

Valores normales de TSH en el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito en nacimientos gemelares

M.ªJ. Garriga Gascón^a, J.P. López Sigüero^b, A. Ibáñez Moya^a y S. Perán Mesa^a

^aLaboratorio de Hormonas. Hospital Civil. ^bEndocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Málaga. España.

Introducción

A pesar del gran número de trabajos publicados desde que, en la década de 1970, se implantaron los programas de cribado neonatal para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito, no hay demasiados datos sobre resultados paradójicos o casos que pudieran escapar del cribado.

Pacientes y métodos

Hasta marzo de 2005, en Málaga se ha estudiado la hormona tiroestimulante (TSH) en 360.651 recién nacidos detectándose 156 hipotiroidismos congénitos, de los que 86 % fueron permanentes y 14 % transitorios. En este trabajo se analiza, retrospectivamente, un grupo de 13 hipotiroidismos congénitos nacidos de parto gemelar, en los que solamente uno de los hermanos ha tenido la enfermedad.

Resultados

Los dos primeros fueron diagnosticados tarde y se desconoce si se estudiaron en el cribado. En 7 casos la TSH dio un valor normal: cinco, diagnosticados mediante una segunda muestra realizada a los 14 días, se trataron antes de un mes de vida; a dos no se repitió la prueba, iniciando tarde el tratamiento. Los cuatro restantes tuvieron desde la primera prueba un valor elevado de TSH, siendo significativamente inferior al obtenido para su confirmación.

Conclusiones

En la actualidad se acepta que la función tiroidea pueda estar compensada entre los dos gemelos, resultando un falso negativo en el caso de ser uno de ellos hipotiroideo congénito. De los datos que se presentan se deduce la necesidad de repetir la prueba a los 14 días en todos los nacimientos gemelares.

Palabras clave:

Falsos negativos. Hipotiroidismo. Congénito.

NORMAL THYROID-STIMULATING HORMONE LEVELS IN SCREENING FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN NEWBORN TWINS

Introduction

A large number of articles have been published since neonatal screening for congenital hypothyroidism (CH) started in the 1970s. Surprisingly, little information on false negative results in these screenings has been reported.

Patients and methods

Thyroid-stimulating hormone (TSH) levels were determined in 360,651 newborn infants in Malaga until March 2005. One hundred and fifty-six CH cases were detected, of which 86 % were permanent and 14 % were transient. In this study, we retrospectively analyzed a group of 13 CH dizygotic twins in which only one of the twins had CH.

Results

The first two patients were diagnosed late and data on whether they were included in neonatal screening were lacking. In seven of the 13 patients, TSH values were initially normal: five patients were diagnosed by a second test performed 14 days after birth and were treated before they were 1 month old, and two were diagnosed and treated late because a second test was not performed. In the remaining four patients, TSH values were initially elevated but were lower than confirmation test values.

Conclusions

It is now widely accepted that thyroid function could be compensated between two dizygotic twins if only one of the twins has CH, leading to a false negative result. The results of the present study indicate the need to repeat the test for CH 14 days after birth in all dizygotic twins.

Key words:

False negatives. Hypothyroidism. Congenital.

Correspondencia: Dr. S. Perán Mesa.

Laboratorio de Hormonas. Hospital Civil.
Pl. del Hospital Civil, s/n. 29009 Málaga. España.
Correo electrónico: peran@uma.es

Recibido en julio de 2005.

Aceptado para su publicación en junio de 2006.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito es la causa de retraso mental prevenible más frecuente. Desde que se iniciaron los programas de detección precoz los objetivos prioritarios han sido: alcanzar la cobertura total, instaurar el tratamiento lo antes posible y obtener el menor número de falsos negativos¹⁻⁸.

En Estados Unidos el diagnóstico se realiza midiendo la tiroxina (T_4) en una muestra de sangre total, recogida en papel de filtro dentro de las primeras 48 h de vida; mientras que en Europa se hace determinando la hormona tiroestimulante (TSH). En Málaga, el grupo del Dr. Perán desarrolló un radioinmunoanálisis (RIA) para medir la TSH, en colaboración con el grupo de la Dra. Illig del Hospital Infantil de Zürich en 1975⁹. El cribado sistemático de todos los recién nacidos en dicha provincia se empezó en el Hospital Carlos Haya en el año 1978.

El análisis de las causas de los resultados falsos negativos, que retrasan el inicio del tratamiento dando lugar a daño cerebral irreparable, ha sido una preocupación constante de todos los centros de cribado neonatal. Una de estas causas puede ser la mezcla de sangre entre hermanos nacidos de embarazo gemelar, debido al síndrome de transfusión gemelo a gemelo¹⁰⁻¹². Otra, la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis en prematuros o recién nacidos con muy bajo peso¹³⁻¹⁷. La diferencia entre ambas es que mientras en los gemelares el hipotiroidismo suele ser permanente, en los prematuros suele ser transitorio.

A partir de 1995 se establece un protocolo de repetición de la prueba a los 14 días. En este trabajo se analizan, retrospectivamente, 13 gemelos hipotiroideos congénitos, de los que siete dieron un valor normal en la primera muestra del cribado. La comparación de los resultados obtenidos antes y después del protocolo muestran los beneficios clínicos de la repetición.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hasta marzo del 2005 se ha estudiado la TSH, de 360.651 recién nacidos, en muestra de sangre total recogida en papel de filtro y extraída entre el segundo y cuarto días de vida.

Desde que se generalizó el cribado, los métodos para la determinación de TSH han ido cambiando: RIA policlonal, análisis inmunoradiométrico (IRMA) monoclonal y, por último, IFMA fluorométrico automatizado (Delphia). El punto de corte del valor de TSH en sangre total, que al principio era de 20 μ U/ml, se ha modificado, debido a la experiencia y a la sensibilidad de las técnicas, hasta 10 μ U/ml en la actualidad.

El protocolo de seguimiento bioquímico de los casos dudosos es el siguiente: a los neonatos cuyas cifras de TSH se encuentran entre 10 y 20 μ U/ml se les repite la determinación de la muestra obtenida a partir del 5 día de vida para fenilcetonuria. Si este segundo valor de TSH continúa siendo superior a 10 μ U/ml, se mide en suero TSH, tiroxina libre (T_4 L), tiroglobulina (Tg), peroxidasa ti-

roidea (TPO), y anticuerpo antirreceptor de TSH, para confirmar el diagnóstico. Estas mismas determinaciones se repiten en su madre¹⁸. Cuando las cifras son superiores a 20 μ U/ml, se procede a la confirmación directamente.

Desde 1995 en los recién nacidos de parto gemelar y en los prematuros, se recomienda una segunda toma en papel a los 14 días de vida y en los muy prematuros (< 27 semanas), al alta hospitalaria.

En 4 gemelos diagnosticados directamente en la primera muestra y en 20 hipotiroideos con disgenesia nacidos de parto simple, se han comparado los valores de TSH en el cribado con los obtenidos en su confirmación.

Todos los datos proceden de la base de datos del Centro de Metabolopatías del Hospital Regional de Málaga.

RESULTADOS

La prevalencia de hipotiroidismo congénito en la provincia de Málaga es de 1/2.311 recién nacidos. De los 156 casos detectados el 86% fueron permanentes y 14% transitorios. De estos casos, 13 nacieron de embarazo gemelar, siendo clasificados para su estudio retrospectivo en 3 grupos (tabla 1).

Hipotiroideos gemelares de los que no consta el valor de TSH en el cribado

Cuando se inició el estudio sistemático de todos los recién nacidos se carecía de infraestructura para informar a los normales, sólo se localizaban los casos con resultados dudosos o positivos. Los dos hipotiroideos nacidos estos años (casos 1-2), es posible que tuvieran un valor normal de TSH. Fueron tratados con 4 años y 7 meses respectivamente, ambos diagnosticados de atireosis.

Hipotiroideos gemelares con valores normales de TSH en el cribado

1. Dos nacieron antes de instaurarse el protocolo de repetición a los 14 días. Los casos 3 y 4 dieron un valor de TSH < 10 μ U/ml. En los 2 casos se trata de gemelos del mismo sexo. El número 4 fue monozigoto y del 3 no se tienen datos. Fueron tratados con 80 días y 2 años respectivamente, ambos diagnosticados de ectopias.

2. Cinco nacieron después de instaurarse el protocolo. Los casos 5 al 9 (ambos inclusive), dieron valores normales de TSH en el cribado. Al ser todos, además de gemelares, prematuros, se les repitió la prueba a los 14 días.

Datos de interés:

a) El caso número 5 volvió a tener un valor inferior a 10 μ U/ml en la repetición, siendo diagnosticado con 11 meses por déficit de crecimiento, con un valor de TSH en suero de 9,3 μ U/ml. Sigue en tratamiento.

b) El caso número 6 dio un valor elevado de TSH y bajo de T_4 L en suero en la confirmación, así como un valor de Tg muy elevado. Tratado durante 3 años, ha sido considerado transitorio en la reevaluación.

TABLA 1. Datos clínicos de los 13 gemelos con hipotiroidismo congénito analizados

| Casos | Sexo EG | Peso (kg) a/b | Zigoto | TSH papel 1.ª muestra (mU/ml) | TSH papel 2.ª muestra (mU/ml) | TSH Confir (suero) (mU/ml) | T ₄ L/T ₄ T (suero) pmol/l | TG ng/ml | Diagnóstico | Inicio del tratamiento | Año |
|-------|---------|---------------|--------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--|----------|-------------|------------------------|------|
| 1 | M/- | 2,5/ | - | - | - | 200 | 0,5 T | - | A | 4 años | 1981 |
| 2 | M/ | - | - | - | - | 65 | 0,1 T | - | A | 7 meses | 1983 |
| 3 | M | - | - | 9 | - | 98 | 2,2 T | 84 | E | 80 días | 1990 |
| 4 | V | 2,9/ | MC | 6 | - | 65 | 1,9 T | - | E | 2 años | 1979 |
| 5 | M/33 | 1,1/1,7 | MC | 7 | 4,3 | 9,3 | 12 L | - | TT | 11 meses | 2002 |
| 6 | M/36 | 1,9/2,3 | MC | 8 | 93 | 200 | 8 L | 707 | TT | 16 días | 2001 |
| 7 | M/36 | 1,6/2,2 | DC | 7 | 13,4 | 58 | 6 L | 666 | TT | 19 días | 2004 |
| 8 | M/31 | 1,5/1,5/1,7 | - | 6,2 | 13,6 | 20 | 9,4 | 92 | TT | 17 días | 2005 |
| 9 | M/26 | 0,7/0,8 | - | 2 | 23 | 92 | 9 | - | TT | 26 días | 2005 |
| 10 | M/36 | 2,5/2,0 | DC | 19 | - | 124 | 9 L | 487 | TR | 7 días | 2000 |
| 11 | M/35 | 1,4/1,5 | MC | 79 | - | 150 | 1 T | - | A | 5 días | 1990 |
| 12 | M/34 | 1,2/2,6 | DC | 48 | - | 126 | 11,0 L | - | N | 8 días | 2002 |
| 13 | M/38 | 3,2 | MC | 35 | - | 99 | 4,6 T | 175 | E | 13 días | 1992 |

EG: edad gestacional; a: gemelo hipotiroideo; b: hermano; MC: monozigoto; DZ: dizigoto; TSH: hormona tiroestimulante; T₄L: tiroxina libre; T₄T: tiroxina total; TG: tiroglobulina; M: mujer; V: varón; A: atireosis; E: ectopia; N: tiroides *in situ*; TR: transitorio; TT: en tratamiento sin diagnosticar.

c) Los casos números 7 y 8 nacidos con muy bajo peso y que dieron TSH y Tg elevados y T₄ baja en la confirmación, continúan en tratamiento.

d) El caso número 9 nació de un parto de trillizos, muy prematuro, con muy bajo peso y con fenotipo de Down; continúa en tratamiento.

Hipotiroides gemelares positivos en el cribado

Los casos del 10 al 13 tuvieron valores de TSH > 10 μ U/ml desde la primera muestra; en todos se confirmó el hipotiroidismo y se inició el tratamiento entre el día 5 y el 13 de vida.

El caso número 10 fue hipotiroideo transitorio tratado durante 2 años; en la actualidad no está en tratamiento, pero sí bajo control.

El caso número 11 fue gemelo monozigoto diagnosticado de atireosis.

El caso número 12 gemelo dizigoto con muy bajo peso, inferior al de su hermano, diagnosticado de una dishomonogénesis.

El caso número 13, gemelo monozigoto, diagnosticado de ectopia.

En estos 4 casos, el valor de la TSH obtenida a las 48 h, es muy inferior a la obtenida para su confirmación en suero. Estos valores se han comparado con los de 20 hipotiroides congénitos de embarazo simple con semejanza diagnóstica. La diferencia de los valores de las muestras de las 48 h entre ambos grupos, es significativa, $p = 0,003$, mientras que la diferencia entre las muestra de confirmación no lo es (fig. 1).

En ningún caso los anticuerpos antitiroideos fueron positivos.

Si se tiene en cuenta que el 2,5% de los nacidos en la provincia de Málaga, en los últimos 4 años, han sido gemelos y se extrapola esta proporción a los 360.651 casos estudiados, sin tener en cuenta las variaciones que ha-

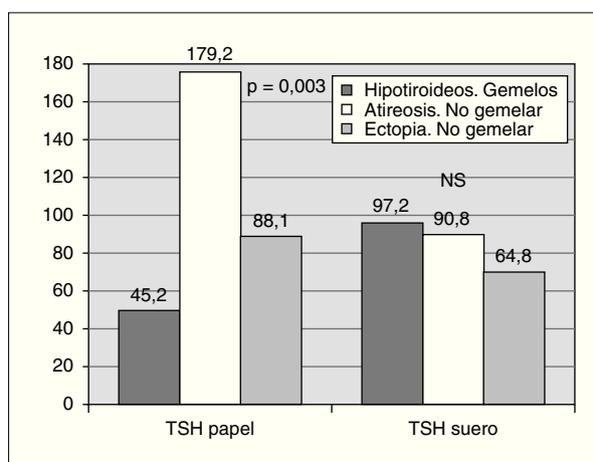


Figura 1. Valores de hormona tiroestimulante (TSH) de 4 hipotiroides congénitos nacidos de parto gemelar comparados con los de 20 hipotiroides congénitos de embarazo simple con semejanza diagnóstica. La diferencia de los valores de las muestra de las 48 h entre ambos grupos (TSH papel), es significativa, $p = 0,003$, mientras que la diferencia entre las muestra de confirmación (TSH suero), no lo es.

yan ocurrido a lo largo de los años, resulta que se habrían producido 9.016 nacimientos procedentes de partos gemelares. Como se han diagnosticado 13 hipotiroidismos congénitos, la prevalencia es de 1/693. Por otra parte, la proporción de mujeres hipotiroideas procedentes de embarazos gemelares, es de 12/1, frente a la de 2/1 de partos simples.

DISCUSIÓN

El diagnóstico y tratamiento tardío de 4 gemelos hipotiroideos hizo pensar que los valores de TSH en la muestra obtenida tras el nacimiento pudieran no reflejar el estado

funcional de su tiroides. Otros autores habían sugerido que el hermano sano compensa la función tiroidea del hipotiroideo¹⁰⁻¹². Además, en el grupo de gemelos diagnosticados por la primera prueba del cribado, el valor de la TSH a las 48 h fue muy inferior al valor en suero para su confirmación. Como la medida de la TSH en estas dos muestras se realizó con métodos diferentes (técnica en papel y técnica en suero), los resultados no pueden ser comparados. Para ver si las diferencias dependen de la condición gemelar, se compararon los resultados de TSH de la primera muestra de los hipotiroideos nacidos de parto gemelar con la primera muestra de 20 hipotiroideos nacidos de parto simple. Como se muestra en la figura 1, el valor de la TSH en los gemelares fue significativamente menor que la de los hipotiroideos nacidos de parto simple, mientras que en la muestra de confirmación se igualan los valores en todos los grupos. Estos resultados van a favor de la hipótesis del intercambio de sangre entre los 2 gemelos.

Con el objeto de evitar falsos negativos, a partir de 1995, se empezó a repetir la prueba, a las 2 semanas de vida, en gemelos y recién nacidos de bajo peso. Como consecuencia de dicha medida ha sido posible el diagnóstico y tratamiento temprano de 4 casos que podrían no haber sido detectados a tiempo.

Los grupos de Québec y Bruselas, en el año 2002 publicaron un trabajo conjunto sobre discordancia de gemelos monozigotos para la disgenesia tiroidea y sus implicaciones en el cribado¹⁹. Entre los dos aportan 16 parejas de gemelos en las que sólo un hermano es hipotiroideo, al igual que ocurre con la serie que se presenta en este trabajo. Sus datos muestran que existe una compleja interrelación entre monozigosidad y organogénesis, contabilizando un incremento de malformaciones congénitas de otros órganos en dichos hermanos, datos también recogidos por otros autores²⁰⁻²³. En nuestro caso se desconoce si los gemelos presentan alguna de las malformaciones que han sido descritas.

Aunque no se sabe su etiología, la discordancia entre gemelos monozigotos puede ser explicada por diferentes mecanismos potenciales como: fenómenos epigenéticos, mutaciones somáticas tempranas o eventos estocásticos poszigóticos. Es posible que el microambiente en donde se encuentran cada uno de los gemelos no sea idéntico y que diferencias en el aporte de sangre, oxígeno u otros nutrientes puedan alterar o romper la cascada genética de desarrollo del tiroides en un momento crucial²⁰. El hecho de que en ciertos grupos étnicos la prevalencia sea elevada, así como la alta frecuencia en mujeres, sugiere que ciertos factores genéticos pueden tener un papel importante. Los factores de transcripción NKX2.1, TTF-2 y PAX8, han sido sugeridos como candidatos debido a su implicación en la organogénesis y en la migración tiroidea²⁴.

A semejanza de lo que ocurre en la población estudiada en Málaga, estos 2 grupos, encuentran, en 4 parejas de

monozigotos, un incremento de siete veces el valor medio de TSH entre la muestra del cribado y la del diagnóstico. Sus datos sugieren que la mezcla de sangre fetal puede ocurrir independientemente del síndrome de transfusión gemelo a gemelo. Dado que es complicado examinar la placenta para determinar en qué casos pudo haber mezcla de sangre, recomiendan repetir una segunda muestra en los gemelos de mismo sexo a los 14 días, tiempo suficiente para que se produzca la elevación de la TSH, ya que la vida media de la T₄ en los recién nacidos es aproximadamente de 3,6 días.

En el centro de Málaga está establecido, en base a datos comunicados en la reunión anual de Centros de Cribados Neonatales, que en caso de prematuros (< 35 semanas) o de muy bajo peso (< 1.500 g), deben ser reevaluados a los 14 días y en los muy prematuros al alta hospitalaria, pues hay un porcentaje no despreciable de prematuros que tienen en una segunda muestra TSH elevada con T₄L baja, por lo que necesitan ser tratados incluso aunque fueran transitorios. Rebeca et al no justifican la repetición de la prueba en los casos de prematuros o de muy bajo peso en base al coste^{19,25}, a diferencia de otros grupos que opinan lo contrario²⁶⁻³⁰.

No está demostrado que el hipotiroidismo congénito ocurra con mayor frecuencia en gemelos que en la población general. Los datos del archivo del centro de Málaga muestran una mayor prevalencia en gemelos, siendo similares el resto de datos a los publicados por otros grupos.

Es importante insistir en la necesidad de repetir la prueba a los 14 días en partos gemelares, sobre todo si son del mismo sexo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klein AH, Agustín AV, Foley TP. Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *Lancet*. 1974;2:77-9.
2. Dussault JH, Parlow A, Letarte J, Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, et al. 1975 Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1976;86:670-4.
3. Dussault JH, Parlow A, Letarte J. TSH measurements from blood spots on filter paper: A confirmatory screening test for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1976;89:550-2.
4. Walfish PG. Evaluation of three thyroid-function screening for detecting neonatal hypothyroidism. *Lancet*. 1976;1:1208-10.
5. Glorieux J, Dussault JH, Morissette J, Desjardins M, Letarte J, Guyda H. Follow-up at ages 5 and 7 years on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec screening program. *J. Pediatr*. 1985;107:913-5.
6. Rovet J, Ehrlich R, Sorbara D. Intellectual outcome in children with foetal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1987;110:700-4.
7. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: Results and perspectives. *Horm Res*. 1997;48:51-1.
8. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: Closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:222-7.

9. Illig R, Rodríguez de Vera C. Radioimmunologischer Nachweis von TSH in getrockneten Blutstropfen: Mögliche Screening-Methode zur Entdeckung der Hypothyreose bei Neugeborenen. *Schweiz Med Wschr.* 1976;106:1676-1.
10. De Zegher F, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Congenital hypothyroidism and monoamniotic twins. *Lancet.* 1989;2:169-70.
11. Moore P, Winter JS. Failure of neonatal screening for hypothyroidism. *J Pediatr.* 1989;115:169-70.
12. Connelly JF, Coakley JC, Gold H, Francis I, Mathur KS, Richards AL, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. The screening programme, demography, baseline perinatal data and diagnostic classification. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:1597-600.
13. Fisher DA, Dussault JH, Sack J, Chopra IJ. Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid functioned metabolism in man, sheep and rat. *Recent Prog Horm Res.* 1977;33:59-116.
14. Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland JM, Walters D, Markiewicz M. A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. *Pediatrics.* 2002;109:222-7.
15. Nuala M, Robert H, Hans van Toor, Tom GM, Simon A, Sing-Yung W, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants. Changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2824-31.
16. Fisher DA. The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1701-3.
17. Ares S, Escobar-Morreale H, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, et al. Neonatal Hypothyroxinemia: Effects of Iodine Intake and Premature Birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1704-12.
18. Dussault JH, Fisher DA. Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. *Obstet Gynecol.* 1999;93:15-20.
19. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szots F, Dussault JH, et al. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis; implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4072-7.
20. Brow RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis – still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4069-71.
21. Kallén B. Congenital malformations in twins: A population study. *Acta Genet Med Gemellol.* 1986;35:167-8.
22. Léger J, Marinovic D, Garel C, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:575-80.
23. Stoll C, Dot B, Alembiki Y, Koehl C. Congenital anomalies associated with congenital hypothyroidism. *Ann Genet.* 1999;42:17-20.
24. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet.* 1998;19:399-401.
25. Vincent MA, Rodd C, Dussault JH, Van Vliet G. Very low birth weight newborns do not need repeat screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2002;140:311-4.
26. Rapaport R. Thyroid function in very low birth weight newborn: Rescreen or reevaluate? *J Pediatr.* 2002;140:305-10.
27. Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, Hinton CF, Panny SR, Parks JS, et al. US newborn screening system guidelines II: Follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation. Statement of the council of regional networks for genetic services. *J Pediatr.* 2000;137:S1-S46.
28. La Franchi S. Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid.* 1999;9:71-8.
29. Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, Miyahira RS, Rien L, Skeels MR, et al. 1998 Stimulating hormone-screening concentrations: Results of the 20 year experience in the northwest regional newborn screening program. *J Pediatr.* 1999;132:70-7.
30. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birth weight infant. *Thyroid.* 2000;10:693-5.