

신생아 선별검사의 TSH치와 선천성 갑상선 기능저하증의 예후와의 연관성

울지외과대학교 소아과학교실

박흥선 · 심계식 · 최규철

The Correlation Between the TSH Level in Neonatal Screening Test and the Prognosis of Congenital Hypothyroidism

Hong Sun Park, M.D., Kye Shik Shim, M.D. and Kyuchul Choeh, M.D.

Department of Pediatrics, Eulji University School of Medicine, Taejon, Korea

Purpose : It is important to diagnose and treat newborn patients with congenital hypothyroidism as soon as possible because of neurodevelopmental outcome. If we can detect more severe forms of congenital hypothyroidism with neonatal screening test, the results of treatment will improve.

Methods : Sixty-four term infants whose TSH levels in neonatal screening test had been higher than 20 μ U were recalled. Their serum levels of T₃, T₄, TSH and thyroid scans were checked. They were divided into two groups according to the results, in which T group had transient thyroid disease and P group had permanent congenital hypothyroidism. The TSH levels in neonatal screening test between the two groups were compared and correlated with T₃, T₄ and TSH levels in their serum.

Results : The number of patients of T and P groups were 43 and 13 respectively. The mean TSH level of both group in neonatal screening test was 28.6 μ U/mL and 55.7 μ U/mL respectively. The mean TSH level in neonatal screening test is significantly higher in P than T group ($P < 0.05$). If we choose 48 μ U/mL as a cutoff value, the sensitivity of detecting the P group is 77% and the specificity is 100%. The TSH levels in neonatal screening test had a positive correlation with the serum TSH levels and a negative correlation with the serum T₄ levels ($r = 0.56$ $P < 0.01$, $r = -0.53$ $P < 0.01$).

Conclusion : If the TSH level in neonatal screening test is greater than 48 μ U/mL, there is a greater possibility of the permanent and severe congenital hypothyroidism. So we should try to diagnose and treat them more quickly. (J Korean Pediatr Soc 2001;44:25-31)

Key Words : TSH, Prognosis, Congenital hypothyroidism

서 론

선천성 갑상선 기능저하증은 세계적으로 3,000-

4,000명 출생당 1명 꼴로 발생하고^{1,2)} 성별로는 대개 여아에서 많이 발생하는 소아 내분비질환 중 가장 흔한 질환의 하나이다³⁾. 갑상선 호르몬은 태생기와 생후 2년 이내 중추신경계 및 골격계 발달에 매우 중요하기 때문에 결핍시 성장장애와 발육지연은 물론 영구적인 기능저하를 초래하므로 조기에 진단 및 치료를 하여

접수: 2000년 9월 21일, 승인: 2000년 12월 5일
책임저자: 심계식, 울지외과대학교 소아과학교실
Tel: 042)259-1926 Fax: 042)226-9517

심각한 장애를 예방할 수 있다⁴⁻⁶⁾. 그러나 최근 조기에 치료한 경우에도 학습능력 장애나 미세 운동기능 장애를 보일 수 있다는 논문들이 많이 보고되고 있다⁷⁻¹¹⁾. 하지만 선천성 갑상선 기능저하증의 임상 증상 및 증후는 비특이적이어서 신생아의 조기 진단 및 치료가 어려울 수 있다. 따라서 보다 조기의 진단 및 치료를 위해 신생아 집단 선별검사가 최근 여러 나라에서 실시되고 있다¹²⁻¹⁴⁾. 이러한 선별검사 방법을 사용하여 영구적 선천성 갑상선 기능저하증 중 심한 경우를 보다 조기에 발견하여 충분한 용량의 갑상선 호르몬 치료를 시작한다면 예후를 더욱 호전시킬 수 있을 것이라 사료되어 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 1999년 7월까지 을지외과대학교병원에서 출생한 신생아 중 주산기 문제가 없었던 만삭아를 대상으로 하였으며 정상분만인 경우 생후 3일째, 제왕절개인 경우 생후 5일째 발꿈치에서 모세혈관을 천자하여 여과지에 혈액을 채취한 후 TSH를 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)법에 의해 측정하고, neonatal TSH MW ELISA kit(ICN Pharmaceuticals, Inc.)에서 제시한 cutoff point인 20 μ IU/mL를 기준으로 하여 TSH 수치가 20 μ IU/mL 이상인 경우 외래로 소환하여 혈청에서 TSH(IRMA법), T₄(RIA법), T₃(RIA법)을 측정하고 갑상선 스캔을 시행하여 선천성 갑상선 기능저하증 유무를 확인하였다. 대상 소아 9,113명 중 nTSH 수치가 20 μ IU/mL 이상인 경우는 64례로 0.7%의 양성률을 보였고 진단된 갑상선 기능저하증 소아를 영구적인 경우와 일과성인 경우로 구분하였으며 이중 영구적인 선천성

갑상선 기능저하증(Permanent congenital hypothyroidism, P group)은 13례, 일과성 질환(Transient thyroid disorder, T group)인 경우는 43례, 아직 원인분류가 안된 상태 3례, 소환에 불응하여 외래추적이 안된 상태가 5례였다(Table 1). P군과 T군의 신생아 선별검사의 TSH치(TSH in neonatal screening, nTSH)를 SAS 6.11통계 프로그램을 사용하여 Wilcoxon rank sum test로 비교하였고, 혈청 TSH, T₄, T₃치와는 Spearman 상관계수에 의해 상관관계를 분석하였다.

결 과

1) nTSH치에 따른 P군과 T군의 분류

nTSH치의 P군에서의 평균치는 55.7 μ IU/mL, T군에서의 평균치는 28.6 μ IU/mL로 P value<0.05 미만으로 의미 있는 차이를 보였다(Fig. 1). nTSH level이 48.0 μ IU/mL를 초과하는 경우에서 T군은 한 명도 없었으며 P군은 10명이었다. 결국 cutoff value를 48.0 μ IU/mL로 하였을 때 P군을 진단할 수 있는 sensitivity는 76.9%, specificity는 100%였다.

2) P군과 T군에서의 TSH, T₄, T₃치의 비교

TSH의 P군에서의 평균치는 103.9 μ IU/mL, T군에서의 평균치는 14.1 μ IU/mL로 P value<0.05 미만의 의미 있는 차이를 보였고(Fig. 2A), T₄의 P군에서의 평균치는 3.0 μ g/dL, T군에서의 평균치는 8.7 μ g/dL로 P value<0.05 미만의 의미 있는 차이를 보였으며

Table 1. Classification of the Study Patients

Classification	No. of patients(%)
Transient thyroid disorder	43(67.2%)
Permanent congenital hypothyroidism	13(20.3%)
Thyroid hypoplasia	8(61.5%)
Dyshormonogenesis	3(23.1%)
Thyroid agenesis	1(7.7%)
Ectopic thyroid	1(7.7%)
No recall	5(7.8%)
No classification	3(4.7%)
Total	64(100.0%)

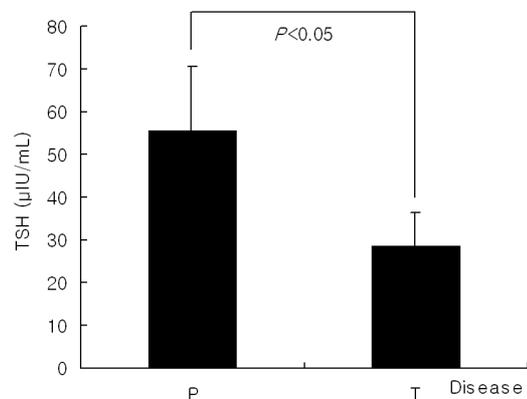


Fig. 1. The mean TSH levels in neonatal screening test in permanent & transient thyroid disease.

(Fig. 2B), T₃의 P군에서의 평균치는 133.4ng/dL, T군에서의 평균치는 177.8ng/dL로 P value=0.12로서 의미 있는 차이가 없었다(Fig. 2C). 결국 재소환하여

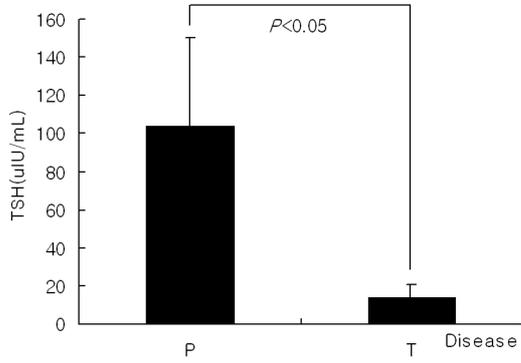


Fig. 2A. The serum TSH levels in permanent & transient thyroid disease.

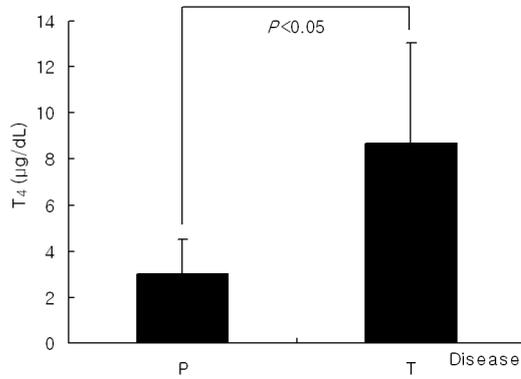


Fig. 2B. The serum T₄ levels in permanent & transient thyroid disease.

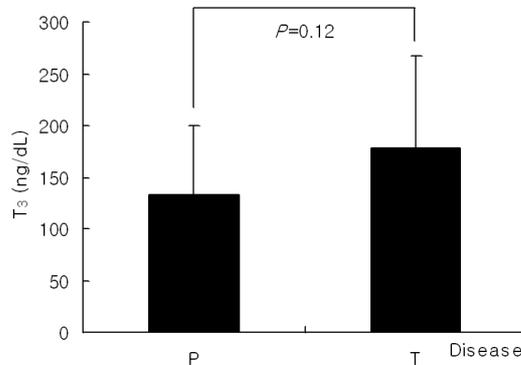


Fig. 2C. The serum T₃ levels in permanent & transient thyroid disease.

검사시 P군에서 평균 혈청 TSH치가 높고 T₄치가 낮아 보다 심한 갑상선 기능 저하증의 소견을 보였다.

3) nTSH와 TSH, T₄, T₃와의 상관관계

nTSH와 TSH는 r=0.56으로서 P<0.01의 의미 있는 상관관계를 보였고(Fig. 3A), T₄와는 r=0.53으로서 P<0.01의 의미 있는 역상관관계를 보였으며(Fig. 3B),

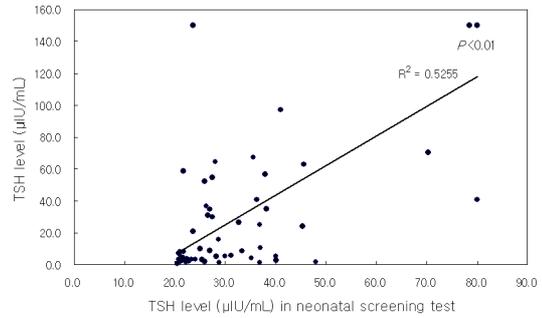


Fig. 3A. The correlation between TSH level in neonatal screening test and serum TSH level.

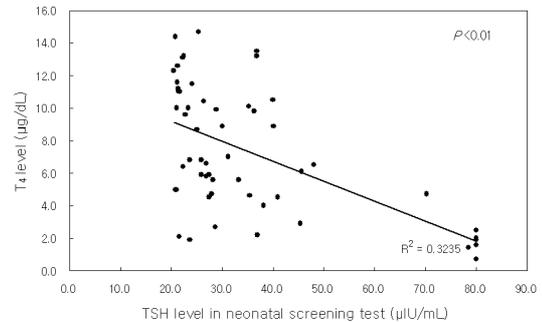


Fig. 3B. The correlation between TSH level in neonatal screening test and serum T₄ level.

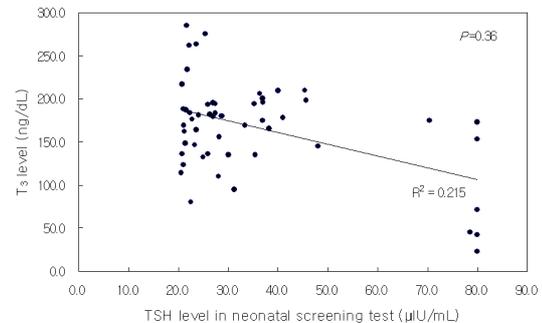


Fig. 3C. The correlation between TSH level in neonatal screening test and serum T₃ level.

T₃과는 $r=-0.12$, $P=0.36$ 으로 의미 있는 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 3C). 따라서 nTSH치가 높을수록 보다 심한 갑상선 기능 저하증일 가능성이 증가한다고 할 수 있겠다.

고 찰

신생아기의 갑상선 기능저하증은 원인에 따라 영구적인 선천성 갑상선 기능저하증과 일과성 갑상선 기능장애로 대별할 수 있으며 각각의 경우에도 여러 가지 원인이 있을 수 있는데 선천성 갑상선 기능저하증에는 갑상선 무형성, 갑상선 저형성, 이소성 갑상선, 갑상선 호르몬 합성장애 등이 있을 수 있겠고, 일과성 갑상선 기능장애에는 일과성 갑상선 기능저하증, 일과성 저 T₄ 혈증, 일과성 고 TSH 혈증 등이 있다³⁾. 그 중 영구적인 선천성 갑상선 기능저하증 중에서는 병형별 빈도로 갑상선 저형성이 가장 많고 이소성 갑상선, 갑상선 무형성의 순으로 많다는 보고가 있으나¹⁵⁾, Fisher는 갑상선 무형성이 63%, 이소성 갑상선이 23%, 갑상선 호르몬 합성장애가 14%라 하였고¹⁶⁾, Grant 등¹⁷⁾은 갑상선 무형성이 40%, 이소성 갑상선이 40%, 갑상선 저형성이 6%라고 보고하였다. 본 연구에서는 갑상선 저형성이 8례(61.5%), 갑상선 호르몬 합성장애 3례(23.1%), 갑상선 무형성과 이소성 갑상선이 각각 1례(7.7%)였다.

선천성 갑상선 기능저하증의 임상증상과 증후는 다양하게 나타나며 지속적인 신생아 황달, 식욕부진, 소천문 크기 증가 등이 가장 두드러진 특징이며, 그 외 증상으로는 변비, 체대탈장, 체중증가 불량, 건조한 피부, 기면, 거대설, 원 울음소리, 찬 수족, 부종, 넓은 대천문 등이 있고 이완된 반사, 갑상선 종대, 서맥, 심장 확대 등이 동반될 수 있다¹⁸⁾. 그러나 신생아기에는 초기 임상증상 및 증후가 비특이적이어서 임상증상만으로 진단되는 경우는 5%에 불과하다¹⁹⁾. 따라서 조기 진단 및 치료를 위해서는 신생아 집단 선별검사가 필수적이다. 선별검사가 실시되기 전 임상적 소견을 토대로 한 영구적 선천성 갑상선 기능저하증의 발생빈도는 5,000에서 10,000명당 1명이었으나²⁰⁾ 선별검사를 시작한 이래 1992년까지 전세계적으로 약 5,000만명의 신생아가 발견되었고 이것은 3,000-4,000명당 1명꼴로 발생되었다는 것을 의미한다^{1, 2)}.

선천성 갑상선 기능저하증을 선별하는 방법으로는

T₄를 측정하는 법과 TSH를 측정하는 방법이 있는데 출생 2-7일 내에 발뒤꿈치를 천자 하여 여과지(filter paper)에 채혈하여 검사하는 방법이다. 1차적 T₄ 분석법은 북미에서 시행되고 있고 여과지에 채혈하여, 먼저 T₄가 Cutoff점 이하면 같은 여과지의 피검물에서 TSH를 측정하여 진단하는 방법으로 첫째, 원발성 갑상선 기능저하증 둘째, 2-3차성 갑상선 기능저하증 셋째, T₄ 결합 글로불린 결핍증 넷째, 과티록신혈증을 인지할 수 있으나 정상 이하의 T₄ 및 뚜렷하게 상승된 TSH를 갖는 보상성 원발성 갑상선 기능저하증을 발견하지 못할 수 있다. 1차적 TSH 분석법은 채혈한 후 T₄와 상관없이 TSH가 높으면 소환하여 두 번째 채혈을 하여 확진하는 방법으로 선천성 갑상선 기능저하증에서 잠정적 뇌 손상의 원인인 보상성 원발성 갑상선 기능저하증을 인지할 수 있으나 첫째, 2-3차성 갑상선 기능저하증 둘째, 지연성 TSH 증가를 보이는 원발성 갑상선 기능저하증 셋째, T₄ 결합 글로불린 이상 넷째, 과티록신 혈증을 진단 못할 수 있다. 이 두 방법에 대한 비교는 많이 보고되고 있으며 Dussault 등은 T₄-TSH 방법이 다루기 쉽고 재생성과 정확도가 높으며 위양성은 양쪽 방법이 비슷하나 위음성은 TSH 분석법이 높아 1차적 T₄ 검사법이 더 좋은 방법이라 했으나²¹⁾, Farriaux 등은 해석이 쉽고, 경제 적이며, 소환률이 낮고 보다 정확한 TSH 분석법이 더 나은 방법이라 했다²²⁾. 이에 저자들은 T₄와 TSH를 동시에 측정하는 방법이 바람직하나 위에서 설명한 것과 같은 이유에서 TSH 분석법을 사용하였다.

선별검사에서 이상이 있는 경우 선천성 갑상선 기능저하증의 확실한 진단을 위해서는 병력, 임상적 소견, 혈청 T₃, T₄, TSH 측정과 T₃ resin uptake 검사 또는 free T₄ 측정과 함께 정확한 원인을 감별하기 위한 갑상선 스캔, 초음파 검사, 혈청 티로글로불린 농도 측정 등이 이용되고 있다²³⁻²⁵⁾. 갑상선 스캔은 ¹²³I나 ^{99m}Tc을 이용하는데 갑상선 조직의 유무, 크기와 모양, 위치를 알 수 있어 선천성 갑상선 기능저하증의 경우 이소성 갑상선 조직의 존재 유무와 무갑상선의 진단에 이용되며 또한 갑상선 결절들을 평가하는데 아주 유용하다. 따라서 갑상선 내 구조와 기능관계를 평가하고 선천성 갑상선 기능저하증의 원인을 진단하는데 가장 정확한 진단방법으로 현재까지는 알려져 있다²³⁾. ¹²³I는 반감기가 13시간으로 요오드의 trapping이나 농축과정을 평가함으로써 갑상선 내 요

오드 대사이상을 진단하는데 중요하다. 그러나 현재 소아에서는 ^{99m}Tc pertechnetate가 많이 사용되는데 그 이유는 갑상선 내에서 요오드와 같이 농축은 되지 만 유기화가 되지 않고, 반감기가 6시간으로 짧고 해상력이 우수하기 때문이다. 그러나 갑상선 호르몬 합성 장애의 진단에는 도움이 되지 않는다²⁶⁾.

초음파검사는 갑상선의 크기, 용적, 결절의 출현 정도, 주위 구조의 변화 등을 평가하는데 이용되는데 간편하고 비침습성 방법이라는 장점이 있다. 그러나 이 소성 갑상선을 발견하는데 민감하지 못하고, 갑상선 호르몬 합성에 관한 정보가 부족하며, 숙련된 해석자의 도움이 필요하다는 단점이 있다. 그러므로 초음파 검사는 단독으로 선천성 갑상선 기능저하증의 진단에 유용하지 못하다^{23, 24, 26)}. 이에 저자들은 확정적인 진단 방법으로 갑상선 스캔을 사용하였고 간혹 갑상선이 보이지 않을 때는 초음파 검사를 보조적인 진단 방법으로 이용하였다.

치료는 보통 prohormone인 sodium levothyroxine으로 하는데 L-thyroxine은 효능이 일정하고, 흡수율이 좋고, 말초에서 T_3 로 전환되어 정상 혈중 T_3 을 유지할 수가 있어 가장 널리 사용되고 있다. 본 논문에서는 선별검사에서의 TSH 수치가 $48\mu\text{IU/mL}$ 이상이 었을 때 선천성 갑상선 기능저하증 중 심한 영구적인 갑상선 기능저하증의 가능성이 높으며 nTSH 수치가 높을수록 TSH치가 높고 T_4 수치가 낮아 더욱 심한 갑상선 기능 저하증일 수 있으므로 조기의 T_4 보충요법이 필요하였다.

선천성 갑상선 기능저하증의 예후는 치료시작 연령, 원인, 진단시 혈청 T_4 농도 등에 따라 다르다. 따라서 조기 치료의 중요성이 특히 다른 질환 보다도 더 강조되고 있는데 치료가 늦은 경우 정신발달 지연이 올 수 있다. 그러나 선천성 갑상선 기능저하증으로 조기에 진단 받고 치료를 받은 경우의 연구에서 Fuggle 등은 조기에 치료받은 선천성 갑상선 기능저하증 환아를 5년간 추적관찰 하였을 때 IQ와 행동에 있어서는 작은 차이를 보였으나 운동능력이나 균형감각에 있어서는 상당한 차이를 나타낼 수도 있다고 보고하였⁷⁾, Bellman 등은 미세한 전정 기능의 손상 및 청각 손상이 나타난다고 보고하였⁸⁾. 또한 Kooistra 등도 상당한 운동 장애와 균형감각 장애 등이 나타난다고 보고하였⁹⁾. 그리고 Simons 등은 학습에서의 미세한 장애, 행동 장애도 나타난다고 보고하였¹⁰⁾,

Gottschalk 등은 인지와 적응장애는 보이지 않았으나 언어장애와 운동장애는 나타난다고 보고하였¹¹⁾.

결과적으로 조기에 그리고 적절한 치료로 정상범위의 지능지수를 얻더라도 운동의 조화나 미세운동을 포함하는 신경기능에는 상당한 손상이 존재할 수도 있다. 따라서 이러한 손상을 예방하기 위해서 본 연구에 의하면 nTSH치가 $20-48\mu\text{IU/mL}$ 인 경우는 임상양상, 갑상선기능 검사, 티로글로블린(Tg) 농도, 갑상선 스캔, 필요하면 갑상선 초음파를 이용하여 확진된 후 치료하면 될 것으로 생각되며, $48\mu\text{IU/mL}$ 이상인 경우는 갑상선 기능검사를 시행한 후 갑상선 기능이 저하되어 있으면 지체없이 적당한 용량의 T_4 투여가 필요하리라 생각된다. 결론적으로 신생아 선별검사의 TSH치가 $48.0\mu\text{IU/mL}$ 이상인 경우는 심한 영구적인 갑상선 기능저하증의 가능성이 높아 확진 검사를 위한 치료의 지연 없이 조기에 충분한 용량의 갑상선 호르몬 투여가 필수적이다.

요 약

목적 : 선천성 갑상선 기능저하증 중 심한 경우는 조기치료를 하지 않으면 지능에 영구적인 손상을 줄 수 있으며, 또한 조기 치료군에서도 학습능력이나 미세 운동 기능에 있어서 장애를 보일 수 있다는 논문들이 최근에 많이 보고되고 있다. 따라서 신생아 선별 검사로써 보다 조기에 이들을 구분하여 충분한 용량의 갑상선 호르몬 치료를 시작한다면 예후를 더욱 호전시킬 수 있을 것이다.

방법 : 1995년 1월부터 1999년 7월까지 을지외과 대학교병원에서 출생한 신생아 중 주산기 문제가 없었던 만삭아를 대상으로 하였으며, 정상분만인 경우 생후 3일째, 제왕절개인 경우 생후 5일째 여과지에 혈액을 채취하여 TSH를 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)법에 의해 측정하고, 수치가 $20\mu\text{IU/mL}$ 이상인 경우 외래로 소환하여 혈청에서 TSH(IRMA법), T_4 (RIA법), T_3 (RIA법)을 측정하고 갑상선 스캔을 시행하여 선천성 갑상선 기능저하증 유무를 확인하였다. 진단된 갑상선 기능저하증 소아를 영구적인 경우와 일과성인 경우로 구분하여 신생아 선별검사의 TSH치를 Wilcoxon rank sum test로 비교하였고, 혈청 TSH, T_4 , T_3 치와는 Spearman 상관계수에 의해 상관관계를 분석하였다.

결 과 : 대상 환자 9,113명 중 신생아 선별검사의 TSH가 $20 \mu\text{IU/mL}$ 이상인 경우는 64명으로 0.7%의 양성률을 보였으며 이중 영구적인 선천성 갑상선 기능 저하증은 13명이었고, 일과성 질환인 경우는 43명이었으며 3명은 아직 분류가 안된 상태이며 5명은 소환에 불응하여 외래추적이 안 되었다. 영구적인 질환군에서 신생아 선별검사의 TSH치는 평균 $55.7 \mu\text{IU/mL}$ 였으며 일과성 질환군에서는 평균 $28.6 \mu\text{IU/mL}$ 로서 $P < 0.01$ 의 의미 있는 차이를 보였다. 또한 그 수치가 $48 \mu\text{IU/mL}$ 이상인 경우 심한 영구적 질환군일 가능성이 높다.

결 론 : 신생아 선별검사의 TSH치가 $48.0 \mu\text{IU/mL}$ 이상인 경우는 심한 영구적인 선천성 갑상선 기능저하증의 가능성이 높아 확진 검사를 위한 치료의 지연 없이 초기에 충분한 용량의 갑상선 호르몬 투여가 필수적이다.

참 고 문 헌

- 1) Rati S, Newn GH. Cretinism; early diagnosis and its relation to mental prognosis. Arch Dis Child 1971;46:692-4.
- 2) Fisher DA. Management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1991;72:523-9.
- 3) Fisher DA. The thyroid. In: Kaplan SA, editor. Clinical pediatric endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1990:87-126.
- 4) Dobbing J, Sands J. Quantitative growth and development of human brain. Arch Dis Child 1973;48:757-67.
- 5) Lafranchi S. Hypothyroidism. Ped Clin North Am 1979;26:33-51.
- 6) American Academy of Pediatrics. Newborn screening for congenital hypothyroidism; recommended guideline. Pediatrics 1993;91:1203-9.
- 7) Fuggle PW, Grant DB, Smith I, Murphy G. Intelligence, motor skills and behaviour at 5 years in early treated congenital hypothyroidism. Eur J Pediatr 1991;150:570-4.
- 8) Bellman SC, Davies A, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism. Arch Dis Child 1996;74:215-8.
- 9) Kooistra L, Laane C, Vulsma T, Schellekens JM, Van der Meere JJ, kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism; a long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. J Pediatr 1994;124:903-9.
- 10) Simons WF, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Educational progress, behaviour and motor skills at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. Arch Dis Child 1997;77:219-22.
- 11) Gottschalk B, Richman RA, Lewandowski L. Subtle speech and motor deficits of children with congenital hypothyroidism treated early. Dev Med Child Neurol 1994;36:216-20.
- 12) Verkerk P, Buitendijk SE, Verloove-Vanhorick SP. Congenital hypothyroidism screening and the cutoff for thyrotropin measurement; Recommendations from The Netherlands. Am J Public Health 1993;83:868-71.
- 13) Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with two other parts of the world. Horm Res 1992;38:230-5.
- 14) Delange F. Neonatal hypothyroidism; Recent developments. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1988;2:637-52.
- 15) LaFranchi S. Hypothyroidism-congenital and acquired. In: Kaplan SA, editor. Clinical pediatric & adolescent endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1982:82-95.
- 16) Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: Progress report. J Pediatr 1983;102:653-4.
- 17) Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening; relationship between biochemical severity and early clinical features. Arch Dis Child 1992;67:87-90.
- 18) LaFranchi SH, Murphey WH, Foley TP Jr. Neonatal hypothyroidism detected by the northwest regional screening program. Pediatrics 1979;63:180-91.
- 19) Clein RZ. Infantile hypothyroidism then and now; the results of neonatal screening. Curr Probl Pediatr 1985;15:1-58.
- 20) Alm J, Larsson A, Zetterstrom R. Congenital hypothyroidism in Sweden incidence and age at diagnosis. Acta Paediatr Scand 1978;67:1-15.
- 21) Dussault JH, Morissette J. Evaluation of the T_4 -TSH procedure and the primary TSH approach in screening for congenital hypothyroidism. In: Naruse H, Irie M editors. Neonatal Screening Amsterdam Excerpta Media 1983:56-62.
- 22) Farriaux JP, Dhondt JL. Primary T_4 versus TSH for thyroid screening. In: Naruse H, Irie M editors. Neonatal Screening Amsterdam Excerpta Media 1983:65-6.
- 23) Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R.

- Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *Am J Dis Child* 1988;142:214-6.
- 24) Dammacco F, Dammacco A, Cavallo T, Sansonna S, Bafundi N, Torelli C, et al. Serum thyroglobulin and thyroid ultrasound studies in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1985; 106:451-3.
- 25) Czernichow P, Schlumberger M, Pomarede R, Fragu P. Plasma thyroglobulin measurements help determine the type of throid defect in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56: 242-5.
- 26) Farriaux JP, Dhondt JL. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism(Letter). *Am J Dis Child* 1988;142:1023-4.
-