

HIPOTIROIDISMUL CONGENITAL ŞI ROLUL SCREENINGULUI NEONATAL ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Blăniță D¹. – cercetător științific stagiar, Laboratorul de Profilaxie a Patologiilor Ereditare,
 Hlistun V¹. – cercetător științific stagiar, Laboratorul de Genetică Moleculară Umană,
 Munteanu D¹. – cercetător științific stagiar, Laboratorul de Profilaxie a Patologiilor Ereditare,
 Kraskowski E². – cercetător, IBL International (Germany),
 Böer R². – cercetător, IBL International (Germany),
 Halabudenco E¹. – șef secție genetică Medicală, CSRGM,
 Stratila M¹. – dr.șt.med., director CSRGM,
 Barbova N¹. – conf. univ., dr. șt. med., Șef Laboratorul de Profilaxie a Patologiilor Ereditare,
 Ușurelu N¹. – conf. cercert., dr. șt. med., Laboratorul de Profilaxie a Patologiilor Ereditare.
¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului,
² IBL International (Germany).

Rezumat

Hipotiroidismul congenital (CH) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de retard mental care poate fi prevenit, cu o incidență la nivel mondial de 1:3000-4000 de nou-născuți. Manifestările clinice sunt adesea subtile sau nu sunt prezente la naștere. Luând în considerație că diagnosticul de HC poate fi omis în perioada postnatală, iar printre consecințele acestuia este retardul mental ireversibil, se recomandă prezența unui screening neonatal al HC pentru inițierea unui tratament cât mai precoce. În Republica Moldova, screening-ul HC a fost restabilit pe o perioadă de 4 luni, printr-un proiect pilot cu IBL International (Germania). Materialul cercetării au servit fișe de screening neonatala 7956 nou-născuți aleși aleatoriu. Evaluarea fișelor a fost realizată prin metoda ELISA cu utilizarea reactivelor din setul "TSH neonatal screening ELISA", furnizată de IBL International (Germania). Valori ale TSH >20 mIU/L au fost considerate pragul de cut-off pentru hipotiroidism congenital. În urma analizei primare, 7941 nou-născuți aveau valorile normale ale TSH (<10 mIU/L), 10 copii aveau valori cuprinse între 10 și 20 mIU/L; 5 copii – valori >20 mIU/L. Drept urmare, 1:530 nou-născuți au fost suspecți pentru HC, iar 1:3978 nou-născuți s-au confirmat cu Hipotiroidism Congenital în cohorta analizată. Se recomandă reinițierea screeningului neonatal pentru Hipotiroidism Congenital.

Cuvinte cheie: hipotiroidism congenital, screening neonatal, retard mintal.

Summary. Congenital hypothyroidism and the role of neonatal screening in early diagnosis of CH in the Republic of Moldova.

Congenital hypothyroidism (CH) is one of the most common causes of mental retardation that can be prevented, with a worldwide incidence of 1:3000-4000 newborns. Clinical manifestations are often subtle or not present at birth. Taking into account that CH diagnosis may be omitted after birth, and its consequences are irreversible, it is recommended to have a neonatal screening for CH for early diagnosis and treatment. In the Republic of Moldova the neonatal screening pilot for CH was restored for a period of 4 months through a common project with IBL International (Germany). The research material served neonatal screening cards from 7956 randomly chosen newborns. Evaluation was performed by ELISA method using the "TSH neonatal screening ELISA" kit provided by IBL International (Germany). TSH values >20 mIU/L were considered the cut-off threshold for congenital hypothyroidism. Following the primary analysis, 7941 newborns had normal TSH values (<10 mIU/L), 10 children had values ranging from 10 to 20 mIU/L; 5 children – values >20 mIU/L. As a result, 1:530 newborns were suspects for HC and 1:3978 newborns were confirmed with congenital hypothyroidism in the analyzed cohort. So, the neonatal TSH screening is recommended to be started in Moldova to prevent the mental retardation determined by CH in approximately 6-12 children per year.

Key words: congenital hypothyroidism, neonatal screening, mental retardation.

Резюме. Врожденный гипотиреоз и роль неонатального скрининга в раннем диагнозе в Республике Молдова.

Врожденный гипотиреоз (CH) является одной из наиболее распространенных причин умственной отсталости, которая может быть предотвращена, с распространением в мире 1: 3000-4000 новорожденных. Клинические проявления часто являются тонкими или нет при рождении. Принимая во внимание, что диагноз HC может быть упущен в постнатальном периоде, а связи с этим появляется - необратимая умственная отсталость, рекомендуется провести скрининг HC новорожденных, для ранней диагностики и лечения. В Республике Молдова скрининг HC был восстановлен в течение 4 месяцев в рамках пилотного проекта с IBL International (Германия). В исследовании были включены скрининговые карточки 7956 случайно выбранных новорожденных. Анализ TSH был проведен с использованием метода ELISA набором «TSH neonatal screening ELISA» от IBL International (Германия).

Значения TSH >20 мМЕ/л считались порогом для диагноза врожденного гипотиреоза. В результате первичного анализа 7941 новорожденных имели значения нормальные TSH (<10 мМЕ/л), 10 детей имели значения от 10 до 20 мМЕ/л и 5 детей – значения TSH > 20мМЕ/л. В результате скрининга, 1:530 новорожденных были подозреваемым для ВГ и у 1:3978 из исследуемой когорте диагноз был подтвержденных. В связи с этим, рекомендуется повторно провести скрининг новорожденных на врожденный гипотиреоз, чтобы предотвратить умственную отсталость примерно у 6-12 детей в год

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, неонатальный скрининг, умственная отсталость.

Introducere

Hipotiroidismul congenital (HC) reprezintă deficiența hormonilor tiroidieni prezentă de la naștere cu o incidență de 1:3000-4000 de nou-născuți în țările industrializate [17]. În 85% cazuri, HC primar se instalează ca urmare a dereglării diferențierii sau disgeneziei tiroidiene, în 10-15% această stare apare din cauza afectării sintezei hormonilor tiroidieni (dishormogenază tiroidiană) [7]. Dishogeneza tiroidiană de obicei este sporadică, iar 2/3 din astfel de cazuri sunt datorate aplaziei sau hipoplaziei glandei tiroide [8]. Dishormogeneza tiroidiană în majoritatea cazurilor este ereditară, cu transmitere autozomal recesivă și poate afecta orice cale metabolică care conduce spre formarea hormonilor tiroidieni [7].

Hormonul de stimulare tiroidiană (TSH), produs de glanda pituitară din creier, este eliberat în sânge în concentrații mărite în cazul unei glande tiroide leneșe. Când nivelul hormonilor tiroidieni în sânge scade sub limitele normale, nivelul de TSH crește, iar excesul lor provoacă scăderea concentrației acestuia. Astfel că, nivelul ridicat al TSH-ului aproape întotdeauna determină starea de hipotiroidie.

În perioada intrauterină, fătul este dependent în întregime de TSH-ul matern, aprovizionarea fiind controlată de placentă și de statutul tiroidei materne. Postnatal, fătul hipotiroid rămâne cu sistem hormonal propriu, incapabil de a produce concentrații normale de hormoni tiroidieni. În ciuda faptului că tiroida are o importanță majoră în dezvoltarea mai multor sisteme, în special al sistemului nervos, majoritatea copiilor cu hipotiroidism congenital sunt aparent sănătoși la naștere. Prin urmare diagnosticul postnatal al HC deseori poate fi omis [2]. În cazul nedagnosticării precoce și fără o terapie hormonală postnatală de substituție, nou-născutul va dezvolta o varietate de simptome clinice la diferite etape de dezvoltare, cel mai sever fiind retardul mental ireversibil [18]. Evident, aceste caracteristici ale HC demonstrează că diagnosticul și tratamentul trebuie inițiate cât mai curând posibil mai ales că majoritatea nou-născuților nu prezintă semne clinice, subliniind astfel importanța programelor de screening neonatal în depistarea precoce a HC.

Screening-ul neonatal (SN) este una din cele mai importante realizări ale medicinei preventive și repre-

zintă termenul folosit pentru a descrie diferite tipuri de teste care sunt efectuate în primele zile ale vieții unui nou-născut. SN a început în anii 1960 datorită Dr. Robert Guthrie, un cercetător din SUA, care a dezvoltat testul de inhibiție bacteriană (BIA) pentru fenilalanină, în scopul de a detecta fenilcetonuria (PKU) [3]. În același an, SN pentru PKU a fost inițiat în SUA și Europa, dezvoltându-se de la Vest spre Est, ultimul program fiind actualizat în Bosnia Herțegovina în anul 2000. Introdus pentru prima dată în 1970 în Belgia, screeningul neonatal la HC a devenit rutină în toate țările, majoritatea în Europa de Est, și se continuă implementarea și în țările în curs de dezvoltare.

În Republica Moldova a existat screening neonatal pentru diagnosticarea HC în perioada anilor 1989-1994. Din iulie 1994 și până în prezent, din motive financiare, screeningul la HC a fost sistat. Într-un studiu autohton (Dr. Gorbunova G.), Moldova fiind țară endemică cu deficit de Iod s-a demonstrat eficiența maximă a tratamentului inițiat în primele 3 săptămâni de viață a copilului. Orice întârziere a acestuia duce la scăderea capacității cognitive și diminuarea IQ-ului [20]. La moment, screeningul neonatal pentru determinarea TSH a fost restabilit datorită unui proiect pilot cu IBL International (Germania) pe o durată de 4 luni.

Scopul studiului

Evaluarea eficienței screeningului neonatal pentru HC în Republica Moldova, prin metoda ELISA, utilizat pentru diagnosticarea și inițierea tratamentului precoce.

Material și metode

Studiul a fost efectuat în cadrul Laboratorului de Screening neonatal al Centrului de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală al IMSP Institutul Mamei și Copilului, pe o perioadă de 4 luni. În cadrul screening-ului neonatal pentru HC au fost prelevate 7956 fișe de screening neonatal cu pete de sânge uscate alese aleatoriu, parvenite în Laborator în cadrul programului de screening neonatal la Fenilcetonuriei. De regulă, fișele sunt colectate din toate maternitățile Republicii Moldova și transmise sistematic la Laboratorul de screening neonatal conform Ord. nr. 591 din 28 decembrie 2006. Colectarea probelor de la nou-născuți s-a efectuat după 72 ore de viață, prin prelevarea petelor de sânge (DBS) din călcâiul

început al nou-născutului pe hârtia de filtru specială, conform condițiilor generale de colectare, care să permită completarea porțiunilor special destinate pentru analiză.

Screening-ul neonatal pilot, inițiat pentru depistarea HC, a fost bazat pe metoda ELISA cu utilizarea reactivelor din setul "TSH neonatal screening ELISA", furnizate de IBL International (Germania). În metoda de screening, s-a utilizat în calitate de specimen discuri de sânge uscat, cu diametrul de 5 mm, perforate din DBS. Probele au fost procesate, iar rezultatele au fost interpretate conform protocolului de lucru (tabelul 1). Valori ale TSH >20 mIU/L au fost considerate pragul de cut-off pentru hipotiroidism congenital. Au fost retestați nou-născuții cu valori ale TSH între 10-20 mIU/L, considerate ca "zona gri" pentru evitarea rezultatelor fals – pozitive.

Tabelul 1.

Interpretarea rezultatelor TSH în cadrul screeningului neonatal.

TSH	Interpretare
<10 mIU/L	Normal
10-20 mIU/L	Suspect
>20 mIU/L	hipotiroid

Valorile TSH pot fi fiziologic crescute în primele 24-48 ore de viață ale nou-născutului și pot genera teste fals-pozitive [18]. În cele mai multe programe de screening, pentru raportarea unei valori crescute ale TSH, se folosește un nivel de peste 20 mIU/L. Indiferent de metoda utilizată, copiii ale căror valori inițiale depășesc 50 mIU/L sunt cei mai susceptibili de a avea HC, în timp ce un nivel între 20 și 49 mIU/L poate fi în mod frecvent un rezultat fals pozitiv sau reprezintă hipotiroidie tranzitorie. HC tranzitorie este deosebit de frecventă la copiii prematuri în zona cu deficit de iod [1]. Nou-născuții cu greutate mică și prematurii (copiii născuți înainte de săptămâna 32 de gestație) trebuie expuși unui screening secundar la a 28-a zi postnatal.

Rezultate și discuții.

În urma analizei primare, 7941 nou-născuți aveau valorile normale ale TSH (<10 mIU/L), 10 copii aveau valori cuprinse între 10 și 20 mIU/L; iar 5 copii – valori >20 mIU/L (figura 1.)

În cazul în care valorile TSH au depășit 10 mIU/L, au fost expediate scrisori la adresa indicată în fișa de screening, în care se anunțau părinții despre suspectia copilului pentru HC și erau invitați pentru reinvestigare. Din Laboratorul de Screening neonatal al Institutului Mamei și Copilului au fost trimise 15 scrisori, dintre care doar 8 părinți au venit cu copiii la reinvestigare.

Din cei 8 copii reinvestigați, la 2 din ei a fost confirmat diagnosticul de HC, cu inițierea imediată a tratamentului de substituție și trecuți în evidența medicului endocrinolog.

Drept urmare, în baza rezultatelor screeningului 1:530 nou-născuți s-au făcut suspecti pentru HC, iar 1:3978 nou-născuți s-au confirmat cu Hipotiroidism Congenital în cohorta analizată.

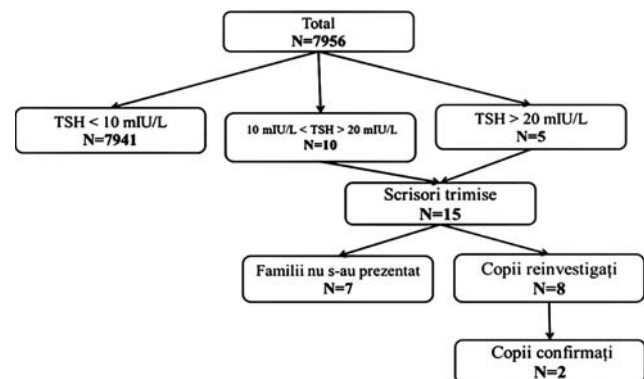


Fig. 1. Rezultatele SN pentru HC.

Numeroși autori au estimat beneficiul economic al screeningului neonatal în cazul HC bazat pe prevenirea dizabilității intelectuale [9-14]. Prima justificare a screening-ului neonatal pentru HC este prevenirea afectării cognitive a copiilor cu hipotiroidie primară. În unele țări, prevalența diagnosticului de HC după introducerea screening-ului neonatal s-a dublat și spectrul noțiunii de HC acum include mai mulți copii cu forme medii, subclinice care nu pot fi diagnosticați și tratați în lipsa unui screening și care pot avea totuși unele dificultăți psihoneurologice. În absența screeningului sunt diagnosticați doar acei copii care au forma severă a patologiei, însă cei cu forme medii și ușoare pot fi omiși, iar ulterior ei pot dezvolta manifestări clinice cu apariția complicațiilor corespunzătoare. Înainte de introducerea screening-ului în Europa, HC era diagnosticat cu incidență de 1:6500 - 6900 copii. Din ei, de la 8% până la 29% au dezvoltat dizabilitate intelectuală sau de învățare, determinate de formele medii și ușoare manifeste printr-un IQ scăzut sau necesitatea unei instruirii în școli speciale [1]. În perioada anilor 1989-1994 în Republica Moldova, HC s-a înregistrat cu o incidență de 1:6937 (rata de cuprindere în screening 48,2%) [20], în timp ce în anul 2016, aceasta fiind de 1:3819 (cuprindere în screening de 100% în cohorta analizată), ceea ce relevă faptul că HC este în creștere aproximativ de 2 ori. Creșterea semnificativă a incidenței în țară este un argument forte în favoarea necesității unui program de screening permanent pentru diagnosticul HC.

Tabelul 2.

Semne clinice caracteristice HC la diferite etape de dezvoltare

Perioada neonatală	Vârsta fragedă	Copilarie
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Postmaturitate ✓ Macrosomie ✓ Fontanela posterioară deschisă ✓ Circumferința craniană largă ✓ Întârzierea maturizării scheletale (lungime normal sau aproape normal). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hipotonie musculară ✓ Letargie, alimentare dificilă ✓ Hipotermie ✓ Constipații ✓ Icter prelungit ✓ Distensie abdominală, hernie ombilicală ✓ Pielea uscată și marmorată ✓ Macroglosia ✓ Plâns răgușit ✓ Aspect mixedematos 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Retard statural ✓ Mixedem ✓ Oboseală ✓ Constipații ✓ Pielea uscată ✓ Intoleranță la frig ✓ Vârsta osoasă întârziată ✓ Întârzierea erupției dentare ✓ Întârzierea dezvoltării pubertare ✓ Pseudopubertate determinate de hormonul foliculostimulant ce stimulează receptorul TSH-ului ✓ Fete: chist ovarian, hemoragii vaginale, ↑ estrogenului, +/- dezvoltarea mamară, absența pubarhei (părului pubian) ✓ Băieți: testicule mature cu testosteron nemăsurabil, absența pubarhei (părului pubian) ✓ Hipercolesterolemia, prezența gușei în 2/3, dar poate avea atrofie hipotiroidiană.

De regulă, majoritatea programelor de screening folosesc dozarea FT4 și măsurarea ulterioară a TSH-ului pentru a confirma un T4 scăzut. Unele programe folosesc numai dozarea TSH-ului, iar puține sunt care folosesc ambele dozări atât ale FT4, cât și TSH concomitent. Toate cele trei abordări de teste scree-

ning vor diagnostica majoritatea nou-născuților cu HC primar. Există avantaje și dezavantaje ale fiecărei abordări în detectarea altor afecțiuni tiroidiene. Astfel, dozarea inițială a nivelului de FT4 urmată de dozarea TSH-ului va detecta unii nou-născuți cu HC secundar, central (insuficiența hipofizară) și sugari

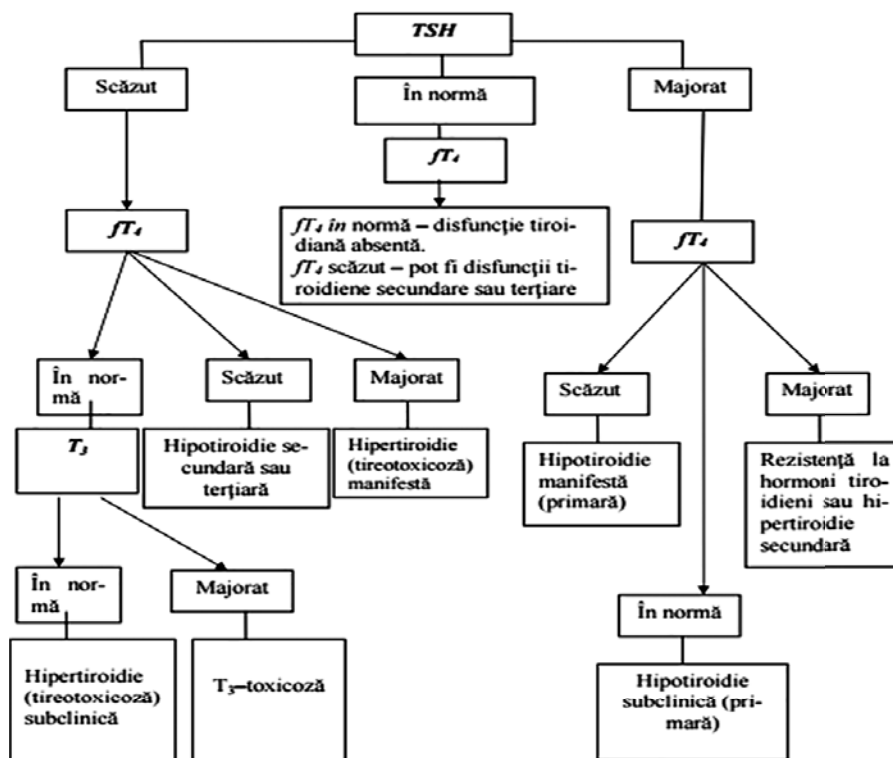


Fig. 2. Algoritm de determinare a hipotiroidismului congenital. Protocol clinic național „Hipotiroidia”[21].

Tabelul 3.

Incidența HC în Europa de Est

Țara	Populația	Anul evaluării	Total nașteri screenate/an	Cazuri depistate/an	Incidența	TSH cut-off
Belarusia	9,5M	2007	0,102M	15	1:6287	15mIU/L
Bulgaria	7,4M	2007	0,070M	39	1:1805	15mIU/L
Republica Cehă	10,5M	2011	0,108M	38	1:2860	15mIU/L
Polonia	38,5M	2011	0,389 M	58	1:4570	15mIU/L
Ungaria	10M	2001	0,051 M	25	1:2027	20 mIU/L
România	19 M	2004	0,072M	X	X	x
Rusia	143M	2007	1,44M	463	1:3110	12 mIU/L
Slovacia	5,4M	2007	0,051M	22	1:2345	10 mIU/L
Moldova	2,9M	2016	0,007956M	2	1:3978	20 mIU/L

cu “creșterea întârziată a TSH-ului”. Pe de altă parte, dozarea TSH-ului ca strategie primară va detecta sugari cu forme ușoare sau subclinice de HC. Unele programe pilot de screening și-au propus să măsoare atât nivelul de FT4, cât și nivelul de TSH pentru toți nou-născuții și aceste programe au raportat o incidență mai mare sumară a HC [15].

Screeningul HC, în general, ar avea anumite rezerve în apariția rezultatelor fals-negative și fals- pozitive, cauzate fiind de erori în recoltarea probelor obținute sub 48 de ore de viață ale nou-născuților, exsanguinotransfuzii, colectarea testului de screening de la copiii cu suferințe grave și erori în raportarea rezultatelor.

Datele primite în urma proiectului pilot ne oferă informații predictive despre frecvența HC la nou-născuții din Republica Moldova, așa cum, în cohorta examinată HC a fost identificat la aproximativ 1 la 3978

de nou-născuți. Considerând numărul de copii născuți anual în Moldova, se pot prezice 10-12 nou-născuți să fie cu HC. Aceste date ar plasa Moldova pe locul 5 în Europa de EST, după Ucraina și Cehia(tabelul 3) [16].

În cazul HC o importanță primordială îl are consultul genetic în familiile cu risc majorat pentru această patologie, deoarece în 15-20% cazuri etiologia este genetică, iar modul de transmitere este autosomal-recesiv. Există diferite situații clinice când sfatul genetic ar trebui oferit(tabelul 4)[17].

Laboratoarele din întreaga lume oferă testare genetică pentru diferite mutații genetice în scop de diagnostic molecular-genetic și diagnostic prenatal(TSHb, TTF-2, NKX2.1, PAX-8, DUOX2, DUOX2A, mutațiile Tiroglobulinei, defectele în transportul hormonului tiroid mutațiile MCT8)[6].

Tabelul 4.

Situații clinice în care sfatul genetic este necesar.

Situațiile clinice în care sfatul genetic este necesar	
<p>Femeile însărcinate:</p> <p>Istoric pozitiv familial pentru HC nonsindromic:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dishormonogeneză (copilul precedent afectat în anamnezic) ✓ Disgenezie (la cel puțin un membru al familiei) <p>Istoric pozitiv familial pentru HC sindromic:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Patologii neurologice, incluzând retard mental de etiologie necunoscută ✓ Surditate ✓ Malformații congenitale de cord, sindromul de insuficiență a surfactantului ✓ Dehiscentă de palat ✓ Malformații renale ✓ Orice semn al osteodistrofiei ereditare Albright (mutația GNAS) ✓ Abnormalități inexplicabile ale T3, T4 sau TSH la membrii familiei 	<p>Copii cu CH:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Copii cu surditate, semne neurologice (hipotonia, coreoatetoză, disabilitate intelectuală) ✓ Afectare pulmonară (insuficiență a surfactantului, maladia interstițială pulmonară) ✓ Malformații congenitale de cord ✓ Dehiscentă de palat ✓ Malformații renale ✓ Osteodistrofia ereditară Albright (mutația GNAS) ✓ Istorie familială ✓ Consanguinitate ✓ Malformații renale ✓ Surditate, dizabilitate intelectuală în ciuda tratamentului CH ✓ Orice semn al osteodistrofiei ereditare Albright (mutația GNAS)

Concluzie

Screening-ul neonatal reprezintă o metodă simplă, eficientă, accesibilă pentru identificarea precoce a HC, ceea ce permite preîntâmpinarea retardului mental suscitată de această boală. În rezultatul screening-ului neonatal pilot pentru HC restabilit pentru 4 luni cu ajutorul IBL International (Germania), au fost testați 7956 nou-născuți aleși aleatoriu din cartelele parvenite pentru screening-ul la PKU. Drept urmare, 1:530 nou-născuți au fost suspectați pentru HC, iar 1:3978 nou-născuți s-au confirmat cu Hipotiroidism Congenital. Cartografiind rezultatele screening-ului pilot la HC, concluzionăm că rezultatele fals-pozitive sunt în corespundere cu zonele Moldovei (nord și centru) raportate cu deficit de Iod mai evident, ceea ce ar urma cu o recomandare de fortificare a administrării preparatelor de Iod femeilor însărcinate, iar introducerea screening-ului neonatal la HC predictiv ar salva dezvoltarea a 6-12 copii de la retard mental prin inițierea precoce a unei terapii hormonale de substituție.

Bibliografie

1. Atilla Buyukgebiz. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr En doocrinol*, 2013, 5, suppl. 1, 8-12.
2. Vulsa T., Gons M. H., de Vijlder J. J. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med*, 1989, 321, pp. 13-16.
3. Guthrie R., Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, 1963, pp. 338-343.
4. <http://www.emedic.ro/Ghiduri-de-practica-medicala/Ghid-pentru-diagnosticul-hipotiroidismul-congenital-screening-neonatal-si-tratament.htm>
5. Ciofu P. *Tratat de Pediatrie*. Redacția Eugen Pascal Ciofu, ed. Medicală, București, 2001, vol. II, p. 1259-1264.
6. Rastogi M. V., LaFranchi S. H. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2010, 5:17.
7. Firas A. Salim & Surendra K. Varma. Congenital Hypothyroidism and the Importance of Universal Newborn Screening. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(1), pp. 53-57.
8. Devos H., Rodd C., Gagné N., Laframboise R., Van Vliet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: Sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, pp. 2502-6.
9. Dhondt J. L., Farriau J. P., Saily J. C. et al. Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. *J Inher Metab Dis*, 1991, 14, pp. 633-9.
10. Layden P. M., Von Allmen S. D., Oalkey G. P. Jr. Congenital hypothyroidism control programs. A cost-benefit analysis. *JAMA*, 1979, 241, pp. 2290-2.
11. Barden H. S., Kessel R. The costs and benefits of screening for congenital hypothyroidism in Wisconsin. *Soc Biol*, 1984, 31, pp. 185-200.
12. Dagenais D. L., Corville L., Dagenais M. G. A cost – benefit analysis of the Quebec Network of Genetic Medicine. *Soc Sci Med*, 1985, 20, pp. 601-7.
13. Geelhoed E. A., Lewis B., Hounscome D. et al. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health*, 2005, 41, pp. 575-9.
14. Grosse S. D. Cost effectiveness as a criterion for newborn screening policy decisions: a critical review. Baily M. A., Murray T. H. eds. *Ethics and Newborn Genetic Screening: New Technologies, New Challenges*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 2009, pp. 58-88.
15. Falup-Pecurariu Oana, Boboc Oana, Stoicescu Alina. Congenital hypotiroidism diagnostic difficulties at an infant. *J.M.B.*, 2012, nr.1.
16. Ford G., LaFranchi S. H. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.008>
17. Leger J., Olivieri A., Donaldson M., Torresani T., Krude H., van Vliet G. et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*, 2014, 81, pp. 80-103.
18. Sarafoglu K., Hofman G.F., Roth K.S. *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*. Copyright, 2009, pp. 355-385. ISBN – 978-0-07-143915-2.
19. Uyttendaele M., Lambert S., Tenoutasse S., Boros E., Ziereisen F., Vliet G. V., Heinrichs C., Brachet C. Congenital Hypothyroidism: Long-Term Experience with Early and High Levothyroxine Dosage. *Horm Res Paediatr*, 2016. DOI: 10.1159/000443958.
20. Stratulat P., Gorbunova G. et al. *Manual "Malformațiile congenitale"*. „Elan INC” SRL, 2011, p. 98-101. CZU 618.3-007.24
21. Anestiadi Zinaida, Zota Larisa, Vudu Lorina, Caradja Gheorghe, Gaibu Natalia, Alexa Zinaida, Harea Dumitru, Vîrtosu Ana, Maximenco Elena. *Protocol clinic național „Hipotiroidia”, Chișinău, 2008, p. 14.*