

Alterazioni transitorie della funzionalità tiroidea in periodo neonatale

Gianni BONA, Maria Rita GALLINA e Mauro ZAFFARONI

Clinica Pediatrica di Novara, Università degli Studi di Torino, Novara

Riassunto. - L'ipotiroidismo transitorio neonatale è una condizione caratterizzata biochimicamente da alterati valori di TSH e di T4 allo screening, successivamente confermati al controllo su siero; l'IT può essere accompagnato o meno da manifestazioni cliniche correlabili allo stato di ipotiroidismo ed è destinato alla normalizzazione della funzionalità tiroidea in assenza o dopo terapia sostitutiva. Oltre alla forma completa, l'applicazione dei programmi di screening per l'IC ha consentito il riconoscimento in età neonatale di alterazioni parziali della funzionalità tiroidea caratterizzate da anomalie isolate dei singoli parametri ormonali. Poiché in Italia l'incidenza di IT neonatale risulta essere significativamente elevata, le forme di IT completo costituiscono infatti non meno del 20% dei casi di ipotiroidismo rilevati allo screening, ci si propone di fornire una revisione sulle più recenti acquisizioni riguardanti l'eziopatogenesi dell'IT. Infine vengono discusse le indicazioni e le modalità di trattamento, per altro ancora controverse, delle varie forme di IT in considerazione del fondamentale ruolo svolto dagli ormoni tiroidei sullo sviluppo del sistema nervoso centrale in epoca perinatale.

Parole chiave: ipotiroidismo congenito transitorio, screening neonatale, carenza iodica.

Summary (*Transient thyroid dysfunctions during neonatal period*). - Transient neonatal hypothyroidism (TH) is a state biochemically characterized by altered TSH and T4 values at screening and subsequently confirmed by serum analysis. TH can go or not go along with clinical manifestations of hypothyroidism and evolves to the normalization of the thyroid functional capacity independently of substitutive therapy. In addition to the complete TH the application of screening programs for congenital hypothyroidism has enabled to acknowledge partial changes of the thyroid functional capacity in the neonatal age characterized by isolated anomalies of the individual hormonal parameters. Since the incidence of neonatal TH in Italy is remarkably high (the forms of complete TH being not less than 20% of the hypothyroidism cases diagnosed at the screening) we want to provide an overview of the latest acquisitions regarding TH. Finally the indications for treatment of the various forms of TH, a still controversial matter, are considered, in consideration of the primary role played by thyroid hormones on the development of central nervous system in the perinatal age.

Key words: transient congenital hypothyroidism, neonatal screening, iodine deficiency.

Introduzione

L'introduzione dei programmi di screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito rappresenta indubbiamente un importante strumento di prevenzione in età pediatrica, essendo l'ipotiroidismo congenito (IC) una tra le principali cause di ritardo mentale prevenibile con una adeguata e tempestiva terapia sostitutiva.

Oltre agli indubbi benefici forniti ai pazienti affetti da IC ed alle loro famiglie, lo studio dei dati ottenuti allo screening ha consentito un sostanziale approfondimento delle nostre conoscenze sulla fisiopatologia dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide in epoca perinatale. In particolare sono state evidenziate anomalie della funzionalità tiroidea a carattere transitorio la cui patogenesi e follow-up costituiscono attualmente oggetto di discussione, a fronte di un sostanziale consenso sulle modalità di esecuzione dello screening e sul follow-up dei soggetti affetti da forme permanenti di IC.

Definizione

Viene definito come ipotiroidismo transitorio (IT) una condizione caratterizzata da alterati livelli di TSH e T4 allo screening, confermati da un successivo controllo su siero con o senza segni clinici di ipotiroidismo e con normalizzazione spontanea della funzionalità tiroidea in assenza o dopo terapia sostitutiva [1].

Accanto alla forma completa di IT sono state evidenziate altre anomalie della funzionalità tiroidea caratterizzate da alterazioni isolate dei singoli parametri ormonali (Tab. 1).

Le forme parziali, espressione di una immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide o risultato di meccanismi adattativi a condizioni patologiche del neonato, richiedono da parte del medico un prolungato follow-up, tuttavia per esse non da tutti gli autori è indicata la terapia sostitutiva essendo destinate spesso ad una remissione spontanea [2-5]; al contrario la forma completa di IC,

Tabella 1. - Forme di ipotiroidismo transitorio neonatale

Tipo	Livelli ormoni tiroidei	Fattori predisponenti	Terapia
Ipertireotropinemia transitoria	TSH elevato T4 e FT4 normali	Ritardata maturazione del feed-back delle iodotironine sull'ipofisi	Monitoraggio Eventuale terapia
Ipotiroxinemia transitoria	T4 e FT4 ridotte T3 e TSH normali	Prematurità	Remissione spontanea Eventuale terapia
Euthyroid Sick Syndrome (Low T3 Syndrome)	T4 e FT4 normali T3 ridotta rT3 elevata	Sofferenza fetale e/o neonatale Ridotta conversione periferica di T3	Cura della patologia neonatale di base Non occorre terapia
Ipotiroidismo Transitorio completo	TSH elevato T4 e FT4 ridotte	Prematurità e/o sofferenza fetale	Terapia sostitutiva fino a ripresa funzionale della tiroide

sebbene transitoria, è espressione di un effettivo stato di ipotiroidismo ed espone il neonato al rischio di un danno permanente al sistema nervoso centrale [1, 6].

Dal punto di vista epidemiologico la forma completa di IT è piuttosto rara nel Nord America (1:50.000 nati) mentre risulta essere più comune in Europa, dove viene segnalata con una incidenza molto variabile da 1:200 a 1:8.000 nati [1, 7].

In Italia al momento attuale non sono ancora disponibili dati omogenei riferibili all'intero territorio nazionale. Studi precedentemente condotti dal nostro gruppo hanno evidenziato in Piemonte e Lombardia una elevata incidenza di IT [1, 8]; suddividendo il territorio piemontese in base al contenuto di iodio nelle acque, si è potuto inoltre dimostrare come l'incidenza di IT sia particolarmente elevata nelle aree a più spiccata carenza ambientale di iodio, analogamente a quanto evidenziato da Delange in Belgio [7, 9, 10].

Patogenesi dell'ipotiroidismo transitorio neonatale

L'IT rappresenta sicuramente una malattia multifattoriale alla cui eziopatogenesi concorrono fattori eterogenei: materni, neonatali, ambientali (Tab. 2).

Fattori materni

L'impiego nella gestante di farmaci antitiroidei o di farmaci contenenti elevate concentrazioni di iodio rappresenta nel Nord America una delle principali cause di IT. In particolare l'impiego in gravidanza di mezzi di contrasto iodati liposolubili, di soluzioni topiche ad elevata concentrazione dell'alogeno (Povidone) e di amiodarone comporta un elevato rischio di IT nel neonato, talvolta sospettabile già in utero per il riscontro

ecografico di un gozzo nel feto [11]. Nel feto e nel neonato lo iodio si accumula a livello della tiroide determinando un blocco paradossale del sistema enzimatico perossidasi (effetto Wolff-Chaikoff); sebbene il blocco enzimatico sia transitorio lo stato di ipotiroidismo può risultare di entità e di durata tale da richiedere il trattamento ormonale sostitutivo [1, 5, 8].

Il passaggio transplacentare di fattori immunitari materni può essere responsabile della comparsa di uno stato di ipotiroidismo nel prodotto del concepimento. Tra gli autoanticorpi materni in grado di passare la barriera placentare solo gli anticorpi antirecettore per il TSH si sono dimostrati in grado di alterare la funzione della ghiandola fetale. Sono state riconosciute IgG stimolanti il recettore in grado di determinare nel neonato una condizione di ipertiroidismo e IgG inibenti il recettore responsabili di ipotiroidismo; nonostante i due tipi di IgG siano spesso contemporaneamente dosabili nel siero del neonato è più frequente il riscontro clinico di una condizione di ipotiroidismo, essendo prevalente l'effetto delle immunoglobuline ad azione inibitoria. Il blocco funzionale della tiroide in genere si risolve con la scomparsa dal circolo del neonato delle Ig materne; tuttavia è possibile, come da noi osservato, che tali Ig materne possano determinare una inibizione oltre che della funzione anche dello sviluppo delle cellule tiroidee risultandone quindi una condizione permanente di IC [9, 12, 13].

Fattori neonatali

L'esposizione ad elevate concentrazioni di iodio rappresenta una causa ormai nota di IT; in epoca neonatale pertanto deve essere limitato l'impiego di disinfettanti topici contenenti quantità elevate dell'alogeno e prescritto l'uso di mezzi di contrasto iodati liposolubili. L'alogeno infatti si concentra a livello della ghiandola

Tabella 2. - Eziologia dell'ipotiroidismo transitorio neonatale

Fattori materni	
Iatrogeni	
Farmaci antitiroidei	Anestetici curarizzanti
Eccesso di iodio	Mezzi di contrasto iodati liposolubili
	Amiodarone
Immunitari	
Presenza di autoanticorpi	
Fattori neonatali	
Iatrogeni	
Eccesso di iodio	Mezzi di contrasto iodati liposolubili
	Antisettici iodati
	Interventi chirurgici
Intrinseci	
Basso peso e/o nascita pretermine	
Patologia congenita o acquisita	
Fattori genetici (?)	
Fattori ambientali	
Sostanze gozzigene	
Carenza di iodio	

tiroidea ed è in grado di inibirne la funzionalità (effetto Wolff-Chaikoff) non essendo efficaci in epoca perinatale i meccanismi di "escape" che proteggono la ghiandola adulta in analoghe situazioni [5, 14].

Poiché le concentrazioni di T3 e T4 aumentano progressivamente dalla 31^a settimana a termine di gestazione, il rilievo di una ipotiroxinemia isolata costituisce evento comune in neonati gravemente pretermine e non richiede trattamento sostitutivo [14-16]. I neonati pretermine e/o di basso peso costituiscono tuttavia categorie a rischio di sviluppare forme complete di IT poiché, in presenza di patologia congenita o acquisita, la ridotta funzionalità della ghiandola, tipica dell'epoca perinatale, non è in grado di sostenere le richieste metaboliche, specie in presenza di una condizione di base predisponente rappresentata dalla carenza ambientale di iodio [7, 10, 17].

Fattori ambientali

Numerosi studi hanno ormai evidenziato il ruolo determinante svolto dalla carenza ambientale di iodio nella patogenesi dell'ipotiroidismo congenito transitorio; ad essa viene correlata la più elevata incidenza di IT riscontrata in numerose aree dell'Europa rispetto a Nord America e Giappone, nazioni in cui è da tempo praticata la iodoprofilassi con sale iodato. Il neonato

risente maggiormente degli effetti della carenza iodica poiché, a fronte di una maggiore richiesta metabolica per unità di peso corporeo, la tiroide del neonato, specie se pretermine, presenta una ridotta capacità di utilizzazione dello iodio disponibile secondaria sia alla ridotta sintesi di tireoglobulina che al fisiologico deficit di organizzazione dell'alogeno [7, 10, 17].

Oltre allo iodio altre sostanze ambientali, definite gozzigene, possono svolgere un ruolo concausale nella patogenesi dell'ipotiroidismo congenito transitorio. Tra queste segnaliamo soprattutto tiocianati, tioglicosidi e isotiocianati contenuti nelle brassicacee, vegetali che costituiscono la base alimentare delle popolazioni in numerosi Paesi in via di sviluppo e la cui massiva assunzione potrebbe spiegare la mancata eradicazione dei disturbi correlati alla carenza ambientale di iodio nonostante l'attuazione dei programmi di profilassi.

Considerazioni cliniche

Alla luce del fondamentale ruolo svolto dagli ormoni tiroidei sullo sviluppo cerebrale in epoca perinatale il contemporaneo rilievo di anomali valori di TSH e di T4 allo screening impone che il neonato venga considerato affetto da IC permanente fino a che non venga dimostrato il contrario [1, 5, 9].

Le cause responsabili di IC permanente sono l'agenesia, le disgenesie e l'ectopia tiroidea nonché le anomalie congenite dell'ormonogenesi; di fondamentale importanza per una corretta condotta terapeutica è la diagnosi differenziale tra forme permanenti e forme transitorie di ipotiroidismo, richiedendo le prime una terapia sostitutiva protratta per tutta la durata della vita.

Il dato anamnestico di una patologia autoimmune materna o dell'esposizione del prodotto del concepimento a farmaci antitiroidei o ad elevate concentrazioni di iodio depone per una forma transitoria di ipotiroidismo, sebbene non sia escluso che queste cause, se attive nella fase di organogenesi, possano determinare un danno permanente a carico della tiroide.

Analogamente l'esposizione del neonato ad un eccesso di iodio o la presenza di una grave patologia neonatale deve far sospettare una forma transitoria di ipotiroidismo congenito specie in neonati gravemente pretermine; va ricordato inoltre come in questi soggetti lo stato di ipotiroidismo possa manifestarsi a distanza di giorni dalla nascita e che pertanto tale patologia debba essere sospettata anche in presenza di normali valori ormonali allo screening [1, 5, 8, 9, 13].

Nel caso in cui l'elevata concentrazione di TSH ed i bassi livelli di T4 siano confermati su siero, riteniamo opportuna una precisa identificazione della forma di ipotiroidismo mediante l'esecuzione combinata sia della scintigrafia che dell'ecografia tiroidea, esami in grado di fornirci informazioni complementari sulla sede, morfologia e funzionalità della ghiandola.

Il rilievo di una ghiandola *in situ* ipercaptante o, meno frequentemente ipocaptante o non captante il tracciante, ma comunque evidenziabile all'ecografia è suggestiva per una forma di IT in presenza di dati anamnestici significativi quali quelli in precedenza segnalati; la diagnosi differenziale con anomalie congenite dell'ormonosintesi non risulta in genere problematica sulla base dell'anamnesi familiare e del successivo follow-up (Tab. 3).

Qualora non sia stata possibile una precisa definizione diagnostica della forma di IC prima dell'inizio della terapia sostitutiva, è opinione comune che la terapia vada proseguita oltre il compimento del secondo anno di vita, epoca in cui la sospensione del trattamento ormonale necessaria per definire la diagnosi non comporta un rischio di danno permanente al sistema nervoso centrale. Tuttavia in presenza di segni biochimici o clinici di iperdosaggio o qualora nel corso del follow-up i livelli ormonali restino costantemente nella norma nonostante l'incremento ponderale, riteniamo corretto che il ricontrollo della diagnosi possa avvenire prima dei 2 anni.

Come noto una condizione di ipotiroidismo in epoca neonatale richiede un tempestivo inizio della terapia sostitutiva poiché la ridotta concentrazione di ormoni tiroidei nel periodo critico dello sviluppo del SNC, che nell'uomo corrisponde all'ultimo trimestre di gestazione ed ai primi mesi di vita, è in grado di determinare gravi deficit neurointellettivi secondari alla inibizione della differenziazione e della mielinizzazione delle cellule nervose [15, 18]. L'azione della tiroxina e della triiodotironina sullo sviluppo e la maturazione del cervello si esplica previa legame con recettori nucleari specifici per la T3, tuttavia la tiroxina circolante rappresenta la principale fonte di ormoni tiroidei essendo la T4 convertita a livello della corteccia cerebrale in T3 ad opera della 5' desiodasi attiva *in loco* [14, 19].

Se la necessità di un trattamento sostitutivo nelle forme di IT completo è ormai unanimemente condivisa, tale indicazione è ancora controversa in caso di neonati gravemente pretermine (< 31 settimane di gestazione) e/o di basso peso (< 1500 g) affetti da ipotiroxinemia isolata. Secondo alcuni autori, esistendo una diretta correlazione tra età gestazionale e concentrazione di ormoni tiroidei, il dato sarebbe espressione della fisiologica maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e non richiederebbe pertanto alcun trattamento [2, 16]. Al contrario dati recenti hanno evidenziato come, nonostante il tentativo di compenso rappresentato sia da un aumento dell'attività della 5' desiodasi sia da una riduzione del catabolismo della T4 circolante, in queste particolari categorie a rischio la condizione di ipotiroxinemia neonatale possa determinare a distanza di alcuni anni significativi deficit neurologici [4, 14]; la necessità di prevenire tali deficit giustificerebbe pertanto il rischio correlato all'aumento del metabolismo basale indotto dalla terapia sostitutiva.

Analogamente a quanto indicato per i casi di IC permanente, il follow-up dei bambini affetti da anomalie transitorie della funzionalità tiroidea richiede periodici controlli clinici che prevedano, oltre alla valutazione dell'accrescimento e dello sviluppo neuromotorio, anche il monitoraggio dei livelli di TSH e di T4, nonché di eventuali specifici anticorpi presenti in circolo.

La graduale sospensione della terapia sostitutiva dovrà essere personalizzata e decisa in base all'andamento dei parametri ormonali; nella Tab. 4 si riporta lo schema da noi adottato sia per la sospensione della terapia in pazienti con forme accertate di IT, sia nei casi che richiedono una diagnosi definitiva.

Anche dopo la sospensione della terapia si sottolinea l'importanza di prolungare nel tempo il follow-up clinico dei neonati affetti da IT, essendo stata dimostrata in questi soggetti una maggiore incidenza di anomalie correlabili a deficit della funzionalità tiroidea (gozzo, ritardo della maturazione scheletrica) anche a distanza di anni dalla nascita [17].

Per concludere, accanto all'IT completo ed alla ipotiroxinemia transitoria neonatale, ci appare opportuno segnalare come, tra le anomalie della funzionalità tiroidea a carattere transitorio, particolare interesse suscita la ipertireotropinemia neonatale transitoria caratterizzata dal rilievo allo screening di normali livelli di T4 e di valori borderline di TSH compresi tra 25 e 50 $\mu\text{U/l}$. L'aumento dei livelli di tireotropinemia neonatale è transitorio ed è responsabile dell'elevato tasso di richiami osservato in aree ad elevata carenza di iodio anche nella popolazione di neonati a termine sani [7, 10, 17]. Riteniamo utile proporre un follow-up dei bambini affetti da ipertireotropinemia transitoria anche di modesta entità (< 50 $\mu\text{U/l}$), in quanto studi dal nostro gruppo precedentemente condotti hanno evidenziato come in circa il 10% dei casi possa essere evidenziato a distanza di anni uno stato di ipotiroidismo (TSH lievemente elevato e/o T4 modicamente ridotta) senza evidenza clinica. In questi casi è risultata una significativa associazione tra ipertireotropinemia neonatale, familiarità per tireopatie ed ipotiroidismo preclinico a distanza; tale associazione suggerisce come la presenza di distireosi a

Tabella 3. - Elementi di sospetto di ipotiroidismo transitorio

Anamnesi ostetrica e/o neonatale suggestiva (residenza in aree iodocarenti, farmaci).
Anamnesi familiare negativa per difetti congeniti della ormonosintesi.
Ghiandola <i>in situ</i> ipercaptante ma anche ipocaptante o non captante, comunque evidenziabile all'ecotomografia.
Livelli ormonali costantemente nella norma o elevati con dosaggio terapeutico immutato.

Tabella 4. - Schema di sospensione della terapia sostitutiva

Sospendere L-T4 per 30 gg
Somministrare T3 per 3 settimane (2/3 dose L-T4 in 3 somministrazioni/die)
Sospendere per 1 settimana ogni terapia
Controllare gli ormoni tiroidei
Eseguire eventualmente scintigrafia per conferma diagnostica

carattere genetico venga slatentizzata dal carente apporto ambientale di iodio e conferma il ruolo di concausa svolto dall'insufficiente apporto dell'alogeno nella patogenesi dell'ipotiroidismo congenito transitorio [7, 10, 17, 20]. In una condizione di stimolo della funzionalità tiroidea quale è la gravidanza, la riduzione anche marginale dell'apporto di iodio può infatti rendere manifesta la limitata riserva funzionale della tiroide neonatale; si sottolinea pertanto come in categorie particolarmente a rischio quali sono le gestanti ed i neonati esista la necessità di attuare una adeguata profilassi iodica al fine di prevenire una condizione di ipotiroidismo che, seppur temporanea e spesso subclinica, è in grado di determinare significativi deficit neurointellektivi.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 14 giugno 1994.

BIBLIOGRAFIA

- BONA, G., BRACCO, G., SILVESTRO, L., ZAFFARONI, M., PERONA, A. & GALLINA, M.R. 1988. L'ipotiroidismo transitorio: aspetti fisiopatologici ed epidemiologici. In: *L'ipotiroidismo congenito in Italia*. G.F. Giovannelli & P. Balestrazzi (Eds). Editrice CSM, Milano. pp. 182-191.
- CHOWDHRY, P., SCANLON, J.W. & AUERBACH, R. 1984. Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low birth weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics* **73**: 301-305.
- HADEED, A.J., ASSAY, L.D. & KLEIN, A.H. 1981. Significance of transient postnatal hypothyroxinemia in premature infants with or without RDS. *Pediatrics* **68**: 494-498.
- MEIJER, W.J., VERLOOVE-VANHORICK, S.P., BRAND, R. & VAN DEN BRANDE, J.L. 1992. Transient hypothyroxinemia associated with developmental delay in very preterm infants. *Arch. Dis. Child* **67**: 944-947.
- SMERDELY, P., BOYAGES, S.C. & WU, D. 1989. Topical iodine containing antiseptic and neonatal hypothyroidism in very low birth weight infants. *Lancet* **ii**: 661-664.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. 1993. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* **91**(6): 1203-1209.
- DELANGE, F., HEIDEMAN, P., LARSSON, A., VIGNERI, R. & KLETT, M. 1986. Regional variants of iodine nutrition and thyroid function during neonatal period in Europe. *Biol. Neon.* **49**: 322-330.
- BONA, G., ZAFFARONI, M., BRACCO, G., PERONA, A. & GALLINA, M.R. 1988. Epidemiologia, diagnosi e follow-up dell'ipotiroidismo neonatale transitorio in una regione a grave carenza iodica. *Riv. Ital. Ped.* **14**(5): 60-61.
- BONA, G., CHIOVATO, L., CAMPRA, D., PANICCIA, P., ZAFFARONI, M., COSTA, L., TONACCHERA, M., GALLINA, M.R. & GIUSTI, L.F. 1991. Thyroid autoimmunity: really an important cause of sporadic congenital hypothyroidism? *Panminerva Medica* **33**: 145-151.
- DELANGE, F. 1990. Les troubles dus à la deficiencia iodée. *Acta Clin. Belg.* **45**(6): 394-411.
- DAVIDSON, K.M., RICHARDS, D.S., SCHATZ, D.A. & FISHER, D.A. 1991. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* **324**: 543-546.
- RAKOVER, Y., SADEH, O., SOBEL, E., SHNEYOUR, A. & KRAIEM, Z. 1990. A case of transient hypothyroidism: sequential serum measurements of autoantibodies inhibiting thyrotropin-stimulate thyroid cAMP production in a neonate. *Acta Endocrinol.* **123**(1): 118-122.
- ZAKARIJA, M., MCKENZIE, J.M. & EIDSON, M.S. 1990. Transient neonatal hypothyroidism: characterization of maternal antibodies to the thyrotropin receptor. *J. Clin. Metab.* **70**(5): 1239-1246.
- MORREALEDEESCOBAR, G., OBREGOM, M.J. & ESCOBAR DELREY, F. 1987. Fetal and maternal thyroid hormones. *Hormone Res.* **26**: 12-27.
- FUGGLE, P., TOKAR, S. & GRANT, D.B. 1991. Intellectual ability of early treated children with congenital hypothyroidism. *Hormone Res.* **35**(Suppl): 16 (Abstract).
- MERCADO, M., YU, W.Y. & FRANCIS, I. 1988. Thyroid function in very preterm infants. *Early Hum. Dev.* **16**: 131-141.
- BONA, G. & GALLINA, M.R. 1994. La carenza iodica ed il gozzo nel neonato e nel primo anno di vita. *Riv. Ital. Ped.* **20**(1): 79-88.
- FISHER, D.A. & FOLEY, B.L. 1989. Early treatment of congenital hypothyroidism. *Pediatrics* **5**: 785-789.
- SILVA, J.E. & LARSEN, P.R. 1982. Comparison of iodothyronine 5'-deiodinase and other thyroid hormone dependent enzyme activities in the cerebral cortex of hypothyroid neonatal rat. *J. Clin. Invest.* **70**: 1110-1123.
- HETZEL, B.S. 1983. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* **2**: 126-129.