

Mesa Redonda: Novedades en Endocrinología Infantil

Y... ¿qué hacemos con esa TSH alta?

B. HUIDOBRO FERNÁNDEZ

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cabueñes.

RESUMEN

El hipotiroidismo subclínico es uno de los motivos de consulta más frecuentes en la consulta de Endocrinología Pediátrica y su manejo continúa siendo objeto de controversia. Ante un niño que presente una elevación aislada de TSH debemos tener presente que no siempre implica que presente una disfunción tiroidea y que se debe confirmar con una segunda determinación, ya que en más del 70% de los casos no se confirmará. Asimismo, deben descartarse interferencias analíticas, así como otras situaciones que pueden elevar la TSH de forma transitoria.

En los casos persistentes está indicado el estudio etiológico, principalmente la determinación de anticuerpos anti-tiroideos y la realización de una ecografía. La mayoría de los casos el origen será idiopático o autoinmune. En general, el hipotiroidismo subclínico es una condición benigna, con bajo riesgo de evolución de hipotiroidismo franco, algo más elevado en los casos de origen autoinmune. El seguimiento de esos pacientes vendrá condicionado por la etiología y el riesgo de progresión a hipotiroidismo.

Dado que no se ha demostrado que el hipotiroidismo subclínico afecte negativamente al crecimiento y tampoco al desarrollo cognitivo en mayores de 3 años, el tratamiento con levotiroxina no está justificado de forma rutinaria. En los últimos años algunos estudios han demostrado la relación entre el hipotiroidismo subclínico en niños y alteraciones proaterogénicas sutiles, pero existe controversia sobre si realmente se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad

cardiovascular en la edad adulta. Por otro lado, aunque el tratamiento con levotiroxina puede tener algún efecto beneficioso sobre dichas alteraciones, no está claro el impacto que puede tener a largo plazo.

Palabras clave: Hipotiroidismo subclínico; Niños; Tirotropina; TSH; Levotiroxina.

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism is one of the most frequent reasons in the medical visit in the Pediatric Endocrinology office and its management continues to be an object of controversy. When a child has a single isolated elevation of TSH it should be kept in mind that this does not always imply that there is a thyroid disorder and it should be verified with a second measurement, since it will not be confirmed in over 70% of the cases. Furthermore, analytic interferences should be ruled out as well as other situations that may cause a transitory increase in the TSH.

The etiological study is indicated in persistent cases, mainly the measurement of antithyroid antibodies and an ultrasound. In most of the cases, the origin will be idiopathic or autoimmune. In general, subclinical hypothyroidism is a benign condition, with low risk of evolution to frank hypothyroidism, which is somewhat higher in the cases having an autoimmune origin. Follow-up of these patients will be conditioned by the etiology and risk of progression to hypothyroidism.

Since it has not been demonstrated that subclinical hypothyroidism negatively affects growth or cognitive development in children over 3 years of age, treatment with levothyroxine is not routinely justified. In recent years, some studies have demonstrated the relationship between subclinical hypothyroidism in children and subtle perovascular alterations, however there is existing controversy on whether it is associated to an increased risk of cardiovascular disease in the adult age. On the other hand, although treatment with levothyroxine may have a beneficial effect on said alterations, the impact it may have in the long term is not clear.

Key words: Subclinical hypothyroidism; Children; Thyrotropin; TSH; Levothyroxine.

INTRODUCCIÓN

La elevación de los valores de tirotrópina (TSH) asociados a valores normales de tiroxina (T4) libre o total se conoce como hipotiroidismo subclínico⁽¹⁾. No obstante, no existe un acuerdo pleno en su definición, de forma que algunos autores restringen el término de hipotiroidismo subclínico a situaciones en las que la TSH está discretamente elevada (habitualmente entre 5 y 10 mU/L), mientras que otros autores no establecen límite superior para los valores de TSH. El hallazgo de valores elevados de TSH en niños asintomáticos o con una clínica inespecífica es un hecho relativamente frecuente en nuestro medio y que puede ocasionar la realización de pruebas diagnósticas e incluso inicio de tratamientos innecesarios^(2,3). Por otro lado, tanto la etiología como la evolución natural del hipotiroidismo subclínico en niños difiere respecto a los adultos, lo que hace que su manejo sea también diferente.

La decisión de tratar o no un niño con hipotiroidismo subclínico depende no solo de los efectos perjudiciales que pueda ocasionar sino también de la posibilidad de que el hipotiroidismo subclínico empeore. Ante un niño que presente una elevación de TSH (excluimos el periodo neonatal), compatible con un hipotiroidismo subclínico, deberemos plantearnos una serie de preguntas antes de determinar la actitud que vamos a seguir:

- ¿Realmente estamos ante una situación de disfunción tiroidea?
- ¿Existe riesgo de evolución hacia un hipotiroidismo franco?
- ¿Qué consecuencias puede tener a largo plazo?
- ¿Qué seguimiento vamos a realizar?

Intentaremos a continuación dar respuesta a estas preguntas.

¿REALMENTE ESTAMOS ANTE UNA SITUACIÓN DE DISFUNCIÓN TIROIDEA?: ETIOLOGÍA

La elevación de la TSH es un problema prevalente. En un estudio retrospectivo de más 100.000 niños con edades comprendidas entre los 6 meses y los 16 años, el 2,9% presentaron valores de TSH entre comprendidos entre 5,5 y 10 mU/L⁽²⁾. El 73,6% presentaron valores normales en una segunda determinación hecha de media dos meses después y aproximadamente el 20% volvieron a presentar valores discretamente elevados, pero con tendencia a normalizarse en los siguientes 5 años. Más próximo, un estudio realizado en un hospital de Madrid en el que analizaban 102 niños remitidos por elevación de TSH aislada, el 90,4% presentaban valores normales en una segunda determinación⁽³⁾.

Por ello es fundamental tener presente que no todas las elevaciones de los valores de TSH traducen una situación de disfunción tiroidea. Habrá un grupo importante de niños en los que esa TSH elevada no tendrá significado patológico y, sin embargo, otro en el que sí, o al menos tendrá mayor riesgo de evolucionar a un hipotiroidismo franco (Fig. 1). Identificar ese primer grupo de pacientes es fundamental para evitar alarmas, así como pruebas y tratamientos innecesarios.

Elevación de TSH sin disfunción tiroidea

Valores de referencia específicos

En primer lugar, siempre que nos enfrentemos ante unos valores de TSH deberemos tener en cuenta los rangos de referencia adecuados para la población de estudio. En algunos laboratorios no se dispone de valores específicos para la edad, en cuyo caso deberían buscarse valores de referencia establecidos con la misma técnica y procedentes de una población con características similares a la nuestra⁽⁴⁾.

Variabilidad inter e intraindividual

Por otro lado, debemos tener en cuenta la variabilidad inter e intraindividual en los valores de TSH, que en una población sana siguen una distribución asimétrica, con una larga cola hacia los valores más altos de TSH (los conocidos como *outliers*)⁽⁵⁾. Se ha descrito que hasta el 40-65% de la variabilidad interindividual en los valores de TSH y T4 está determinada por factores genéticos⁽⁶⁾. En cualquier persona los niveles de hormonas tiroideas permanecen relativamente estables a lo largo de la vida y reflejan el *set-point* del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas en esa persona. Cambios en el estado del tiroides se traducen en variaciones concordantes entre hormonas tiroideas. Pequeñas oscilaciones en los valores de hormonas tiroideas (incluso en el rango normal) pueden producir variaciones importantes en los niveles de

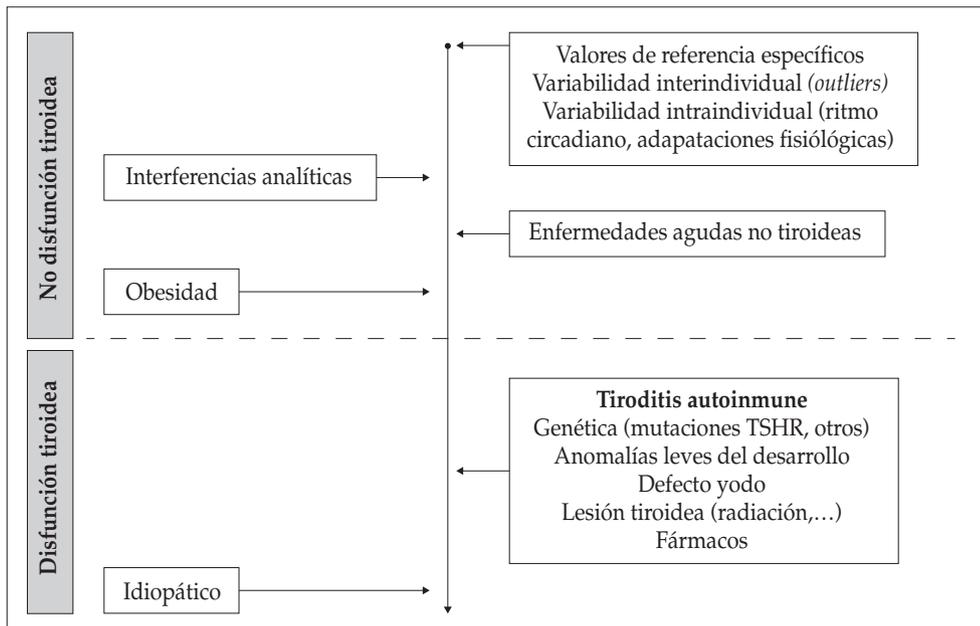


Figura 1. Causas de elevación aislada de TSH.

TSH (fuera del rango de normalidad). Otro de los factores que se han visto implicados en esa variabilidad intraindividual es la variación circadiana en los valores de TSH⁽⁷⁾.

Interferencias analíticas

Se ha descrito que hasta el 1% de las pruebas de función tiroidea presentan interferencias y de ellas, hasta el 50% de los casos inducen errores diagnósticos o manejo inadecuado⁽⁸⁾. Debemos sospechar una interferencia analítica siempre que exista discordancia entre los valores hormonales y la clínica del paciente, así como entre los diferentes parámetros biológicos (fundamentalmente TSH y T4 en nuestro caso). Existen al menos 6 tipos de interferencias que pueden afectar a la determinación de TSH y hormonas tiroideas, en el caso de elevación de TSH la causa más frecuente de interferencia será la presencia de anticuerpos heterófilos o macroTSH. Ante toda sospecha de interferencia debemos contactar con el laboratorio, ya que su identificación generalmente se basa en pruebas de laboratorio adicionales, que incluyen la comparación de métodos de ensayo, procedimientos de dilución, estudios de reactivos bloqueantes y la precipitación con polietilenglicol.

Respuesta adaptativa a enfermedades agudas no tiroideas

Los niños con enfermedades agudas pueden presentar un descenso transitorio de hormonas tiroideas, asociado a TSH bajas (pero no suprimidas). En la fase de recuperación pueden presentar elevaciones transitorias de TSH (habitualmente por debajo de 20 mU/L). Es por ello que no se

debe determinar la función tiroidea en paciente gravemente enfermo a menos que la sospecha de disfunción tiroidea sea elevada.

Obesidad

El hipotiroidismo subclínico es un hallazgo frecuente en niños obesos⁽⁹⁾. No está claro cuál es la causa de esta elevación de la TSH y se han implicado diferentes mecanismos como la modificación en la expresión de desyodasas, la disminución de receptores de triyodotironina en el hipotálamo o la producción de pro-TRH inducida por leptina. El hecho de que la pérdida de peso se asocie a una normalización de los valores de TSH ha hecho pensar que la elevación de la TSH sea una respuesta adaptativa del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides a la ganancia ponderal. Esta hipótesis se ve reforzada por el hecho de que la pérdida de peso conlleve en muchos casos la normalización de los valores de TSH⁽¹⁰⁾.

Elevación de TSH con disfunción tiroidea

Después de revisar las causas de elevación de TSH sin disfunción tiroidea, puede entenderse que solicitar TSH en situaciones de bajo índice de sospecha de patología tiroidea nos puede llevar a malinterpretar las pruebas e iniciar investigaciones innecesarias. Pasamos ahora a revisar las situaciones en las que sí implica una disfunción tiroidea.

Tiroiditis autoinmune

Es una de las principales causas de hipotiroidismo subclínico, especialmente en niños mayores. La presentación

de la enfermedad tiroidea autoinmune es variable, desde el eutiroidismo e hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo franco o hipertiroidismo (menos frecuentes las dos últimas). Los pacientes con determinadas condiciones genéticas, como el síndrome de Down o Turner y los niños con otras enfermedades autoinmunes son más susceptibles a padecer una enfermedad tiroidea autoinmune.

Origen genético (mutaciones TSHR, otros)

Debemos sospechar el origen genético en casos de hipotiroidismo subclínico con anticuerpos frente a antígenos tiroideos negativos y antecedentes familiares de hipotiroidismo subclínico⁽⁹⁾. Los principales implicados hasta ahora son:

- Mutaciones en el gen del receptor de TSH: se ha documentado mutaciones de pérdida de función en heterocigosis en niños con hipotiroidismo subclínico no autoinmune^(11,12). El espectro clínico de la disfunción tiroidea en estos pacientes es muy amplio, desde formas graves de hipotiroidismo congénito a elevaciones leves de TSH.
- Defectos en el gen que codifica la subunidad α de la proteína G, implicada en la transmisión de la señal de varios receptores hormonales, entre ellos el de la TSH y responsable del pseudohipoparatiroidismo Ia.
- Mutaciones en el gen que codifica DUOX2: las mutaciones en este gen se han asociado a hipotiroidismo congénito, desde formas leves con hipotiroidismo subclínico persistente hasta formas graves y también transitorias⁽¹³⁾.

Anomalías leves del desarrollo

Se ha descrito una mayor incidencia de alteraciones morfológicas menores en pacientes con hipotiroidismo subclínico persistente en primeros años de vida⁽¹⁴⁾, por lo que algunos autores recomiendan la realización de pruebas de imagen, principalmente ecografía en los menores de 3 años.

Defecto de yodo

La deficiencia crónica de yodo se asocia a trastornos tiroideos, principalmente bocio e hipotiroidismo, pero también se ha descrito una mayor incidencia transitoria de hipotiroidismo subclínico cuando una población con un aporte deficiente de yodo pasa a tener un aporte adecuado de yodo⁽¹⁵⁾.

Exposición a radiación ionizante

Tanto la exposición terapéutica como ambiental a radiación ionizante aumenta la incidencia de hipotiroidismo subclínico, con mayor riesgo a menor edad del niño, pudiendo manifestarse hasta varios años después de la exposición⁽¹⁶⁾.

Fármacos

Diferentes fármacos pueden inducir hipotiroidismo subclínico en niños, a través de diferentes mecanismos y en ocasiones no llega a ser completamente conocidos. Entre los más conocidos se encuentran aquellos fármacos que contienen yodo, como la amiodarona o los contrastes radiológicos. En el caso del interferón α la disfunción tiroidea se ha relacionado con una desregulación de la inmunidad con producción de anticuerpos antitiroideos y también a través de un efecto tóxico directo sobre las células tiroideas. En el caso de los fármacos antiepilépticos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, ácido valproico) el mecanismo no está tan claro, se ha relaciona con un aclaramiento acelerado de las hormonas tiroideas, así como una interferencia en la secreción hipofisaria de TSH⁽⁹⁾.

Idiopático

Cuando no puede establecerse la causa del hipotiroidismo se considera idiopático. Hoy en día el hipotiroidismo subclínico idiopático forma el grupo más numeroso junto el de origen autoinmune.

RIESGO DE EVOLUCIÓN A HIPOTIROIDISMO FRANCO

La historia natural del hipotiroidismo subclínico dependerá de la etiología. En una serie de 92 niños con hipotiroidismo subclínico idiopático con seguimiento durante 5 años, el 41,3% de los pacientes normalizaban la TSH, el 46,7% mantenían valores de TSH estables (entre 5 y 10 mU/L) y solo un 12% presentaban empeoramiento en los valores de TSH⁽¹⁷⁾. Cuando el origen es autoinmune, se ha descrito peor pronóstico, evolucionando a hipotiroidismo entre el 20 y el 50% de los casos^(1,18,19). En estos pacientes el riesgo de empeoramiento de la función tiroidea se ha relacionado con la presencia de enfermedad celíaca, valores de anticuerpos frente a la peroxidasa tiroidea más elevados y cifras más elevadas de TSH al diagnóstico, así como a la elevación de la TSH durante el seguimiento.

En cuanto al origen genético, los defectos en heterocigosis en el gen del receptor de TSH el hipotiroidismo subclínico permanece estable en tiempo, sin presentar alteraciones en el crecimiento ni el desarrollo neurocognitivo^(11,12). En el caso de los defectos de DUOX2, dado que la expresión clínica varía ampliamente entre individuos, incluso con la misma mutación y a lo largo del tiempo, podría tanto normalizarse como evolucionar a hipotiroidismo, por lo que se recomienda la reevaluación periódica de estos pacientes⁽²⁰⁾.

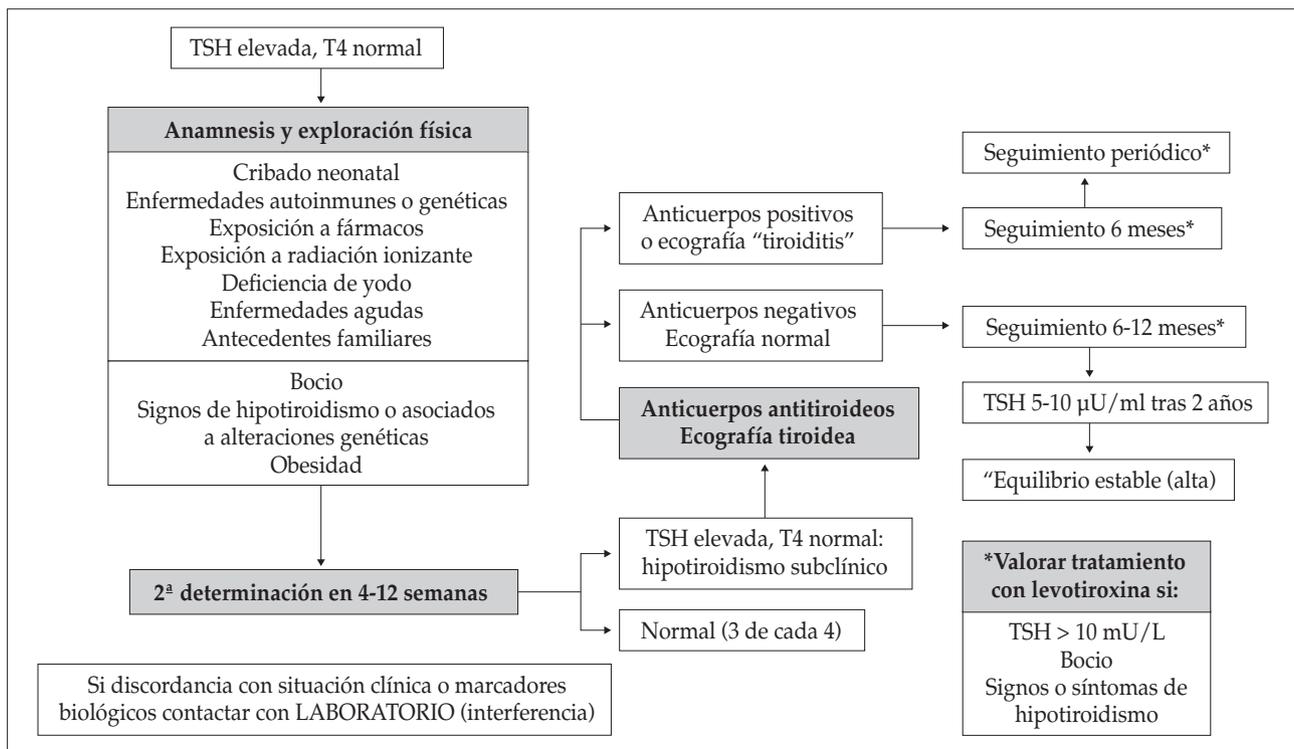


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico y seguimiento del hipotiroidismo subclínico.

CONSECUENCIAS DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN LOS NIÑOS

No se han descrito diferencias en el crecimiento, la maduración ósea ni el índice de masa corporal en niños con hipotiroidismo subclínico^(17,21). Tampoco se han descrito diferencias en el desarrollo neurocognitivo, aunque en este caso no disponemos de estudios en niños menores de 3 años, periodo de desarrollo fundamental para el desarrollo cerebral⁽²¹⁾. Algunos estudios transversales han demostrado alteraciones proaterogénicas sutiles en niños con HS como por ejemplo el índice cintura/cadera, el ratio triglicéridos/colesterol HDL, el índice aterogénico, los niveles de homocisteína o el grosor íntima-media carotídeo^(22,23), pero existe controversia sobre si realmente estos niños tienen un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Por otro lado, aunque el tratamiento con levotiroxina puede tener algún efecto beneficioso, no está claro el impacto que puede tener a largo plazo.

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

El manejo del hipotiroidismo subclínico en niños es motivo de controversia. Ante todo paciente con elevación

de aislada de TSH el primer paso será realizar una segunda determinación transcurridas 4-12 semanas, para confirmar que se trate de una elevación persistente. En caso de confirmarse, se recomienda realizar estudio etiológico, que incluya una historia clínica detallada preguntando sobre presencia de hipotiroidismo en periodo neonatal, enfermedades autoinmunes o genéticas asociadas, fármacos, exposición a radiación ionizante o antecedentes familiares. En la exploración física se buscarán signos de hipotiroidismo así como rasgos físicos sugestivos de condiciones genéticas específicas. Entre las exploraciones complementarias a todos los pacientes se les deberá determinar anticuerpos antitiroideos y ecografía tiroidea⁽⁹⁾. En función de la sospecha clínica pueden estar indicadas otras pruebas como estudio genético o determinación de otros valores hormonales (ante la sospecha de pseudohipoparatiroidismo Ia).

El seguimiento posterior dependerá de la etiología y los niveles de TSH. La decisión de iniciar tratamiento con levotiroxina deberá plantearse en todos los niños con síntomas y signos de hipotiroidismo, bocio o riesgo de progresión a hipotiroidismo franco (generalmente se considera con TSH > 10 mU/ml). Si se identifica una etiología concreta, como por ejemplo una deficiencia de yodo el tratamiento se hará en función del diagnóstico (en ese caso suplemento de yodo).

En los niños no tratados se recomienda control de la función tiroidea cada 6 meses y determinar anticuerpos y ecografía cada 1-2 años⁽⁹⁾, especialmente en casos de otras enfermedades autoinmunes o cromosomopatías. En el caso del hipotiroidismo subclínico idiopático, si los niveles de TSH permanecen estables después de 2 años de seguimiento, puede suspenderse el seguimiento periódico, teniendo en cuenta que habrá que considerar realizar alguna reevaluación posterior, como en la adolescencia o el embarazo.

CONCLUSIONES

El hipotiroidismo subclínico es una condición benigna, la mayoría de las veces autolimitada y con riesgo bajo de progresar hacia un hipotiroidismo franco. Ante el hallazgo de una TSH elevada en un niño asintomático, el primer paso es plantearse si realmente nos encontramos ante una disfunción tiroidea o no. No está indicada la determinación rutinaria de TSH en población sana ni durante enfermedades agudas si no hay sospecha clínica de hipotiroidismo, ya que la determinación cuando bajo índice de sospecha, implica un riesgo de malinterpretación e iniciar investigaciones y tratamientos no necesarios.

El pronóstico a largo plazo es peor en las formas con TSH más elevadas al diagnóstico (> 10 mU/L) y en las de origen autoinmune, especialmente si hay otros factores asociados, como la presencia de bocio o cromosomopatías. Es en estos casos en los que se deberá plantear tratamiento con levotiroxina, así como en aquellos casos que presenten bocio u otros signos o síntomas de hipotiroidismo. No hay evidencia de que el hipotiroidismo subclínico afecte al crecimiento ni al desarrollo cognitivo, pero algunos autores han demostrado alteraciones proaterógenas sutiles en esos niños y se ha sugerido que podrían mejorar con el tratamiento con levotiroxina. No obstante, estos hallazgos a día de hoy no justifican el tratamiento generalizado de los niños con hipotiroidismo subclínico y debe valorarse de forma individual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J*. 2014; 3: 76-94.
2. Lazar L, Frumkin RBD, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural History of Thyroid Function Tests Over 5 Years in a Large Pediatric Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1678-82.

3. Pérez Pérez A, Martínez-Villanueva Fernández J, Martos-Moreno GA, Argente J. Natural History of Isolated Increased Thyrotropin (TSH) Levels in Childhood. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80: 90-1.
4. Önsesveren I, Barjaktarovic M, de Rijke YB, Jaddoe VWV, Van Santen HM, Visser TJ, et al. Childhood Thyroid Function Reference Ranges and Determinants: A Literature Overview and a Prospective Cohort Study. *Thyroid*. 2017; 27: 1360-9.
5. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 489-99.
6. Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Genetics of thyroid function. *Best Pract. Clin Endocrinol Metab*. 2017; 31: 129-42.
7. Rose SG, Nisula BC. Circadian Variation of Thyrotropin in Childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 68: 1086-90.
8. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences with Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and detection Algorithm. *Endocrine Review*. 2018; 39: 830-50.
9. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F. Subclinical Hypothyroidism in Childhood - Current Knowledge and Open Issues. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12: 734-46.
10. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 3088-91.
11. Tenenbaum-Rakover Y, Almashanu S, Hess O, Admoni O, Hag-Dahood Mahameed A, Schwartz N, et al. Long-term outcome of loss-of-function mutations in thyrotropin receptor gene. *Thyroid* 2015; 25:292-9.
12. Vigone MC, Di Frenna M, Guizzardi F, Gelmini G, de Filippis T, Mora S, et al. Mild TSH resistance: Clinical and hormonal features in childhood and adulthood. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 87: 587-96.
13. Moreno JC, Visser TJ. New Phenotypes in Thyroid Dysmorphogenesis: Hypothyroidism Due to DUOX2 Mutations. *Endocr Dev*. 2007; 10: 99-117.
14. Leornardi D, Polizzotti N, Carta A, Gelsomino R, Sava L, Vigneri R, Calaciura F. Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2679-85.
15. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3: 286-95.
16. Ostroumova E, Brenner A, Oliynyk V, McConnell R, Robbins J, Terekhova G, et al. Subclinical hypothyroidism after radioiodine exposure: Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident (1998-2000). *Environ Health Perspect*. 2009; 117: 745-50.
17. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, et al. Prospective Evaluation of the Natural Course of Idiopathic Subclinical Hypothyroidism in Childhood and Adolescence. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160: 417-21.

18. Radetti R, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, et al. The Natural History of the Normal/Mild Elevated TSH Serum Levels in Children and Adolescents With Hashimoto's Thyroiditis and Isolated Hyperthyrotropinaemia: A 3-year Follow-Up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76: 394-8.
19. Aversa T, Valenzise M, Corrias A, Salerno M, De Luca F, Mussa A, et al. Underlying Hashimoto's thyroiditis negatively affects the evolution of subclinical hypothyroidism in children irrespective of other concomitant risk factors. *Thyroid*. 2015; 25: 183-7.
20. Dufort G, Larrivière-Vanier S, Eugène D, De Deken X, Seebauer B, Heinemann K, et al. Wide Spectrum of DUOX2 Deficiency: From Life-Threatening Compressive Goiter in Infancy to Life-long Euthyroidism. *Thyroid*. 2019; 29: 1018-22.
21. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, et al. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164: 591-7.
22. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, Mattace Raso G, Alfano S, Meli R, et al. Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 2697-703.
23. Unal E, Akın A, Yıldırım R, Demir V, Yıldız I, Haspolat YK. Association of Subclinical Hypothyroidism with Dyslipidemia and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017; 9: 144-9.