

# Evoluzione neuropsichica e qualità della vita in un gruppo di adolescenti affetti da ipotiroidismo congenito (IC)

*Neuro-psychopathological outcome and quality of life in subjects with congenital hypothyroidism*

R. MILITERNI, M. SALERNO\*, L. SERGI, A. FROLLI, E. SANTORO, T. LETTIERO\*

*Cattedra di Neuropsichiatria Infantile della Seconda Università di Napoli; \* Dipartimento di Pediatria dell'Università Federico II di Napoli*

PAROLE CHIAVE. – Ipotiroidismo Congenito - Qualità della vita - Disturbi Ansiosi  
KEY WORDS. – *Congenital Hypothyroidism - Quality of life - Anxiety Disorders*

## *Summary*

**Objective.** *Aim of the present study is to assess cognitive level, personality traits and quality of life in subjects with congenital hypothyroidism and to evaluate the relations with diagnostic and therapeutic aspects.*

**Methods.** *We examined 22 subjects aged 18-20 years with congenital hypothyroidism followed according to international protocol. The neurological examination and psychiatric assessment were integrated with semistructured interviews and standardized instruments.*

**Results.** *The cognitive level was related to past evaluation. We found symptoms of anxiety and depression that in a high percentage of subjects meet diagnostic criteria of DSM-IV. The quality of life was related to emotional adjustment more than cognitive level.*

**Conclusions.** *The emotional aspects and the personality traits were valid indicators of quality of life. The follow-up must take into account such aspects in the care of these subjects.*

## **Introduzione**

Lo screening neonatale dell'ipotiroidismo congenito (IC), avendo reso possibile la precoce instaurazione di una terapia sostitutiva, ha inciso significativamente sulla storia naturale del disturbo. Le indagini longitudinali finora ef-

fettuate, anche se talvolta hanno riportato cadute prestazionali in casi isolati, hanno permesso nel loro complesso di rilevare una prognosi neuropsichica decisamente favorevole. Va, tuttavia, considerato che la maggioranza dei lavori riportati in letteratura estende l'osservazione longitudinale fino al periodo pre-adolescenziale e solo una minoranza di essi prende in considerazione, oltre al QI, segnalatori prognostici di natura sociale <sup>16</sup>. Ciò risulta in contrasto con un orientamento attuale sempre più diffuso, in base al quale la valutazione della qualità della vita rappresenta un indicatore critico in lavori di sperimentazione clinica e soprattutto nell'individuazione delle strategie finalizzate a migliorare la qualità dell'assistenza <sup>18</sup>. Una serie di lavori hanno ormai definitivamente stabilito che la valutazione sistematica della qualità della vita nella pratica clinica risponde alle esigenze di un'assistenza ottimale <sup>17</sup>, e dovrebbe, pertanto, entrare nei protocolli della evidence-based practice <sup>5</sup>. Ne deriva che anche per il follow-up dell'IC, che si configura come un percorso clinico-assistenziale da implementare in Programmi di Medicina Preventiva su scala nazionale, dovrebbe essere prevista una valutazione della qualità della vita, tenendo conto dell'eventuale presenza di elementi psicopatologici e di una serie di caratteristiche di personalità, da cui dipendono l'adattamento emozionale e la riuscita sociale del soggetto.

Avendo istituito nel 1984 un ambulatorio specificamente preposto all'osservazione longitudinale di soggetti affetti da IC, riconosciuti attraverso screening e trattati con terapia sostitutiva, abbiamo avuto modo di raccogliere un campione sufficientemente rappresentativo di soggetti che hanno ormai raggiunto un'età superiore ai diciotto anni.

Scopo del presente lavoro è quello di valutare in tali soggetti il livello prestazionale, i tratti di personalità, la qualità della vita e l'influenza, che su tali fattori, può aver avuto l'iter diagnostico-terapeutico.

### Materiali e metodi

Fra la popolazione di soggetti affetti da IC, riconosciuti attraverso screening, trattati con terapia sostitutiva e periodicamente controllati in accordo ai comuni protocolli internazionali è stato selezionato un campione rispondente ai seguenti criteri di inclusione:

- età non inferiore ai 16 anni;
- disponibilità di un follow-up continuativo, fin dall'epoca della prima diagnosi;
- un livello cognitivo valutato con test standardizzato (WISC-R), nei limiti della norma ( $\geq 80$ ) e congruente con quello rilevato nei fratelli.

In rapporto a tali criteri il campione è risultato costituito da 22 soggetti di età compresa tra i 17 e i 20 anni (età media 19,3), di cui 5 di sesso maschile e 17 di sesso femminile.

La metodologia attuale ha previsto un minimo di due incontri, nell'ambito dei quali il soggetto e i genitori sono stati intervistati separatamente da operatori differenti. Nell'incontro con i genitori, oltre alle notizie anamnestiche, sono state raccolte informazioni relative alla qualità della vita del figlio con domande poste sotto forma di intervista semistrutturata. In particolare, le domande vertevano su aspetti relativi alle attività del tempo libero, ai rapporti con i coetanei, alle attività scolastico/lavorative ed alla dimensione sentimentale. Nell'incontro con il soggetto l'esame neuropsichiatrico è stato integrato da una serie di questionari posti sotto forma di intervista semistrutturata, finalizzati a valutare la qualità della vita ed il profilo affettivo-relazionale. Vengono di seguito riportati gli strumenti utilizzati.

*Comprehensive Quality of Life – School Version (ComQol-S5) Questionnaire* <sup>4</sup>

Il Questionario utilizzato rappresenta una forma lievemente modificata del ComQol-S5. Esso è composto da due Sezioni: le 7 domande relative alla Prima Sezione forniscono elementi per una valutazione delle caratteristiche "oggettive" dello stile di vita del soggetto (dove vive, cosa fa, in quale livello socio-economico si colloca, ecc.); le 7 domande relative alla Seconda Sezione sono finalizzate a valutare come il soggetto percepisce "soggettivamente" una serie di aspetti caratterizzanti il suo stile di vita. Per l'attuale ricerca è stata presa in considerazione la Seconda Sezione, la quale prevede le seguenti dimensioni:

1. dimensione scolastico/lavorativa: importanza attribuita dal soggetto e relativo grado di soddisfazione;
2. dimensione "ludico"-sociale: importanza attribuita dal soggetto e relativo grado di soddisfazione;
3. dimensione familiare: importanza attribuita dal soggetto e relativo grado di soddisfazione;
4. dimensione personale, suddivisa nelle seguenti sottodimensioni:
  - a. l'aspetto fisico: importanza attribuita dal soggetto e relativo grado di soddisfazione;
  - b. la capacità di districarsi nelle situazioni difficili: importanza attribuita dal soggetto e relativo grado di soddisfazione;
  - c. le abilità sociali, intese come la capacità di riuscire ad integrarsi nel gruppo: importanza attribuita dal soggetto e relativo grado di soddisfazione;
5. dimensione sentimentale: importanza attribuita dal soggetto e relativo grado di soddisfazione.

Per la codifica delle risposte, nell'ambito di ciascuna dimensione, è stato attribuito un punteggio alla importanza, variabile da 1 (scarsa importanza) a 5 (molta importanza) ed un punteggio alla soddisfazione, variabile da 1 (scarsa soddisfazione) a 5 (massima soddisfazione). Nell'analisi dei dati, oltre ai pun-

teggi così ottenuti, è stato fatto riferimento al prodotto importanza x soddisfazione (I x S), ricodificando il punteggio ottenuto alla soddisfazione secondo una scala da -3 a +3.

*Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED)* <sup>2</sup>

Lo SCARED è un questionario di autosomministrazione, composto da 38 domande che riguardano vari tipi di comportamenti riferibili ad uno stato d'ansia. A ciascuna domanda il soggetto è invitato a rispondere con un Mai, Talvolta, Spesso <sup>1 2</sup>, in relazione alla corrispondenza del proprio comportamento con l'item in esame. Sulla base delle esperienze effettuate su ampie popolazioni di soggetti, il punteggio di 25 rappresenta un cut off dotato di un buon grado di sensibilità (71%) e di specificità (67%) nel differenziare tra soggetti ansiosi e non ansiosi.

*Children's Depression Inventory (CDI)* <sup>11</sup>

Il CDI comprende 27 domande, che fanno riferimento allo stato d'animo relativo a diverse situazioni (morte, incertezza per il futuro, fronteggiamento di situazioni difficili). Nei riguardi di ciascuna domanda il soggetto ha a disposizione 3 possibili risposte, scegliendo quella che meglio descrive il suo vissuto attuale. Le risposte tradotte su una scala a tre punti permettono di fornire un punteggio globale. Gli studi di validazione di tale questionario hanno permesso di rilevare che il punteggio di 18 rappresenta un cut off in grado di fornire un buon grado di sensibilità e di specificità.

*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)* <sup>8</sup>

Il K-SADS-PL è un'intervista semistrutturata per soggetti nella fascia di età compresa tra i 6 ed i 20 anni, finalizzata a valutare la presenza di disturbi psicopatologici appartenenti a diverse categorie diagnostiche, quali Disturbi dell'Umore, Disturbi d'Ansia, Schizofrenia, Disturbi del Comportamento Alimentare o Disturbi da Comportamento Dirompente. La quarta versione revisionata dell'intervista è basata sui criteri del DSM III-R e del DSM-IV. L'esaminatore codifica i sintomi in accordo ad un criterio binario (assente-presente) e, in caso di presenza, valuta l'entità clinica del disturbo esprimendola come lieve, moderata o severa.

*Gruppo di controllo*

In mancanza di un'adeguata standardizzazione sul territorio nazionale di alcuni degli strumenti utilizzati, i questionari ComQol, SCARED e CDI sono sta-

ti somministrati ad un gruppo di controllo, rappresentato da 50 soggetti paragonabili al campione per età, sesso ed area socio-culturale di appartenenza. Si tratta di studenti iscritti alla Facoltà di Scienze della Formazione di un Ateneo napoletano.

## Risultati

ComQoI-S5. I risultati vengono riportati in Tabella I. La importanza attribuita dal soggetto alle varie dimensioni non mette in evidenza differenze significative nei due gruppi. Il grado di soddisfazione, viceversa, risulta nel complesso più basso nel gruppo dei soggetti IC. In particolare, la soddisfazione nelle dimensioni ludico-sociale, personale-cognitiva e personale-sociale presenta valori medi significativamente inferiori a quelli rilevati nel gruppo di controllo: rispettivamente, 3,14 vs. 3,88, 2,8 vs. 3,44, 2,5 vs. 3,1 ( $p < 0,05$ ). Il grado di soddisfazione, espresso in rapporto all'importanza relativa attribuita dal soggetto a ciascuna dimensione (= prodotto IxS), mette in evidenza valori medi significativamente inferiori a quelli rilevati nel gruppo di controllo nelle stesse dimensioni ludico-sociale, personale-cognitiva e personale-sociale: rispettivamente 1,9 vs. 6,64, -1,86 vs. 4,92, -2,86 vs. 2,68 ( $p < 0,05$ ). Si conferma, cioè, nel gruppo degli IC una sensibile insoddisfazione per quel che riguarda l'organizzazione delle attività del tempo libero ed un basso livello di autostima relativamente alle proprie capacità di districarsi nelle situazioni difficili e di integrarsi adeguatamente nelle diverse situazioni sociali.

SCARED. I risultati, riportati in Tabella II, mettono in evidenza valori medi nel gruppo IC significativamente più alti rispetto a quelli rilevati nel gruppo di controllo: rispettivamente, 25,2 vs. 16,8 ( $p < 0,01$ ). Facendo riferimento al cut off point (Tab. III), hanno superato la soglia 11 soggetti (50%) nel gruppo IC e 9 soggetti (18%) nel gruppo di controllo ( $p < 0,01$ ).

CDI. I risultati, riportati in Tabella III, mettono in evidenza nel gruppo IC valori medi significativamente più alti rispetto a quelli rilevati nel gruppo di controllo: rispettivamente, 12,2 vs. 6,8. Facendo riferimento al cut off point (Tab. III), hanno superato la soglia 7 soggetti (31,8%) nel gruppo IC e 5 soggetti (10%) nel gruppo di controllo ( $p < ,05$ ).

K-SADS-PL. I 22 soggetti IC sono stati sottoposti ad esame psichiatrico integrato dal K-SADS-PL. Degli 11 soggetti che allo SCARED hanno superato il punteggio di cut off, 7 (31,8%) rispondevano ai criteri diagnostici di un Disturbo d'Ansia. In particolare, 3 (46,8%) presentavano Fobia Sociale, 3 (46,8%) un Disturbo d'Ansia Generalizzato ed 1 (16,4%) un Disturbo d'Ansia di Separazione.

Dei 7 soggetti che al CDI hanno superato il punteggio di cut off, 5 (22,7%) rispondevano ai criteri diagnostici di un Disturbo Distimico.

Tab. I. Valori medi riportati al Questionario ComQol-S5.

DIMENSIONI ComQol-S5	Importanza		Soddisfazione		Imp x Sodd	
	IC m (SD)	p	IC m (SD)	p	IC m (SD)	p
Scolastico-Lavorativa	4,18 (,96)	n.s.	3 (1,6)	n.s.	5,5 (11,3)	n.s.
“Ludico”-Sociale	3,73 (1,12)	n.s.	3,14 (1,21)	<,05	1,9 (8,74)	<,05
Familiare	4,59 (,59)	n.s.	3,54 (1,34)	n.s.	4,64 (10,1)	n.s.
Personale-Fisica	4,77 (,43)	n.s.	3,14 (1,32)	n.s.	5,8 (8,95)	n.s.
Personale-Cognitiva	4,59 (,50)	n.s.	2,8 (1,27)	<,05	-1,86 (10,5)	<,01
Personale-Sociale	3,86 (,89)	n.s.	2,5 (1,18)	<,01	-2,86 (8,52)	<,01
Sentimentale	4,18 (,85)	n.s.	3,18 (1,62)	n.s.	1,77 (11,6)	n.s.

**Tab. II.** Valori medi riportati alla SCARED e al CDI.

	IC M (SD)	C M (SD)	P
SCARED	25,2 (13,2)	16,8 (10,9)	< ,01
CDI	12,2 (8,9)	6,8 (6,7)	< ,01

**Tab. III.** Distribuzione di frequenza dei soggetti con punteggio superiore al cutoff alla SCARED e al CDI.

	IC N° (%)	C N° (%)	P
SCARED (> 25)	11 (50%)	9 (18%)	< ,01
CDI (> 18)	7 (31,8%)	5 (10%)	< ,05

All'esame psichiatrico, infine, 3 soggetti (13,6%) sono risultati affetti da un Disturbo di Somatizzazione.

### Conclusioni

I dati emersi dal lavoro sono chiaramente indicativi di una situazione di diffuso disagio emotivo, che si esprime con bassi valori al questionario sulla qualità della vita. In particolare sono risultati significativamente bassi i punteggi relativi alla dimensione personale-cognitiva e personale-sociale. Peraltro, anche il grado di soddisfazione relativo all'organizzazione delle attività del tempo libero è risultato decisamente inferiore rispetto a quello del gruppo di controllo. Tale dati, considerati nel loro complesso, sono congruenti con gli elementi emersi dall'esame psichiatrico che ha messo in evidenza quale elemento caratterizzante vissuti di inadeguatezza e bassi livelli di autostima, con una tonalità emotiva di fondo di qualità depressiva. Al CDI, infatti, i valori medi nel gruppo IC sono risultati significativamente più alti rispetto a quelli rilevati nel gruppo di controllo. Peraltro, in 5 soggetti l'entità della sintomatologia configurava un quadro nosograficamente definito di tipo distimico. Un altro elemento psicopatologico di particolare rilievo è risultato l'ansia. Allo SCARED, infatti, i valori medi sono risultati significativamente più alti rispetto a quelli rilevati nel gruppo di controllo e in oltre il 30% dei casi l'entità della sintomatologia assumeva una rilevanza clinica tale da configurare un Disturbo d'Ansia. Al di là di tale

rappresentazione statistica dei dati, sembra configurarsi nei soggetti esaminati una situazione di elevato rischio psicopatologico.

Anche se le sporadiche segnalazioni reperibili in letteratura sembrano in linea con tale orientamento<sup>10 13-15 17</sup>, allo stato, tuttavia, mancano sufficienti dati a conferma di quanto emerso nel nostro campione. Va, infatti, segnalato che la letteratura dedicata al follow-up neuropsichico dei soggetti affetti da ipotiroidismo congenito ha individuato – e continua ad individuare – il QI quale unico parametro di riferimento per la valutazione dello sviluppo. Peraltro, i diversi lavori riportati in letteratura differiscono sensibilmente nei riguardi della durata del follow-up e, quindi, dell'età in cui viene somministrato il QI. Ciò rappresenta un grave limite metodologico, per una serie di motivi:

- 1) il QI, in età evolutiva non è un attributo stabile. Studi condotti su ampie popolazioni di soggetti normali seguiti nel corso dell'età evolutiva con misurazioni periodiche del QI, hanno messo in evidenza bassi valori di correlazione fra i risultati ottenuti in età differenti. In particolare, nel confronto fra i valori ottenuti all'età di 5 anni e quelli ottenuti all'età di 12 anni si è rilevato che circa un 10% di soggetti presenta uno scarto di 40 punti<sup>12</sup>. È evidente, pertanto, che conclusioni basate sui risultati del QI ottenuti su una popolazione di bambini IC dell'età di 5 anni, possono non essere più valide quando si effettui una rivalutazione del QI all'età di 18 anni;
- 2) il QI ha uno scarso valore informativo nei riguardi dei fattori di carattere cognitivo che contribuiscono a determinarlo. Il QI, infatti, rappresenta un valore “medio”, che può essere sotteso da profili cognitivi profondamente differenti. In altri termini, a parità di QI, una popolazione di soggetti IC può differire significativamente in termini di ragionamento logico-matematico, di competenze linguistiche o di strategie di problem solving;
- 3) il QI, oltre ad essere scarsamente informativo relativamente ai fattori cognitivi succitati, lo è ancora di meno per quel che riguarda una serie di fattori extra-cognitivi, che pure concorrono in maniera critica a determinarlo. Si tratta di fattori, quali l'interesse, la motivazione, la sicurezza, la tolleranza nei confronti dell'insuccesso e la perseveranza. Ne deriva, pertanto, che in una popolazione di soggetti IC, il QI può variare sensibilmente – soprattutto quando si considerino i numeri relativamente bassi di soggetti esaminati – non per reali differenze del potenziale cognitivo, ma per disomogenità nelle aree della motivazione al successo, dell'autostima o della costanza nelle situazioni di problem solving.

Il riferimento a quest'ultimo punto induce a considerare un altro grave limite metodologico dei lavori finora effettuati: vale a dire, la mancata considerazione di una serie di variabili di ordine psicopatologico, quali ansia, depressione o disturbi del comportamento. Tali fattori, infatti, dovrebbero essere tenuti in considerazione non solo in funzione dei loro effetti sul QI (che sono reali e determinanti), ma soprattutto dovrebbero essere valutati di per se stessi quali pa-



rametri di outcome per la validazione degli attuali protocolli terapeutici. Va, infatti, considerato che i rapporti fra tiroide e disturbi psichiatrici sono ancora tutti da definire. In merito a questo aspetto, esistono ormai in letteratura diverse segnalazioni relative alla presenza di disordini della funzione tiroidea in popolazioni di soggetti con disturbi psichiatrici, con particolare riferimento ai Disturbi dell'Umore<sup>3 6 9</sup>. La natura di tali rapporti resta ancora da definire. Ciò non di meno, risulta suggestiva l'ipotesi secondo cui in una condizione di ipotiroidismo congenito, anche se la terapia sostitutiva riesce a mantenere i livelli ormonali in range normali, si verifichi una situazione di "stress" dell'asse ipotalamico-ipofisario in grado di influenzare gli altri sistemi diencefalici. Ciò, soprattutto quando si consideri che tale situazione di "stress" neuroendocrino rappresenta una condizione stabile del soggetto affetto da IC.

In conclusione, sulla base di quanto emerso e delle segnalazioni esistenti in letteratura vengono a definirsi le seguenti raccomandazioni:

1. un programma mirato al miglioramento della Salute – quale si configura quello per l'Ipotiroidismo Congenito – deve prendere in considerazione non solo il benessere fisico dell'utenza cui è rivolto, ma anche quello mentale;
2. nell'ambito del follow-up neuropsichico è necessario prevedere la tempestiva individuazione dei primi indicatori di disagio psicopatologico (screening);
3. il follow-up neuropsichico deve prevedere un percorso finalizzato all'adeguata gestione dei sintomi di disagio psicopatologico eventualmente rilevati (conferma diagnostica e trattamento) per garantire un soddisfacente sviluppo affettivo-relazionale, da cui in ultimo dipende la prognosi sociale del soggetto.

### Riassunto

**Obiettivo.** Scopo del presente lavoro è quello di valutare su di un gruppo di adolescenti con IC il livello prestazionale, i tratti di personalità, la qualità della vita e l'influenza, che su tali fattori, può aver avuto l'iter diagnostico-terapeutico.

**Materiali e Metodi.** Sono stati esaminati 22 soggetti di età compresa tra i 18 e i 20 anni. L'esame neuropsichiatrico, integrato da interviste semistrutturate e reattivi mentali standardizzati, ha previsto anche la valutazione della qualità della vita (QoL).

**Risultati.** Il livello cognitivo ha messo in evidenza una significativa continuità con i valori rilevati nelle valutazioni precedenti. L'indagine psicodiagnostica ha messo in evidenza elementi di ansia e depressione, che in una percentuale rilevante di casi configurava quadri nosograficamente definiti. L'adattamento sociale e, più in generale, la qualità della vita, sono apparsi significativa-

mente correlati, più che con il livello prestazionale, con gli elementi caratterizzanti il profilo affettivo-relazionale.

**Conclusioni.** Sulla base dei dati rilevati gli aspetti psicopatologici e le caratteristiche di personalità sembrano porsi come un valido indicatore prognostico in termini di adattamento sociale e qualità della vita. Ne deriva che il follow-up neuropsichico dovrebbe prevedere anche un'adeguata gestione degli aspetti affettivo-relazionali, da cui in ultimo dipende la prognosi sociale del soggetto.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Albrecht G. *Using subjective health assessments in practice and policy-making.* Health Care Anal 1996;4:284-92.
- <sup>2</sup> Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, et al. *The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics.* J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1997;36:545-53.
- <sup>3</sup> Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJ, Huyser J, Endert E, Zuketto C, et al. *Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients.* Eur J Endocrinol 2005;152:185-91.
- <sup>4</sup> Cummins RA. *The domains of life satisfaction: an attempt to order chaos.* Social Ind Res 1996;38:303-32.
- <sup>5</sup> Greehnaigh J, Meadows K. *The effectiveness of the use of patient-based measures of health in routine practice in improving the process and outcomes of patient care: a literature review.* J Eval Clin Pract 1999;5:401-16.
- <sup>6</sup> Hermann D, Hewer W, Lederbogen F. *Testing the association between thyroid dysfunction and psychiatric diagnostic group in an iodine-deficient area.* J Psychiat Neurosci 2004;29:444-9.
- <sup>7</sup> Jenkinson C. *Quality of life measurement: does it have a place in routine clinical assessment?* J Psychosom Res 1994;38:377-81.
- <sup>8</sup> Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data.* J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1997;36:980-8.
- <sup>9</sup> Kikuchi M, Komuro R, Oka H, Kidani T, Hanaoka A, Koshino Y. *Relationship between anxiety and thyroid function in patients with panic disorder.* Prog Neurops Biol Psychiat 2005;29:77-81.
- <sup>10</sup> Kooistra L, Stemerink N, van der Meere J, Vulsma T, Kalverboer AF. *Behavioural correlates of early-treated congenital hypothyroidism.* Acta Paediatr 2001;90:1141-6.
- <sup>11</sup> Kovacs M, Gatsonis C, Paulauskas S, Richards C. *Depressive disorders in childhood. IV: a longitudinal study of comorbidity with and risk for anxiety disorders.* Arch Gen Psychiat 1989;46:776-82.
- <sup>12</sup> McCall RB. *General mental ability: prediction and intervention.* Pediatr Ann 1989;18:287-91.
- <sup>13</sup> Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. *Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention, and behavior.* Arch Dis Child 2005;90:132-7.
- <sup>14</sup> Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. *Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-Thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults.* Pediatrics 2003;112:923-30.
- <sup>15</sup> Rovet JF, Ehrlich R. *Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism.* Pediatrics 2000;105:515-22.
- <sup>16</sup> Salerno MC, Militeri R, Di Maio S, Bravaccio C, Gasparini N, Tenore A. *Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism.* Eur J Endocrinol 1999;141:105-10.
- <sup>17</sup> Tinelli F, Costagli C, Bargagna S, Marcheschi M, Parrini B, Perelli V. *Behavioral disorders in adolescents with early-treated congenital hypothyroidism.* Funct Neurol 2003;18:161-4.
- <sup>18</sup> Varni JW, Burwinkle TM, Lane MM. *Health-related quality of life measurement in pediatric clinical practice: An appraisal and precept for future research and application.* Health Quality Life Outcomes 2005;3:34-42.