

ISTISAN Congressi 02/C3
(ISSN 0393-5620)

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Workshop

**L'ipotiroidismo congenito
in Italia**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 5 luglio 2002

RIASSUNTI

Roma
2002

Istituto Superiore di Sanità

Workshop. L'ipotiroidismo congenito in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 5 luglio 2002.

Riassunti.

2002, iv, 50 p. ISTISAN Congressi 02/C3

Il Workshop rappresenta un appuntamento annuale in cui vengono presentate e discusse le problematiche emergenti nell'ambito dell'Ipotiroidismo Congenito (IC), una delle più frequenti endocrinopatie dell'infanzia. La giornata di studio, a cui partecipano endocrinologi, pediatri, ginecologi, biologi molecolari nonché i responsabili e gli operatori dei centri di screening e di follow-up per l'IC, è dedicata all'IC centrale e alle indagini strumentali atte ad individuare le alterazioni morfologiche e/o funzionali della ghiandola tiroidea. Vengono, inoltre, presentati e discussi i dati aggiornati del Registro nazionale degli ipotiroidici congeniti coordinato dall'Istituto e i risultati dello studio caso-controllo. A conclusione della giornata è prevista una tavola rotonda dedicata alle problematiche più rilevanti riguardanti diagnosi, cura e follow-up dell'IC.

Parole chiave: Ipotiroidismo congenito, Diagnosi, Cura, Follow-up, Registro nazionale degli ipotiroidici congeniti

Istituto Superiore di Sanità

Workshop. Congenital hypothyroidism in Italy. Istituto Superiore di Sanità. Rome, 5 July 2002.

Abstract book.

2002, iv, 50 p. ISTISAN Congressi 02/C3 (in Italian)

This Workshop is an annual meeting in which emerging problems concerning Congenital Hypothyroidism (CH), one of the most frequent endocrine diseases in childhood, are presented and discussed. Endocrinologists, paediatricians, gynaecologists, molecular biologists and doctors being responsible for screening and follow-up centres operating in Italy take part in the Workshop. Central CH, ultrascan and ultrasound diagnosis of CH, up to dated results of the Italian National Register for Congenital Hypothyroidism and final results of a case-control study are the main topics of the Workshop. A round table on diagnosis, treatment and follow-up in CH is included.

Key words: Congenital hypothyroidism, Diagnosis, Treatment, Follow-up, Italian National Register for Congenital Hypothyroidism

Responsabile scientifico: Mariella Sorcini

Segreteria scientifica: Antonella Olivieri, Simona De Angelis, Viviana Cordeddu

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

Il rapporto è disponibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it/pubblicazioni.

© Istituto Superiore di Sanità 2002

INDICE

Programma	iii
Prima sessione	3
Seconda sessione	9
Tavola rotonda Problematiche emergenti nell'ambito della diagnosi, cura e follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito.....	15
Terza sessione	45
Indice degli autori	49

PROGRAMMA

Venerdì 5 luglio 2002

- 8.45 Registrazione dei partecipanti
- 9.15 Saluto di benvenuto
Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
- 9.30 Apertura dei lavori
A. Pinchera, F. Tancredi, L. Cavallo, S. Carta

Vent'anni di screening neonatale dell'ipotiroidismo congenito
G. Giovannelli

Prima sessione

Moderatori: R. Vigneri, E. Cacciari

- 10.10 *Fisiopatologia e genetica dell'Ipotiroidismo Congenito centrale*
P. Beck Peccoz
- 10.30 *Clinica e follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito centrale*
L. Tatò
- 10.50 *Strategie di screening per l'Ipotiroidismo Congenito*
C. Corbetta
- 11.10 Discussione
- 11.20 Intervallo

Seconda sessione

Moderatori: R. Lorini, G. Bona

- 11.30 *Aggiornamento dei dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti*
A. Olivieri
- 11.50 *Fattori di rischio nell'eziopatogenesi dell'IC: lo studio caso-controllo*
M.A. Stazi, E. Medda
- 12.10 Discussione

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

Moderatori: L. Chiovato, C. Volta

- 12.30 Inizio Tavola rotonda
Partecipano i Responsabili dei Centri di screening e di follow-up
- 13.30 Intervallo

Terza sessione

Moderatori: G. Mussa, A. Cicognani

- 14.30 *L'ecografia nella diagnosi dell'Ipotiroidismo Congenito*
A. Cassio
- 14.50 *La scintigrafia nella diagnosi dell'Ipotiroidismo Congenito*
L. Silvestro
- 15.10 Discussione e conclusioni

VENT'ANNI DI SCREENING NEONATALE DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Giorgio Giovannelli

Dipartimento dell'Età Evolutiva, Università di Parma, Parma

In Italia, al 31 dicembre 1981, la situazione era la seguente: 21 centri di Screening Neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito (SNIC) individuabili, di cui 3 non ancora attivati (Firenze, Bari, Foggia); bacini d'utenza non sempre ben definiti; 48,5% di neonati screenati nel 1981; due tecniche impiegate, pressoché in egual misura (solo TSH o T4+TSH); incidenza di Ipotiroidismo Congenito (IC), calcolata sulla base dei 684.016 neonati screenati dal 1977 in poi, pari a 1/3304 e minore al Nord che al Centro-Sud.

È facile avere questi e molti altri dati relativi allo SNIC scorrendo gli Atti dei Workshop di Parma, iniziati nel 1982 grazie ad un contributo di ricerca Consiglio Nazionale delle Ricerche e di qualche sponsor privato (in particolare, Bracco SpA). Ai workshop partecipavano tutti i responsabili dei centri italiani di SNIC e si discutevano i dati da loro preventivamente inviati alla Clinica Pediatrica di Parma (CPP) che li elaborava per una visione globale; ma c'erano anche conferenze di illustri studiosi della tiroide, italiani e stranieri, nonché tavole rotonde su temi di attualità (cito per tutte quella internazionale del 21 marzo 1987, a meno di un anno dalla catastrofe di Chernobyl, su "Tiroide e radioattività da incidenti nucleari"). Nel 1999 si tiene l'ultimo workshop e la mano passa, per così dire, all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che gestiva e curava fin dal suo nascere il Registro Nazionale (RN) degli IC e che da sempre ha svolto un ruolo di primo piano.

Infatti il controllo di qualità nasce nel 1981, organizzato dall'ISS insieme ad un gruppo di tiroidologi di varia estrazione; nel 1985 si discute al workshop il progetto pilota per un RN, cui è interessato anche il Ministero della Sanità e le 4 schede dell'RN verranno discusse e definite in due incontri con tutti i centri di SNIC, organizzati dall'ISS. Quando nel 1987 l'RN decolla, il Ministero della Sanità lo affida congiuntamente alla CPP e all'ISS, dando anche un contributo annuale per la gestione (di cui oltre la metà fu ripartito fra i giovani che compilavano le schede per il RN).

Altre date significative, fra le tante? Nel 1991 Balestrazzi e altri qui presenti dimostrano, su casistica ampia e depurata, che l'IC si associa volentieri a cardiopatie congenite (e non ad altre); nasce il protocollo di minima per il follow-up neuropsichico degli IC (prof. Pfanner, incontri di Calambrone); l'ISS promuove lo studio caso-controllo. Nel 1992 si approvano le linee guida per il trattamento e il follow-up degli IC. E nel 1993, con un tasso di copertura al 100%, il traguardo dello screening di massa per l'IC è raggiunto.

Questo per quanto riguarda il passato. Il presente lo avete sotto gli occhi.

Per il futuro, che non è dato prevedere, posso solo dire quello che penso e quello che auspico. Penso che lo SNIC in Italia sia globalmente avanzato, conosciuto e apprezzato ovunque. Non ha bisogno di *testimonial* o di un gruppo che gli tiri la volata, ha già tagliato il traguardo da solo e con distacco. C'è invece ancora molto da fare sui versanti clinico ed

epidemiologico (oltre che scientifico, naturalmente) di questa patologia tiroidea, che per la sua natura congenita richiede il più ampio coinvolgimento del pediatra.

E il mio auspicio è che il pediatra, in questo modo, possa rinnovare la sua attenzione e il suo interesse per tutta la patologia tiroidea, così largamente diffusa nell'arco dell'età evolutiva, da cui si è fatto forse un po' troppo distrarre dal canto melodioso delle sirene della terapia staturale.

Prima sessione

Moderatori

Riccardo Vigneri, Emanuele Cacciari

FISIOPATOLOGIA E GENETICA DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO DI ORIGINE CENTRALE

Paolo Beck-Peccoz (a), Luca Persani (b) e Carmela Asteria (a)

(a) Istituto di Scienze Endocrine, Università degli Studi di Milano, Ospedale Maggiore IRCCS, Milano

(b) Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano

L'applicazione delle tecniche di biologia molecolare allo studio dell'eziopatogenesi degli stati di Ipotiroidismo Congenito (IC) di origine centrale ha permesso di riclassificare molti di quei quadri che fino a ieri erano classificati come "idiopatici". A vari e particolari fenotipi clinici e biochimici è stato finalmente possibile associare un preciso genotipo con tutti i vantaggi diagnostici e prognostici che tale acquisizione comporta.

L'IC di origine centrale è, comunque, una patologia rara con una incidenza stimata tra 1/60.000 e 1/80.000. È però una malattia che sfugge allo screening dell'IC effettuato con il solo dosaggio del TSH.

Tra i deficit unitropici, sono state scoperte mutazioni inattivanti il gene che codifica per il recettore del TRH, mentre non sono mai state scoperte mutazioni del gene codificante il neuroormone. Inoltre, sono state individuate mutazioni del gene che codifica per la subunità beta del TSH.

Un capitolo nuovo si è aperto nell'ambito dei deficit pluritropici (che comprendono, oltre al deficit di TSH, quello di GH, di PRL, di LH, di FSH e, seppur raramente, di ACTH), studiando i vari fattori di trascrizione (Hesx1, Lhx3, Prop1, Pit1) coinvolti nello sviluppo dell'ipofisi e nella differenziazione dei vari stipiti cellulari ipofisari. A seconda del fattore coinvolto, varie associazioni di deficit pluritropici possono essere riscontrati e, a volte, alterazioni di altri organi possono coesistere con il deficit di secrezione ipofisario. La completa assenza della proteina codificata porta a quadri clinici di estrema gravità. Al contrario, mutazioni non così destruenti la funzione della proteina codificata si associano a quadri clinici di modesta rilevanza o a comparsa tardiva. Alterazioni sellari le più varie, da quadri pseudotumorali a completa empty sella, possono essere riscontrati con tomografia assiale computerizzata o con risonanza magnetica. La conoscenza delle basi genetiche di tali alterazioni permetterà di prevenire possibili e gravi errori diagnostici e di effettuare un corretto *counselling* genetico.

CLINICA E FOLLOW-UP DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO CENTRALE

Luciano Tatò (a), Rossella Gaudino (a), Marco Zaffanello (a), Silvana Lauriola (a),
Giorgio Radetti (b), Franco Rigon (c)

(a) Dipartimento Materno Infantile e di Biologia-Genetica Università di Verona, Verona

(b) Divisione di Pediatria OC, Bolzano

(c) Dipartimento di Pediatria Università di Padova, Padova

Il soggetto con ipotiroidismo secondario o terziario può essere identificato sia mediante screening neonatale che, solo in alcuni casi, clinicamente (questa diagnosi molte volte è descritta in età più avanzata).

L'unico esame che permetta di identificarlo mediante screening neonatale è il dosaggio del T4 totale circolante con valutazione aggiuntiva del TSH e del T4 libero (quest'ultimo di solito su siero). Situazioni confondenti sono il deficit di TBG (frequenza 1/4.000) e l'ipotiroidismo primario con elevazione tardiva del TSH (frequenza stimata 1/100.000). Quest'ultima patologia è particolarmente frequente nel prematuro dove spesso anche fisiologicamente il TSH si innalza più tardi rispetto al neonato a termine. L'ipotiroidismo secondario o terziario va quindi posto come sospetto tutte le volte che allo screening neonatale si identifica un soggetto con T4 sotto il 10° percentile e TSH normale o ridotto, salvo conferma mediante dosaggio ripetuto e controllo del T4 libero o del livello di TBG.

Nell'ipotiroidismo secondario e terziario i segni specifici di malattia sono ancor meno utili alla nascita ai fini diagnostici di quanto lo siano nel primario, tranne nei casi particolarmente gravi, e questo per la loro grande variabilità legata probabilmente anche ad una secrezione residua di ormoni tiroidei. Sono molto più utili i segni legati alle patologie ipofisarie associate, come il micropene o l'ipoglicemia, o le malformazioni che possono essere la causa o il sintomo di un danno ipofisario, come la labiopalatoschisi o la sella vuota o l'incisivo unico.

La frequenza combinata in base ai dati di screening e alle rilevazioni cliniche sembra fluttuare tra 1/25.000 e 1/100.000 nati vivi; nel Nord Est della penisola italiana sembra essere più vicina a 1/100.000 che a 1/25.000.

Per meglio definire questo parametro si sono esaminati i casi di bassa statura da cause non neoplastiche o incidentalomi, che presentassero un difetto di secrezione di TSH diagnosticati nell'arco degli ultimi 10 anni, nei maggiori Servizi di Endocrinologia Pediatrica della Regione. È stato verificato in tutti questi soggetti il dato dello screening neonatale, che spesso non suggeriva una patologia tiroidea e questo dato è stato sommato a quello dello screening nell'intento di avere una frequenza nazionale.

Solo raramente questi soggetti presentavano segni di ritardo psicomotorio, dato questo in accordo con la letteratura, che su questo soggetto propone una grande variabilità e in genere dati molto frammentati.

STRATEGIE DI SCREENING PER L'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Carlo Corbetta, Emanuela Manzoni, Giovanni Valente, Davide Melotti

*Laboratorio di Screening Neonatale e Biochimica Malattie Ereditarie,
Dipartimento di Medicina di Laboratorio, AO Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano*

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) rappresenta una delle principali e comuni cause di ritardo mentale, che può essere oggetto di un'efficace prevenzione, attraverso una precoce diagnosi postnatale. A tal fine, lo screening neonatale di massa di tale condizione rappresenta la strategia ormai più largamente applicata e condivisa, a livello di comunità scientifica internazionale e nell'ambito delle normative legislative, in tutti i Paesi ad alto livello di risorse economiche disponibili.

Numerose sono le linee guida internazionali, oggi utilizzabili per la corretta impostazione e un efficiente governo di un programma di screening: tra le più importanti, ricordiamo quelle pubblicate nel 1993 dall'American Academy of Pediatrics e dalla European Society for Pediatric Endocrinology (quest'ultime aggiornate nel 1999). Più recentemente (nel 2002) la National Academy of Clinical Biochemistry americana ha pubblicato una linea guida per il supporto alla diagnosi e al monitoraggio delle patologie tiroidee, che offre indicazioni importanti e aggiornate per la conduzione, in termini di buona pratica di laboratorio, di un programma di screening neonatale, impostato ad una logica di miglioramento continuo della qualità, attraverso un costante controllo di tutte le variabili (patofisiologiche, epidemiologiche, genetiche, iatrogene, metodologiche, organizzative) che possono condizionare l'efficienza e l'efficacia del programma.

In particolare occorre che ogni programma di screening neonatale dell'IC ben definisca e verifichi periodicamente i seguenti punti:

- *Criteri organizzativi e professionali minimi indispensabili per un Laboratorio di screening dell'ipotiroidismo* (formazione del personale ed esperienza nelle procedure, livelli d'automazione e informatizzazione, logistica organizzativa, dimensioni del bacino d'utenza, procedure di sicurezza e assicurazione di qualità, staff di consulenza).
- *Metodi di screening* (determinazione primaria della T4 totale (TT4) associata ad analisi selettiva del TSH, determinazione primaria del TSH, determinazione simultanea di TSH e TT4).
- *Caratteristiche dei test utilizzati* (sensibilità funzionale, coefficiente di variazione analitico intra e interserie, programma di QCI e VEQ nazionale e internazionale).
- *Valori di cut-off* (per età di prelievo, per età gestazionale, per età d'esecuzione dei campioni di primo follow-up).
- *Modalità di raccolta dei campioni.*
- *Caratteristiche dei test di conferma diagnostica.*
- *Assicurazione e sicurezza di qualità* (preanalitica, analitica, postanalitica).
- *Audit del programma* (incidenza di casi falsi negativi, analisi retrospettiva delle cause).
- *Qualità delle relazioni esterne con i referenti clinici e la medicina di base.*

Seconda sessione

Moderatori

Renata Lorini, Gianni Bona

IL REGISTRO NAZIONALE DEGLI IPOTIROIDEI CONGENITI: STUDIO DELL'ASSOCIAZIONE DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO CON ALTRI DIFETTI CONGENITI

Antonella Olivieri (a), Maria Antonietta Stazi (b), Pierpaolo Mastroiacovo (c),
Emanuela Medda (b), Cristina Fazzini (a), Simona De Angelis (a), e Mariella Sorcini (a)

(a) *Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Università del Sacro Cuore, Policlinico Gemelli, Roma*

Dal 1991 è stata inserita, nel questionario utilizzato dal Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC) per la raccolta dei dati sui bambini con ipotiroidismo congenito (IC), una scheda specifica per la raccolta delle informazioni su eventuali Malformazioni Congenite (MC) associate all'IC. La disponibilità di un tale strumento di rilevamento ha consentito di realizzare uno studio mirato alla comprensione di tale associazione.

L'analisi condotta sulla base dei dati dell'RNIC nel periodo 1991-1998 (n.=1372) ha messo in evidenza una prevalenza di MC significativamente più elevata nella popolazione di ipotiroidei congeniti (8,4%) rispetto a quella osservata nella popolazione generale (1-2%). Dall'analisi erano stati esclusi i bambini Down presenti nel Registro (n.=15), per la nota associazione della Sindrome di Down con forme transitorie di ipotiroidismo, e i bambini pretermine portatori di anomalie cardiache (*patent ductus arteriosus*) legate all'incompleto sviluppo. Il confronto tra bambini con IC+MC e bambini con IC isolato non ha messo in evidenza differenze significative per ciò che riguarda la diagnosi di IC (ectopia: 40,3% vs 47,7%; agenesia: 35,8% vs 30,4%; tiroide in sede: 23,9% vs 21,9%), mentre il confronto del T4 allo screening ha mostrato valori significativamente più bassi nel gruppo di bambini con MC associate rispetto al gruppo con IC isolato ($3,1 \pm 2,4$ vs $4,0 \pm 2,8$ $\mu\text{g/dl}$, $P=0,04$).

Come nella popolazione generale, anche nella popolazione di bambini con IC le più frequenti malformazioni rilevate sono risultate le malformazioni cardiache con una prevalenza del 5,5%. È stato interessante osservare che, a differenza della popolazione generale in cui le più frequenti anomalie cardiache sono rappresentate dai difetti interventricolari con un tasso del 3/1000, nella popolazione di bambini con IC le più frequenti anomalie cardiache erano rappresentate dai difetti interatriali con un tasso del 13,8/1000. Inoltre, il confronto dei dati dell'RNIC con i dati di banche dati internazionali per il monitoraggio delle MC nella popolazione generale (Registri afferenti all'International Clearinghouse) ha permesso di accertare che solo alcune tra le principali categorie di malformazioni rilevate sono associate significativamente all'IC. Queste sono le malformazioni del sistema nervoso (osservati/attesi=2,7; IC 95%: 1,4-4,7), dell'occhio (osservati/attesi=5,5; IC 95%: 2,0-11,9) e del cuore (osservati/attesi=5,5, IC 95%: 4,3-7,0). Poiché queste strutture insieme alla tiroide si sviluppano precocemente durante l'organogenesi, i risultati fino ad ora ottenuti lasciano pensare che una lesione

molecolare/biochimica possa verificarsi nei primi stadi dello sviluppo a carico di strutture precocissime (cellule della cresta neurale). L'ipotesi che possa trattarsi di un'alterazione molto precoce è ulteriormente supportata dalla significativa associazione osservata tra IC e malformazioni multiple (osservati/attesi=20,9; IC 95%: 13,3-31,4) per cui difetti molecolari nei primissimi stadi dello sviluppo potrebbero coinvolgere più organi e strutture.

In conclusione, i dati in nostro possesso relativi alla più elevata frequenza di MC nella popolazione di bambini con **C** rispetto a quella osservata nella popolazione generale suggeriscono l'importante contributo della componente genetica nell'eziologia dell'IC e che la condizione di ipotiroidismo fetale, soprattutto se presente nelle prime settimane di sviluppo, può giocare un ruolo importante nella insorgenza dell'IC associato a MC.

RISULTATI DELLO STUDIO CASO-CONTROLLO SULL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Maria Antonietta Stazi (a), Emanuela Medda (a), Cristina Fazzini (b), Massimo Burroni (c), Emanuele Cacciari (d), Alessandra Cassio (d), Luca Chiovato (e), Maria Martucci (f), Lidia Moschini (g), Severo Pagliardini (h), Giuseppe Parlato (f), Alberto Pignero (i), Aldo Pinchera (l), Lidia Sava (m), Vera Stoppioni (c), Francesco Tancredi (i), Danielle Sala (i), Pietro Costa (g), Riccardo Vigneri (m), Antonella Olivieri (b) e Mariella Sorcini (b)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Neuropsichiatria Infantile, Ospedale, Fano*

(d) *Clinica Pediatrica, Università di Bologna, Bologna*

(e) *Università di Pavia, Pavia*

(f) *Servizio di Chimica Clinica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Catanzaro, Catanzaro*

(g) *Istituto Puericultura, Università "La Sapienza", Roma*

(h) *Dipartimento di Patologia Clinica A.O. OIRM - S. Anna, Torino*

(i) *Centro Screening, Ospedale SS Annunziata, Napoli*

(l) *Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo Ortopedia e Traumatologia, Medicina del Lavoro, Università di Pisa, Pisa*

(m) *Endocrinologia, Università di Catania, Catania*

Nell'ambito del Registro Nazionale Ipotiroidici Congeniti è stato avviato nel 1997 uno studio caso-controllo allo scopo di stimare il ruolo di alcuni fattori di rischio probabilmente coinvolti nell'eziologia dell'Ipotiroidismo Congenito (IC).

Vengono presentati i risultati relativi ai 173 casi e 690 controlli arruolati alla fine del 2001 nei 9 centri partecipanti allo studio. I controlli sono stati selezionati appaiando (1:4) per luogo e data di nascita. Ai genitori dei casi e dei controlli è stato somministrato lo stesso questionario e sono stati indagati possibili fattori di rischio legati alle caratteristiche socio-demografiche delle famiglie, alla gravidanza e al parto; è stata inoltre presa in considerazione l'anamnesi per malattie tiroidee e autoimmuni nei parenti di primo grado.

È stata condotta sia una analisi multivariata sul campione totale, sia una analisi su un campione selezionato di casi (casi con agenesia o iperplasia o ectopia diagnosticati con l'ecografia e/o con la scintigrafia) che abbiamo definito IC "certi".

Nel modello con il totale dei casi, oltre a confermare l'eccesso di rischio per le bambine (OR=1,7), per una settimana gestazionale superiore alle 40 settimane (OR=3,2), e i malformati (OR=7,7), è stato possibile mettere in evidenza una maggiore proporzione di gemelli tra gli IC (OR=32,2), e di anamnesi positiva di ipotiroidismo e/o gozzo nelle madri di bambini con IC (OR=2,4). Inoltre la condizione di diabete di tipo I nella madre e/o di diabete in gravidanza aumenta il rischio di IC (OR=3,1).

Considerando solo i casi "certi" (n.=81) il rischio per il sesso femminile diventa più elevato (OR=2,7), diminuisce, anche se rimane elevato, il rischio per i gemelli (OR=12) e scompare l'associazione con l'anamnesi positiva di ipotiroidismo e/o gozzo nella madre. Il

rischio per i malformati, per la settimana gestazionale e il diabete di tipo I nella madre e/o di diabete in gravidanza si conferma. Si evidenzia un rischio di 2,9 per i nati da madri con età inferiore ai 25 anni.

L'analisi sul restante numero di casi evidenzia un rischio di 4,4 per i nati pretermine, di 42 per i gemelli e di 5,9 per i nati da madri con anamnesi positiva di ipotiroidismo e/o gozzo. Il rischio per i malformati resta invariato (OR=8). Dal momento che questo gruppo potrebbe contenere casi transitori, l'analisi effettuata dà utili indicazioni circa i casi da rivalutare.

Tavola rotonda
Problematiche emergenti nell'ambito di diagnosi, cura
e follow-up dell'ipotiroidismo congenito

Moderatori
Luca Chiovato, Cecilia Volta

DESCRIZIONE DI UN CASO DI TACHICARDIA PAROSSISTICA IN UN BAMBINO CON DIAGNOSI DI IPERTIREOTROPINEMIA NEONATALE

Stefano Bruni (a), Mirka Marangoni (a), Lucia Boselli (a), Aureliano Marchionni (a), Giovanna Martiri (a), Nicola Oggiano (a), Patrizia Salvatori (a), Giovanni V. Coppa (a), Vera Stoppioni (b), Massimo Burroni (b)

(a) *Istituto di Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Ancona, Centro di Diagnostica e Follow-up dell'IC, Ancona*

(b) *Centro Autonomo di Neuropsichiatria Infantile, Centro Regionale per lo Screening IC, Fano*

Fondamentali per un ottimale esito neurologico e auxologico dei bambini affetti da ipotiroidismo congenito sono la diagnosi precoce e il conseguente precoce trattamento. Lo screening dell'Ipotiroidismo Congenito (IC), effettuato in 3^a giornata tramite dosaggio del TSH, assolve a queste funzioni.

Il caso MM giunge alla nostra osservazione a 9 giorni di vita in quanto risultata positiva allo screening (TSH elevato su spot: 141 mU/ml; vn <10). Il valore su siero in 9^a giornata era 14,8 mU/l (vn <5). Per quanto concerne gli ormoni periferici, stranamente risultavano aumentati, anziché normali o diminuiti, come sarebbe stato logico aspettarsi nel caso di un ipotiroidismo: FT4 3,14 ng/dl (vn 0,71-1,85); FT3 9,47 pmol/l (vn 2,22-6,2). Tale situazione di ipertiroidismo chimico si manifestava esclusivamente con una tachicardia (frequenza di 200 bpm) confermata con ECG. Gli anticorpi anti-tireoperossidasi risultavano decisamente patologici (538 AU/ml a fronte di vn <70) e gli anticorpi anti recettore del TSH superiori alla norma anche se di poco. L'esame eco-scintigrafico mostrava una tiroide in sede, assai ipercaptante con ipertrofia relativa del lobo destro, in assenza del nucleo di Béclard. Per meglio spiegare l'incongruenza tra dato chimico e manifestazione clinica si approfondiva l'anamnesi; si rilevava che la madre, affetta da Morbo di Basedow, era stata in trattamento antitiroideo con propiltiouracile (PTU) per tutta la durata della gravidanza. Si è pertanto deciso di non trattare la piccola MM attribuendo le alterazioni degli ormoni tiroidei ad un'interferenza temporanea da parte del farmaco assunto dalla madre in gravidanza. Senza alcuna terapia, la paziente mostrava una progressiva normalizzazione della frequenza cardiaca, dei valori ormonali e del tasso anticorpale, nonché comparsa ecografica del nucleo di Béclard al primo mese di vita. Attualmente MM ha 18 mesi ed è perfettamente eutiroidea.

La presenza di TSH elevato ben si accorda con un'inibizione della tiroide fetale da parte del PTU materno, testimoniata dall'assenza del nucleo di Béclard alla nascita. La contemporanea elevazione di TSH, FT4 ed FT3, apparentemente paradossale, può dunque considerarsi un'esasperazione della "fisiologica" tempesta tiroidea. È ragionevole ipotizzare che anche gli anticorpi materni, a carattere talora inibente, talora stimolante come nel nostro caso, possano avere contribuito al configurarsi del suddetto ipertiroidismo transitorio.

VALUTAZIONE EEG ALLA DIAGNOSI IN PAZIENTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Marzia Guarnieri (a), Stefano Stagi (a), Cristina Manoni (a), Maria Rita Bardini (b), Fiorella Galluzzi (a), Roberto Salti (a)

(a) *Clinica Pediatrica II, Unità di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale A. Meyer, Firenze*

(b) *Servizio di Neurofisiopatologia e Neurologia Pediatrica, Ospedale A. Meyer, Firenze*

Molti studi hanno evidenziato l'importanza dell'ormone tiroideo sullo sviluppo neuroevolutivo. T3 è essenziale per lo sviluppo cerebrale e infatti esso controlla, mediante recettori nucleari, molti aspetti critici dello sviluppo cerebrale e cerebellare (mielinizzazione, migrazione e differenziazione cellulare). Sulla gravità delle alterazioni può aver importanza, oltre al buon funzionamento della tiroide fetale, la funzione delle deiodasi cerebrali e anche l'assetto ormonale tiroideo materno.

Essendo l'EEG è un metodo diagnostico che permette di valutare lo sviluppo neuroevolutivo, tenendo conto degli stati comportamentali del neonato, abbiamo iniziato una valutazione retrospettiva degli EEG effettuati sui pazienti con Ipotiroidismo Congenito (IC) diagnosticato mediante screening neonatale.

Il tracciato EEG è stato registrato secondo le norme internazionali (10/20) valutando i seguenti parametri: organizzazione del tracciato, ritmo di fondo, ampiezza, organizzazione della fase di sonno. È stato eseguito un tracciato EEG poligrafico (EEG, ECG e RG) a 25 pazienti, età media 30 ± 10 giorni, nati a termine (9/25 con ectopia tiroidea, 8/25 ipertireotropinemia, 5/25 disormonogenesi, 1/25 ipoplasia, 2/25 agenesia scintigrafica). Solo 3/25 pazienti presentano madre ipotiroidea in terapia con L-tiroxina sodica.

In 5/25 pazienti abbiamo evidenziato una scarsa organizzazione del tracciato *in toto* (4/5 ectopia tiroidea; 1/5 disormonogenesi). Il ritmo di fondo è in tutti i pazienti ancora compreso nella banda theta (4-8Hz di frequenza), anche se in 8/25 è globalmente più rallentato (3-5 Hz) (4/8 ectopia; 2/8 ipertireotropinemia; 1/8 disormonogenesi; 1/8 ipoplasia). L'ampiezza in 5/25 tracciati è ridotta (<20 microvolt; 3/5 ectopia; 1/5 agenesia scintigrafica; 1/5 disormonogenesi).

L'organizzazione delle fasi di sonno (sonno quieto e sonno attivo) in 11/25 pazienti presenta un'alterazione, soprattutto nel sonno quieto (7/11), con prevalenza di grafoelementi puntuti nei *burst* del tracciato alternante (6/7) ed eccessivo appiattimento dei tratti *interburst* (1/7); 1/11 asimmetria interemisferica, ridotto numero di *spindle* (3/11).

Dai nostri dati preliminari emerge che i parametri EEG presi in esame non sono alterati in tutti i pazienti con IC; se presenti, le alterazioni riscontrate sembrano prevalenti nei pazienti con ectopia tiroidea e l'alterazione più evidente è durante il sonno quieto (tracciato alternante ancora particolarmente evidente, con tracciato *interburst* appiattito e onde puntute sporadiche).

Il tracciato EEG poligrafia può essere un buon indice di maturità cerebrale e comportamentale e inoltre può essere utile per valutare a distanza l'efficacia della terapia ormonale. Si conferma l'utilità dell'EEG nel protocollo diagnostico dell'IC e si ritiene utile nel follow-up a 6 mesi e all'anno di vita.

SVILUPPO PUBERALE IN SOGGETTI MASCHI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO. CORRELAZIONI TRA ECOGRAFIA TESTICOLARE E LIVELLI SIERICI DI TESTOSTERONE E DI GONADOTROPINE

Graziano Cesaretti, Giuseppe Saggese

Centro di Endocrinologia Pediatrica, Divisione di Pediatria II, Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva, Università degli Studi di Pisa, Pisa

Lo sviluppo puberale nei soggetti con Ipotiroidismo Congenito (IC) è, in presenza di una terapia sostitutiva iniziata precocemente e adeguata alle esigenze dell'organismo, potenzialmente nella norma. Si riportano i dati relativi allo sviluppo puberale di soggetti maschi con IC che sono stati esaminati anche dal punto di vista endocrino e della ecografia testicolare.

Sono stati valutati 6 soggetti di sesso maschile con IC che hanno presentato un volume testicolare di almeno 4 ml e che hanno attualmente raggiunto almeno 14 anni. Tutti i soggetti erano stati diagnosticati con lo screening neonatale e la terapia sostitutiva con L-tiroxina era stata iniziata prima del 30° giorno di vita. Successivamente la dose del farmaco è stata modificata in rapporto all'età e al peso per mantenere entro i limiti normali i livelli di FT4 (o TT4), FT3 (o TT3) e TSH.

In aggiunta a quanto previsto dallo schema di follow-up è stata valutata la concentrazione sierica di testosterone, testosterone libero e gonadotropine, a partire dall'età di 8 anni ed eseguita una ecografia inguino-scrotale che ha consentito, con la formula dell'ellissoide di rotazione, di calcolare anche il volume del testicolo. Sono stati esaminati, per ogni singola valutazione di un soggetto ipotiroidico, due ragazzi di pari età, di statura e di peso simile, che erano stati valutati per motivi intercorrenti diversi da patologie tiroidee o gonadiche.

Nei ragazzi con ipotiroidismo il primo segno di sviluppo puberale (volume testicolare di almeno 4 ml) è comparso all'età di $11,7 \pm 1,1$ anni con una statura di $148,1 \pm 3,4$ cm ($+0,5 \pm 0,6$ DS, 70 ± 18 centile) e un peso di $39,0 \pm 3,4$ kg ($\Delta: +1 \pm 9\%$). Non erano presenti differenze statisticamente significative nell'età di comparsa del gonadarca verso la popolazione di controllo. I valori di testosterone, testosterone libero, LH e FSH non erano significativamente diversi da quelli della popolazione di controllo durante tutto il periodo di osservazione. I valori di LH sono aumentati con la conseguente inversione del rapporto LH/FSH al momento del gonadarca (o al controllo immediatamente precedente), con un contemporaneo incremento dei livelli sierici di testosterone e di testosterone libero. Le caratteristiche ecografiche testicolare erano normali per l'età e lo stadio prepuberale dei soggetti (anecogenicità) con riduzione progressiva della ipoecogenicità in corrispondenza dell'aumento di dimensioni gonadiche e dell'incremento sierico di LH. Il rapporto tra le dimensioni testicolari ottenute mediante ecografia e quelle orchidometriche è di $0,35 \pm 0,05$, sia nei soggetti ipotiroidici, sia nella popolazione di controllo.

I nostri dati riguardanti un gruppo di soggetti maschi con IC che hanno raggiunto la pubertà indicano che un trattamento precoce, eseguito a dosi adeguate consente di ottenere uno sviluppo puberale normale, con rilievi ecografici e endocrini sovrapponibili a quelli della popolazione di controllo.

VALORI SIERICI DI TIREOGLOBULINA E TESSUTO TIROI-DEO ECOGRAFICAMENTE DIMOSTRABILE IN SOGGETTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO E GHIANDOLA TIROI-DEA IN SEDE

Graziano Cesaretti, Giuseppe Saggese

Centro di Endocrinologia Pediatrica, Divisione di Pediatria II, Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva, Università degli Studi di Pisa, Pisa

La ghiandola tiroidea in sede nei soggetti con Ipotiroidismo Congenito (IC) costituisce una condizione di non raro riscontro che rende necessaria una attenta rivalutazione nel corso del follow-up al fine di escludere la presenza di un ipotiroidismo transitorio.

Si riportano i dati relativi alla valutazione della correlazione tra i livelli sierici di tireoglobulina e il reperto ecografico tiroideo in un gruppo di bambini con IC, diagnosticato presso un altro Centro, che erano stati sottoposti a trattamento precoce con L-tiroxina sodica, che non avevano eseguito la scintigrafia tiroidea e che sono attualmente da noi seguiti periodicamente.

Sono stati esaminati 5 soggetti (4 F, 1 M) con IC selezionati sulla base del fatto che l'ecografia della regione cervicale eseguita in epoca neonatale aveva dimostrato la presenza di tessuto tiroideo nella loggia. Tutti i soggetti erano stati diagnosticati con lo screening neonatale e la terapia sostitutiva con levo-tiroxina era stata iniziata prima del 30° giorno di vita (giorno d'inizio: $21,3 \pm 3,1$) alla dose iniziale di $810 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$. Successivamente i bambini sono stati seguiti presso il nostro Centro e la dose del farmaco è stata modificata in rapporto all'età e al peso per mantenere entro i limiti normali i livelli di FT4 (o TT4), FT3 (o TT3) e TSH.

Nel periodo compreso tra l'età di 4 e 5 anni, durante i controlli periodici, in aggiunta a quanto previsto dallo schema di follow-up è stata valutata la concentrazione sierica di tireoglobulina (espressa come media di tre valori consecutivi, ottenuti nel corso di 1 anno solare) ed eseguita una ecografia tiroidea (ripetuta per tre volte consecutive nel corso di 1 anno solare) che ha consentito, con la formula dell'ellissoide di rotazione, di calcolare anche il volume della ghiandola.

I valori di tireoglobulina risultavano di $29,5 \pm 17,2 \text{ ng/ml}$. L'ecografia della regione cervicale confermava la presenza di tessuto con caratteristiche di parenchima tiroideo in tutti e cinque i soggetti e con un volume di $1,10 \pm 0,34 \text{ ml}$. In tre soggetti la ghiandola aveva margini e forma normale con aspetto ecografico lievemente disomogeneo e lievemente ipoecogeno, in un altro caso la ghiandola presentava un lobo ipoplasico con struttura lievemente ipoecogena e nel quinto caso, la ghiandola aveva un aspetto disomorfico e una struttura iperecogena. Il volume della ghiandola era significativamente correlato alle concentrazioni di tireoglobulina ($P < 0,001$).

Nei soggetti con IC e ghiandola ortotopica che non hanno eseguito la scintigrafia in epoca neonatale, la valutazione della tireoglobulina e delle dimensioni ecografiche della tiroide può essere di aiuto nel decidere la sospensione del trattamento sostitutivo al fine di valutare l'eventuale transitorietà della condizione di ipotiroidismo.

ACCRESCIMENTO E FATTORI DI CRESCITA NEI SOGGETTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO TRATTATI PRECOCEMENTE

Graziano Cesaretti, Giuseppe Saggese

Centro di Endocrinologia Pediatrica, Divisione di Pediatria II, Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva, Università degli Studi di Pisa, Pisa

Lo screening eseguito in età neonatale consente di riconoscere e di trattare adeguatamente i soggetti con Ipotiroidismo Congenito (IC), così da garantire potenzialmente un normale accrescimento somatico e psichico. Riferiamo in questa occasione i dati relativi alla nostra esperienza nell'ambito del follow-up dei bambini con IC.

Sono stati esaminati 18 soggetti (7 M, 11 F) con IC che hanno attualmente raggiunto l'età di almeno 12 anni. Tutti i soggetti erano stati diagnosticati con lo screening neonatale e la terapia sostitutiva con levo-tiroxina era stata iniziata prima del 30° giorno di vita (giorno d'inizio: $22,6 \pm 3,7$) alla dose iniziale di 8-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$. Successivamente la dose del farmaco è stata modificata in rapporto all'età e al peso per mantenere entro i limiti normali i livelli di FT4 (o TT4), FT3 (o TT3) e TSH.

Sono stati eseguiti controlli periodici, prevedendo lo schema di follow-up, la valutazione degli ormoni tiroidei circolanti, del TSH, della calcitonina, dei fattori di crescita insulino-simili GH-dipendenti (IGF-I e IGFBP3) e una valutazione emato-chimica generale. È stata inoltre eseguita la valutazione dell'età ossea al momento della diagnosi (associata alla ricerca del nucleo di Bécclard), ogni 6 mesi durante i primi 2 anni di vita e ogni anno successivamente.

La terapia con levo-tiroxina viene eseguita somministrando il farmaco al mattino a digiuno e suddividendo la dose settimanale in 7 quote giornaliere (anche disuguali) multiple di $\frac{1}{4}$ di compressa da 25 μg (6,25 μg).

Attualmente l'età cronologica media dei soggetti esaminati è di $16,8 \pm 3,4$ anni e la dose media impiegata di levo-tiroxina di $2,68 \pm 1,53$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$.

I dati auxologici e laboratoristici attuali sono i seguenti ($m \pm DS$): statura: $+0,31 \pm 0,5$ DS, 61 \pm 16 centile; statura corretta per la statura media familiare: $+0,25 \pm 0,29$ DS; peso Δ $+5,1 \pm 12,6$ %; età ossea (ad età cronologica di $13,7 \pm 3,2$ anni): $12,9 \pm 3,5$ anni; età ossea/età cronologica ratio: $0,94 \pm 0,04$, statura per l'età ossea: $+0,54 \pm 0,58$ DS; 70 \pm 19 centile; IGF-I: 234 ± 121 ng/ml; IGFBP-3: $4,5 \pm 1,1$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Tutti i soggetti avevano una statura compresa tra il 10° e il 90° centile e un peso compreso entro ± 15 % del valore per l'età staturale. In nessun caso i valori di IGFI e di IGFBP3 erano al di fuori del range di normalità per l'età.

I nostri dati elaborati su un gruppo di soggetti con IC che hanno ormai raggiunto un'età cronologica di 12 anni dimostrano che il precoce trattamento con levo-tiroxina è in grado di consentire un normale accrescimento somatico. Infatti la statura raggiunta dai soggetti esaminati è compresa nell'intervallo di normalità e anzi il valore medio è lievemente superiore alla media della popolazione, anche dopo la correzione effettuata sulla base della

statura dei genitori. Anche il peso risulta corrispondente ai valori ideali calcolati sulla base della età staturale.

I valori di IGF-I e di IGF3 risultano nella norma, parallelamente ai normali valori circolanti di ormoni tiroidei e costituiscono il “substrato” endocrino del normale accrescimento dei soggetti con ipotiroidismo congenito in terapia. Pertanto si conferma l’efficacia del trattamento con levo-tiroxina, mettendosi in evidenza, ancora una volta, l’importanza di un precoce inizio della terapia.

IPOTIROIDISMO CONGENITO CON GHIANDOLA TIROIDEA *IN SITU*: RIVALUTAZIONE DIAGNOSTICA

Giovanna Weber (a), Maria Cristina Vigone (a), Arianna Passoni (a), Marta Odoni (a), Maria Carla Proverbio (a), Luca Persani (b), Giuseppe Chiumello (a)

(a) *Clinica Pediatrica, Università Vita-Salute IRCCS San Raffaele, Milano*

(b) *IRCCS Auxologico, Milano*

Circa il 20% dei bambini positivi allo screening neonatale per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) mostrano una ghiandola tiroidea *in situ*. Il riscontro di alti livelli di TSH necessita l'immediata introduzione della terapia sostitutiva con L-tiroxina, per garantire il normale sviluppo psichico e neuromotorio del bambino, ritardando la diagnosi eziologica. Da un gruppo di 150 bambini affetti da IC con ghiandola *in situ* seguiti presso il nostro Centro, abbiamo rivalutato 23 pazienti dopo sospensione della terapia sostitutiva al fine di stabilire, se possibile, una diagnosi eziologica e individuare elementi prognostici alla diagnosi per discriminare tra disormonogenesi e altre cause. Lo schema di sospensione della terapia sostitutiva prevedeva l'assunzione per 3 settimane di liotironina, seguita da 7-10 giorni senza terapia. Sono stati valutati: livelli serici di TSH, FT3, FT4, tireoglobulina, morfologia e struttura ecografica della tiroide, funzionalità della ghiandola mediante scintigrafia con I-123 e perclorato, analisi di mutazioni dei geni del recettore del TSH e PAX-8. Nove bambini su 23 (39%) hanno mostrato alla scintigrafia con I-123 e perclorato esito positivo (*wash-out* >15%)/*borderline* (*wash-out* 15-10%), permettendo di identificare un difetto dell'ormonogenesi. In 6 bambini su 14 con scintigrafia negativa è stata eseguita un'analisi di biologia molecolare per escludere mutazioni genetiche correlate con l'ipotiroidismo congenito: in un caso è stata riscontrata una mutazione a carico del gene del TSHR, gli altri sono risultati negativi per mutazioni del gene del TSHr e PAX-8.

Al fine di identificare possibili elementi prognostici abbiamo suddiviso i pazienti in due gruppi: al gruppo A sono stati assegnati i 9 bambini positivi/*borderline* alla scintigrafia, al gruppo B i restanti 14 bambini risultati negativi. L'analisi retrospettiva dei dati alla diagnosi ha mostrato che l'unico elemento indicativo per disormonogenesi è il riscontro ecografico di iperplasia tiroidea (77,8% gruppo A), mentre i livelli di TSH, ormoni tiroidei e tireoglobulina, così come una familiarità positiva per tireopatie, non mostrerebbero differenze significative tra i due gruppi. Tutti i pazienti con tiroide iperplasica alla diagnosi hanno rivelato una normalizzazione delle dimensioni della ghiandola dopo trattamento con terapia sostitutiva. Il difetto di ormonogenesi sembra essere responsabile di IC con ghiandola in sede solamente in una minoranza di casi. Il nostro studio apre la discussione a numerose problematiche sia in merito alla diagnosi eziologica-molecolare, che alla terapia delle forme con IC con ghiandola in sede.

GEMELLI E IPOTIROIDISMO CONGENITO: DIAGNOSI E FOLLOW-UP

Antonella Olivieri (a), Maria Antonietta Stazi (a), Lidia Moschini (b), Pietro Costa (b),
Cristina Fazzini (a), Simona De Angelis (a) e Mariella Sorcini (a)

(a) *Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Istituto di Puericoltura Università "La Sapienza", Roma*

Sulla base dei dati raccolti dal 1987 al 2000 nel Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti è stato accertato che nella popolazione italiana di ipotiroidei congeniti la frequenza di gravidanze multiple (2,8%) è circa 3 volte più elevata di quella osservata nella popolazione generale (1,1%) nello stesso intervallo di tempo. Infatti, tra i 2292 bambini con Ipotiroidismo Congenito (IC) diagnosticati allo screening tra il 1987 e il 2000, 70 erano gemelli (3%). Il tasso di concordanza per patologia è risultato del 14,4% (*probandwise concordance*) e dovuto a 5 coppie (3 M-M, 1 F-F e 1 M-F). Per ciò che riguarda la diagnosi, è emersa una più elevata frequenza di ghiandole in sede tra i gemelli rispetto ai singoli con IC (51% *vs* 25,7%, $P=0,01$), mentre significativamente più bassa risultava la frequenza di agenesia nei gemelli rispetto ai singoli (11,4% *vs* 30,1%, $P=0,02$).

In collaborazione con il Centro di Follow-up di Roma (Istituto di Puericoltura), è stato possibile confrontare il follow-up (auxologico, ormonale e neuropsichico) di 4 gemelli con IC (3 coppie monocoriali F-F e 1 tripletta F-F-F), diagnosticati mediante screening, con i relativi co-gemelli nei primi 4 anni di vita. L'età media all'inizio della terapia sostitutiva era 31 ± 10 giorni. L'accrescimento staturico-ponderale rilevato nei gemelli affetti risultava sovrapponibile a quello rilevato nei rispettivi co-gemelli (altezza a 2 anni: $83,1\pm 4,3$ *vs* $83,0\pm 5,7$ cm; 4 anni: $99,8\pm 4,1$ cm *vs* $101,2\pm 7,4$ cm; peso a 2 anni: $11,3\pm 2,0$ kg *vs* $11,9\pm 3,1$ kg; 4 anni: $15,2\pm 2,2$ kg *vs* $16,2\pm 4,1$ kg). La maturazione scheletrica, valutata con il metodo di Greulich e Pyle, non mostrava significative differenze nei 2 gruppi di bambini. Anche lo studio dello sviluppo neuropsichico, eseguito fino a 24 mesi con il test di Brunet-Lezine (Quoziente di Sviluppo, QS) e con il metodo di Therman-Merrill nelle età successive (Quoziente Intellettivo, QI), non ha evidenziato significative differenze tra gemelli affetti e rispettivi co-gemelli (QS a 1 anno: $0,90\pm 0,1$ *vs* $0,90\pm 0,1$; QS a 2 anni: $0,97\pm 0,06$ *vs* $0,98\pm 0,04$; QI a 3 anni: $96,2\pm 8,5$ *vs* $98\pm 4,9$; QI a 4 anni: $98\pm 4,0$ *vs* $98,5\pm 3,0$). Per ciò che riguarda infine il follow-up ormonale, questo ha mostrato una perfetta *compliance* della terapia nei gemelli affetti e ha rivelato fluttuazioni dei livelli sierici di TSH nelle 2 co-gemelle della tripletta in osservazione (controllo a 4 anni: 5,1 e 8,2 $\mu\text{UI/ml}$). Le 2 bambine sono attualmente in valutazione (ripetizione del TSH, ecografia) per stabilire o meno l'istituzione della terapia.

In conclusione, i dati a nostra disposizione dimostrano: 1) un alto rischio di IC nelle gravidanze multiple sebbene l'elevata frequenza di tiroidei in sede, rilevata nei gemelli rispetto ai singoli con IC, lascia supporre che tale rischio sia soprattutto attribuibile a forme transitorie di ipotiroidismo rilevabili mediante rivalutazione della diagnosi; 2) l'importanza del follow-up clinico, biochimico e strumentale anche nei co-gemelli risultati negativi allo screening neonatale, dal momento che modificazioni dei livelli sierici del TSH possono

verificarsi nei primi anni dello sviluppo. Se confermato da una più ampia casistica, tale risultato suggerisce un più elevato tasso di concordanza rispetto a quello stimato sulla base dei dati dello screening neonatale supportando, in tal modo, la rilevanza della componente genetica nell'etiologia dell'IC.

IPOTIROIDISMO CONGENITO E FAMILIARITÀ PER TIREOPATIE: IL CASO DI DUE GEMELLI UGUALI MA... DIVERSI

Nicola Oggiano (a), Lucia Boselli (a), Stefano Bruni (a), Mirka Marangoni (a),
Aureliano Marchionni (a), Giovanna Martiri (a), Patrizia Salvatori (a),
Giovanni V. Coppa (a), Massimo Burroni (b), Vera Stoppioni (b)

(a) *Istituto di Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Ancona, Centro Regionale di
Diagnostica e Follow-up dell'IC, Ancona*

(b) *Centro Autonomo di Neuropsichiatria Infantile, Centro Regionale per lo Screening IC,
Fano*

L'avvento dello screening di massa dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) ha permesso di modificare la storia clinica naturale della malattia in quanto ne permette l'individuazione precocissima, antecedente il suo esordio clinico. Gli ormoni tiroidei sono indispensabili per un normale sviluppo neurologico e mentale: se non trattato tempestivamente (entro i primi mesi di vita) l'IC determina un grave e irreversibile deficit neurointellettivo. Molto si discute sui possibili fattori ereditari di tale affezione. Il problema diviene ancor più complesso quando si prendono in considerazione tutte le varie forme di distiroidismo che possono interessare un determinato nucleo familiare.

Ci sembra utile descrivere il caso di ST ed SS, due gemelli monocoriali. SS giunge alla nostra osservazione in 18^a giornata di vita in quanto risultato positivo allo screening regionale per l'IC con valori di TSH elevati dapprima su spot e successivamente su siero (23,36 mUI/l; vn 0,5-5,0) a fronte di ormoni tiroidei nei pieni limiti della norma. Ecografia e scintigrafia tiroidea mostrano una ghiandola in sede, normocaptante, con nucleo di Bécлар normalmente rappresentato. Tali dati, unitamente alla completa assenza di segni e sintomi di distiroidismo, ma soprattutto al rapido ridimensionamento del TSH con rientro nella piena normalità a 8 mesi, ci hanno indotto ad escludere la diagnosi di IC, inquadrando il caso come ipertireotropinemia transitoria. A puro scopo di prudenza abbiamo sottoposto a controlli ormonali, a cadenza bimestrale, parallelamente al fratello, anche il gemello monocoriale ST risultato negativo allo screening. Anche se in assenza di segni e sintomi di distiroidismo e con ghiandola tiroide in sede (referto ecografico) ST mostrava all'8° mese un trend all'elevazione del TSH (9 mUI/ml; vn 0,39-4,67) a fronte di valori *borderline* di FT4 (0,63 ng/dl; vn 0,71-1,85). Tale dato ci induceva ad intraprendere rapidamente la terapia sostitutiva con L-tiroxina in seguito alla quale il paziente mostrava una rapida normalizzazione dei valori ormonali. Il piccolo è tuttora da noi seguito e inquadrato come IC con ghiandola in sede (verosimilmente disormonogenesi) e come tale registrato all'Istituto Superiore di Sanità.

Allo stato attuale lo screening non è ancora in grado di segnalare al 100% le forme di IC. È ragionevole tuttavia ipotizzare che le poche forme che possono sfuggire allo screening presentino quasi tutte una ghiandola in sede e siano caratterizzate da un esordio tardivo e un decorso più lieve. Ci sembra comunque doveroso ribadire che lo screening non si sostituisce assolutamente ad una attenta osservazione clinica e ad un eventuale

accertamento diagnostico. Ciò vale soprattutto per quelle situazioni in cui un sospetto clinico sia accompagnato ad una familiarità per tireopatia.

Il caso da noi descritto, unitamente ad altri analoghi che emergono dalla letteratura, ci induce a riconsiderare l'influenza dei fattori ereditari sulle varie forme di distiroidismo.

IPOTIROIDISMO CONGENITO: LA NEGATIVITÀ ALLO SCREENING NON ESONERA DAL SOSPETTO CLINICO!

Nicola Oggiano (a), Giovanna Martiri (a), Lucia Boselli (a), Stefano Bruni (a),
Mirka Marangoni (a), Aureliano Marchionni (a), Patrizia Salvatori (a),
Giovanni V. Coppa (a), Vera Stoppioni (b), Massimo Burrioni (b)

(a) *Istituto di Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Ancona, Centro Regionale di Diagnostica e Follow-up di IC, Ancona*

(b) *Centro Autonomo di Neuropsichiatria Infantile; Centro Regionale per lo Screening IC, Fano*

Lo screening per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) ha consentito di modificare la storia naturale della malattia. La mancanza di un trattamento tempestivo (entro i primi mesi di vita) può infatti esitare in un grave e irreversibile deficit neurointellettivo. È bene comunque ricordare che un'esigua minoranza di casi (< 1%) può sfuggire allo screening.

Il caso MN nasce alla 39ª settimana (peso alla nascita 2,970 kg), da parto cesareo per diagnosi prenatale di cardiopatia congenita, più precisamente complesso di Ebstein di grado severo. Risulta negativo a tutti gli screening neonatali, compreso quello per IC (TSH < 5 su spot). Nel 1° anno di vita il bambino, sottoposto a follow-up cardiologico presso un centro specializzato, mostra un normale sviluppo psicomotorio. All'età di circa 10-11 mesi, MN comincia a presentare un ritardo nell'acquisizione delle tappe evolutive che, unitamente al rallentamento auxologico, viene inizialmente attribuito alla sua cardiopatia. A 20 mesi, per il persistere di tale condizione (progressiva ipotonia, mancata acquisizione della deambulazione autonoma ed estrema povertà del linguaggio verbale) e per la presenza di segni clinici più propriamente imputabili ad IC (ritardata chiusura della fontanella, discreta protrusione linguale e mancata eruzione dentaria), il bambino viene sottoposto al dosaggio degli ormoni tiroidei. Ne risultano valori compatibili con un quadro di ipotiroidismo marcato (TSH 469 mUI/ml; FT4 0,46 ng/dl) e pertanto viene eseguita una ecografia della tiroide che mostra una ghiandola in sede aumentata di volume. La ricerca degli anticorpi risulta negativa. Si conclude per IC con ghiandola in sede da verosimile disormonogenesi ad esordio tardivo. Si completano le indagini con una valutazione dell'età ossea che mostra un ritardo di circa 12 mesi rispetto all'età anagrafica. Si avvia immediatamente terapia sostitutiva con L-tiroxina al dosaggio di 4 µg/kg/die. A distanza di 1 mese torna presso il nostro Centro di Diagnostica e Follow-up di IC dove riscontriamo un notevole miglioramento del quadro clinico (accenno alla deambulazione autonoma ed eruzione di 2 denti) e una normalizzazione degli esami ormonali.

Per quanto in linea teorica lo screening per l'IC assicuri una copertura pressoché totale (prossima al 100%) occorre ribadire che alcuni casi possono almeno virtualmente sfuggire. Ciò non stupisce se si considera che alcune forme con ghiandola in sede (soprattutto le disormonogenesi) possono evidenziarsi laboristicamente in epoche della vita di gran lunga successive a quella in cui viene effettuato lo screening.

Ne consegue che la presenza di uno screening neonatale non si sostituisce assolutamente ad un'attenta valutazione clinica ed eventualmente ormonale, soprattutto laddove vi possano essere segni auxologici e/o neurologici anche vagamente evocativi di IC.

È sempre più frequente in letteratura la segnalazione di casi di IC sostenuti da agenesia ed ectopia associati a malformazioni. Spiccano, tra queste, quelle dell'apparato cardiocircolatorio e del neurasse. Meno frequente sembra invece la segnalazione di associazione fra dette malformazioni e IC con ghiandola in sede (da verosimile disormonogenesi). Sono forse queste le forme più subdole di IC. La presenza ecografica di una tiroide in sede in un soggetto malformato potrebbe infatti essere fuorviante e ritardare la formulazione di una diagnosi di IC in tempo utile alla prevenzione di irreversibili danni neurologici.

IMPIEGO DELL'OSTEOSONOGRAFIA NEL FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO: RISULTATI PRELIMINARI

Milva Bal (a), Alessandra Cassio (a), Stefano Gualandi (a), Simona Strocchi (a)
Sandro Piazzini (b), Alessandro Cicognani (a), Emanuele Cacciari (a)

(a) *Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche-Chirurgiche, Università di Bologna*

(b) **Laboratorio Centralizzato, Policlinico S. Orsola, Bologna*

L'analisi strutturale-densitometrica del tessuto osseo mediante ultrasuoni (osteosonografia) è una nuova metodica semplice, sicura, non invasiva, più economica rispetto alla densitometria che permette di valutare non solo lo stato di mineralizzazione ma anche l'architettura del tessuto osseo. È noto che un deficit tiroideo può incidere sul regolare *turnover* del tessuto osseo, ma nessun dato è finora disponibile sull'impiego dell'osteosonografia per valutare la regolarità del processo di consolidamento osseo nel follow-up a lungo termine di pazienti IC.

Sono stati esaminate 20 ragazze IC (EC $15,2 \pm 4,8$ anni; range 9-22 anni: 13 ectopie e 7 atireosici) diagnosticate mediante screening e in terapia sostitutiva con L-tiroxina sin dai primi giorni di vita (altri soggetti sono attualmente in corso di valutazione) e 20 soggetti di controllo paragonabili come età, sesso e stadio puberale. Mediante un apparecchio DBM Sonic 1200 (IGEA, Carpi) è stata valutata la velocità di trasmissione degli ultrasuoni attraverso le metafisi distali delle falangi prossimali delle ultime quattro dita della mano non dominante. L'operatore era il medesimo e non era a conoscenza della diagnosi del paziente. I risultati sono stati espressi in Z-Score, il cui valore indica in SDS la differenza del soggetto in esame rispetto ai valori di una popolazione di riferimento. I livelli ormonali tiroidei, l'età e la maturazione ossea al momento della diagnosi, la dose iniziale di L-tiroxina, i valori medi annuali durante il follow-up e nei sei mesi precedenti l'indagine di ormoni tiroidei, di dose/kg di L-tiroxina e di rapporto EO/EC sono stati considerati nell'analisi dei risultati.

I valori medi di Z-Score sono risultati simili nei soggetti IC e nei controlli ($0,22 \pm 0,50$ vs $-0,08 \pm 0,26$). Le pazienti IC con ectopia tiroidea hanno mostrato valori significativamente più elevati rispetto a quelle con atireosici ($0,47 \pm 0,66$ vs $-0,18 \pm 0,62$; $P < 0,05$); valori di Z-Score > 1 sono stati riscontrati in 4/13 casi di ectopia e in 0/7 casi di atireosici. L'unico parametro che ha mostrato una influenza significativa sui valori di Z-Score è risultato il livello medio di FT4 nei sei mesi precedenti l'indagine ($r = 0,598$; $P < 0,01$). A tale controllo i livelli di FT4 delle ectopie sono risultati significativamente superiori a quelli delle atireosici ($13,6 \pm 1,3$ vs $11,8 \pm 2,3$ pg/ml; $P < 0,05$) a parità di dosaggio di L-tiroxina ($2,0 \pm 0,5$ vs $2,4 \pm 0,8$ mg/kg).

Questi risultati preliminari sembrano indicare un regolare processo di consolidamento osseo nei soggetti IC; è però necessario adeguare in modo ottimale la terapia anche in età postadolescenziale, soprattutto nei soggetti atireosici.

UN METODO RADIOLOGICO PER LA VALUTAZIONE DELLA MATURAZIONE OSSEA NEL PRIMO ANNO DI VITA NEI PAZIENTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Roberto Salti (a), Stefano Stagi (a), Giuseppe Bindi (a), Anna Maria Guarnieri (a), Cristina Manoni (a), Rita Ienuso (b), Fiorella Galluzzi (a)

(a) *Clinica Pediatrica II, Unità di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale A. Meyer, Firenze*
(b) *Servizio di Radiologia, Ospedale A. Meyer, Firenze*

La maturazione ossea è un ottimo indice della maturazione biologica di un individuo e, nell'Ipotiroidismo Congenito (IC), essa può assumere anche un importante valore prognostico.

Nel primo anno di vita i metodi più utilizzati (Greulich e Pyle o Tanner-Whitehouse) sono poco applicabili a causa del ridotto numero di nuclei di ossificazione, mentre altri (Erasmie, Hernandez, Senecal) sono oggetto di critiche e/o presentano difficoltà di interpretazione.

Riteniamo perciò utile proporre un metodo di valutazione della maturazione ossea, definito dell'arto superiore sinistro, che si basa sulla presenza in questa fascia di età, in tale segmento osseo, di numerosi nuclei di ossificazione.

Abbiamo valutato 32 pazienti, nati a termine e affetti da IC diagnosticato mediante screening neonatale (13 con agenesia, 19 con ectopia tiroidea) e li abbiamo confrontati tra loro e con un gruppo di controllo formato da 399 soggetti sani nati a termine.

In ogni paziente è stato eseguito, alla diagnosi e ad 1 anno di età, un radiogramma dell'arto superiore sinistro, considerando i seguenti nuclei di ossificazione: processo coracoideo; testa, grande tuberosità e condilo dell'omero; epifisi distale del radio; grande osso; uncinato.

Alla diagnosi è stata evidenziata, sia tra i pazienti con IC (agenesie vs ectopie) che tra essi e il gruppo di controllo, una differenza statisticamente significativa nei tempi di comparsa del nucleo di ossificazione del grande osso, dell'uncinato, del condilo omerale ($P < 0,05$), della testa dell'omero e del processo coracoideo ($P < 0,001$). Tale differenza non era più presente all'anno di età ($P = NS$ per tutti i nuclei di ossificazione).

Il metodo dell'arto superiore sinistro si è dimostrato utile e affidabile sia nella diagnosi che nel follow-up dei pazienti con IC, nel corso del primo anno di vita e può quindi essere un utile compendio nella prognosi di questi pazienti, anche rispetto ad altri metodi (Greulich e Pyle o Tanner-Whitehouse) invece poco applicabili in questa fascia di età.

Si tratta di un metodo di approccio semplice, di facile attuazione nella pratica clinica, con una dose di radiazione somministrata relativamente bassa.

Un elemento interessante è inoltre, a nostro parere, il fatto che il nucleo di ossificazione di Bécларd, presente in età neonatale nel 100% delle ectopie e dei controlli, è riscontrabile solo nel 42,8% delle agenesie, ed è spesso di dimensioni ridotte e irregolare; la sua assenza può essere un ulteriore indice della presenza di IC.

TRANSITORI DISTURBI D'ATTENZIONE IN BAMBINI AFFETTI DA IPOTIROIDISMO CONGENITO

Maria Iole Colombini, Giovanna Weber, Benedetta Boldrighini, Maria Cristina Vigone,
Arianna Passoni, Alessia Gropelli, Silvia Pacagnella, Irune Achutegui,
Giuseppe Chiumello

Clinica Pediatrica, Università Vita-Salute IRCCS San Raffaele, Milano

I soggetti affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC), screenati alla nascita e trattati con terapia sostitutiva, raggiungono un quoziente intellettivo nella norma. In alcuni casi nel corso del follow-up vengono segnalati problemi inerenti la capacità attentiva che influiscono sull'apprendimento. Pertanto è stata programmata un'indagine al fine di:

- 1) verificare il Quoziente Intellettivo (QI) dei soggetti IC rispetto ai normodotati;
- 2) valutare la presenza nei soggetti affetti da IC di disturbi dell'attenzione, associati o meno ad iperattività e ad impulsività;
- 3) individuare correlazioni tra QI, capacità attentiva, dati clinici ormonali e fattori-rischio;
- 4) verificare la concordanza delle valutazioni di insegnanti e genitori sulla capacità attentiva dei bambini.

Sono stati selezionati 27 bambini screenati alla nascita e seguiti presso il Centro di Endocrinologia Pediatrica dell'IRCCS S. Raffaele, di età compresa tra i 7 e gli 11 anni, che frequentano le classi dalla 2^a alla 5^a.

Al fine di valutare le capacità di attenzione selettiva e di concentrazione sono stati utilizzati come metodi diretti di indagine i *subtest* della scala WISC-R e l'MFF20 e come metodi indiretti questionari rivolti a genitori, insegnanti e bambini. Il gruppo di controllo è costituito da soggetti normodotati di pari età, sesso e classe scolastica di frequenza. Per valutare il QI si è utilizzata la scala WISC-R per il gruppo sperimentale e la batteria Cattell per il gruppo di controllo. Tutti i dati sono stati elaborati tramite analisi statistica.

Risultati:

- 1) scarto di circa 4 punti nel QI dei soggetti IC rispetto al gruppo di controllo;
- 2) maggiore impulsività nei soggetti IC più giovani (classi 2^a e 3^a elementare) che tende a ridursi nel percorso evolutivo (in 4^a classe questo tratto è meno significativo);
- 3) correlazione significativa tra QI verbale e dosaggio iniziale ($P=0,008$) che sottolinea ripercussioni di un'iniziale terapia con sottodosaggio sul quoziente di intelligenza verbale;
- 4) concordanza tra valutazioni di insegnanti e di genitori sugli aspetti osservati.

I transitori disturbi di attenzione dei bambini affetti da IC tendono a ridursi nel tempo grazie ad altre funzioni mentali compensatorie. I risultati di questo studio sottolineano l'utilità del *counselling* psicologico con i genitori dei pazienti, al fine di prevedere programmi di recupero settoriali.

INFLUENZA DELLA DOSE INIZIALE DI L-TIROXINA SULLO SVILUPPO NEUROLOGICO NEI BAMBINI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Mariacarolina Salerno (a), Roberto Militeri (a), Salvatore Di Maio (a, d), Cinzia Fico (b), Pasqualina Ferri (a), Alfred Tenore (c)

(a) *Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli Federico II, Napoli*

(b) *Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Seconda Università di Napoli, Napoli*

(c) *Clinica Pediatrica, Università di Udine, Udine*

(d) *Auxoendocrinologia, AORN Santobono, Napoli*

Uno dei principali e ancora controversi problemi nella gestione dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) riguarda la dose ottimale di L-tiroxina (L-T4) da somministrare, alla diagnosi, per assicurare un adeguato sviluppo neurologico.

Sebbene severi danni neurologici siano attualmente prevenuti dallo screening neonatale per l'IC, lievi disfunzioni neurologiche o quozienti intellettivi (QI) subnormali sono stati riscontrati in alcuni pazienti nonostante una precoce diagnosi e un tempestivo inizio della terapia sostitutiva. È probabile che le dosi di L-T4 precedentemente consigliate (6-8 µg/kg/die) siano state insufficienti a ripristinare rapidamente una condizione di eutiroidismo. Pertanto le recenti linee guida dell'Accademia Americana di Pediatria e della Società Europea di Endocrinologia Pediatrica suggeriscono di iniziare la terapia con dosi elevate di L-T4 comprese tra 10 e 15 µg/kg/die. Tuttavia l'utilizzo di tali dosi è ancora dibattuto per il rischio di determinare una condizione di sovra-trattamento, considerando anche i possibili effetti negativi derivanti da una condizione di ipertiroidismo.

Scopo del nostro studio è stato valutare l'impatto di differenti dosi iniziali di L-T4 sullo sviluppo intellettuale in bambini affetti da IC e valutare i possibili effetti collaterali derivanti dall'utilizzo di dosi elevate.

Ottantatré bambini affetti da IC, diagnosticato tramite screening, sono stati seguiti longitudinalmente dalla nascita fino all'età di 4 anni. Ciascun paziente è stato seguito con controlli clinici, auxologici e ormonali dopo le prime 4 settimane dall'inizio della terapia, all'età di 3 mesi e successivamente ogni 3 mesi. Lo sviluppo intellettuale è stato valutato all'età di 4 anni mediante il Wechsler Preschool and Primary scale of Intelligence- Revised test (WIPPSi-R). I pazienti sono stati divisi in 3 gruppi in base alla dose di L-T4 inizialmente assunta: Gruppo 1, costituito da 42 pazienti trattati con una dose iniziale tra i 6 e gli 8 µg/kg/die; Gruppo 2, costituito da 21 pazienti trattati con una dose iniziale tra gli 8.1 e i 10 µg/kg/die; Gruppo 3, costituito da 20 pazienti trattati con una dose iniziale tra i 10.1 e i 15 µg/kg/die. La dose di L-T4 veniva successivamente modificata in base ai livelli degli ormoni circolanti in modo da mantenere T4, FT4 e TSH nel range di normalità.

All'età di 4 anni i pazienti del Gruppo 3 mostravano un QI totale (QIT 98±9), verbale (QIV 98±8) e di performance (QIP 98±9) più alto dei pazienti del Gruppo 1 (QIT 92±14; QIV 85±12; QIP 88±13) e del Gruppo 2 (QIT 94±11; QIV 95±15; QIP 94±13).

L'analisi dei livelli ormonali mostrava che tutti i pazienti raggiungevano una condizione di eutiroidismo entro le prime 4 settimane di terapia, ma solo i pazienti del Gruppo 3

normalizzavano, entro le prime 4 settimane, i valori del TSH. Nessuno dei pazienti trattati con le alte dosi iniziali di L-T4 presentava segni o sintomi di sovra-trattamento. Tutti e 3 i gruppi mostravano una regolare crescita del peso, della lunghezza e della circonferenza cranica. I pazienti dei Gruppi 2 e 3, trattati con dosi più alte, mostravano un più rapido recupero del ritardo della maturazione ossea che tuttavia non risultava mai avanzata rispetto all'età cronologica.

In conclusione il trattamento dei pazienti affetti da IC con dosi inizialmente elevate di L-T4 permette di normalizzare rapidamente sia gli ormoni tiroidei che il TSH e di raggiungere all'età di 4 anni un migliore QI.

SVILUPPO NEUROPSICOLOGICO NEI PAZIENTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO: LA DOSE E L'INIZIO DEL TRATTAMENTO INFLUENZANO LA PROGNOSI

Salvatore Grosso (a), Paolo Balestri (a), Rosa Mostardini (a), Antonietta Musarò (a), Luana Peruzzi (a), Annalisa Sadun (b), Guido Morgese (a), Rosario Berardi (a)

(a) *Dipartimento di Pediatria, Ostetricia, e Medicina della Riproduzione, Siena*

(b) *Istituto di Psicologia, Università di Siena, Siena*

I programmi di screening per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) hanno drammaticamente migliorato la prognosi neuropsicologica dei pazienti affetti. Ciò nonostante, disturbi nelle performance cognitive sono stati riportati in vari studi.

Trentuno pazienti, 14 con IC grave e 19 con IC moderato, sono stati rivalutati circa l'epoca di inizio del trattamento (<15> giorni) e la dose di L-tiroxina somministrata (<9> $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$). Sono stati, pertanto, individuati 2 gruppi: 1) pazienti con condizioni molto favorevoli (trattati precocemente con alte dosi di levotiroxina); e 2) pazienti con condizioni sfavorevoli (trattati tardivamente con basse dosi). I risultati del WISC-R, somministrato a 7 anni, sono stati correlati al gruppo di appartenenza, alla concentrazione iniziale di FT4, e alla concentrazione di FT4 a 7 anni.

Nel gruppo IC grave, i pazienti trattati precocemente presentavano un Quoziente Intellettivo (QI) (108 ± 14) sovrapponibile a quello del gruppo IC moderato trattato tardivamente e con basse dosi. Il gruppo con IC grave trattato tardivamente e con basse dosi aveva un QI medio di 92.

Sebbene non sia stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i gruppi, un regime terapeutico precoce con alte dosi di L-tiroxinamigliorerebbe la prognosi neuropsicologica dei pazienti con IC grave.

IPOTIROIDISMO CONGENITO INTRAUTERINO: VALUTAZIONE NEONATALE DEL NUCLEO DI BÉCLARD

Vera Stoppioni (a), Catia Angradi (a), Patrizia Geronzi (a), Massimo Burroni (a), Nicola Oggiano (b), Stefano Bruni (b), Patrizia Salvatori (b)

(a) *Centro screening Regione Marche Unità Operative neuropsichiatria Infantile Ospedale, Fano*

(b) *Clinica pediatrica Università di Ancona, Ancona*

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo di 10 anni per valutare la frequenza dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) intrauterino, probabilmente responsabile di *minimal brain dysfunction*, per correlarne l'esistenza con tipo di ipotiroidismo, valori ormonali allo screening e sviluppo neuropsicologico.

L'indicatore di IC intrauterino considerato è l'assenza o le ridotte dimensioni (inferiori a mm 3x3) del nucleo di ossificazione distale del femore o nucleo di Béclard, indice della maturazione ossea neonatale.

La casistica non è perfettamente omogenea: alcuni pazienti hanno eseguito radiografia e non ecografia del ginocchio, i pazienti nati prima del 1998 hanno eseguito dosaggio di T4, quelli nati successivamente dosaggio di FT4.

I dati della casistica (52 casi) offrono spunto ad alcune considerazioni.

L'assenza o la riduzione del nucleo di Béclard è presente in tutte le forme di ipotiroidismo, anche se percentualmente diversa: si ritrova nel 38,5% delle agenesie, nel 19% delle ectopie e nell' 8,3% delle disormonogenesi .

Nei pazienti con IC intrauterino, i livelli di TSH in 4^a giornata e i livelli di T4-FT4 in 14^a giornata correlano con la presenza-assenza del nucleo di Béclard in quasi tutte le agenesie, non altrettanto in ectopie e ghiandole in sede. Tutti i pazienti hanno iniziato la terapia con 8-10 µg/kg/die di L-tiroxina, il dosaggio è stato mantenuto elevato nel primo anno.

Delle 13 agenesie, 8 presentano nucleo di Béclard nella norma, in 4 è assente, in 1 è appena accennato. Di questi 5 casi, 1 presenta insufficienza mentale, 1 è un caso limite, 1 presenta un Quoziente Intellettivo (QI) medio inferiore e 2 hanno QI normale. Nei soggetti con nucleo di Béclard presente il QI è normale.

Delle 21 ectopie, 3 mostrano assenza del nucleo, 1 ridotte dimensioni, 17 nucleo normale. In tutti i casi il QI è normale.

Delle 18 ghiandole in sede, 1 mostra nucleo di Béclard ridotto. Come tutti i casi con ghiandola in sede, presenta QI normale.

Tutti i pazienti hanno buon andamento clinico e auxologico.

In sintesi, dalla casistica presa in considerazione, si può evincere come l'assenza o le ridotte dimensioni del nucleo di Béclard possano essere predittive di possibile ritardo di sviluppo solo nei casi di agenesia.

Comunque, anche in questa situazione, solo una piccola percentuale presenta un ritardo significativo. Tale risultato, a nostro avviso buono, è probabilmente riconducibile alla tempestiva diagnosi, alla precocità d'inizio della terapia, alla dose iniziale ottimale e agli interventi di follow-up neuropsicologico.

LO SVILUPPO MOTORIO IN BAMBINI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Caterina Costagli, Stefania Bargagna, Mara Marcheschi, Valentina Perelli, Barbara Parrini, Francesca Tinelli

Divisione di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS - Stella Maris, Pisa

Sebbene l'attuazione dei programmi di screening neonatale per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) abbia comportato un globale miglioramento nello sviluppo neuropsichico, bambini IC precocemente trattati con la terapia sostitutiva possono presentare difficoltà di ordine linguistico, motorio, comportamentale, di apprendimento, nonché segni neurologici aspecifici.

Fuggle *et al.* (1991) hanno testato bambini con IC precocemente trattati con *score* piuttosto bassi nelle capacità motorie. Rovet (1987) e Virtanen (1989) hanno ipotizzato che nei bambini IC con un importante ritardo di maturazione scheletrica alla nascita possa aumentare il rischio di difficoltà motorie nello sviluppo successivo.

Lo scopo del nostro lavoro è quello di valutare le abilità motorie in bambini con ipotiroidismo congenito, confrontandoli anche con un gruppo di controllo di bambini non affetti da ipotiroidismo.

Il campione è costituito da 22 soggetti (5 maschi e 17 femmine, di età tra i 4 e i 12 anni) con IC precocemente trattati (in media entro il 15° giorno di vita) e sottoposti a regolare follow-up. Il campione è stato diviso per diverse fasce di età: 4-6 anni, 7-8 anni, 9-10 anni, 11-12 anni. I soggetti per essere inclusi nel campione dovevano avere un Quoziente Intellettivo (QI) nella norma, non essere affetti da altre malattie croniche (es. diabete) e non aver avuto alcuna sofferenza pre-perinatale.

Il campione di controllo è invece costituito da un ugual numero di soggetti, di pari età, reclutati nelle scuole medie ed elementari, non affetti da ipotiroidismo congenito e con QI nella norma.

Tutti i soggetti del campione sono stati sottoposti ad una valutazione del movimento con il test del Movement ABC di Hendersen e Sugden.

L'esame ha dato punteggi inferiori alla norma e rispetto al gruppo di controllo in 6 pazienti IC (3 per la fascia di età 4-6 anni e 3 di età compresa tra 7 e 12 anni). La funzione maggiormente compromessa, in generale, è la manipolazione fine in termini di velocità di esecuzione del compito.

PROBLEMI COMPORTAMENTALI NEGLI ADOLESCENTI IPOTIROIDEI

Caterina Costagli, Francesca Tinelli, Stefania Bargagna, Mara Marcheschi,
Valentina Perelli, Barbara Parrini

Divisione di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS - Stella Maris, Pisa

L'obiettivo del presente lavoro è quello di confrontare il comportamento di un gruppo di soggetti con Ipotiroidismo Congenito (IC) precocemente trattati con quello di un campione di controllo di pari età e sesso.

Il campione è costituito da 19 soggetti, di cui 15 maschi e 4 femmine con età media 14,5 anni, seguiti come follow-up per l'IC dalla Clinica Endocrinologica dell'Università degli Studi di Pisa. Il campione di controllo è composto da 58 adolescenti, 40 femmine e 18 maschi, di età media 14,2 anni non affetti da altra patologia cronica o patologie note. Lo strumento utilizzato è la CBCL di Achenbach, compilata dai genitori. Per il confronto è stato utilizzato il t-test di Student ed è stato considerato significativo un $P < 0,05$.

I valori medi riportati nelle scale comportamentali dei soggetti con IC rientrano nell'ambito della norma. Dal confronto con il campione di controllo risulta che i soggetti IC mostrano livelli maggiori di ansia e aggressività, e minori livelli di attenzione rispetto al gruppo di controllo; tali differenze sono risultate statisticamente significative. La stessa differenza emerge dal confronto tra i punteggi internalizzanti, esternalizzanti e totali.

Dal presente studio sono emersi alcuni disturbi del comportamento negli adolescenti IC, maggiori che nella popolazione normale. Possiamo ipotizzare che tali difficoltà siano imputabili alle dinamiche familiari che la malattia cronica comporta, ma non è da escludere l'effetto che un precoce (pre- e neonatale) squilibrio ormonale (endogeno e/o esogeno) può avere sullo sviluppo psichico di tali soggetti.

SCREENING ECOGRAFICO DELLE UROPATIE MALFORMATIVE IN SOGGETTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Maria Cristina Vigone (a), Marta Odoni (a), Arianna Passoni (a), Angela Azzinari (a),
Pier Luigi Paesano (b), Giovanna Weber (a), Giuseppe Chiumello (a)

(a) *Clinica Pediatrica, Università Vita-Salute IRCCS San Raffaele, Milano*

(b) *Servizio di Radiologia Diagnostica, Università Vita-Salute IRCCS San Raffaele, Milano*

In letteratura è descritta un'elevata incidenza di difetti congeniti associati, rilevati alla nascita o nei primi giorni di vita, nei pazienti affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC). Le malformazioni associate sono quelle cardiache, alterazioni a carico degli arti, dell'apparato genito-urinario e del tratto gastroenterico, in ordine di frequenza.

Lo scopo del nostro studio è valutare l'incidenza delle malformazioni del rene e delle vie urinarie in una popolazione pediatrica di soggetti affetti da IC mediante l'esecuzione di ecografia renale da effettuarsi al momento della diagnosi.

Sono stati considerati 143 casi di IC (91 F, 52 M) seguiti presso il nostro Centro dal mese di giugno 1994 al mese di marzo 2002 e sottoposti ad ecografia dell'apparato urinario come screening per malformazioni genito urinarie associate.

Nel periodo suddetto 143 bambini venivano sottoposti a controllo ecografico renale.

Diciotto (12,5%) presentavano ad un primo controllo ecografico un quadro patologico (lieve pielectasia e/o stenosi dell'uretere); dieci di loro hanno eseguito a distanza di 6 mesi un secondo controllo e solamente in tre casi (pari al 2% della popolazione studiata) si è avuta conferma del quadro malformativo; nei restanti si è assistito a normalizzazione.

L'incidenza di malformazioni renali associate ad IC nella popolazione studiata è pari al 12,5%, considerando anche anomalie lievi; tale valore risulta più elevato rispetto a quello della popolazione pediatrica generale (incidenza riportata in letteratura dell'1-2%). La maggior parte delle malformazioni di lieve entità (70%) si sono però risolte spontaneamente nel tempo; solo il 30% (pari al 2% della popolazione studiata) ha necessitato di interventi terapeutici medico-chirurgici (intervento chirurgico correttivo per stenosi del giunto pieloureterale e terapia antibiotica profilattica per recidivanti episodi di infezioni delle vie urinarie in ectasia del bacinetto renale sinistro).

Non sembra opportuno eseguire uno screening ecografico per uropatie malformative al momento della diagnosi di IC dato che la maggior parte di tali anomalie in soggetti ipotiroidici risolve spontaneamente e solo una piccola percentuale, sovrapponibile a quella della popolazione pediatrica generale, necessita di un intervento terapeutico medico-chirurgico.

Il frequente riscontro ecografico di ectasia delle cavità calico pieliche al momento della diagnosi di IC, non più confermato ai successivi controlli è probabilmente legato allo stato di ipotonia generalizzata del bambino ipotiroidico che regredisce con una adeguata assunzione della terapia ormonale sostitutiva.

STUDIO MOLECOLARE DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO ISOLATO E ASSOCIATO A MALFORMAZIONI CARDIACHE

Viviana Cordeddu (a), Lidia Moschini (b), Pietro Costa (b), Vera Stoppioni (c),
Mariangiola Baserga (d), Danielle Sala (e), Antonella Olivieri (a), Marco Tartaglia (a)
e Mariella Sorcini (a)

(a) *Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Istituto di Puericoltura Università "La Sapienza" di Roma*

(c) *Centro screening Regione Marche Unità Operative Neuropsichiatria Infantile
Ospedale, Fano*

(d) *Cattedra di Pediatria c/o Ospedale Pugliese, Catanzaro*

(e) *Centro di screening c/o Ospedale S.S. Annunziata, Napoli*

Recenti studi hanno messo in evidenza che almeno alcune forme di disgenesia tiroidea sono dovute alla presenza di mutazioni in geni coinvolti nell'organogenesi della tiroide (TITF1, TITF2, PAX8 e TSHR), ma si è ancora lontani dal chiarire le basi molecolari di tali forme di ipotiroidismo. L'unico approccio disponibile oggi è quello di analizzare "geni candidati" (*candidate gene approach*). La disponibilità del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC) rappresenta uno strumento molto importante per lo studio delle basi molecolari dell'Ipotiroidismo Congenito (IC). Esso può favorire la creazione di una banca del DNA riferita all'intera popolazione di soggetti affetti da IC, lo screening di geni noti e, attraverso la dettagliata caratterizzazione clinica dei pazienti, l'individuazione di sottogruppi di soggetti su cui studiare geni candidati appropriatamente selezionati.

L'associazione tra anomalie congenite cardiache (ACC) e IC è nota ormai da tempo. Tuttavia una recente analisi condotta sui dati del RNIC ha consentito di stimare più precisamente la prevalenza di ACC che è risultata del 5,5% nella popolazione italiana di bambini con IC. Tale analisi ha anche messo in evidenza che, a differenza della popolazione generale in cui le più frequenti ACC sono rappresentate da difetti del setto ventricolare con un tasso del 3/1000, nella popolazione dei bambini con IC le più frequenti ACC sono risultate le anomalie del setto atriale con un tasso del 13.8/1000. Tali osservazioni ci hanno indotto ad ipotizzare il coinvolgimento di due possibili geni candidati, HEX e NKX2.5. La scelta di tali geni è ulteriormente supportata da evidenze ottenute in modelli sperimentali che dimostrano l'espressione del gene HEX nell'endocardio e negli abbozzi tiroidei durante l'embriogenesi. Per ciò che riguarda NKX2.5 questo è coinvolto nell'organogenesi del cuore e alcune mutazioni in eterozigosi di tale gene sono state trovate associate all'insorgenza familiare di difetti del setto atriale.

Il disegno dello studio qui presentato prevede l'analisi delle intere porzioni codificanti e delle adiacenti regioni introniche dei 2 geni mediante SSCP (*single stranded conforming polymorphism*) in un gruppo di bambini con IC isolato e con ACC associate. Grazie alla collaborazione dei centri di screening e follow-up di Roma, Fano, Catanzaro e Napoli ad oggi sono stati raccolti 95 campioni di sangue periferico di soggetti IC arruolati nell'RNIC con relativi genitori. I risultati preliminari hanno evidenziato alcuni polimorfismi in

porzioni codificanti e introniche dei due geni. Lo studio del 1° esone del gene HEX, condotto su 41 bambini (33 IC isolato e 8 IC+ACC), ha portato all'identificazione del polimorfismo 308G→C (Thr106) in un bambino con IC+ACC (difetto interatriale) e la variazione nucleotidica -29T→A nell'introne 2. Per quanto riguarda NKX2.5, le analisi condotte su 16 bambini (11 IC isolato e 5 IC + ACC) hanno portato all'identificazione nel 1° esone del polimorfismo 63°→G (Glu21) in un bambino con IC+ACC (forame ovale pervio) e nel 2° esone del polimorfismo 542G→A (Gln181) in un bambino con IC isolato. In conclusione, lo studio dell'associazione non casuale dell'IC con le ACC, attraverso l'analisi di mutazioni in geni candidati opportunamente selezionati, rappresenta, a nostro avviso, un interessante spunto investigativo mirato alla comprensione dei meccanismi molecolari alla base dei difetti dello sviluppo osservati nell'IC.

INTEGRATORI ALIMENTARI POSSIBILE CAUSA DI IPOTIROIDISMO NEL NEONATO?

Roberto Gastaldi, Silvia Tonelli, Maurizio Perfumo, Roberto Cerone, Renata Lorini
Dipartimento di Pediatria dell'Università di Genova, Istituto "G. Gaslini", Genova

L'assunzione durante la gravidanza di preparati contenenti iodio influenza la funzionalità tiroidea nella gravida e nel feto, in particolare avrebbe effetto inibitorio sulla funzione tiroidea fetale ed effetto stimolante su quella materna. Un recente studio in gestanti danesi ha dimostrato che la supplementazione con modeste dosi di iodio stimola la funzionalità tiroidea nella gravida, ma inibisce quella del neonato. I risultati suggeriscono quindi che la tiroide fetale, in aree con modesta carenza iodica, è maggiormente sensibile all'effetto inibitorio dello iodio.

Riportiamo la nostra esperienza in quattro neonati, affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC) con tiroide in sede, le cui madri hanno assunto durante la gravidanza integratori alimentari che contenevano una quantità di iodio pari al 100% del fabbisogno giornaliero per una gestante. La prima, JMP, è una neonata (nata il 2/04/2000) positiva allo screening per l'ipotiroidismo con TSH >300 microU/ml ed FT4 3,34 pg/ml; l'ecografia e la scintigrafia hanno evidenziato tiroide in sede. Dopo due anni di terapia con L-tiroxina e successiva sospensione, la paziente, che ha crescita e sviluppo psicomotorio perfettamente normali, è stata rivalutata e ha presentato valori di FT4 e di TSH nella norma. La madre ha riferito di aver assunto durante la gravidanza un integratore alimentare contenente 250 mcg di iodio nella ricostruzione standard. Nel mese di febbraio 2002 due neonati, provenienti dalla stessa area geografica della Liguria, sono risultati positivi allo screening per l'ipotiroidismo. CM, maschio, ha presentato TSH di 42 microU/ml ed FT4 di 8 pg/ml (vn 8-19 pg/ml); la tiroide è risultata in sede all'ecografia e alla scintigrafia, che evidenzia anche un aumento dell'attività di fondo, espressivo di ridotta captazione intraparenchimale del radiotecnizio. La madre ha riferito di aver assunto durante la gravidanza lo stesso integratore alimentare del caso precedente. Il neonato ha iniziato la terapia con L-tiroxina. L'altro neonato, MC, la cui madre è affetta da tiroidite linfocitaria, ha presentato TSH di 447 microU/ml ed FT4 <2pg/m; la tiroide è confermata in sede all'ecografia e alla scintigrafia. Anche in questo caso la madre ha riferito di aver assunto un integratore alimentare contenente iodio durante gli ultimi tre mesi di gravidanza. Il neonato ha iniziato terapia con L-tiroxina. Infine segnaliamo il quarto caso, MA, neonato con TSH di 268 microU/ml ed FT4 di 5,1 pg/ml, e tiroide in sede all'ecografia e alla scintigrafia. La madre ha riferito di non aver assunto integratori alimentari, ma di aver usato da sempre sale iodato; anche questo neonato ha iniziato terapia con L-tiroxina.

ESCLUSIONE DELLA CARENZA IODICA COME CAUSA DI ELEVATA INCIDENZA DI IPOTIROIDISMO CONGENITO IN UNA PICCOLA AREA DELLA CALABRIA

Maria Martucci e Giuseppe Parlato

Cattedra di Chimica Applicata alle Scienze Biomediche, Centro Regionale di Screening Neonatale, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica "G. Salvatore", Azienda Ospedaliera Materdomini, Università "Magna Græcia", Catanzaro

In Calabria lo screening neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito (IC), attivato dal 1° gennaio 1991, con la copertura annuale tra il 96-99% ha permesso di determinare accuratamente l'incidenza regionale e di alcune aree, ben delimitate geograficamente. Premesso che dalle proiezioni fino al 2001 i risultati sono invariati, dai dati dei primi 9 anni un'area A, che dal livello del mare si estende a 400-500 m di altezza, sul versante tirrenico dell'Aspromonte, in provincia di Reggio Calabria, con 11.264 neonati sottoposti a screening, residenti in 18 comuni, ha riportato un'incidenza pari a 1/1.024, che, al test di significatività statistica della differenza delle proporzioni (z-test), è risultata maggiore di quella: a) dell'intera Regione, con 186.300 neonati sottoposti screening, pari a 1/2.661 ($P < 0,01$); b) di un'area B, a nord-est, comprendente la piana di Sibari, con nessun caso di IC su 6.500 neonati sottoposti a screening, residenti in 22 comuni ($P = 0,027$); c) di un'area C, corrispondente alla Locride, con 10.400 neonati sottoposti a screening, residenti in 27 comuni, pari a 1/5.200 ($P = 0,036$). La media dei valori di TSH sierico alla conferma, cioè ad inizio terapia, dei casi di IC nell'area A è risultata 400 (min. 240, max. 1000) mU/l. La differenza, statisticamente molto significativa tra l'incidenza di IC in A e nell'intera Regione, non è stata riscontrata anche tra alcuni parametri indicatori di carenza iodica, determinati nel nostro Centro, come la distribuzione dei valori di TSH verso valori alti indicanti una carenza iodica medio-alta, la prevalenza del gozzo, l'escrezione urinaria di iodio, e il contenuto basso di iodio nelle acque potabili, in prevalenza $< 2 \mu\text{g/l}$. Esclusi altri fattori ambientali diversi dalla carenza iodica, considerati i valori alquanto elevati del TSH sierico alla conferma, non indicativi di IC transitorio, diffuso in aree iodocarenti, si può ritenere che l'incidenza elevata nell'area A, poco estesa geograficamente e quindi abitata da popolazione omogenea, sia dovuta a mutazione genetica di un fattore regolatore dello sviluppo o della funzione della tiroide.

Terza sessione

Moderatori

Giancarlo Mussa, Alessandro Cicognani

L'ECOGRAFIA NELLA DIAGNOSI DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Alessandra Cassio (a), Francesca Teglia (b), Milva Bal (a), Alessandro Cicognani (a), Emanuele Cacciari (a)

(a) *Dipartimento Scienze Pediatriche Mediche-Chirurgiche, Università di Bologna, Bologna*

(b) *Dipartimento di Radiologia, Sez. Pediatrica, Università di Bologna, Bologna*

La possibilità di eseguire una diagnosi precoce anche del difetto anatomico nei soggetti con Ipotiroidismo Congenito (IC) individuati mediante screening neonatale, oltre a migliorare la qualità dell'informazione alla famiglia, riveste notevole importanza genetica, epidemiologica e prognostica.

Oggi l'ecografia, come metodica non invasiva, facilmente disponibile e priva di rischi connessi alla somministrazione di radioisotopi è sempre più diffusa, anche in età pediatrica; è stato perciò suggerito un suo possibile contributo o addirittura un suo impiego alternativo rispetto alla scintigrafia all'atto della conferma diagnostica. Pochi studi riguardanti casistiche consistenti sono però apparsi in letteratura nel corso degli ultimi anni con risultati contrastanti e non del tutto soddisfacenti, nonostante l'evoluzione tecnologica e la disponibilità di sonde con notevole potere di risoluzione. Verosimilmente persistono alcuni limiti nell'impiego di questa metodica nel periodo neonatale, legati soprattutto alle difficoltà tecniche derivanti dall'età del piccolo paziente e all'esperienza dell'operatore. La maggior parte degli autori concorda nel ritenere che attualmente, in mani esperte, l'ecografia è in grado di discriminare tra presenza o assenza di tessuto tiroideo in sede cervicale normale ma che, in caso di mancata visualizzazione di una ghiandola in sede, la sua sensibilità è tuttora inferiore a quella della scintigrafia nella capacità discriminante tra ectopia e agenesia tiroidea. Su 77 casi consecutivi di IC individuati presso il nostro Centro tra 1990 e 2001 e sottoposti al momento della conferma diagnostica sia ad indagine ecografica che scintigrafica, il riscontro scintigrafico di tiroide in sede ha concordato con l'esito dell'ecografia nel 100% dei casi (15/15), mentre solo in 15/52 casi (29%) di mancata visualizzazione ecografica della tiroide nella sua sede fisiologica, una reale atireosi è stata confermata alla scintigrafia. D'altra parte, un "falso" quadro scintigrafico di atireosi può riscontrarsi nei casi di passaggio transplacentare di anticorpi materni tireoinibenti, nelle esposizioni perinatali ad eccesso di iodio e nei rari difetti congeniti di captazione dello iodio: in questi casi la contemporanea individuazione ecografica di una tiroide in sede indirizza correttamente la diagnosi. Riteniamo infine che nel futuro, nell'ambito di indagini di screening sempre più sensibili e volte ad individuare anche le forme più lievi di IC, l'ecografia potrà avere un impiego maggiore per un'iniziale selezione dei soggetti con tiroide in sede normale e potrà ridurre l'uso sistematico dell'indagine con radioisotopi.

LA SCINTIGRAFIA TIROIDEA NELLA DIAGNOSI DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Leandra Silvestro, Maria Cristina Zambelli, Anna Laccisaglia, Martina Costamagna,
Maria Chiara Russo

*Centro di Medicina Nucleare Infantile, Dipartimento di Scienze Pediatriche
e dell'Adolescenza, Università di Torino, Torino*

L'Ipotiroidismo Congenito (IC), causa comune e prevenibile di ritardo mentale, ha un'incidenza di 1:4000 bambini. La causa più frequente è rappresentata da disgenesia tiroidea: la ghiandola può essere assente (agenesia), di dimensioni ridotte (ipoplasia) o situata in sede anomala (ectopia) lungo il decorso del dotto ipoglosso.

Lo screening neonatale, eseguito in 3^a-5^a giornata di vita mediante il dosaggio da prelievo capillare del TSH e/o del FT4, ha profondamente modificato la storia naturale della malattia, in quanto ha consentito di porre la diagnosi prima della comparsa dei sintomi clinici. I risultati positivi del test di screening vengono confermati dagli esami di funzionalità tiroidea eseguiti su siero. In una significativa percentuale di neonati il disordine è tuttavia transitorio (alti livelli di TSH e FT4 allo screening e al successivo controllo, con o senza segni clinici di ipotiroidismo e con normalizzazione spontanea della funzionalità tiroidea).

Nel periodo compreso tra gennaio 1982 e giugno 2002 abbiamo eseguito la scintigrafia tiroidea su 206 pazienti, di età compresa tra 0 e 4 mesi, con sospetto di ipotiroidismo congenito per valutarne l'eziopatogenesi: 45 bambini (22%) hanno presentato assenza di captazione (agenesia tiroidea); 78 (38%) tiroide ectopica (in sede linguale); 55 (27%) tiroide ipercaptante per difetto dell'ormonogenesi ("troppo bella"); 21 (10%) alterazioni differenti; 7 bambini (3%) tiroide normale.

Il nostro studio conferma quanto riportato in letteratura, cioè che la disgenesia tiroidea è la causa più frequente di ipotiroidismo congenito (seguita dai difetti dell'ormonogenesi), che la sede più comune di ectopia è quella linguale e che la scintigrafia tiroidea è l'esame principe per definire tali alterazioni, somministrando alla tiroide una minima dose di radiazioni (0,2 RAD/1 mCi).

La scintigrafia tiroidea con ^{99m}Tc permette di definire l'esatta causa della patologia e di studiare l'ipotiroidismo transitorio; è l'esame diagnostico più accurato per confermare il sospetto di disgenesia, per distinguere tra agenesia ed ectopia, contribuendo non solo alla diagnosi, ma anche alla prognosi.

INDICE DEGLI AUTORI

Achutegui, I.; 32
Angradi, C.; 36
Asteria, C.; 5
Azzinari, A.; 39
Bal, M.; 30; 47
Balestri, P.; 35
Bardini, M.R.; 18
Bargagna, S.; 37; 38
Baserga, M.; 40
Beck-Peccoz, P.; 5
Berardi, R.; 35
Bindi, G.; 31
Boldrighini, B.; 32
Boselli, L.; 17; 26; 28
Bruni, S.; 17; 26; 28; 36
Burroni, M.; 13; 17; 26; 28; 36
Cacciari, E.; 13; 30; 47
Cassio, A.; 13; 30; 47
Cerone, R.; 42
Cesaretti, G.; 19; 20; 21
Chiovato, L.; 13
Chiumello, G.; 23; 32; 39
Cicognani, A.; 30; 47
Colombini, M.I.; 32
Coppa, G.V.; 17; 26; 28
Corbetta, C.; 7
Cordeddu, V.; 40
Costa, P.; 13; 24; 40
Costagli, C.; 37; 38
Costamagna, M.; 48
De Angelis, S.; 11; 24
Di Maio, S.; 33
Fazzini, C.; 11; 13; 24
Ferri, P.; 33
Fico, C.; 33
Galluzzi, F.; 18; 31
Gastaldi, R.; 42
Gaudino, R.; 6
Geronzi, P.; 36
Giovannelli, G.; 1
Groppelli, A.; 32
Grosso, S.; 35
Gualandi, S.; 30
Guarnieri, A.M.; 31
Guarnieri, M.; 18
Ienuso, R.; 31
Laccisaglia, A.; 48
Lauriola, S.; 6
Lorini, R.; 42
Manoni, C.; 18; 31
Manzoni E.; 7
Marangoni, M.; 17; 26; 28
Marcheschi, M.; 37; 38
Marchionni, A.; 17; 26; 28
Martiri, G.; 17; 26; 28
Martucci, M.; 13; 43
Mastroiacovo, P.; 11
Medda, E.; 11; 13
Melotti, D.; 7
Militerni, R.; 33
Morgese, G.; 35
Moschini, L.; 13; 24; 40
Mostardini, R.; 35
Musarò, A.; 35
Odoni, M.; 23; 39
Oggiano, N.; 17; 26; 28; 36
Olivieri, A.; 11; 13; 24; 40
Pacagnella, S.; 32
Paesano, P.L.; 39
Pagliardini, S.; 13
Parlato, G.; 13; 43
Parrini, B.; 37; 38
Passoni, A.; 23; 32; 39
Perelli, V.; 37; 38
Perfumo, M.; 42
Persani, L.; 5; 23
Peruzzi, L.; 35
Piazzini, S.; 30
Pignero, A.; 13
Pinchera, A.; 13
Proverbio, M.C.; 23
Radetti, G.; 6
Rigon, F.; 6
Russo, M.C.; 48

Sadun, A.; 35
Sagge, G.; 19; 20; 21
Sala, D.; 13; 40
Salerno, M.; 33
Salti, R.; 18; 31
Salvatori, P.; 17; 26; 28; 36
Sava, L.; 13
Silvestro, L.; 48
Sorcini, M.; 11; 13; 24; 40
Stagi, S.; 18; 31
Stazi, M.A.; 11; 13; 24
Stoppioni, V.; 13; 17; 26; 28; 36; 40
Strocchi, S.; 30

Tancredi, F.; 13
Tartaglia, M.; 40
Tatò, L.; 6
Teglia, F.; 47
Tenore, A.; 33
Tinelli, F.; 37; 38
Tonelli, S.; 42
Valente, G.; 7
Vigneri, R.; 13
Vigone, M.C.; 23; 32; 39
Weber, G.; 23; 32; 39
Zaffanello, M.; 6
Zambelli, M.C.; 48

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
e Direttore responsabile: Enrico Garaci*

*Coordinamento redazionale:
Paola De Castro e Sandra Salinetti*

*Stampato dal Servizio per le attività editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, giugno 2002 (n. 2)

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*