015 Cardiac function in newborns with congenital hypothyroidism: association with thyroid-stimulating hormone levels. **J Clin Res Pediatr Endocrinol** 7:307–311. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)



199. Arslan A, Baş VN, Uytun S, Poyrazoğlu HG 2017 Effects of L-thyroxine treatment on heart functions in infants with congenital hypothyroidism. **J Pediatr Endocrinol Metab** 30:557–560. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
200. Salerno M, Oliviero U, Lettiero T, Guardasole V, Mattiacci DM, Saldamarco L, Capalbo D, Lucariello A, Saccà L, Cittadini A 2008 Long-term cardiovascular effects of levothyroxine therapy in young adults with congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 93:2486–2491. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
201. Oliviero U, Cittadini A, Bosso G, Cerbone M, Valvano A, Capalbo D, Apuzzi V, Clabrese F, Lettiero T, Salerno M 2010 Effects of long-term L-thyroxine treatment on endothelial function and arterial distensibility in young adults with congenital hypothyroidism. **Eur J Endocrinol** 162:289–294. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
202. Bisacchi N, Bal MO, Nardi L, Bettocchi I, d'Addabbo G, Conti V, Monti S, D'Alberon F, Cicognanni A, Cassio A 2011 Psychological and behavioural aspects in children and adolescents with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: comparison between parents' and children's perceptions. **Eur J Endocrinol** 164:269–276. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
203. van der Sluijs Veer L, Kempers MJE, Stam HM, Last BF, Vulmsa T, Grootenhuis MA 2012 Health-related quality of life and self-worth in 10-year old children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. **Child Adolesc Psychiatry Ment Health** 6:32. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
204. van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Last BF, Vulmsa T, Grootenhuis MA 2008 Quality of life, developmental milestones, and self-esteem of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. **J Clin Endocrinol Metab** 93:2654–2661. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
205. Sato H, Nakamura N, Harada S, Kakee N, Sasaki N 2009 Quality of life of young adults with congenital hypothyroidism. **Pediatr Int** 51:126–131. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
206. Rachas A, Lefevre D, Meyer L, Faye A, Mahlaoui N, de La Rochebrochard E, Warszawski J, Durieux P 2016 Evaluating continuity during transfer to adult care: a systematic review. **Pediatrics** 138:e20160256. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
207. Rachas A, Tuppin P, Meyer L, Falissard B, Faye A, Mahlaoui N, de La Rochebrochard E, Frank M, Durieux P, Warszawski J 2018 Excess mortality and hospitalizations in transitional-age youths with a long-term disease: a national population-based cohort study. **PLoS One** 13:e0193729. [Medline](#), [Google Scholar](#)
208. Carré A, Szinnai G, Castanet M, Sura-Trueba S, Tron E, Broutin-L'Hermite I, Barat P, Goizet C, Lacombe D, Moutard ML, Raybaud C, Raynaud-Ravni C, Romana S, Ythier H, Léger J, Polak M 2009 Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case. **Hum Mol Genet** 18:2266–2276. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
209. Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, Van Vliet G 2011 Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. **J Clin Endocrinol Metab** 96:2422–2429. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
210. Szinnai G 2014 Clinical genetics of congenital hypothyroidism. **Endocr Dev** 26:60–78. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

211. Abu-Khudir R, Larrivee-Vanier S, Wasserman JD, Deladoey J 2017 Disorders of thyroid morphogenesis. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 31:143–159. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
212. Schoenmakers N, Chatterjee VK 2015 Thyroid gland: TSHR mutations and subclinical congenital hypothyroidism. **Nat Rev Endocrinol** 11:258–259. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
213. Stoupa A, Kariyawasam D, Carré A, Polak M 2016 Update of thyroid developmental genes. **Endocrinol Metab Clin North Am** 45:243–254. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
214. Fernandez LP, Lopez-Marquez A, Santisteban P 2015 Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. **Nat Rev Endocrinol** 11:29–42. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
215. Marelli F, Persani L 2018 Role of Jagged1-Notch pathway in thyroid development. **J Endocrinol Invest** 41:75–81. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
216. Carré A, Stoupa A, Kariyawasam D, Gueriouz M, Ramond C, Monus T, Leger J, Gaujoux S, Sebag F, Glaser N, Zenaty D, Nitschke P, Bole-Feysot C, Hubert L, Lyonnet S, Scharfmann R, Munnich A, Besmond C, Taylor W, Polak M 2017 Mutations in BOREALIN cause thyroid dysgenesis. **Hum Mol Genet** 26:599–610. [Medline](#), [Google Scholar](#)
217. Opitz R, Hitz MP, Vandernoot I, Trubiroha A, Abu-Khudir R, Samuels M, Desilets V, Costagliola S, Andelfinger G, Deladoey J 2015 Functional zebrafish studies based on human genotyping point to netrin-1 as a link between aberrant cardiovascular development and thyroid dysgenesis. **Endocrinology** 156:377–388. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
218. Stoupa A, Adam F, Kariyawasam D, Strassel C, Gawade S, Szinnai G, Kauskot A, Lasne D, Janke C, Natarajan K, Schmitt A, Bole-Feysot C, Nitschke P, Leger J, Jabot-Hanin F, Tores F, Michel A, Munnich A, Besmond C, Scharfmann R, Lanza F, Borgel D, Polak M, Carré A 2018 TUBB1 mutations cause thyroid dysgenesis associated with abnormal platelet physiology. **EMBO Mol Med** 10:e9569. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
219. Thorwarth A, Schnittert-Hubener S, Schrupf P, Muller I, Jyrch S, Dame C, Biebermann H, Kleinau G, Katchanov J, Schuelke M, Ebert G, Steininger A, Bonnemann C, Brockmann K, Christen HJ, Crock P, deZegher F, Griese M, Hewitt J, Ivarsson S, Hubner C, Kapelari K, Plecko B, Rating D, Stoeva I, Ropers HH, Gruters A, Ullmann R, Krude H 2014 Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel NKX2-1 mutations and expand the phenotypic spectrum. **J Med Genet** 51:375–387. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
220. Zou M, Alzahrani AS, Al-Odaib A, Alqahtani MA, Babiker O, Al-Rijjal RA, BinEssa HA, Kattan WE, Al-Enezi AF, Al Qarni A, Al-Faham MSA, Baitei EY, Alsagheir A, Meyer BF, Shi Y 2018 Molecular analysis of congenital hypothyroidism in Saudi Arabia: SLC26A7 mutation is a novel defect in thyroid dysmorphogenesis. **J Clin Endocrinol Metab** 103:1889–1898. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
221. Cangul H, Liao XH, Schoenmakers E, Kero J, Barone S, Srichomkwun P, Iwayama H, Serra EG, Saglam H, Eren E, Tarim O, Nicholas AK, Zvetkova I, Anderson CA, Frankl FEK, Boelaert K, Ojaniemi M, Jääskeläinen J, Patyra K, Löf C, Williams ED; UK10K Consortium, Soleimani M, Barrett T, Maher ER, Chatterjee VK, Refetoff S, Schoenmakers N 2018 Homozygous loss-of-function mutations in SLC26A7 cause goitrous congenital hypothyroidism. **JCI Insight** 3:e99631. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

222. Kuhnen P, Turan S, Frohler S, Guran T, Abali S, Biebermann H, Bereket A, Gruters A, Chen W, Krude H 2014 Identification of PNDRLN (SLC26A4) mutations in patients with congenital hypothyroidism and “apparent” thyroid dysgenesis. **J Clin Endocrinol Metab** 99:E169–E176. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
- 222a. Stoupa A, Chaabane R, Guériouz M, Raynaud-Ravni C, Nitschke P, Bole-Feysot C, Mnif M, Ammar Keskes L, Hachicha M, Belguith N, Polak M, Carré A 2018 Thyroid hypoplasia in congenital hypothyroidism associated with thyroid peroxidase mutations. **Thyroid** 28:941–944. [Link](#), [Google Scholar](#)
223. Srichomkwun P, Takamatsu J, Nickerson DA, Bamshad MJ, Chong JX, Refetoff S 2017 DUOX2 Gene mutation manifesting as resistance to thyrotropin phenotype. **Thyroid** 27:129–131. [Link](#), [Google Scholar](#)
224. Kizys MML, Louzada RA, Mitne-Neto M, Jara JR, Furuzawa GK, de Carvalho DP, Dias-da-Silva MR, Nesi-Franca S, Dupuy C, Maciel RMB 2017 DUOX2 mutations are associated with congenital hypothyroidism with ectopic thyroid gland. **J Clin Endocrinol Metab** 102:4060–4071. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
225. Aycan Z, Cangul H, Muzza M, Bas VN, Fugazzola L, Chatterjee VK, Persani L, Schoenmakers N 2017 Digenic DUOX1 and DUOX2 mutations in cases with congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 102:3085–3090. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
226. Parlato M, Charbit-Henrion F, Hayes P, Tiberti A, Aloï M, Cucchiara S, Begue B, Bras M, Pouliet A, Rakotobe S, Ruemmele F, Knaus UG, Cerf-Bensussan N 2017 First identification of biallelic inherited DUOX2 inactivating mutations as a cause of very early onset inflammatory bowel. **Gastroenterology** 153:609.e3–611.e3. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
227. Muzza M, Rabbiosi S, Vigone MC, Zamproni I, Cirello V, Maffini MA, Maruca K, Schoenmakers N, Beccaria L, Gallo F, Park SM, Beck-Peccoz P, Persani L, Weber G, Fugazzola L 2014 The clinical and molecular characterization of patients with dys hormonogenic congenital hypothyroidism reveals specific diagnostic clues for DUOX2 defects. **J Clin Endocrinol Metab** 99:544–553. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
228. Lof C, Patyra K, Kuulasmaa T, Vangipurapu J, Undeutsch H, Jaeschke H, Pajunen T, Kero A, Krude H, Biebermann H, Kleinau G, Kuhnen P, Rantakari K, Miettinen P, Kirjavainen T, Pursiheimo JP, Mustila T, Jaaskelainen J, Ojaniemi M, Toppari J, Ignatius J, Laakso M, Kero J 2016 Detection of novel gene variants associated with congenital hypothyroidism in a Finnish patient cohort. **Thyroid** 26:1215–1224. [Link](#), [Google Scholar](#)
229. Nicholas AK, Serra EG, Cangul H, Alyaarubi S, Ullah I, Schoenmakers E, Deeb A, Habeb AM, Almaghami M, Peters C, Nathwani N, Aycan Z, Saglam H, Bober E, Dattani M, Shenoy S, Murray PG, Babiker A, Willemsen R, Thankamony A, Lyons G, Irwin R, Padidela R, Tharian K, Davies JH, Puthi V, Park SM, Massoud AF, Gregory JW, Albanese A, Pease-Gevers E, Martin H, Brugger K, Maher ER, Chatterjee VK, Anderson CA, Schoenmakers N 2016 Comprehensive screening of eight known causative genes in congenital hypothyroidism with gland-in-situ. **J Clin Endocrinol Metab** 101:4521–4531. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
230. Miyai K, Azukizawa M, Kumahara Y 1971 Familial isolated thyrotropin deficiency with cretinism. **N Engl J Med** 285:1043–1048. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
231. Bonomi M, Proverbio MC, Weber G, Chiumello G, Beck-Peccoz P, Persani L 2001 Hyperplastic pituitary gland, high serum glycoprotein hormone alpha-subunit and variable circulating thyrotropin

(TSH) levels as hallmark of central hypothyroidism due to mutations of the TSH beta gene. **J Clin Endocrinol Metab** 86:1600–1604. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

232. Ramos HE, Labedan I, Carré A, Castanet M, Guemas I, Tron E, Madhi F, Delacourt C, Maciel RM, Polak M 2010 New cases of isolated congenital central hypothyroidism due to homozygous thyrotropin beta gene mutations: a pitfall to neonatal screening. **Thyroid** 20:639–645. [Link](#), [Google Scholar](#)

233. Bonomi M, Busnelli M, Beck-Peccoz P, Costanzo D, Antonica F, Dolci C, Pilotta A, Buzi F, Persani L 2009 A family with complete resistance to thyrotropin-releasing hormone. **N Engl J Med** 360:731–734. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

234. Sun Y, Bak B, Schoenmakers N, van Trotsenburg AS, Oostdijk W, Voshol P, Cambridge E, White JK, le Tissier P, Gharavy SN, Martinez-Barbera JP, Stokvis-Brantsma WH, Vulsma T, Kempers MJ, Persani L, Campi I, Bonomi M, Beck-Peccoz P, Zhu H, Davis TM, Hokken-Koelega AC, Del Blanco DG, Rangasami JJ, Ruivenkamp CA, Laros JF, Kriek M, Kant SG, Bosch CA, Biermasz NR, Appelman-Dijkstra NM, Corssmit EP, Hovens GC, Pereira AM, den Dunnen JT, Wade MG, Breuning MH, Hennekam RC, Chatterjee K, Dattani MT, Wit JM, Bernard DJ 2012 Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. **Nat Genet** 44:1375–1381. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

235. Joustra SD, Heinen CA, Schoenmakers N, Bonomi M, Ballieux BE, Turgeon MO, Bernard DJ, Fliers E, van Trotsenburg AS, Losekoot M, Persani L, Wit JM, Biermasz NR, Pereira AM, Oostdijk W: IGSF1 Clinical Care Group 2016 IGSF1 deficiency: lessons from an extensive case series and recommendations for clinical management. **J Clin Endocrinol Metab** 101:1627–1636. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

236. Heinen CA, Losekoot M, Sun Y, Watson PJ, Fairall L, Joustra SD, Zwaveling-Soonawala N, Oostdijk W, van den Akker EL, Alders M, Santen GW, van Rijn RR, Dreschler WA, Surovtseva OV, Biermasz NR, Hennekam RC, Wit JM, Schwabe JW, Boelen A, Fliers E, van Trotsenburg AS 2016 Mutations in TBL1X are associated with central hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 101:4564–4573. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

237. Heinen CA, de Vries EM, Alders M, Bikker H, Zwaveling-Soonawala N, van den Akker ELT, Bakker B, Hoorweg-Nijman G, Roelfsema F, Hennekam RC, Boelen A, van Trotsenburg ASP, Fliers E 2018 Mutations in IRS4 are associated with central hypothyroidism. **J Med Genet** 55:693–700. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

238. Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, Kung M, Limbachia A, Vintzileos AM 2001 Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. **J Ultrasound Med** 20:613–617. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)