

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Convegno

Ipotiroidismo Congenito in Italia

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 6 luglio 2007

RIASSUNTI

A cura di
Antonella Olivieri

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
07/C4

Istituto Superiore di Sanità

Convegno. Ipotiroidismo Congenito in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 6 luglio 2007. Riassunti.

A cura di Antonella Olivieri

2007, iv, 40 p. ISTISAN Congressi 07/C4

Il Convegno rappresenta un appuntamento annuale in cui vengono presentate e discusse le problematiche emergenti nell'ambito dell'Ipotiroidismo Congenito (IC), la più frequente endocrinopatia dell'infanzia. La giornata di studio è dedicata a temi rilevanti per la sanità pubblica, quali gli effetti sul neonato della carenza nutrizionale di iodio durante la gravidanza, sottolineando l'importanza del trattamento delle forme anche subcliniche di ipofunzione tiroidea durante questo periodo della vita, e l'elevato rischio per i neonati prematuri di sviluppare disordini tiroidei durante l'infanzia. Ampio spazio viene inoltre dedicato all'analisi aggiornata dei dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, allo sviluppo neuropsichico del bambino con IC, e alle più recenti acquisizioni scientifiche relative alle basi molecolari della patologia. Infine, la Tavola Rotonda cui partecipano i responsabili dei Centri di Screening e di *Follow-up* attivi sul territorio, è dedicata alla discussione delle problematiche più rilevanti riguardanti la diagnosi, la cura ed il *follow-up* dei bambini affetti da questa patologia.

Parole chiave: Ipotiroidismo Congenito, Diagnosi, Cura, *Follow-up*, Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti

Istituto Superiore di Sanità

Meeting. Congenital Hypothyroidism in Italy. Istituto Superiore di Sanità. Rome, 6 July 2007. Abstract Book.

Edited by Antonella Olivieri

2007, iv, 40 p. ISTISAN Congressi 07/C4 (in Italian)

It is an Annual Meeting in which emerging issues on Congenital Hypothyroidism (CH), the most frequent endocrine disease in childhood, are presented and discussed. The main topics of the Meeting are represented by the neonatal effects due to maternal exposure to iodine deficiency during pregnancy, and the high risk of thyroid dysfunction during childhood in preterm babies. Up to dated results concerning the Italian National Register of Infants with Congenital Hypothyroidism and the neuropsychological outcome of infants with CH are also presented. Responsibilities for the Italian Screening and Follow-up Centres take part in a Round Table on diagnosis, treatment and follow-up of infants with CH.

Key words: Congenital Hypothyroidism, Diagnosis, Treatment, Follow-up, Italian National Register of Infants with Congenital Hypothyroidism

Responsabile scientifico: Antonella Olivieri

Segreteria scientifica: Simona De Angelis e Viviana Cordeddu

Si ringrazia Francesca Latini per il lavoro editoriale

Per informazioni su questo documento scrivere a: antonella.olivieri@iss.it

Il rapporto è disponibile online sul sito di questo Istituto: www.iss.it

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Egiziana Colletta e Patrizia Mochi*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© 2007 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

INDICE

Programma	iii
Prima sessione	1
Seconda sessione	7
Terza sessione	15
Tavola rotonda Problematiche emergenti nell'ambito della diagnosi, cura e <i>follow-up</i> dell'Ipotiroidismo Congenito	19
Indice degli autori	39

PROGRAMMA

Venerdì 6 luglio 2007

- 8.30 Registrazione dei partecipanti
9.00 Saluto di benvenuto
Filippo Belardelli
9.15 Apertura dei lavori
Gianni Bona, Alessandro Cicognani, Roberto Cerone

Prima sessione

Moderatori: Aldo Pinchera, Herbert Valensise

- 9.30 *Iodio e gravidanza*
Francesco Trimarchi
9.50 *Trattamento dell'ipotiroidismo in gravidanza*
Paolo Beck-Peccoz
10.10 *Prematurità quale fattore di rischio di disordini tiroidei nell'infanzia*
Alessandra Cassio
10.30 Discussione e intervallo

Seconda sessione

Moderatori: Roberto Di Lauro, Mariella Sorcini

- 11.00 *Le basi molecolari dell'Ipotiroidismo Congenito: il contributo dei modelli in vivo*
Mario De Felice
11.15 *I geni coinvolti nell'Ipotiroidismo Congenito con ghiandola in sede*
Massimo Tonacchera
11.30 *Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti: venti anni di sorveglianza*
Antonella Olivieri
11.45 *Ipertireotropinemia transitoria neonatale ed ipotiroidismo subclinico nell'infanzia*
Francesca Calaciura
12.00 Discussione

Terza sessione

Moderatori: **Roberto Militerni, Massimo Burroni**

- 12.30 Follow-up *neuropsichico dei bambini con Ipotiroidismo Congenito: la disabilità linguistica*
Vera Stoppioni
- 12.45 *Valutazione neuropsichica in giovani adulti con Ipotiroidismo Congenito diagnosticati mediante screening*
Stefania Bargagna
- 13.00 Discussione e intervallo

Tavola Rotonda

PROBLEMATICHE EMERGENTI NELL'AMBITO DELLA DIAGNOSI, CURA E *FOLLOW-UP* DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Moderatori: **Carlo Corbetta, Renata Lorini, Luciano Tatò**

- 14.30 *Inizio Tavola Rotonda*
Partecipano i Responsabili dei Centri di Screening e di *Follow-up*
- 16.00 Valutazione dell'evento
- 16.30 Chiusura dei lavori

Prima sessione

Moderatori

Aldo Pinchera, Herbert Valensise

IODIO E GRAVIDANZA

Francesco Trimarchi

Sezione di Endocrinologia, Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università degli Studi, Messina

Da molti anni è noto ai clinici che la dose sostitutiva o soppressiva di levotiroxina, in corso di gravidanza, deve essere incrementata rispetto a quella somministrata prima del concepimento. Nel 1987 è stata segnalata in letteratura la mancata soppressione del TSH in una giovane gestante che era stata precedentemente tiroidectomizzata per cancro della tiroide con successiva ablazione radiometabolica, nonostante assumesse da anni una dose di 100 µg di L-T4. Fu necessario incrementare la dose del 50% per mantenere soppresso il TSH fino alla fine dell'allattamento per ripristinare successivamente la dose preconcepimento. In gravidanza, infatti, l'eccesso di estrogeni circolanti produce una iperproduzione di TBG che, attraverso la riduzione seppure transitoria della T4 libera, induce una iperstimolazione tiroidea tendente a compensare la maggiore richiesta di tiroxina sintetizzata e saturata dalla TBG in eccesso, in modo da garantire una costante disponibilità tissutale materna e feto-placentare di T4 libera. In condizioni di adeguato apporto di iodio e in assenza di malattie o alterazioni genetiche, la tiroide è capace di compensare l'accresciuta richiesta ormonale, aumentando di volume, in molti casi, e accelerando il *turnover* iodico, anche per effetto delle aumentate perdite renali estrogeno-dipendenti dell'alogeno. Appare, in questa luce, singolare il convincimento diffuso, fino a non molti anni fa, dell'opportunità di interrompere il trattamento con L-T4 durante la gravidanza, come riportato in uno studio del 1999 effettuato a Los Angeles, dove circa la metà delle gestanti studiate aveva interrotto il trattamento su suggerimento del curante. La crescente attenzione sulla relazione funzione tiroidea/nutrizione iodica/gravidanza si deve ai numerosi e qualificati studi di Glinoeer apparsi nella letteratura internazionale dal 1990 e a un importante studio retrospettivo di Haddow, che dimostrava rilevanti ripercussioni sul quoziente intellettivo di nati da madri ipotiroidee non trattate, non rilevate nei figli di ipotiroidee trattate e prefigurava un ruolo determinante dell'ipotiroxinemia materna nello sviluppo neuropsichico dei nati. Già nel 1990 il nostro gruppo aveva evidenziato una discreta incidenza di disordini neuromotori e di riduzione delle capacità cognitive in bambini nati in area iodocarente nella quale, negli anni successivi, avevamo dimostrato una significativa ipotiroxinemia gestazionale nella prima e nella seconda metà della gravidanza. Per effetto delle predette osservazioni, le società scientifiche di Europa, America e Asia-Oceania interessate alle problematiche tiroidee hanno stilato linee guida pratiche per la gestione dei disordini tiroidei in gravidanza e nel *post-partum*, considerando anche gli effetti della carenza nutrizionale di iodio e individuando nel TSH il parametro guida per la valutazione dell'efficienza funzionale tiroidea. Livelli di TSH indicativi di ipotiroidismo, anche subclinico, possono essere significativi nella predizione di complicanze ostetriche mentre un gruppo di studi olandesi apparsi dal 1995 al 2006 dimostrano con crescenti evidenze che i nati da madri con ipotiroxinemia e TSH nel range della norma esibivano una ridotta performance a test specifici di comportamento neonatale. Negli anni scorsi, infine, il nostro gruppo ha valutato per 8-10 anni i nati da madri ipotiroxinemiche alla 20^a settimana,

dimostrando un'alta incidenza di ADHD, che un importante studio di Hauser mette in relazione con la resistenza agli ormoni tiroidei, in quanto organicamente determinata dal ridotto effetto degli ormoni tiroidei già durante la vita fetale. L'ICCIDD ha di recente fissato in 250 µg la quantità giornaliera di iodio sufficiente a garantire in gravidanza un'adeguata economia tiroidea. Le gestanti italiane, nonostante l'introduzione della profilassi volontaria con sale fortificato con iodio, non raggiungono tale livello di nutrizione iodica. Anche nelle migliori condizioni nutrizionali, una gestante ha comunque un debito di nutriente che viene, in parte, compensato dall'accelerazione del turnover iodico e dall'iperstimolazione tiroidea. Questo meccanismo adattativo è spesso insufficiente a garantire livelli adeguati di tiroxina circolante e conseguentemente un adeguato trasferimento di T4 dalla madre al feto. Ipotiroxinemia gestazionale è riportata in uno studio recente in circa 1/3 delle gestanti studiate senza corrispettivo incremento del TSH circolante, analogamente a quanto da noi osservato in un campione di gestanti iodocarenti che sviluppavano ipotiroxinemia critica in un più di ¼ dei casi senza incremento del TSH al contrario delle gestanti che erano state supplementate con sale iodato da 2 a 10 anni prima del concepimento. L'ipotiroxinemia materna può diventare critica per l'armonico sviluppo del sistema nervoso del feto per tutta la durata della gravidanza, anche dopo l'inizio della funzione tiroidea fetale, essendo dimostrato il passaggio materno-fetale sia nella fase istiotrofica che nella fase emotrofica. Si conclude pertanto per la necessità di incoraggiare la profilassi iodica generalizzata e l'opportunità di monitorare l'evoluzione della funzione tiroidea materna in gravidanza a rischio di carenza nutrizionale iodica anche marginale, determinando FT4 e TSH. Si ritiene appropriato suggerire la correzione dell'ipotiroxinemia gestazionale (FT4 compresa fra il 3° e il 10°centile anche se il TSH è ≤ 97°centile per età gestazionale) al fine di garantire un adeguato trasferimento di tiroxina dalla madre al feto.

TRATTAMENTO DELL'IPOTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

Paolo Beck-Peccoz, Uberta Verga, Silvia Bergamaschi, Donatella Cortelazzi
*Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Milano, Unità Operativa di
Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione Ospedale Maggiore IRCCS, Milano*

Numerosi studi hanno dimostrato che in gravidanza, al fine di evitare complicanze materno-fetali, è necessario correggere l'ipertirotropinemia somministrando levotiroxina sodica (LT4). Inoltre, le pazienti ipotiroidee in adeguata terapia sostitutiva devono aumentare la posologia di LT4 durante la gravidanza al fine di mantenere livelli ottimali di TSH, cioè compresi tra 0,5 e 2,5 mU/L. In questo studio abbiamo voluto confrontare il *timing* e l'entità delle modifiche della posologia di LT4 nelle pazienti già in terapia e nelle pazienti che iniziano la terapia sostitutiva in gravidanza per valutare: 1) se sono necessari solo aumenti della posologia o se alcune pazienti necessitano di riduzioni; 2) se è sufficiente aumentare la posologia nel I trimestre o se sono necessari ulteriori aggiustamenti nei trimestri successivi; 3) se deve essere mantenuto un comportamento differente a seconda dell'eziologia dell'ipotiroidismo [lieve (subclinico), SH; clinico, OH; post-chirurgico, PH]. Abbiamo valutato 190 pazienti, 155 già in terapia con LT4 prima della gravidanza (76 SH, 52 OH e 27 PH) e 35 che hanno iniziato la terapia con LT4 durante la gravidanza (30 SH e 5 OH). Per mantenere livelli di TSH compresi tra 0,5 e 2,5 mU/L, l'86,5% delle pazienti hanno dovuto aumentare la posologia, l'1,9% l'ha ridotta, l'8,4% ha avuto modifiche variabili (aumenti e poi riduzioni, e viceversa) e solo il 3,2% delle pazienti è rimasta con la dose di LT4 pregravidanza. Il 51,6% delle pazienti ottiene un compenso entro il II trimestre e il 29,3% necessita di ulteriori modifiche della posologia durante il III trimestre. La posologia di LT4 iniziale e finale rispettivamente nelle SH, OH e PH è stata: 63±20 e 101±25 (+70%), 97±29 e 137±30 (45%), 108±20 e 159±25 (+49%) µg/die. Tali risultati appaiono statisticamente differenti a seconda dell'eziologia dell'ipotiroidismo (ANOVA, P<0,0001). In conclusione, la maggior parte delle pazienti richiede aumenti della posologia di LT4 durante la gravidanza e una piccola percentuale richiede diminuzioni. Una percentuale modesta richiede aumenti e riduzioni, o viceversa, confermando la necessità di uno stretto *follow-up* (ogni 4-6 settimane). Inoltre, solo la metà delle pazienti compensa entro il II trimestre e una discreta percentuale di pazienti necessita di modifiche anche nel III trimestre. Infine, la dose giornaliera di LT4 appare differente a seconda dell'eziologia dell'ipotiroidismo.

PREMATURITÀ QUALE FATTORE DI RISCHIO DI DISORDINI TIROIDEI NELL'INFANZIA

Alessandra Cassio, Milva Bal, Guido Cocchi, Alessandro Cicognani
Dipartimento Salute Donna, Bambino e Adolescente, Università degli Studi, Bologna

Il drammatico incremento del tasso di sopravvivenza dei neonati pretermine e di basso peso, reso possibile nel corso degli ultimi anni dall'avvento delle tecniche di terapia intensiva neonatale ha, per certi versi, ampliato gli scenari patologici che l'endocrinologo pediatra si trova a dover affrontare. In primo luogo per i neonati prematuri, in particolare i VLBW, talora si rendono necessari approcci diagnostici e terapeutici differenziati nell'ambito dei programmi di screening neonatale per l'IC: questi soggetti, infatti, mostrano spesso in epoca perinatale e/o neonatale disordini tiroidei in genere a carattere transitorio e a genesi multifattoriale i cui effetti a lungo termine sulla morbilità e lo sviluppo neurointelletivo sono tuttora oggetto di controversia. Inoltre, superate le criticità del periodo postnatale, i soggetti nati prematuri e/o SGA costituiscono una popolazione selezionata sottoposta ad attento *follow-up* auxologico, clinico e metabolico in genere sino all'età adolescenziale ed oltre. Nel corso degli ultimi anni si è raggiunto un sufficiente accordo nel ritenere che i soggetti nati con ritardo di crescita intrauterina (IUGR) possano essere a rischio di sviluppo di futuri problemi quali bassa statura, obesità e resistenza insulinica, pubertà precoce, ipercortisolemia, iperandrogenismo ovarico e accidenti cardiovascolari. Recentemente nell'ambito di questa cosiddetta "sindrome" del soggetto nato SGA sono state descritte anche alterazioni della funzione tiroidea e per questo, come per altri parametri, non sempre è facile stabile il ruolo giocato dal peso rispetto alla prematuranza in se, cioè al ridotto soggiorno nell'ambiente uterino con i suoi molteplici fattori di maturazione prenatale. Studi recenti di Radetti, condotti su un ampio campione di bambini in età scolare, riscontrano in alcuni soggetti nati prematuri livelli di TSH oltre i limiti superiori della norma. Gli Autori, in accordo con precedenti indagini di Cianfarani, evidenziano come l'età gestazionale, cioè appunto il tempo di permanenza in utero, e non il peso alla nascita risulti il solo fattore in grado di influenzare significativamente i livelli di TSH. L'assenza di anomalie tiroidee morfologiche ed autoimmuni in questi pazienti, può far ipotizzare come meccanismo etiopatogenetico un diverso livello di sensibilità del *feedback* a livello ipotalamo-ipofisario. La ridotta espressione di recettori tiroidei a livello del SNC riscontrata recentemente in feti con ritardo di crescita intrauterina potrebbe spiegare questa lieve forma di "resistenza" al TSH. Questo fenomeno sembra trovare conferma nell'esperienza del nostro centro nel *follow-up* di bambini nati pretermine monitorati per valori *borderline* di TSH al test di screening; in soggetti con tali caratteristiche ogni intervento terapeutico dovrà essere valutato nell'ambito di un attento controllo evolutivo e tenendo conto del possibile significato adattativo dell'ipertireotropinemia. Solo studi a lungo termine potranno fornire risultati conclusivi, ma queste osservazioni preliminari sembrano poter introdurre nel già ampio ed eterogeneo scenario dei disordini tiroidei congeniti anche questo anomalo livello di regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide del nato prematuro.

Seconda sessione

Moderatori

Roberto Di Lauro, Mariella Sorcini

LE BASI MOLECOLARI DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO: IL CONTRIBUTO DEI MODELLI *IN VIVO*

Mario De Felice

*Dipartimento di Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare, Università degli Studi
Federico II, Napoli, IRGS, Biogem scarl, Ariano Irpino, Avellino*

Le disgenesi della tiroide sono responsabili della maggioranza dei casi di Ipotiroidismo Congenito. L'analisi di modelli murini ha chiarito diversi meccanismi molecolari che controllano lo sviluppo e il differenziamento della tiroide. In particolare sono stati identificati alcuni fattori di trascrizione, quali *Titf1*, *Pax8* e *Foxe1*, indispensabili per il corretto sviluppo della ghiandola. Questi studi sono stati fondamentali per definire le basi genetiche dell'Ipotiroidismo Congenito. Nell'uomo mutazioni nei geni codificanti per *Titf1*, *Foxe1* e *Pax8* sono state riscontrate in pazienti affetti da Ipotiroidismo Congenito con disgenesi tiroidea. Tuttavia soltanto pochi casi di disgenesi tiroidea sono stati associati a mutazioni in questi geni. Nella maggior parte dei casi la genetica dell'ipotiroidismo appare piuttosto elusiva: la malattia si presenta prevalentemente in modo sporadico, anche se non mancano casi familiari. Questo suggerisce che possono essere coinvolti nella patogenesi dell'Ipotiroidismo Congenito difetti in altri geni o altri meccanismi. Inoltre è ipotizzabile che, almeno in un certo numero di casi, l'Ipotiroidismo Congenito possa essere una malattia poligenica nella quale più difetti parziali cooperano nella manifestazione del fenotipo patologico. Tale ipotesi è stata confermata in un modello murino che abbiamo generato. Grazie ad esso è stato possibile dimostrare, per la prima volta, che l'ipotiroidismo può anche essere la conseguenza di limitate alterazioni in più di un gene. Ogni alterazione, considerata isolatamente, non ha effetti, ma la presenza simultanea di più alterazioni provoca uno stato di malattia. Questi dati aiutano a comprendere le modalità di trasmissione dell'ipotiroidismo nelle famiglie e ci permetteranno di scoprire nuovi geni implicati nella malattia.

I GENI COINVOLTI NELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO CON GHIANDOLA IN SEDE

Massimo Tonacchera, Giuseppina De Marco, Patrizia Agretti, Caterina Di Cosmo, Lucia Montanelli, Melissa De Servi, Elena Gianetti, Daniela Sansone, Laura Russo, Mariella Ciampi, Aldo Pinchera

Dipartimento di Endocrinologia, Università degli Studi, Pisa

Nelle aree a sufficiente apporto iodico la causa più frequente di Ipotiroidismo Congenito permanente (85% dei casi) è rappresentata dai difetti dello sviluppo della tiroide. Il 15-20% degli altri casi di IC sono caratterizzati dalla presenza di una ghiandola in sede. L'IC con tiroide in sede, che racchiude un gruppo eterogeneo di condizioni, può essere permanente o transitorio. In alcuni casi di IC transitorio o permanente con tiroide in sede di normali dimensioni, sono state identificate cause genetiche. Le alterazioni dei geni associati a difetti della sintesi degli ormoni tiroidei come la TPO, la TG, il trasportatore dello iodio (NIS), e la Pendrina sono causa di forme di Ipotiroidismo Congenito trasmesso con carattere recessivo e in genere associato a gozzo. Mutazioni bialleliche inattivanti del gene del recettore del TSH (TSHr) sono state identificate in bambini con resistenza completa al TSH, che provoca ipoplasia tiroidea e ipotiroidismo franco. Un fenotipo più lieve, caratterizzato da tiroide in sede di normali dimensioni e ipotiroidismo lieve è stato invece descritto in bambini con mutazioni monoalleliche del gene del TSHr. Mutazioni inattivanti di un singolo allele del gene Pax8 determinano nell'uomo solitamente ipoplasia tiroidea, tuttavia alcune mutazioni possono essere compatibili con lo sviluppo morfologico normale della tiroide. Recentemente è stato identificato un gene (Duox-2), che codifica per una proteina localizzata sulla membrana apicale del tireocita implicata nel sistema di generazione di H₂O₂. Un difetto nella produzione di H₂O₂ è responsabile di un difetto di sintesi degli ormoni tiroidei. In alcuni casi di IC transitorio con tiroide in sede di normali dimensioni sono state identificate mutazioni inattivanti, in eterozigosi, del gene Duox-2. Mutazioni omozigoti di tale gene sono invece implicati in forme più severe di ipotiroidismo a carattere permanente.

IL REGISTRO NAZIONALE DEGLI IPOTIROIDEI CONGENITI: VENTI ANNI DI SORVEGLIANZA

Antonella Olivieri (a), Emanuela Medda (b), Cristina Fazzini (a), Simona De Angelis (a),
Maria Antonietta Stazi (b), Francesca Latini (a), Daniela Rotondi (b), Mariella Sorcini (a),
Gruppo di Studio per l'Ipotiroidismo Congenito (c)

(a) *Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto
Superiore di Sanità, Roma*

(c) *R. Altamura (Brindisi), U. Angeloni (Roma), I. Antonozzi (Roma), M. Baserga
(Catanzaro), R. Berardi (Siena), S. Bernasconi (Parma), G. Bona (Novara), M. Burroni
(Fano), F. Calaciura (Catania), R. Caldarera (Messina), M. Cappa (Roma), M.R.
Casini (Cagliari), A. Cassio (Bologna), L. Cavallo (Bari), G. Cesaretti (Pisa), V.
Cherubini (Ancona), G. Chiumello (Milano), M. Cicchetti (Campobasso), M.P. Ciccio
(Messina), A. Cicognani (Bologna), G.V. Coppa (Ancona), A. Coppola (Napoli), C.
Corbetta (Milano), R. Cordova (Potenza), A. Correria (Napoli), P. Costa (Roma), F.
Dammacco (Bari), F. De Luca (Messina), C. De Santis (Torino), S. Di Maio (Napoli),
G. Gallicchio (Potenza), R. Gastaldi (Genova), G. Grasso (Caltanissetta), R. Gurrado
(Taranto), L. Lasciarrea (Bari), A. Lelli (Roma), D. Leonardi (Catania), A. Liotta
(Palermo), S. Loche (Cagliari), R. Lorini (Genova), G. Manente (Taranto), G. Minelli
(Foggia), F. Monaco (Chieti), L. Moschini (Roma), M.A. Musarò (Siena), G.C. Mussa
(Torino), T. Narducci (Foggia), S. Pagliardini (Torino), L. Palillo (Palermo), G.
Parlato (Catanzaro), E. Pasquini (Firenze), L. Peruzzi (Siena), S. Piazzini (Bologna), A.
Pinchera (Pisa), M. Pizzolante (Lecce), R. Puggioni (Cagliari), A. Rizzo (Lecce), G.
Saggese (Pisa), D. Sala (Napoli), C. Salerno (Napoli), R. Salti (Firenze), L. Sava
(Catania), D. Scognamiglio (Napoli), V. Stoppioni (Fano), L. Tatò (Verona), M.
Tonacchera (Pisa), R. Vigneri (Catania), G. Vignola (Potenza), M.C. Vigone (Milano),
C. Volta (Parma), G. Weber (Milano)*

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti è stato istituito nel 1987 con l'obiettivo di effettuare la sorveglianza della patologia sull'intero territorio nazionale e di promuovere studi collaborativi finalizzati ad individuare le cause dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) che, ancora oggi, rappresenta la più frequente endocrinopatia dell'infanzia. La ormai ventennale attività di sorveglianza eseguita dal Registro ha consentito di rilevare il continuo miglioramento delle procedure di screening che ha portato ad una sempre più tempestiva istituzione della terapia sostitutiva nei bambini affetti da questa patologia. Un'analisi aggiornata dei dati del Registro (1996-2006) infatti, ha messo in evidenza come l'intervallo tra nascita ed età alla diagnosi si sia ridotto nel corso degli anni e ciò ha consentito il trattamento terapeutico entro il primo mese di vita (media: 24 ± 16 giorni; mediana: 20 giorni) nella quasi totalità dei bambini con IC. Anche l'utilizzo delle indagini strumentali, e soprattutto dell'ecografia tiroidea, è diventato più frequente. Oggi la diagnosi strumentale (scintigrafia e/o ecografia) viene eseguita prima dell'inizio della terapia nel 70% dei nati con IC (37% ectopia, 24% agenesia, 38% ghiandola in sede) e ciò ha contribuito ad una accurata caratterizzazione dei casi registrati in Italia. La lunga attività di

sorveglianza ha anche messo in evidenza una migliorata capacità diagnostica, dovuta essenzialmente all'aumentata sensibilità dei sistemi di dosaggio del TSH. Ciò ha determinato, negli ultimi anni, un aumento dei casi diagnosticati mediante screening, rappresentati prevalentemente da ghiandole in sede con valori di TSH alla nascita più ridotti. Tale fenomeno si è tradotto in un aumento dell'incidenza della patologia che oggi risulta pari a 1 caso:2500 nati vivi (periodo 1995-2003), seppure con ampie variazioni all'interno del territorio nazionale. Nel corso degli anni il Registro si è rivelato, oltre che un accurato strumento di sorveglianza, anche un potente strumento di ricerca. Numerosi sono gli studi realizzati in questi anni che hanno contribuito ad accertare l'origine multifattoriale della patologia. In sintesi, l'importanza dei fattori di rischio ambientale è stata dimostrata dall'osservazione relativa alla presenza di *hot spots* ad alta incidenza di IC, distribuiti su tutto il territorio nazionale, e da una bassissima frequenza di gemelli concordanti per l'IC alla nascita (*pairwise concordance rate*: 4,3%). Parallelamente, il ruolo svolto dalla componente genetica nell'eziologia della patologia è stato messo in evidenza dall'osservazione relativa alla più alta frequenza di malformazioni congenite associate all'IC rispetto a quella osservata nella popolazione generale (8,4% *vs* 2%) e all'elevato rischio di ricorrenza per la patologia tra i fratelli di casi con IC (*sibling recurrence risk*: 34,5%). Un ulteriore contributo all'individuazione dei più importanti fattori di rischio per l'IC potrà venire, nei prossimi anni, dallo studio della frequenza e del tipo di diagnosi di IC nei figli di immigrati che vivono nel nostro Paese, così come è avvenuto per altre patologie endocrine ad origine multifattoriale (*migrant studies*). Attualmente i casi di IC con almeno 1 genitore straniero rappresentano il 9,5% di tutti i casi reclutati nel Registro. L'analisi dettagliata della frequenza e della diversa diagnosi di IC in relazione all'etnia di appartenenza contribuirà a capire meglio l'eziologia di questa ancora troppo frequente endocrinopatia dell'infanzia.

IPERTIREOTROPINEMIA TRANSITORIA NEONATALE ED IPOTIROIDISMO SUBCLINICO NELL'INFANZIA

Francesca Calaciura, Daniela Leonardi, Lidia Sava
*Cattedra di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica,
Università degli Studi, Catania*

I programmi di screening per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) hanno permesso la precoce individuazione, oltre alle classiche forme di IC, di un'ampio spettro di alterazioni della funzione tiroidea neonatale molto spesso transitoria. L'IC transitorio è caratterizzato da difetti della funzione tiroidea presenti alla nascita, di gravità variabile (T4 bassa o normale) e che si risolvono spontaneamente nel periodo post-natale. Molti neonati positivi allo screening presentano già all'esame di conferma un TSH normale o solo lievemente aumentato e normali valori di T4. Questi neonati hanno quindi una condizione di ipertireotropinemia di breve durata ed erano classificati come "falsi positivi". In un gruppo di 56 bambini con ipertireotropinemia di breve durata abbiamo precedentemente riportato un'alta prevalenza (50%) di ipotiroidismo subclinico nella prima infanzia (2-3 anni). In questi bambini sono state identificate diverse alterazioni sia morfologiche che genetiche. In molti casi, quindi, l'ipertireotropinemia neonatale transitoria è la conseguenza di una documentata e persistente "alterazione tiroidea" e rappresenta una condizione patologica di minore gravità che causa ipotiroidismo subclinico. Gli stessi fattori che determinano l'IC, quando meno gravi, possono quindi causare forme più lievi di ipotiroidismo incluso l'ipotiroidismo subclinico o compensato che può persistere o ripresentarsi anche oltre il periodo neonatale. La storia naturale di questa condizione è stata valutata successivamente mediante uno studio longitudinale condotto sullo stesso gruppo di soggetti a 5 ed 8 anni di età. I dati indicano che l'ipotiroidismo subclinico persiste in molti di questi bambini fino all'età prepuberale, soprattutto in quelli con documentate alterazioni morfologiche e/o genetiche. L'ipertireotropinemia neonatale, anche se di breve durata, costituisce quindi un marker di alto rischio di ipotiroidismo subclinico in epoche successive a quella neonatale.

Terza sessione

Moderatori

Roberto Militerni, Massimo Burrone

FOLLOW-UP NEUROPSICHICO DEI BAMBINI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO: LA DISABILITÀ LINGUISTICA

Vera Stoppioni, Catia Angradi, Laura Boltri, Ludovica Isidori, Massimo Burroni
Reperto di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale, Fano

Questo lavoro si propone di verificare lo sviluppo linguistico di bambini ipotiroidei congeniti screenati alla nascita, in terapia ormonale sostitutiva dal primo mese di vita. Il campione comprende 86 soggetti di età tra 2 e 14 anni, 17 agenesie, 6 maschi e 11 femmine, 30 ectopie, 17 maschi e 19 femmine, 39 ghiandole in sede, 18 maschi e 21 femmine. Le valutazioni linguistiche si riferiscono alle età di 2-3-5 e 8 anni; nei più grandi sono state valutate le competenze metalinguistiche a 5 anni e le competenze di letto-scrittura e di calcolo a 8 anni. È stato valutato il QIT e la presenza di disturbi della comunicazione. Per le valutazioni sono state utilizzate prove standardizzate. Dall'analisi dei risultati emerge che nelle agenesie (17) in 6 (3 maschi, 3 femmine) si è assistito ad una evoluzione linguistica atipica. In due maschi, uno con IM lieve ed uno con una iniziale IM lieve che si è poi collocato nella fascia di *borderline* cognitivo, lo sviluppo linguistico è andato di pari passo con lo sviluppo delle altre competenze. Il ritardo si è mantenuto costante nel tempo. Il terzo soggetto presenta un QIT nella norma medio-inferiore con particolare debolezza nell'area linguistica senza che si configurasse un DSL. Delle 3 femmine 1, con QIT nella norma, ha presentato un ritardo nella comparsa del linguaggio, normalizzato all'età di 40 mesi; 1 presenta trisomia 21 con grave compromissione del linguaggio che si associa a grave compromissione generale; 1 soggetto presenta Disturbo Multisistemico di Sviluppo, con regressione, a 18 mesi, del linguaggio, dell'interazione e della socializzazione. Nelle ectopie (30) in 5 soggetti (2 maschi, 3 femmine) si sono avute variazioni dello sviluppo linguistico. In un maschio, con IM lieve e straniero, il linguaggio è comparso in ritardo e si è sviluppato in maniera anomala. Questo soggetto ha avuto all'età di 1 anno una encefalite che ha modificato lo sviluppo, fino ad allora in un'area *borderline*. L'altro maschio (QIT normale) ha presentato una povertà lessicale. Delle 3 femmine, tutte con QIT normale, due hanno presentato difficoltà lessicali, una ha presentato lievi difficoltà narrative e nell'apprendimento della letto-scrittura. Nelle ghiandole in sede 2 maschi hanno un DSL, 1 ha presentato un ritardo nella comparsa del linguaggio associato a disattenzione ed iperattività, una femmina ha presentato un ritardo nella comparsa del linguaggio, assieme ad un QS *borderline*. Si può quindi concludere, per quanto riguarda lo sviluppo del linguaggio, che le difficoltà specifiche sono presenti solo nelle disgenesie, mentre nelle agenesie e nelle ectopie le difficoltà linguistiche sono associate a difficoltà globali dello sviluppo, al quale sembrano collegabili. Le difficoltà maggiori sono presenti nelle agenesie.

VALUTAZIONE NEUROPSICHICA IN GIOVANI ADULTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO DIAGNOSTICATI MEDIANTE SCREENING

Stefania Bargagna, Margherita Bozza

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Stella Maris, Università degli Studi, Pisa

Il programma di screening dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) ha migliorato drasticamente la prognosi neuropsichica dei soggetti affetti da IC. Negli ultimi decenni, in tutto il mondo, si sono susseguiti studi sullo sviluppo delle funzioni neuropsichiche dei bambini IC sottoposti ad un trattamento sostitutivo precoce, concordi nell'individuare capacità cognitive nell'ambito della norma si hanno meno dati sullo sviluppo affettivo e sulla qualità della vita. Meno numerosi ancora gli studi sull'evoluzione a lungo termine dei pazienti giovani adulti, in particolare per quanto riguarda la qualità della vita percepita. Infatti la malattia cronica di per sé potrebbe creare delle distorsioni dell'immagine di sé, con delle peculiarità connesse al suo essere "latente". Allo scopo di raccogliere informazioni su questa popolazione abbiamo creato una intervista semistrutturata e una scheda riassuntiva volta a esplorare la qualità della vita attuale del paziente, il grado di successo scolastico e/o lavorativo, l'idea di sé. Il campione è per il momento rappresentato da un gruppo di 18 soggetti derivanti tutti dal nostro *follow-up* (10 agenetici e 8 ectopici, di età compresa fra i 18 ai 24 anni) seguiti dai Pediatri e dagli Endocrinologi di Pisa; viene valutato il Livello Socioculturale (LSC); il gruppo viene confrontato con un gruppo di normali e con un gruppo con diabete insulino dipendente (IDDM) di pari livello di età, sesso e LSC. I dati vengono correlati con i QI e con le caratteristiche dello sviluppo neuropsichico dei pazienti del *follow-up*. Nello studio le aree da esplorate sono: 1) carriera scolastica; 2) situazione lavorativa (dove presente); 3) attività fisica; 4) ritmo sonno-veglia; 5) alimentazione; 6) tono dell'umore; vengono anche richiesti giudizi/suggerimenti sui controlli clinici periodici. Dall'esame dei QI dei casi in studio si rileva che a punteggi alti in età precoce corrisponde un'evoluzione con punteggi alti, con aumento dei punteggi con il tempo. Dal confronto con i fratelli, fra i IC e normali si rileva una concordanza fra gli stili di vita, scolarizzazione, abitudini. Ad un primo esame, non si differenziano per livello di scolarità raggiunto, tenendo conto dell'età e del LSC del controllo. I pz. con IQ più alti hanno avuto un migliore apprendimento scolastico. I successi scolastici sono associati a IQ e LSC alto. Nessuno di loro si ritiene particolarmente svantaggiato o malato. Si osserva invece una minore iniziativa motoria e viene riferita una impressione soggettiva di impaccio motorio. L'utilizzazione del tempo libero, il ritmo sonno-veglia e l'alimentazione non sembrano differire dai controlli. Per quanto riguarda la *compliance* rispetto alla terapia e al *follow-up* si osserva una generale aderenza e per i più anche la parte dei controlli del *follow-up* neuropsichico rappresenta un ricordo piacevole.

Tavola Rotonda

**Problematiche emergenti nell'ambito della diagnosi,
cura e *follow-up* dell'Ipotiroidismo Congenito**

Moderatori

Carlo Corbetta, Renata Lorini, Luciano Tatò

LA MIGRAZIONE PRENATALE DELLA TIROIDE È CONDIZIONATA DA DIMORFISMO SESSUALE

Filippo De Luca

Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche, Policlinico Universitario, Messina

Negli ultimi anni sono comparsi in letteratura dati, talora contrastanti, circa un ruolo svolto dal dimorfismo sessuale nella modulazione dello sviluppo prenatale della tiroide e della funzione ghiandolare nelle prime epoche di vita postnatale. In particolare sembra che l'ectopia sia più frequente nelle femmine e che le femmine con ectopia abbiano una funzione ghiandolare più compromessa rispetto ai maschi con ectopia. Tuttavia non tutti concordano su queste conclusioni. In uno studio retrospettivo relativo ad una popolazione italiana (192 casi) proveniente da 5 diversi Centri di screening (Ancona, Bari, Bologna, Messina, Torino) abbiamo rilevato che:

- la prevalenza di ectopia è più alta nelle femmine (56,9%) che nei maschi (39,5%) in misura significativa (66/116 vs 30/76; $\chi^2=5,57$, $p<0,025$);
- nessuna differenza fra i due sessi esiste per quanto riguarda la prevalenza della agenesia e della patologie ortotopiche;
- né all'epoca dello screening, né all'epoca del richiamo i test di funzionalità tiroidea sono stati significativamente differenti fra maschi e femmine, a prescindere dell'eziologia dell'Ipotiroidismo Congenito;
- i tempi di normalizzazione del TSH, a parità di dose iniziale di L-T4, non sono stati differenti nei due sessi;
- né la maturazione ossea alla nascita, né lo sviluppo psicomotorio all'età di 1 anno sono stati influenzati dal sesso dei pazienti.

Conclusioni. Nella popolazione italiana non viene confermato il descritto dimorfismo sessuale relativo alla funzione tiroidea neonatale, mentre viene confermata un'influenza del sesso sul fenomeno della migrazione tiroidea pre-natale. I futuri studi relativi agli aspetti molecolari dell'ectopia tiroidea dovranno tenere conto di tale influenza.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA IN UNA PAZIENTE CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Cecilia Cecchi, Cristina Manoni, Stefano Stagi, Roberto Salti
Unità di Auxo-endocrinologia Pediatrica, Università degli Studi, Firenze, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze

Introduzione. I vari programmi di screening neonatale per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) hanno permesso di documentare la frequente associazione con patologie di tipo malformativo, genetico e/o sindromico. Sebbene la presenza di alterazioni ossee in pazienti con IC tardivamente diagnosticato sia stata frequentemente descritta in passato, l'associazione tra IC ed anomalie/sindromi genetiche interessanti lo scheletro è rara. In questa comunicazione descriviamo l'associazione tra IC ed *Osteogenesis Imperfecta* (OI) e discutiamo le sue possibili implicazioni.

Case report. La paziente giunge alla nostra osservazione per positività allo screening neonatale per IC (TSH>100 μ UI/ml, T₄<0,2 μ g/dl). L'anamnesi familiare è negativa per malattie tiroidee; il padre ha una storia positiva per fratture ossee, ad inizio in età pediatrica, senza un preciso inquadramento diagnostico. La paziente è nata da una gravidanza normodecorsa, parto eutocico a termine; IA 10^I-10^V. Peso alla nascita 3,060 kg, lunghezza 49 cm, cc 33,5 cm. All'ingresso in reparto (20 giorni di vita) sono apprezzabili, oltre segni e sintomi tipici di IC (ittero, macroglossia, ernia ombelicale, fontanella posteriore aperta), sclere blu e gli esiti di una frattura clavicolare sinistra. Gli esami di funzione tiroidea mostrano un valore ridotto di FT₄ (0,21 ng/dl; range 0,8-1,9) con TSH notevolmente aumentato (>100 μ UI/ml; range 0,4-4,0). Assenti gli anticorpi antitiroidei; ioduria nella norma. L'ecografia tiroidea non dimostra tessuto tiroideo in sede, ma visualizzabile in posizione retrogiugulare. Viene pertanto iniziato un trattamento con L-tiroxina (8 μ g/kg/die). Visto l'esame obiettivo e l'anamnesi, viene sospettata una OI, ipotesi confermata dagli esami di biologia molecolare.

Discussione. L'OI è parte di un gruppo eterogeneo di disordini ereditari del tessuto connettivo, caratterizzati da fragilità ossea, deformità scheletriche, bassa statura, lassità legamentosa, ecc. Essa è legata a mutazioni a carico di uno dei due geni (COL1A1 e COL1A2), localizzati sui cromosomi 17 e 7, che codificano per il procollagene tipo I, principale proteina strutturale della matrice di osso, pelle e tendini. L'associazione tra IC ed OI non è mai stata riportata, per nostra conoscenza, in letteratura, ed il suo riscontro può essere, quindi, coincidentale. È interessante notare, però, come il collagene sia importante nel determinare la regolazione della organizzazione citoscheletrica, della forma e della polarità cellulare, come dimostrato da molti lavori sperimentali. Il nostro case report sembra ipotizzare come un'anomalia a tale livello possa essere responsabile anche di possibili alterazioni della morfologia tiroidea e suggerire una più attenta valutazione morfo-funzionale tiroidea in pazienti con OI.

NELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO FREQUENZA DI ADEGUAMENTO DELLA DOSE GIORNALIERA E FABBISOGNO DI LEVOTIROXINA SONO INFLUENZATI DA EZIOLOGIA, MATURAZIONE OSSEA E SEVERITÀ BIOCHIMICA ALLA DIAGNOSI

Maurizio Delvecchio, Maria Felicia Faienza, Angelo Acquafredda, Clara Zecchino, Anna Lucia Stefania Digiovinazzo, Sonia Peruzzi, Luciano Cavallo
Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università degli Studi, Bari

Sebbene le linee-guida per l'ipotiroidismo congenito (IC) raccomandino una dose iniziale di L-T4 di 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ ed un successivo monitoraggio clinico e biochimico, la dose ottimale in età pediatrica ed adolescenziale non è ancora ben definita. Non esistono dati sul fabbisogno di L-T4 in base all'eziologia dopo i 4 anni di vita. Abbiamo pertanto valutato retrospettivamente in 74 pazienti (41 femmine) con IC permanente: fabbisogno di L-T4/ kg/die fino ai 16 anni, frequenza di adeguamento del dosaggio (numero di visite in cui la dose giornaliera è stata adeguata / numero di visite) e se questi 2 parametri siano influenzati da eziologia (atireosi: 34 pazienti, ectopia: 18, tiroide ortotopica: 22), maturazione ossea (nuclei di Beclard presenti, B+: 41 pazienti, B-: 20) e severità biochimica alla diagnosi (IC severo, T4<30 mmol/l: 34 pazienti, IC moderato: 28). La dose di L-T4/ kg/die fu $9,8\pm 1,8$ μg alla diagnosi, $4,3\pm 1,4$ a 6 mesi di vita e diminuì progressivamente fino a $1,6\pm 0,4$ a 16 anni. Il fabbisogno/kg fu statisticamente maggiore nei pazienti con atireosi rispetto a quelli con tiroide ortotopica, da 1 a 10 e dopo 14 anni di età ($p=0,001-0,033$), o ectopica, a 2, 15, 16 anni ($p=0,011-0,039$). Inoltre, fino ai 12 anni fu costantemente maggiore in caso di ectopia piuttosto che di tiroide ortotopica, con differenze significative da 3 a 7 anni ($p=0,011-0,031$). Il fabbisogno/kg fu tendenzialmente maggiore nei pazienti con IC severo rispetto a quelli con IC moderato, statisticamente diverso a 15 e 16 anni ($p=0,005$ e $0,031$), e con B- rispetto a B+, statisticamente diverso a 4 anni ($p=0,015$). La dose giornaliera fu adeguata in 319 delle 719 visite (44,4%), soprattutto al 6° mese di vita (ridotta nel 40,5% dei casi, aumentata nel 20,3%). L'adeguamento fu più frequente nei soggetti B- che in quelli B+ (rispettivamente 52,1% vs 39,9% delle visite totali, $p=0,008$), senza differenze per eziologia (agenesia: 47,4%, ectopia: 42,3%, tiroide ortotopica: 40,7%) né severità biochimica (IC moderato: 40,9%, IC severo: 47,8%). Il *follow-up* dei pazienti e il dosaggio di L-T4 andrebbero differenziati in base al quadro radiologico, biochimico e scintigrafico. Il fabbisogno/kg di L-T4 è il più alto in caso di agenesia e il più basso in caso di tiroide ortotopica. Anche l'assenza di nuclei di Beclard e l'IC severo richiedono dosi/kg tendenzialmente maggiori. Vista la maggior frequenza di adeguamento della dose, i controlli biochimici dovrebbero essere più frequenti soprattutto in pazienti B- e preferibilmente anche con IC severo o atireosi.

IPOTIROIDISMO CONGENITO CON TIROIDE *IN SITU* IN CALABRIA (GENNAIO 2000 - APRILE 2007)

Mariangiola Baserga (a), Maria Novella Pullano (a), Luisa Martino (b), Aneta Zakrzewska (b), Onorina Marasco (b), Giovanna Scozzafava (b), Giuseppe Parlato (b)

(a) *Centro Regionale di Conferma Diagnostica e Follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito, Cattedra di Pediatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(b) *Centro Regionale di Screening Neonatali, Cattedra di Chimica Applicata alle Scienze Biomediche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

L'Ipotiroidismo Congenito primario è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva, causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni nella embriogenesi della tiroide. Più rare sono le forme di IC secondario (di origine ipofisaria) e terziario (di origine ipotalamica). Esistono, inoltre, forme transitorie di IC dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna ed a carenza endemica di iodio nel territorio. In Calabria negli ultimi anni si è registrato un aumento dell'incidenza dei casi di IC con tiroide in sede. Dal 1° gennaio 1991, epoca d'inizio dello screening neonatale, ad aprile 2007 i bambini con IC e ghiandola in sede erano 82, settanta diagnosticati dal 2000. È possibile che una minoranza di questi possa essere conseguente a forme di IC Transitorio. I valori di TSH ritenuti patologici allo screening neonatale, si sono modificati: il *cut-off* del TSH è stato progressivamente abbassato a 7 mU/L. Si può ipotizzare che con il precedente *cut-off* un elevato numero di casi di IC con tiroide in sede non erano stati diagnosticati. Al fine di trovare un possibile fattore ambientale responsabile di tale aumento è stata valutata la zona di provenienza dei 70 bambini. Infatti, i pazienti con tiroide in sede sono più suscettibili ai fattori ambientali secondo l'ipotesi di deficit enzimatici parziali slatentizzati dalla carenza di iodio. L'incidenza dei bambini con IC e ghiandola in sede nelle aree costiere della Calabria è 1/41.638 abitanti, mentre l'incidenza degli stessi nell'entroterra è 1/22.524 abitanti. In molte zone dell'entroterra, infatti, c'è carenza di iodio ed i bambini con IC con tiroide in sede provenienti da queste zone sono la maggior parte 45/70 (22F-23M) mentre quelli provenienti dalle zone costiere sono 25/70 (7F-18M). Il fenomeno è particolarmente diffuso lungo la congiungente tra Paola e Corigliano che attraversa Montalto Uffugo, Luzzi ed Acri. Di seguito è riportata la suddivisione dei casi di IC con tiroide in sede nelle 5 province calabresi: 25 (12F-13M) nella provincia di Cosenza; 21 (7F-14M) nella provincia di Reggio Calabria; 16 (9F-7M) nella provincia di Catanzaro; 6 (6M) nella provincia di Vibo Valentia; 2 (1F-1M) nella provincia di Crotone. Dal nostro studio si evince che la percentuale di bambini con tiroide in sede è maggiore nel sesso maschile (41M vs 29F). È in corso l'analisi di campioni di urina e di acqua provenienti da alcune zone della Calabria in cui questo fenomeno è particolarmente accentuato: Montalto Uffugo ed Acri, paesi dell'entroterra cosentino.

RIVALUTAZIONE DEI CASI DI IPOTIROIDISMO CONGENITO CON TIROIDE *IN SITU* IN CALABRIA DA GENNAIO 1991 AD APRILE 2007 E RIDUZIONE SCALARE DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA

Mariangiola Baserga (a), Maria Novella Pullano (a), Anna Rita Frascogna (a), Barbara Vonella (a), Daniela Tarantino (a), Onorina Marasco (b), Giovanna Scozzafava (b), Giuseppe Parlato (b)

(a) *Centro Regionale di Conferma Diagnostica e Follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito, Cattedra di Pediatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(b) *Centro Regionale di Screening Neonatali, Cattedra di Chimica Applicata alle Scienze Biomediche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

Obiettivi. L'Ipotiroidismo Congenito (IC) è la più frequente endocrinopatia dell'infanzia causata da disgenesia tiroidea, disormonogenesi o alterazioni ipotalamo-ipofisarie evidenziabile mediante screening neonatale. Scopo dello studio è stato valutare i risultati ottenuti in Calabria con la riduzione del *cut-off* del TSH a 8 mU/L e la rivalutazione dei casi di IC con tiroide in sede con riduzione scalare della terapia ormonale sostitutiva.

Pazienti e metodi. In Calabria dal 1° gennaio 1991, data di attivazione dello screening neonatale, ad aprile 2007, sono stati identificati 213 bambini (124F e 89M) con IC. Metodi. I parametri valutati per la sospensione della terapia sostitutiva sono stati: età >1aa e terapia invariata dalla diagnosi.

Risultati. Dal 1991 al 2001 il numero dei casi di IC per anno è stato sempre <10; dal 2002 ad oggi >20. La media dei valori del TSH al I test dello screening neonatale nel periodo 2002-2006 nei bambini con disgenesia tiroidea è stata 223mU/L (min 15-max 1.100) mentre, nello stesso periodo, in pazienti con tiroide in sede era 60mU/L (min 8-max 390). In 45/213 (30F e 15M) è in corso la definizione eziologica dell'IC. Nei restanti 168 (94F e 74M) l'eziologia è: 38,5% tiroide in sede, 17% ipoplasia, 16% agenesia, 7,5% ectopia. Ottantadue bambini (33F e 49M) hanno tiroide in sede, 10 (1991-2001) e 72 (2002-2006): sei hanno interrotto la terapia con riduzione scalare della stessa senza rivalutazione con scintigrafia tiroidea; due hanno sospeso la terapia dopo rivalutazione con scintigrafia tiroidea senza ricadute. In questi 8 bambini la durata media della terapia prima dello stop è stata di 46 mesi (min 2-max 84) e la durata media del *follow-up* dopo lo stop è stata di 40 mesi (min 12-max 72). Quattordici bambini (8F e 6M) sono tuttora in riduzione scalare della terapia; tre (2F e 1M) avevano sospeso la terapia e l'hanno nuovamente ripresa in seguito all'aumento del TSH (in questi pazienti la durata media della sospensione è stata di circa 3 mesi); 57 continuano la terapia. Questi bambini verranno seguiti in *follow-up* fino al 18° anno.

Conclusioni. La percentuale dei casi di IC con tiroide in sede è maggiore nel sesso maschile. Numerosi pazienti con IC e tiroide in sede non sarebbero stati diagnosticati con i precedenti *cut-off* di TSH (20mU/L). Alcuni di questi hanno avuto un IC transitorio tale da

richiedere la definitiva sospensione della terapia. È importante il *follow-up* dopo la sospensione della terapia per cogliere eventuali deficit futuri legati al temporaneo malfunzionamento della tiroide.

VALUTAZIONE ORTOTTICA NEI PAZIENTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Mariangiola Baserga (a), Anna Rita Frascogna (a), Daniela Tarantino (a), Barbara Vonella (a), Cinzia Carpino (b), Claudia Gravino (a), Rita La Salvia (a), Milena Levote (a), Amelia Mattace (a)

(a) *Centro Regionale di Conferma Diagnostica e Follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito, Cattedra di Pediatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(b) *Unità Operativa di Oculistica, Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio di Catanzaro, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

Introduzione. In età pediatrica è di frequente riscontro la presenza di uno strabismo, quadro clinico provocato dal disallineamento degli assi visivi. La condizione più frequente è rappresentata dalla exoforia, uno strabismo divergente latente. Presso la Cattedra di Pediatria dell'Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro è attivo dal 1991 il "Centro Regionale di Conferma Diagnostica e *follow-up* dell'Ipotiroidismo Congenito", dove vengono seguiti in *follow-up* i neonati risultati positivi allo screening neonatale.

Pazienti e metodi. Sono stati sottoposti a valutazione ortottica 114 bambini di cui 87 (47F, 40M) con Ipotiroidismo Congenito (IC), in terapia ormonale sostitutiva con L-tiroxina e 27 (16F, 11M) con IC Transitorio. Nel *follow-up* dei pazienti con IC seguiti presso il nostro Centro, è compresa la visita ortottica; le indagini diagnostiche, che vengono eseguite a partire dai sei mesi di vita, sono state: motilità oculare in ambiente, test di Krimsky, valutazione *visus*, e successivamente con paziente collaborante: esame al sinottoforo, test colori, autorefrattometria senza gocce midriatiche, senso stereoscopico, posizione del capo, dalle quali si è potuto valutare la presenza di strabismi. Se tali test non hanno evidenziato nulla di patologico, i controlli successivi sono stati praticati all'epoca della prescolarità; in caso, invece, di alterazioni, i controlli sono stati praticati ogni 6-12 mesi.

Risultati. Da tali indagini si è rilevato che: su 87 pazienti con IC il 57,5% presentava exoforia (28F, 22M); il 3,4% esoforia (1F, 2M); il 4,5% astigmatismo (2F, 2M); l'1,2% miopia (1F); l'1,2% ipermetropia (1F); il 13,8% epicanto (6F, 6M); il 17,2% non mostravano alcuna alterazione patologica. Prendendo in considerazione l'eziologia dell'IC, delle 7F con ectopia tiroidea: 5 presentavano exoforia, 1 astigmatismo, 1 miopia; delle 6F con agenesia: 1 presentava esoforia, 3 exoforia, 1 ipermetropia, 1 epicanto; delle 16F con tiroide in sede: 13 presentavano exoforia, 3 epicanto; delle 10F con ipoplasia: 7 presentavano exoforia, 1 astigmatismo, 2 epicanto. Dei 2M con ectopia: 2 presentavano exoforia; dei 6M con agenesia: 1 presentava esoforia, 3 exoforia, 1 astigmatismo, 1 epicanto; dei 22M con tiroide in sede: 14 presentavano exoforia, 5 epicanto, 1 astigmatismo, 1 esoforia, 1 congiuntivite bulbare; dei 3M con ipoplasia: 3 presentavano exoforia. Nessun paziente ha necessitato di terapia chirurgica.

Conclusioni. I dati del nostro studio dimostrano che anche nei pazienti con IC il disturbo di maggiore riscontro è rappresentato dall'exoforia, in accordo con i dati della letteratura relativi alla popolazione pediatrica. Tale condizione è ugualmente presente nei due sessi. La nostra indagine relativa alla valutazione ortottica nei pazienti affetti da IC dimostra l'alta incidenza dei disturbi dell'allineamento degli assi visivi, nell'ambito della

popolazione studiata. È fondamentale eseguire precocemente le indagini suddette al fine di evitare conseguenze più gravi per il bambino. Dal punto di vista terapeutico, bisogna intervenire con bendaggi e con esercizi ortottici riabilitativi. La terapia chirurgica, viene eseguita solo nei casi in cui è presente strabismo grave associato ad ambliopia. È fondamentale, pertanto inserire nel programma di *follow-up* dell'IC la valutazione ortottica periodica per l'individuazione precoce ed il trattamento tempestivo degli strabismi, in quanto se non accuratamente trattati, una delle complicanze a cui sono associati è l'ambliopia.

PROFILO LIPIDICO NEI SOGGETTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO TRATTATO PRECOCEMENTE. CONFRONTO CON UN GRUPPO DI CONTROLLO

Graziano Cesaretti, Eleonora Dati, Sara Lunardi, Giuseppe Saggese
*Centro di Follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito, Dipartimento di Pediatria, Azienda
Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

Gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo importante nella regolazione del metabolismo lipidico. In soggetti ipotiroidei non trattati risulta presente un profilo chiaramente aterogeno che dimostra un progressivo miglioramento durante il trattamento con levotiroxina sodica. Riportiamo i dati relativi all'andamento del profilo lipidico in soggetti con Ipotiroidismo Congenito eseguendo il confronto con un gruppo di soggetti normali di pari età e sesso.

Pazienti e Metodi. Sono stati esaminati 29 soggetti con Ipotiroidismo Congenito (22 femmine e 7 maschi), diagnosticati con lo screening neonatale, con un precoce inizio del trattamento sostitutivo con levotiroxina sodica e che sono seguiti periodicamente presso il nostro Centro. In tutti i casi l'accrescimento staturale-ponderale e lo sviluppo neuropsichico erano nella norma. Nel corso del *follow-up*, in occasione del periodico controllo ematico, è stata eseguita la valutazione dei livelli circolanti di colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, lipoproteina(a), apolipoproteina A₁ e apolipoproteina B. Sono stati esaminati soggetti pre-puberi di età compresa tra 2 e 11 anni e sono stati esclusi i valori relativi ai controlli eseguiti in soggetti che presentavano un eccesso ponderale superiore al 20%. Il numero dei campioni esaminati è stato pari a 221. I valori dei soggetti esaminati sono stati confrontati con quelli di un gruppo di soggetti normali aventi lo stesso sesso ed un'età cronologica sovrapponibile.

Risultati. Valutati nel loro complesso i valori delle variabili esaminate sono risultati statisticamente simili a quelli del gruppo di controllo. Considerati individualmente, sono risultati al di sopra del limite superiore convenzionale, solo alcuni campioni, mai comunque per più di due volte consecutive. Solo i valori sierici della lipoproteina (a) erano superiori a 30 mg/dl in 5 soggetti (4 maschi e 1 femmina) in tre di questi cinque casi, erano presenti valori aumentati anche in uno (due casi) o entrambi (1 caso) i genitori.

Conclusioni. Questi dati dimostrano che nei soggetti normopeso con Ipotiroidismo Congenito in trattamento con levotiroxina sodica iniziato precocemente ed in un buon controllo endocrino-metabolico, il profilo lipidico risulta sovrapponibile a quelli di una popolazione di controllo. In alcuni casi individuali, l'aumentato valore della lipoproteina (a) potrebbe probabilmente dipendere da fattori prevalentemente genetici.

RETEST DELLA FUNZIONALITÀ TIROIDEA IN PAZIENTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO E TIROIDE IN SEDE

Michela Mocchi, Roberto Gastaldi, Chiara Siciliano, Renata Lorini
Clinica Pediatrica, Università degli Studi, Genova, IRCCS G. Gaslini, Genova

Il 20% circa dei pazienti affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC) presenta una tiroide in sede scintigraficamente captante. In questi casi l'ipotiroidismo può essere permanente (difetti dell'ormonogenesi, resistenza al TSH), oppure transitorio (carenza/eccesso di iodio, passaggio transplacentare di ormoni o farmaci antitiroidei). Nella maggior parte dei casi le forme transitorie vengono identificate in epoca neonatale, ma talvolta i valori di TSH ed fT4 sono tali da richiedere terapia con L-tiroxina; per tale motivo ai pazienti con diagnosi di IC e tiroide in sede viene eseguito, all'età di 3 anni, un "retest" della funzionalità tiroidea. Il nostro Centro segue 80 bambini affetti da IC di cui 49 con tiroide *in situ* (61%); 23 hanno effettuato "retest" (età media 3.04 anni) dopo 30 giorni di sospensione della terapia con L-tiroxina. Questa procedura comprende rivalutazione ecografica/scintigrafia, funzionalità tiroidea, valutazione clinica e QSPM. Dodici pazienti (52,2%) esaminati si sono confermati ipotiroidei e hanno ripreso terapia sostitutiva (8 pazienti subito, 4 nell'arco dell'anno successivo), undici pazienti (47,8%) sono risultati eutiroidei, non hanno ripreso la terapia e vengono seguiti longitudinalmente. Nei due gruppi di pazienti non erano presenti differenze significative sia per i valori di funzionalità tiroidea che per le immagini alla diagnosi: 6/12 IC permanenti presentavano reperto ecografico/scintigrafico nella norma, 3/11 IC transitori presentavano alterazioni (aumento/diminuzione di volume; ipercaptazione). I parametri auxologici alla nascita e l'età gestazionale media sono risultati inferiori tra i pazienti con IC transitorio, possibile correlazione fra immaturità funzionale della tiroide nel prematuro e falso positivo allo screening neonatale. Al momento del "retest" tuttavia i parametri auxologici nei due gruppi erano analoghi e normali rispetto alla popolazione di riferimento; il QSPM era migliore nel gruppo degli IC permanenti (105,64 vs 96,89, $p=0,048$), ma questo dato potrebbe essere inficiato da due bambini *ex-pretermine* nel gruppo degli IC transitori. Segnaliamo infine il differente fabbisogno di terapia al momento del retest, inferiore nel gruppo degli IC transitori (2,56 vs 1,88 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ di L-tiroxina). L'esperienza del nostro Centro, considerata anche la iodocarenza del nostro territorio, conferma la necessità di rivalutare la funzionalità tiroidea di tutti i pazienti IC con ghiandola in sede. Sarà interessante verificare se questi dati saranno modificati dalle recenti disposizioni di legge in merito all'introduzione del sale iodato nella dieta quotidiana.

SCINTIGRAFIA TIROIDEA E TEST CON PERCLORATO DOPO TSH UMANO RICOMBINANTE IN ETÀ PEDIATRICA: UN NUOVO PRESIDIO PER LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO DURANTE TERAPIA CON TIROXINA

Laura Fugazzola (a), Luca Persani (a), Guia Vannucchi (a), Marco Carletto (d), Deborah Mannavola (a), Maria Cristina Vigone (b), Francesca Cortinovis (b), Luciano Beccaria (c), Virgilio Longari (d), Giovanna Weber (b), Paolo Beck-Peccoz (a)

(a) Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi, Milano, Fondazione Policlinico IRCCS, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano

(b) Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università degli Studi Vita-Salute S. Raffaele, Milano

(c) Unità di Pediatria, Ospedale A. Manzoni, Lecco

(d) Dipartimento di Medicina Nucleare, Fondazione Policlinico IRCCS, Milano

La necessità di iniziare prontamente la terapia sostitutiva nei neonati affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC) spesso compromette l'esecuzione degli accertamenti necessari a porre la diagnosi differenziale. I bambini vengono quindi studiati durante l'infanzia dopo sospensione della terapia con tiroxina. Scopo del presente studio è stato quello di verificare l'efficacia e l'affidabilità nella diagnosi differenziale di IC di nuovi protocolli diagnostici con TSH umano ricombinante (rhTSH) durante trattamento con tiroxina. Sono stati arruolati 10 pazienti con IC, di età compresa tra 15 e 144 mesi. Al momento dell'arruolamento è stata eseguita un'ecografia del collo che ha consentito di identificare una ghiandola in sede in 7 bambini. Questi pazienti sono stati sottoposti ad un protocollo che prevede la somministrazione di 2 iniezioni di rhTSH (4 µg/kg/day i.m.) con scintigrafia ed uptake di ¹²³I + test con perclorato al giorno 3. I 3 rimanenti pazienti, per i quali la diagnosi ecografica è stata di disgenesia, sono stati invece sottoposti ad un secondo protocollo che prevede 3 iniezioni di rhTSH con scintigrafia ed uptake di ¹²³I ai giorni 3 e 4. Le concentrazioni di TSH e di tireoglobulina (Tg) sono state determinate ai giorni 1, 3 e 4. Lo stimolo con rhTSH ha causato un significativo aumento dei livelli di Tg in 8 casi. La risposta allo stimolo è risultata modesta in 2 pazienti affetti da ectopia ed ipoplasia. Interessante è stato il rilievo, in 2 casi, di diversi difetti dello sviluppo associati nello stesso paziente (emiagenesia ed ectopia). Il test con perclorato ha dimostrato un difetto totale di organificazione dello ioduro in 2 pazienti, tra cui uno con una diagnosi neonatale di sindrome di Pendred, per i quali sono state successivamente dimostrate mutazioni del gene per la TPO. Non sono stati riportati né dai pazienti né dai familiari effetti collaterali dovuti alla somministrazione di rhTSH. In conclusione, questi nuovi protocolli diagnostici con rhTSH hanno portato ad una accurata definizione del quadro clinico permettendo di individuare l'atteggiamento terapeutico più adeguato e di effettuare analisi genetiche mirate. Il testing con rhTSH rappresenta pertanto una valida e sicura alternativa alla sospensione della tiroxina nella diagnosi differenziale dell'IC in pazienti pediatrici.

SVILUPPO NEUROPSICOLOGICO ALL'ETÀ DI 8 ANNI NEI PAZIENTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Teresa Lettiero, Ennio Del Giudice, Floriana Imperati, Angela Palladino, Dario Maria Mattiacci, Alessandro Ciao, Mariacarolina Salerno

Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi Federico II, Napoli

L'introduzione dello screening per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) e la conseguente precocità di diagnosi e trattamento ha permesso un notevole miglioramento della prognosi mentale dei pazienti affetti da IC. Tuttavia, sebbene lo sviluppo intellettuale di questi soggetti sia globalmente nella norma, in alcuni casi sono state segnalate lievi disfunzioni neurologiche, soprattutto nei bambini trattati con dosi iniziali più basse di L-tiroxina (L-T4). Abbiamo valutato l'influenza del dosaggio iniziale di L-T4 sullo sviluppo intellettuale all'età di 8 anni in pazienti con IC diagnosticato mediante screening neonatale (età cronologica alla diagnosi 20 ± 6 giorni) e seguiti longitudinalmente fin dalla diagnosi. Tutti i pazienti sono stati valutati utilizzando la scala di WISC-R per la valutazione del Quoziente intellettuale (QIT), delle capacità verbali (QIV) e di performance (QIP). I pazienti sono stati divisi in due gruppi in base alla dose iniziale di L-T4: gruppo A (n=26) pazienti trattati con una dose di 8,0-10,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$; gruppo B (n=29) pazienti trattati con una dose di 11,0-15,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$. I pazienti del gruppo B presentavano un QIT e un QIV significativamente migliori rispetto ai pazienti del gruppo A ($102,2\pm 12,4$ vs $95,1\pm 16,8$, $p=0,03$ e $100,1\pm 14,0$ vs $92,1\pm 14,8$, $p=0,01$, rispettivamente). Non abbiamo osservato, invece, differenze, statisticamente significative, tra i due gruppi per quanto riguarda il QIP ($100,3\pm 16,7$ vs $99,5\pm 16,1$). In conclusione, i pazienti trattati con dosi più alte di L-T4 presentano un migliore quoziente intellettuale e migliori capacità verbali rispetto ai pazienti trattati con dosi più basse. Pertanto, questo studio conferma l'importanza di un adeguato trattamento iniziale dell'Ipotiroidismo Congenito.

IPOTIROIDISMO TRANSITORIO NEONATALE: NECESSITÀ DI UN PERIODICO CONTROLLO

Graziano Cesaretti, Eleonora Dati, Sara Lunardi, Giuseppe Saggese
Centro di Follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Le problematiche relative alla gestione dell'Ipotiroidismo Congenito transitorio sono a tutt'oggi piuttosto complesse e non ben codificate. Riportiamo il caso di alcuni soggetti che avevano presentato un ipotiroidismo transitorio e per i quali si è reso necessario a distanza di tempo l'effettuazione del trattamento farmacologico con levotiroxina sodica.

Pazienti e Metodi. Si tratta di 5 soggetti (2 femmine e 3 maschi) che avevano presentato allo screening neonatale dei valori moderatamente aumentati di TSH, che, alla verifica successiva, era stato poi considerato normale. Controlli seguenti, effettuati periodicamente, avevano dimostrato, in presenza di frazioni libere tiroidee nella norma, livelli sierici di TSH compresi tra 4 e 8 $\mu\text{U/ml}$ e per tale motivo erano giunti alla nostra osservazione. Tutti i soggetti presentavano un normale accrescimento staturale-ponderale e uno sviluppo psicomotorio adeguato all'età. In nessuno dei soggetti erano presenti fattori di rischio per ipotiroidismo transitorio (prematùrità, tireopatie materne gravidiche, assunzione di sostanze/farmaci a base di iodio, ecc). Il rilievo ecografico dimostrava una ghiandola tiroidea in sede con dimensioni nella norma, ma con caratteristiche ecostrutturali di disomogeneità e di moderata ipoecogenicità.

Risultati. Tra il 4° e il 12° mese di vita per la persistenza di valori di TSH al di sopra di 6 $\mu\text{U/ml}$, in presenza di alterazioni ecografiche stabilmente alterate, è stato iniziato a tutti il trattamento sostitutivo con levotiroxina sodica, che ha rapidamente normalizzato i valori di TSH, portandoli al di sotto di 2 $\mu\text{U/ml}$. In due di questi soggetti al raggiungimento del quarto anno di vita, è stata effettuata la sospensione del trattamento con esecuzione della scintigrafia tiroidea che ha dimostrato la insufficiente funzione tiroidea, rendendosi necessaria la ripresa della terapia sostitutiva.

Conclusioni. I casi da noi descritti mettono in evidenza come alcune forme di ipotiroidismo neonatale apparentemente transitorie con ghiandola in sede eutopica, possono, soprattutto se caratterizzate da alterazioni ecostrutturali tiroidee, richiedere nel corso di alcuni mesi il trattamento sostitutivo con levotiroxina sodica e divenire delle vere e proprie forme di ipotiroidismo permanente.

TIROIDITE AUTOIMMUNE MATERNA: FOLLOW-UP CLINICO ORMONALE NEI NEONATI NEI PRIMI 6 MESI DI VITA

Rosanna Rovelli (a), Chiara Giovanettoni (a), Maria Cristina Vigone (a), Sarah Rabbiosi (a),
Andrea Corrias (b), Carlo Corbetta (c), Giovanna Weber (a)

(a) *Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università degli Studi Vita-Salute San Raffaele, Milano*

(b) *Divisione di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino*

(c) *Centro per lo Screening Neonatale della Lombardia, Ospedale Buzzi ICP, Milano*

Introduzione. La causa principale di distiroidismo in donne in età fertile è rappresentata dalle forme autoimmuni. In letteratura è descritta la presenza di anticorpi anti tireoperossidasi (TPOAb) nel 10% circa delle gravidanze, ma non vi sono linee guida in merito alla valutazione clinica ed ormonale di questi neonati. Scopo dello studio è stato quello di voler definire il *follow-up* dei neonati nati da madre affette da Tiroidite Autoimmune (TA).

Metodi. Sono stati seguiti longitudinalmente 137 neonati. Il protocollo prevedeva registrazione del TSH da screening, dosaggio serico di FT4 e TSH in 3^a, 15^a e 30^a giornata di vita. Il dosaggio degli TPOAb è stato effettuato in 15^a giornata di vita, se positivo ripetuto al 6° mese di vita, unitamente a ripetizione di TSH ed FT4 serico. In caso di valori di FT4 e/o TSH serici alterati i controlli sono stati anticipati. Sono stati raccolti retrospettivamente i dati anamnestici, ormonali e la posologia di L-tiroxina assunta dalla madre in gravidanza.

Risultati. Lo screening per l'IC è risultato negativo in tutti i neonati. 36/137 neonati hanno mostrato almeno un valore di TSH superiore ai limiti di riferimento per l'età ai differenti controlli: in 30 casi in 3^a giornata di vita, in 3 casi in 15^a giornata ed in altri 3 tra il 1° e il 3° mese di vita. È stata iniziata terapia con L-tiroxina in 2 casi che avevano mostrato un'elevazione del TSH in 3^a giornata di vita ed in un caso in 15^a giornata; in tutti gli altri casi si è assistito a definitiva normalizzazione al controllo successivo. Il valore di TSH è risultato nei limiti di riferimento per l'età in tutti i pazienti al 6° mese di vita. Il valore di FT4 è risultato nella norma in tutti i pazienti durante tutto il periodo di *follow-up*. Il dosaggio di TPOAb è risultato positivo in 78/137 neonati (57%). Gli anticorpi sono risultati positivi in 17/36 neonati che hanno mostrato alterazione del TSH. Gli anticorpi anti rTSH sono risultati negativi nei 3 casi sottoposti a terapia.

Conclusioni. Un'alterazione transitoria del TSH è frequente (24%) nel primo mese di vita, anche se raramente una persistente ipertireotropinemia (2,2%) suggerisce un trattamento sostitutivo. I nostri dati indicano l'utilità di monitorare i neonati nel primo mese di vita mediante valutazione TSH screening seguito da dosaggio di FT4, TSH in 15^a e 30^a giornata di vita.

PATOLOGIA TIROIDEA NELLA MAMMA E NEL SUO BAMBINO

Mariangiola Baserga (a), Antonella Pesare (a), Roberto Noia (b), Menotti Pullano (b),
Andrea Cosco (b), Fulvio Zullo (b)

(a) *Centro Regionale di Conferma Diagnostica e Follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito,
Cattedra di Pediatria Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Magna
Graecia, Catanzaro*

(b) *Cattedra di Ginecologia ed Ostetricia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università
degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

La patologia tiroidea, molto comune nelle donne in età fertile, determina molteplici disturbi connessi con cicli mestruali irregolari, concepimento, fertilità e gravidanza. Due nostri studi retrospettivi del 2006 condotti su 1.200 bambini sani nati a Catanzaro, evidenziavano che lo 0,5% delle madri era affetto da patologia tiroidea e che 60/121 pazienti affetti da IC avevano familiarità per tireopatia (il 5% madre) e che 39/78 pazienti con IC transitorio avevano familiarità positiva (il 7,7% madre). Abbiamo quindi avviato uno studio prospettico con lo scopo di valutare l'incidenza della malattia tiroidea nei nati da madri con patologie tiroidee conclamate o subcliniche. Un questionario redatto *ad hoc* è stato somministrato a 124 donne (93 gravide e 31 puerpere), afferenti alla UO di Ostetricia Universitaria. Delle 124 donne (età media 31,8 aa) afferite presso le UO il 35,5% aveva eseguito tests tireologici: il 35,5% solo lo studio ormonale, il 10,5% anche autoanticorpi anti-tiroidei, il 20,2% anche ecografia, il 5,6% anche scintigrafia. Il 27,4% aveva eseguito i test prima della gravidanza, il 4,8% durante e il 3,2% dopo. Il 19,3% aveva eseguito i test su consiglio del medico curante, il 5,6% del ginecologo, il 5,6% dell'endocrinologo, il 2,4% di altre persone, il restante 2,4% non ricordava. Delle donne sottoposte al questionario il 43,1% era affetto da patologia tiroidea: il 22,7% presentava noduli tiroidei, il 15,9% tiroidite, il 4,5% gozzo multinodulare, con una età media alla diagnosi di 27 aa; 9/19 donne seguivano un trattamento farmacologico, 2/19 lo avevano seguito in passato. Dei 124 tra neonati e nati, il 55% mostrava familiarità positiva per patologia tiroidea (31% ramo materno, 11% paterno, 13% entrambi). Lo screening neonatale per IC di 25/31 neonati era risultato negativo con valori medi di $T_4=8,78 \mu\text{g/dl}$ e di $TSH=1,14 \text{ mU/L}$; dei restanti 6 lo screening è in corso. Dal nostro studio emerge che la percentuale di donne che si sottopone ad uno screening tireologico prima di una gravidanza è esigua; ciò riveste particolare importanza se si tiene conto della netta prevalenza di questa patologia nel nostro territorio e soprattutto del fatto che una diagnosi precoce permette un trattamento adeguato e tempestivo, al fine di evitare molte complicazioni nella madre e nel suo bambino. Accrescere la consapevolezza della malattia attraverso l'incremento di test di screening appropriati, è uno degli obiettivi perseguibili attraverso una stretta collaborazione tra il ginecologo ed il pediatra, a tutela della salute della mamma e soprattutto del nuovo nato.

GOZZO ED IPOTIROIDISMO NEONATALE DA ASSUNZIONE DI PROPILTIOURACILE IN GRAVIDANZA

Mario Cicchetti, Annamaria Macchiaroli

*Unità Operativa Auxo-endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Ospedale A. Cardarelli,
Campobasso*

È definito gozzo l'aumento di volume della ghiandola tiroidea indipendentemente dalle cause che lo hanno determinato e dalla funzionalità della ghiandola stessa. La comparsa di gozzo rappresenta un'evenienza relativamente rara in epoca perinatale. Riconosce cause materne, neonatali ed ambientali. Tra le cause materne si segnala il passaggio transplacentare di farmaci antitiroidei utilizzati in gravidanza e l'esposizione del feto ad un eccesso di iodio per cause varie (effetto Wolff-Chaikoff). È noto che il Propiltiouracile attraversa la barriera placentare e per effetto del blocco dei recettori del TSH può determinare l'insorgenza di uno struma e di un ipotiroidismo a carico del feto. Riportiamo un caso di gozzo in un neonato da madre affetta da ipertiroidismo con tiroide micronodulare e aplasia parziale. A partire dal 3° mese di gravidanza la madre inizia terapia con Propiltiouracile alla dose di 50 microgr x 2/die. Dal 6° mese fino alla fine della gravidanza 50 microgr x 3/die, con aggiunta di levotiroxina 25 microgr/die per un mese e, successivamente, 50 microgr/die. M.T. nasce, da parto cesareo, alla 37° w di gestazione da gravidanza normocondotta e controllata, periodicamente, sia dal ginecologo che dall'endocrinologo. Pes=3,550 kg; L=50 cm; CC=36 cm; APGAR 1° min=6; 10° min=8; L'EO evidenzia distress respiratorio medio-grave; gozzo di II grado. Inizia terapia in IPPV con nasocannula e FiO₂ al 30%. Gli esami effettuati mettono in evidenza una modesta acidosi respiratoria con ipossiemia e franco ipotiroidismo: TSH=170 mUI/ml (vn 0,20-4,00); FT₃=7,41pmol/L (vn 3,2-7,1); FT₄=11,70 pmol/L (vn=11-23,9), Rx torace nella norma. L'eco tiroide evidenzia: ghiandola notevolmente aumentata di volume con quadro ecografico suggestivo di "inferno tiroideo". Ecocardiografia: forame ovale pervio, minimo rigurgito mitralico, lieve dilatazione dell'aorta ascendente. Rx femore: presenza del nucleo epifisario distale del femore e prossimale della tibia. Inizia terapia con Eutirox alla dose di 25 microgr/die. Al controllo dopo un mese risultano normalizzati TSH, FT₃, FT₄. L'eco tiroide evidenzia, altresì, aumento di volume, ecostruttura disomogenea e normale vascolarizzazione. Da quanto sopra esposto si ribadisce la necessità di controlli seriati, biochimici e strumentali della gestante tireopatica in terapia con propiltiouracile al fine di ottimizzarne la dose.

UN CASO SENTINELLA DI IPOTIROIDISMO GRAVE A 10 ANNI DI ETÀ: PATOLOGIA CONGENITA O ACQUISITA?

Cecilia Volta, Matteo Corchia, Lucia Ghizzoni, Sergio Bernasconi
Dipartimento dell'Età Evolutiva, Università degli Studi, Parma

A.Z., nato da parto eutocico il 24.01.1995 a Fidenza, il 21.11.2005 si presenta presso il nostro centro per bassa statura. I parametri auxologici della prima visita mostrano un'altezza < al 3° percentile, un BMI di 27 (>97° perc) e stadi puberali da pre-pubere, ma con un volume testicolare di 12cc a sx e 10 cc a dx. L'età ossea corrispondeva a 4 anni. Gli accertamenti eseguiti hanno evidenziato un ipotiroidismo primitivo grave (TSH=1438 μ U/ml, FT4= <0,30 ng/dl e FT3= <1 pg/ml) a cui erano associati una anemia ipocromica, lieve aumento delle transaminasi, iperprolattinemia e insufficiente secrezione di GH tipici della patologia di base. Gli anticorpi antiperoxidasi sono risultati debolmente positivi (77,1 UI/ml), quelli antitireoglobulina negativi e l'ecografia della ghiandola tiroidea ha messo in evidenza una ghiandola molto ridotta di volume con struttura disomogenea. In data 05.12.2005 ha iniziato terapia sostitutiva con Eutirox, partendo da un dosaggio di 12,5 μ g/die fino ad arrivare all'attuale dosaggio di 62,5 μ g/die con normalizzazione della funzionalità tiroidea e degli altri indici alterati. Subito dopo l'inizio della terapia sostitutiva, i genitori hanno notato un cambiamento comportamentale del bambino, più vivace, più reattivo, ma anche più irritabile e scontroso. Anche a scuola gli insegnanti avvertono scarsa concentrazione. Dal punto di vista auxologico dopo 1 anno di terapia la velocità di crescita è > del 97° perc. e il BMI si è ridotto a 21 (85°-90° perc.) Anche il volume testicolare si è dimezzato. Se la diagnosi è stata relativamente semplice e la terapia estremamente efficace, l'eziologia dell'ipotiroidismo è tuttavia ancora controversa: la debole positività degli anticorpi anti-tireoperossidasi e struttura disomogenea della ghiandola rilevata all'ecografia fanno sospettare una tiroidite autoimmune, ma il ridotto volume della tiroide non esclude una ipoplasia congenita. È stato possibile reperire il risultato dello screening neonatale che è risultato inferiore al *cut-off* dell'epoca di 20 μ U/ml. Con i *cut-off* attuali avremmo avuto una diagnosi precoce? Infine le difficoltà scolastiche e comportamentali comparse dopo l'inizio della terapia sono riferibili solo alla normalizzazione della funzionalità tiroidea o sottendono un lieve ritardo mentale legato ad un possibile ipotiroidismo nei primi anni di vita?

INDICE DEGLI AUTORI

- Acquafredda, A.; 23
Agretti, P.; 10
Angradi, C.; 17
Bal, M.; 6
Bargagna, S.; 18
Baserga, M.; 24; 25; 27; 35
Beccaria, L.; 31
Beck-Peccoz, P.; 5; 31
Bergamaschi, S.; 5
Bernasconi, S.; 37
Boltri, L.; 17
Bozza, M.; 18
Burrioni, M.; 17
Calaciura, F.; 13
Carletto, M.; 31
Carpino, C.; 27
Cassio, A.; 6
Cavallo, L.; 23
Cecchi, C.; 22
Cesaretti, G.; 29; 33
Ciampi, M.; 10
Ciao, A.; 32
Cicchetti, M.; 36
Cicognani, A.; 6
Cocchi, G.; 6
Corbetta, C.; 34
Corchia, M.; 37
Corrias, A.; 34
Cortelazzi, D.; 5
Cortinovis, F.; 31
Cosco, A.; 35
Dati, E.; 29; 33
De Angelis, S.; 11
De Felice, M.; 9
De Luca, F.; 21
De Marco, G.; 10
De Servi, M.; 10
Del Giudice, E.; 32
Delvecchio, M.; 23
Di Cosmo, C.; 10
Digiovinazzo, A.L.S.; 23
Faenza, M.F.; 23
Fazzini, C.; 11
Frascona, A.R.; 25; 27
Fugazzola, L.; 31
Gastaldi, R.; 30
Ghizzoni, L.; 37
Gianetti, E.; 10
Giovanettoni, C.; 34
Gravino, C.; 27
Gruppo di Studio per l'Ipotiroidismo
 Congenito; 11
Imperati, F.; 32
Isidori, L.; 17
La Salvia, R.; 27
Latini, F.; 11
Leonardi, D.; 13
Lettiero, T.; 32
Levate, M.; 27
Longari, V.; 31
Lorini, R.; 30
Lunardi, S.; 29; 33
Macchiaroli, A.; 36
Mannavola, D.; 31
Manoni, C.; 22
Marasco, O.; 24; 25
Martino, L.; 24
Mattace, A.; 27
Mattiacci, D.M.; 32
Medda, E.; 11
Mocchi, M.; 30
Montanelli, L.; 10
Noia, R.; 35
Olivieri, A.; 11
Palladino, A.; 32
Parlato, G.; 24; 25
Persani, L.; 31
Peruzzi, S.; 23
Pesare, A.; 35
Pinchera, A.; 10
Pullano, M.; 35
Pullano, M.N.; 24; 25
Rabbiosi, S.; 34
Rotondi, D.; 11

Rovelli, R.; 34
Russo, L.; 10
Saggese, G.; 29; 33
Salerno, M.; 32
Salti, R.; 22
Sansone, D.; 10
Sava, L.; 13
Scozzafava, G.; 24; 25
Siciliano, C.; 30
Sorcini, M.; 11
Stagi, S.; 22
Stazi, M.A.; 11
Stoppioni, V.; 17
Tarantino, D.; 25; 27
Tonacchera, M.; 10
Trimarchi, F.; 3
Vannucchi, G.; 31
Verga, U.; 5
Vigone, M.C.; 31; 34
Volta, C.; 37
Vonella, B.; 25; 27
Weber, G.; 31; 34
Zakrzewska, A.; 24
Zecchino, C.; 23
Zullo, F.; 35

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
a stampa o online deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Litografia Chicca di Fausto Chicca
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

Roma, giugno 2007 (n. 2) 3° Suppl.