

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

Workshop

**L'ipotiroidismo congenito in Italia**

Istituto Superiore di Sanità  
Roma, 18 luglio 2003

---

**RIASSUNTI**

A cura di  
Mariella Sorcini e Antonella Olivieri  
*Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica*

ISSN 0393-5620  
**ISTISAN Congressi**  
**03/C2**

Istituto Superiore di Sanità

**Workshop. L'ipotiroidismo congenito in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 18 luglio 2003. Riassunti.**

A cura di Mariella Sorcini e Antonella Olivieri

2003, iv, 50 p. ISTISAN Congressi 03/C2 (in italiano e in inglese)

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 è dedicata all'IC con ghiandola in sede, alla diagnosi e follow-up delle disormonogenesi e delle forme transitorie di IC, alla relazione tra carenza iodica e IC, al follow-up neuropsichico dei bambini con IC e ai più recenti studi genitico-molecolari sulla malattia. Vengono, inoltre, presentati e discussi i dati aggiornati del Registro Nazionale degli ipotiroidei congeniti, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, con particolare riguardo alle malformazioni congenite multiple associate all'IC. A conclusione della giornata è prevista una tavola rotonda, a cui partecipano i responsabili e gli operatori dei Centri di screening e di follow-up per l'IC che operano sul territorio nazionale. La tavola rotonda è dedicata alle problematiche più rilevanti riguardanti diagnosi, cura e follow-up dell'IC.

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

Istituto Superiore di Sanità

**Workshop. Congenital hypothyroidism in Italy. Istituto Superiore di Sanità. Rome, July 18, 2003. Abstract book.**

Edited by Mariella Sorcini and Antonella Olivieri

2003, iv, 50 p. ISTISAN Congressi 03/C2 (in Italian and English)

This workshop is an annual meeting where emerging problems on Congenital Hypothyroidism (CH), one of the most frequent endocrine diseases in childhood, are presented and discussed. The main topics of the workshop are: CH with thyroid *in situ*, diagnosis and follow-up of dishormonogenesis and transient hypothyroidism, iodine deficiency effect on CH incidence, neuropsychological follow-up, genetic and molecular studies on CH. Up to dated results of the Italian National Register for Congenital Hypothyroidism coordinated by the Istituto Superiore di Sanità (the Italian National Institute of Health) and the study on the multiple congenital anomalies associated with CH are also discussed. The endocrinologists and paediatricians responsible for the Italian Screening and Follow-up Centres take part in a round table on emerging problems on diagnosis, treatment and follow-up of CH.

*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

Si ringrazia Francesca Latini per il supporto tecnico.

Per informazioni su questo documento scrivere a: [msorcini@iss.it](mailto:msorcini@iss.it)

Il rapporto è disponibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it/pubblicazioni](http://www.iss.it/pubblicazioni).

---

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

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

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

© 2003 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

## INDICE

<b>Programma</b> .....	iii
<b>Opening lecture</b> .....	1
<b>Prima sessione</b> .....	5
<b>Seconda sessione</b> .....	11
<b>Terza sessione</b> .....	15
<b>Tavola rotonda</b> Problematiche emergenti nell'ambito della diagnosi, cura e follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito .....	21
<b>Indice degli autori</b> .....	49



## PROGRAMMA

### Venerdì 18 luglio 2003

- 8.30 Registrazione dei partecipanti
- 9.00 Saluti di benvenuto  
**E. Garaci** (Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità)  
**G. D'Agnolo, M. Sorcini**
- 9.15 Apertura dei lavori  
**A. Pinchera, F. Tancredi, L. Cavallo**
- 9.45. Opening lecture  
*Genetic defects of the thyroid are associated with a variety of neuropsychological abnormalities*  
**S. Refetoff**

### Prima sessione

*Moderatori:* **A. Pinchera, R. Lorini**

- 10.30 *Basi genetiche e molecolari dell'Ipotiroidismo Congenito con ghiandola in sede*  
**V. Tassi**
- 10.50 *Disormonogenesi: diagnosi e follow-up*  
**G. Weber**
- 11.10 *Carenza iodica e Ipotiroidismo Congenito*  
**G. Bona**
- 11.30 Discussione e intervallo

### Seconda sessione

*Moderatori:* **G.F. Fenzi, S. Bernasconi**

- 12.00 *Forme transitorie di Ipotiroidismo Congenito: diagnosi e follow-up*  
**L. Tatò**
- 12.20 *Follow-up neuropsichico dell'Ipotiroidismo Congenito*  
**R. Militerni**
- 12.40 Discussione

### **Terza sessione**

*Moderatori: L. Chiovato, S. Carta*

- 12.50 *Ipotiroidismo Congenito con disgenesia: una malattia poligenica*  
**M. De Felice**
- 13.10 *Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti: studio delle malformazioni multiple associate all'Ipotiroidismo Congenito.*  
**A. Olivieri**
- 13.30 Discussione e intervallo

### **Tavola rotonda**

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

*Moderatori: A. Cassio, R. Cerone, F. Monaco*

- 14.30 Inizio Tavola rotonda  
**Partecipano i Responsabili dei Centri di screening e di follow-up**
- 15.45 Discussione e conclusioni

**Opening lecture**





# **GENETIC DEFECTS OF THE THYROID ARE ASSOCIATED WITH A VARIETY OF NEUROPSYCHOLOGICAL ABNORMALITIES**

Samuel Refetoff

*Departments of Medicine and Pediatrics and the Committees on Genetics and Molecular  
Medicine, The University of Chicago, Chicago, Illinois USA*

Thyroid hormone plays a major role in vertebrate growth and development. It is absolutely necessary for amphibian metamorphosis and in mammals, for brain development and metabolism. The crucial role of thyroid hormone in fetal and in early postnatal development has been established not only through animal studies but also in humans. The serious consequences ensuing from maternal hypothyroidism and early childhood hormone deprivation have been documented in endemic areas of iodine deficiency and in inherited and acquired hypothyroidism occurring with high frequency in the western world. While there is no question that the developing brain is an important target for thyroid hormone action the relation between brain and thyroid is complex. This has been evidenced by early studies of endemic cretinism. Indeed, the involvement of the central nervous system varies from only mental retardation to predominantly neurological manifestations that include congenital diplegia, rigidity and spasticity, movement disorders, hearing and speech defects.

In this presentation, I shall review the consequences of three congenital thyroid defects with emphasis on the ensuing neuropsychologic abnormalities. These include: 1) thyroid hormone deprivation caused by a defect of thyroid hormone synthesis; 2) thyroid hormone excess due to a defect of thyroid hormone action; and 3) deficiency in thyroid transcription factor 1 (TTF1) with normal thyroid hormone supply.

Dyshormonogenesis, or a defect in the synthesis of thyroid hormone, is the cause of congenital hypothyroidism in only 15% of cases. The most common form is an organification defect caused by mutations in thyroid peroxidase (TPO), the enzyme involved in the iodination of tyrosine residues in thyroglobulin. When the defect is complete it produces a full perchlorate induced discharge of iodide from the thyroid gland, which is pathognomonic for an organification defect. If not recognized in early infancy, it gives rise to myxedematous cretinism; a phenotype that combines mental retardation and characteristic features of neonatal hypothyroidism. The defect is inherited as a recessive trait, thus more prone to occur in inbred population. A large family of Amish inhabitants of Adam County, Indiana (USA) presented a high incidence of cretinism in the ninth generation arising from a small group of eleven founders. Homozygosity screening failed to localize the defect to the TPO gene due to the presence of two distinct mutations giving rise to affected individuals that were homozygous as well as compound heterozygous.

Resistance to thyroid hormone (RTH) is a syndrome of reduced sensitivity to thyroid hormone that manifests as compensated hypothyroidism. A relative euthyroid state is maintained by thyrotropin (TSH) induced increase in thyroid hormone levels. The cardinal features are increased concentrations of thyroid hormone, a normal or slightly elevated

serum TSH level, lack of classical symptoms and signs of thyrotoxicosis and a goiter. Caused by mutations in one allele of the thyroid hormone receptor (TR)  $\beta$  gene, the mutant molecules have usually reduced affinity for the hormone and exert an antagonistic effect on the normal TR $\beta$  (dominant negative effect). About 50% of subjects with RTH have learning disabilities linked to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Although mental retardation is uncommon (~3%), subjects with RTH are more likely to have a reduced IQ than those with ADHD only. As children with ADHD only, those with RTH and ADHD respond to methylphenidate. However, some of the subject with RTH and ADHD but none with ADHD alone, responded to the treatment with supraphysiological doses of 3,3',5-triiodothyronine. This was evidenced by an improvement in the Conner's hyperactivity index and in CRT-X impulsivity score.

Resistance to TSH (RTSH) presents with hyperthyrotropinemia and, rather than a goiter, a normal or hypoplastic thyroid gland. Thyroid hormone levels are, however, variable, ranging from normal to very low. While, mutations of the TSH receptor gene are the cause of RTSH in some individuals, the etiology of the majority of cases is unknown. In such an infant the development of progressive dyskinesia and hypotonia, as well as the history of respiratory distress in neonatal life, lead to the identification of a TTF1 gene mutation. Mutations in TTF1 gene were found in other patients with movement disorders and increased TSH without or with hypothyroidism of variable severity. The mutant TTF1 molecules do not bind to cis elements and have no dominant negative effect. Mice with a single normal TTF1 allele manifest changes similar to those observed in man, including hyperthyrotropinemia and impaired coordination. Their thyroid glands have reduced TTF1 concentration (haploinsufficiency) and reduced expression of the TSH receptor and thyroglobulin, but not TPO. Administration of high doses of TSH corrects the associated hypothyroidism.

*Supported in part by grants from the National Institutes of Health (DK15070) and the US Public Health Service (RR 00055).*

**Prima sessione**

*Moderatori*

Aldo Pinchera, Renata Lorini



## BASI GENETICHE E MOLECOLARI DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO CON ghiandola IN SEDE

Francesca Calaciura (a), Giuseppe Miscio (b), Angelo Coco (b), Daniela Leonardi (a), Carmela Costernino (b), Concetto Regalbuto (a), Maura Bozzali (a), Raffaella Maiorana (a), Annalisa Ranieri (b), Anna Carta (a), Massimo Buscema (a), Vincenzo Trischitta (b), Lidia Sava (a), Vittorio Tassi (b)

(a) Istituto di Medicina Interna, Malattie Endocrine e del Metabolismo, Università di Catania

(b) Unità di Endocrinologia, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

*Premessa.* Le basi molecolari e genetiche dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) sono ancora poco conosciute. Numerosi geni contribuiscono alla differenziazione e allo sviluppo tiroideo e la loro alterazione può contribuire all'IC. Infatti, mentre alcune condizioni (IC disormonogenetici) sono dovute a difetti in singoli geni e trasmesse come tratti mendeliani semplici, altre condizioni necessitano dell'intervento di più geni nel determinismo dell'IC. Quest'ultimo va dunque considerato come un tratto genetico complesso in cui possono essere identificati numerosi differenti fenotipi della stessa malattia. Ciò richiede grande accuratezza nella caratterizzazione fenotipica e un'analisi genetica vasta e approfondita che fino ad oggi è stata scarsamente intrapresa.

*Scopo.* Al fine di colmare questo *gap* abbiamo scelto un approccio genetico applicato ad una intera popolazione sottoposta a screening per IC durante un lungo periodo. In particolare, abbiamo focalizzato l'attenzione su due fenotipi, entrambi con tiroide *in situ*, e, precisamente, IC con gozzo o IC con tiroide di volume da normale a ipoplasica. Sono state cercate mutazioni in alcuni geni candidati ad un ruolo rilevante in queste condizioni: il gene per la TPO nei primi e i geni per Pax8 e TSHR negli IC del secondo gruppo.

*Pazienti.* Su 143.782 neonati sottoposti a screening dal gennaio 1991 al giugno 1997, in 59 (1:2437) è stato diagnosticato IC: tra essi vi erano 14 IC con tiroide *in situ* (7 con gozzo e 7 con tiroide ipoplasica/normale). Inoltre, sono stati aggiunti allo studio altri due pazienti, uno con gozzo e uno ipoplasico, diagnosticati prima del gennaio 1991. In totale sono stati dunque analizzati 16 pazienti.

*Risultati.* Negli IC con gozzo (n=8) sono state identificate 4 mutazioni di TPO in 3 pazienti. In due casi è stata identificata una mutazione già descritta (1277<sup>insGGCC</sup>), mentre in altri due sono state identificate nuove mutazioni (1996<sup>G→T</sup> e 2295<sup>G→A</sup>), inducenti variazioni aminoacidiche: rispettivamente, Glu→Stop e Val→Ile. In tutti i casi, la mutazione veniva trasmessa da uno dei genitori, tranne in un paziente eterozigote composto, dove una mutazione veniva trasmessa dalla madre (1277<sup>insGGCC</sup>) e l'altra dal padre (1996<sup>G→T</sup>). Negli IC con tiroide di volume normale/ipoplasico (n=8) è stata identificata, in un solo paziente, una delezione intronica (C(T)<sub>13</sub>CC) nel gene TSHR. Non sono state identificate mutazioni nel gene Pax8.

*Conclusioni.* Il nostro studio rappresenta un primo approccio sistematico a: un'analisi genetica e molecolare dell'IC basata su un'intera popolazione; l'analisi di specifici fenotipi all'interno degli IC con tiroide *in situ*.

*Lo studio è stato supportato dal Progetto finalizzato 2000 del Ministero della Sanità, n. 0AH/F "Basi molecolari dell'ipotiroidismo congenito: predizione, prevenzione ed intervento".*

## DISORMONOGENESI: DIAGNOSI E FOLLOW-UP

Giovanna Weber (a), Arianna Passoni (a), Maria Cristina Vigone (a), Luca Persani (b), Laura Fugazzola (b), Ilaria Zamproni (a), Carlo Corbetta (c), Giuseppe Chiumello (a)  
(a) *Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università Vita e Salute, San Raffaele, Milano*

(b) *Istituto di Scienze Endocrine, Università degli Studi di Milano, IRCCS, Auxologico Italiano, Milano*

(c) *Laboratorio di Screening Neonatale e Biochimica Malattie Ereditarie, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano*

In letteratura viene riportata una percentuale di Ipotiroidismo Congenito (IC) primitivo permanente con ghiandola tiroidea *in situ* di circa il 20-25%. In passato, la disormonogenesi era considerata la più frequente causa di ipotiroidismo permanente con ghiandola tiroidea *in situ*; negli ultimi anni, tuttavia, nuove conoscenze sulla genesi e lo sviluppo della ghiandola tiroidea, il miglioramento delle indagini diagnostiche e delle conoscenze di biologia molecolare hanno reso possibile il riconoscimento di nuove forme di IC con ghiandola in sede non associate a disormonogenesi.

La confermata positività allo screening neonatale per l'IC rende necessario istituire il più precocemente possibile il trattamento ormonale sostitutivo, posticipando, nella maggioranza dei pazienti con ghiandola tiroidea *in situ*, la definizione eziologica dell'alterata funzionalità tiroidea. Si rende quindi necessario effettuare la rivalutazione diagnostica, intorno ai 2-4 anni di vita del bambino, quando la vulnerabilità del SNC alla carenza ormonale è minore e la collaborazione del piccolo paziente è compatibile con l'esecuzione di tutti i test diagnostici. La rivalutazione ha un duplice scopo: escludere le forme di ipotiroidismo transitorio e nel caso di alterata funzionalità tiroidea permanente definire l'eziologia, le strategie terapeutiche e il follow-up.

Riportiamo i risultati della revisione di 150 pazienti, affetti da IC con ghiandola in sede, individuati mediante screening neonatale, nel periodo compreso tra il 1980 e il 2000. In base a caratteristiche cliniche e ormonali, abbiamo selezionato 31 bambini con sospetto deficit dell'ormonogenesi, di età idonea per la rivalutazione. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti ipotiroidei congeniti con altre patologie associate, quali malformazioni d'organo, cromosomopatie o quadri sindromici, e quelli con dati anamnestici suggestivi per ipotiroidismo transitorio (positività anticorpale, deficit o eccesso di iodio, farmaci, ecc.).

Alla rivalutazione, dopo schema di sospensione terapeutica, sono stati eseguiti dosaggi del TSH, degli ormoni tiroidei liberi e della tireoglobulina, valutazione anticorpale (Ab anti-TPO e TRAb), dosaggio della ioduria, ecografia tiroidea e scintigrafia con I-123 e test al perclorato.

In alcuni pazienti, sono state effettuate indagini di biologia molecolare per lo studio dei geni coinvolti nella genesi dell'IC, quali TPO e THOX-2 per le disormonogenesi; TSHR e PAX-8 per i quadri non disormonogenetici.

La rivalutazione diagnostica ha confermato che 30 dei 31 pazienti arruolati nello studio sono affetti da disfunzione tiroidea permanente (un solo paziente presentava un risultato

*borderline* con *wash-out* del 12% alla scintigrafia con I-123 + test al perclorato in presenza di TSH e ormoni tiroidei liberi normali):

- 13 dei 30 pazienti sono risultati affetti da IC disormonogenetico: 2 disormonogenesi complete (*wash-out* >50%) con IC di grado severo; 9 parziali (*wash-out* 15-50%) di cui 4 con TSH > 10 mU/l e 5 con TSH tra 5 e 10 mU/l; 2 *borderline* (*wash-out* 10-15%) con TSH 9-12 mU/l;
- 17 pazienti presentavano una disfunzione tiroidea non disormonogenetica, di cui 13 bambini hanno mostrato una condizione persistente di IC di grado severo o subclinico (con TSH >10 mU/l) e 4 pazienti con TSH di 5-10 mU/l.

Le indagini di biologia molecolare, tutt'ora in corso, hanno permesso di identificare mutazioni a carico del gene della TPO in 1 caso (eterozigosi composta): una mutazione nota nell'esone 8 (duplicazione GGCC in posizione 1277 con *frameshift*) e una nuova mutazione *477delC* nell'esone 5 (delezione di 1C in posizione 477 con *frameshift* e segnale di stop nell'esone 6, in posizione 633). Inoltre, alterazioni genetiche a carico del TSHR sono state identificate in 1 paziente con IC non disormonogenico.

In merito al trattamento, tutti i 13 pazienti con deficit dell'ormonogenesi hanno iniziato, al momento della diagnosi, la terapia ormonale con L-tiroxina a dosi sostitutive. Nel 69% dei casi (9/13 pazienti) l'iperplasia della tiroide, documentata ecograficamente alla diagnosi, è regredita dopo terapia sostitutiva a dosi non soppressive (documentazione ecografica alla rivalutazione).

In conclusione, la maggior sensibilità dello screening neonatale e la disponibilità di mezzi diagnostici più accurati (strumentali e di biologia molecolare) hanno permesso di evidenziare, nei pazienti positivi allo screening neonatale per l'IC con ghiandola *in situ*, una maggior incidenza di forme di disormonogenesi parziale o di disfunzioni tiroidee lievi, a carattere permanente.

Sono ancora oggetto di discussione le strategie terapeutiche da adottare in questi casi, con particolare riferimento alla indicazione al trattamento, alla posologia e alla durata.

## CARENZA IODICA E IPOTIROIDISMO CONGENITO

Gianni Bona, Annalisa Zavallone, Anna Rapa  
*Clinica Pediatrica di Novara, Dipartimento Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara*

La carenza iodica e i disordini che da essa derivano, meglio noti come *Iodine Deficiency Disorders* (IDD), possono interessare tutti i periodi della vita e in molte aree geografiche del mondo hanno un'elevata prevalenza. Nelle popolazioni residenti in aree in cui è presente un certo grado di carenza iodica, il feto e il neonato hanno un rischio molto più elevato di sviluppare ipotiroidismo rispetto a tutte le altre fasce di età. Infatti il ridotto apporto iodico durante la gravidanza prima e dopo la nascita poi può deteriorare lo sviluppo del sistema nervoso ed essere responsabile di uno spettro di deficit neurologici e mentali di gravità variabile da forme subcliniche al cretinismo endemico. L'Ipotiroidismo Congenito (IC) deriva nell'80-85% dei casi da alterazioni dell'organogenesi tiroidea (agenesia, localizzazione ectopica, ipoplasia) per lo più ascrivibili a mutazioni dei geni responsabili del differenziamento delle cellule follicolari tiroidee. Nel rimanente 15-20% l'IC è causato da difetti della biosintesi degli ormoni tiroidei. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di IC prevalentemente dovute ad una carenza endemica di iodio nel territorio, nonché ad un eccesso di iodio in epoca pre- e/o perinatale, e a patologia tiroidea autoimmune materna. Complessivamente quindi è possibile che fattori genetici, materni e ambientali (tra cui emerge la carenza iodica) abbiano un ruolo nell'eziopatogenesi di questi disordini senza che però sia completamente chiarito il peso reale svolto dai singoli fattori nell'insorgenza della patologia.

In Italia sulla base di informazioni raccolte nel Registro Nazionale degli ipotiroidi congeniti è stata realizzata una mappa dell'incidenza dell'IC da cui risulta in alcune aree un'incidenza superiore al valore medio nazionale (1:3200). È stato ipotizzato che questo aumento di incidenza sia dovuto ad un'aumentata prevalenza di forme transitorie di ipotiroidismo congenito, quasi sempre correlate a carenza iodica ambientale. Questo dato da un lato sottolinea l'importanza della rivalutazione della diagnosi per riconoscere le forme transitorie da quelle permanenti e dall'altro, vista la persistenza di aree ancora a ridotto apporto iodico, rammenta l'utilità della sensibilizzazione della popolazione sui vantaggi di una profilassi controllata.

A tal proposito in uno studio da noi condotto in associazione con il Centro di Ricerca Endocrinologica dell'Accademia delle Scienze Mediche della Federazione Russa e con il Ministero della Salute della Repubblica di Tuva (area fino a pochi decenni fa interessata da una grave carenza iodica: prevalenza di gozzo compresa tra 62-96%, UIE 15 mcg/l, alta prevalenza di ipotiroidismo congenito [1:700-800]) è stato evidenziato un drastico miglioramento della carenza iodica e della prevalenza dei quadri clinici ad essa correlati dopo l'attuazione di programmi di supplementazione iodica. Un dato collaterale, meritevole spunto per ulteriori accertamenti, è stata l'alta prevalenza di forme di ipotiroidismo congenito verosimilmente ascrivibili a difetti dell'ormonogenesi tiroidea. L'analisi genetica di questi casi potrà essere utile per chiarire meglio il ruolo della carenza iodica in queste forme di IC.



## **Seconda sessione**

*Moderatori*

Gian Franco Fenzi, Sergio Bernasconi



## FORME TRANSITORIE DI IPOTIROIDISMO CONGENITO: DIAGNOSI E FOLLOW-UP

Luciano Tatò

*Dipartimento Materno Infantile e di Biologia-Genetica, Università di Verona, Verona*

In Germania la frequenza di ipotiroidismo transitorio è stata stimata in 1/8260 nati e tale frequenza è stata attribuita prevalentemente alla carenza iodica, probabilmente unita al largo uso di cavoli o verdure della stessa famiglia utilizzati nella dieta dei popoli del Nord Europa. Il deficit iodico è particolarmente attivo nei soggetti prematuri per la relativa immaturità della ghiandola tiroide. Sempre nelle stesse popolazioni è censita come la seconda causa di Ipotiroidismo transitorio la somministrazione transcutanea di iodio per medicazioni eseguite sulla madre o sul neonato, ed anche in questo caso i soggetti prevalentemente in causa sono i prematuri e per la immaturità d'organo su ricordata e per le frequenti medicazioni. Una causa abbastanza rara è quella dovuta agli anticorpi materni bloccanti i recettori del TSH, che attraversando la placenta svolgono la loro azione inibente anche per più mesi oltre la nascita. In una statistica Statunitense che collocava la frequenza di ipotiroidismo transitorio al 10% del totale e con una frequenza di definitivo di 1 / 4000, quello dovuto ad anticorpi contribuiva per il 2%. Trascurabile infine è la frequenza di ipotiroidismo transitorio dovuto a nefrosi di tipo Finlandese.

Nel Nord Est dell'Italia negli ultimi 20 anni sono stati sottoposti a screening 1151042 neonati con una media annua di  $57459 \pm 2994$  (52040-63723) e sono stati identificati come ipotiroidei 403 soggetti. Di questi 41 si sono dimostrati in breve tempo transitori e pertanto eliminati dal conteggio che risulta di 362 con una frequenza annua di  $18,1 \pm 4,96$  (7 - 28 ) e una frequenza relativa di 1 / 3179 nati vivi. Il numero annuo di transitori è stato di  $2,05 \pm 1,31$  (1-5) con una frequenza rispetto ai definitivi di  $10,25 \pm 5,72$  % (4-20). La stragrande maggioranza era rappresentata da prematuri che per varie cause , molte volte non identificate, avevano presentato tale manifestazione, molti erano soggetti a termine in cui era stato impossibile definire una causa, ma in una quota variabile tra il 2 ed il 4 % fu identificata come causa gli anticorpi bloccanti il recettore del TSH. Spesso questi si accompagnavano ad anticorpi anti perossidasi o antitireoglobulina o erano da soli.

Importante nella identificazione dei soggetti da monitorare è stata l'esecuzione di una ecografia della ghiandola o di una ecografia ed una scintigrafia con  $^{99}\text{Te}$  prima di iniziare la terapia. I soggetti candidati avevano chiari sintomi da sovradosaggio entro il sesto mese di vita extrauterina. Alcuni di questi poterono essere seguiti fino ai sei sette anni per quanto riguardava lo sviluppo psicomotorio e mostrarono una evoluzione comparabile a quella dei fratelli.

## FOLLOW-UP NEUROPSICHICO DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Roberto Militerni

*Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Facoltà di Medicina, Seconda Università di Napoli*

Lo screening neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito (IC), nel permettere di avviare un trattamento precoce, ha inciso in maniera determinante sulla storia naturale della malattia: bambini che in epoca pre-screening erano condannati ad essere portatori di gravi disabilità presentano attualmente un'evoluzione decisamente benigna. Ciò non di meno, per quel che riguarda la prognosi neuropsichica di soggetti individuati attraverso lo screening e trattati precocemente, varie ricerche hanno messo in evidenza alcuni dati degni di rilievo:

1. con riferimento al Quoziente Intellettivo (QI), una percentuale di soggetti variabile dal 5 all'8% presenterebbe un ritardo mentale ( $QI < 70$ );
2. sempre facendo riferimento al QI, anche i soggetti "normali" ( $QI > 70$ ) presenterebbero valori medi significativamente inferiori a quelli rilevati in gruppi di controllo;
3. la definizione del profilo neuropsicologico avrebbe messo in evidenza una serie di cadute prestazionali in specifici ambiti funzionali (attenzione, memoria, linguaggio, competenze visuo-motorie e visuo-spaziali) in percentuali statisticamente significative;
4. il rendimento scolastico risulterebbe sensibilmente inferiore a quello dei coetanei.

Sulla base di tali rilievi, il follow-up neuropsichico rappresenta un momento fondamentale nel protocollo di presa in carico del bambino con IC. Ciò in relazione a due ordini di motivi: a) clinico-assistenziale; b) epidemiologico. Sul piano clinico-assistenziale, il follow-up neuropsichico, riferito al singolo bambino, permette di rilevare tempestivamente eventuali segni di inadeguato sviluppo e di provvedere conseguentemente ad idonei interventi terapeutico-abilitativi. Sul piano epidemiologico, il follow-up neuropsichico, riferito a popolazioni sufficientemente rappresentative di soggetti, può fornire quegli elementi critici per definire la "nuova" storia naturale del disturbo e individuare i fattori di rischio nei casi ad evoluzione sfavorevole.

A fronte di quanto appena esposto, purtroppo, il follow-up neuropsichico non viene sistematicamente effettuato. Peraltro, i pochi centri di ricerca che lo adottano, utilizzano schemi metodologici diversificati, con risultati poco utili ai fini epidemiologici per la scarsa confrontabilità dei risultati. Sempre in riferimento agli aspetti neuropsichici, vanno in particolare segnalati le seguenti incongruenze metodologiche:

- inadeguata definizione delle caratteristiche della popolazione di partenza;
- disomogeneità del calendario delle valutazioni neuropsichiche;
- disomogeneità degli strumenti di valutazione;
- scarso "controllo" delle variabili che, indipendentemente dal disordine endocrinologico, possono incidere sull'evoluzione neuropsichica;
- inadeguata definizione dei parametri di *outcome*.

Sulla base di tali considerazioni viene presentato un protocollo di valutazione dello sviluppo neuropsichico, che cerca di rispondere alla duplice prospettiva: clinico-assistenziale ed epidemiologica.

**Terza sessione**

*Moderatori*

Luca Chiovato, Salvatore Carta



## **IPOTIROIDISMO CONGENITO CON DISGENESIA: UNA MALATTIA POLIGENICA**

Mario De Felice (a), Elena Amendola (a), Paolo Emidio Macchia (b), Pio D'Adamo (b), Paolo Gasparini (b), Vincenzo Macchia (c), Daniela Terracciano (c), Roberto Di Lauro (a, c)

(a) *Stazione Zoologica "A. Dohrn", Napoli*

(b) *Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica, Facoltà di Medicina, Università Federico II (4) TIGEM, Napoli*

(c) *Dipartimento di Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare, Facoltà di Medicina, Università Federico II (4) TIGEM, Napoli*

Lo scopo della nostra ricerca è studiare nuovi modelli murini con difetti multipli in geni rilevanti per lo sviluppo tiroideo per valutare una possibile origine poligenica dell'Ipotiroidismo Congenito (IC).

I fattori di trascrizione TTF-1 e Pax8 sono espressi in uno stadio molto precoce dello sviluppo della tiroide. Lo studio di modelli animali ha dimostrato che sia TTF-1 che Pax8 sono assolutamente richiesti per la morfogenesi della tiroide; inoltre mutazione nei geni codificanti per questi fattori sono state riscontrate in un piccolo numero di pazienti affetti da IC.

Abbiamo incrociato topi eterozigoti *Titf1*<sup>+/-</sup> con topi *Pax8*<sup>+/-</sup>, ambedue dei quali non presentano alcun fenotipo e generato topi doppi eterozigoti portatori della doppia mutazione *Titf1*<sup>+/-</sup>, *Pax8*<sup>+/-</sup> (DH). Tali animali mostrano un evidente difetto tiroideo dal momento che presentano un basso livello di ormoni tiroidei e un elevato livello di TSH. Questo alterato profilo ormonale si accompagna frequentemente ad un'alterata morfologia della ghiandola e nel 30% circa dei casi solo un lobo è visibile. Abbiamo studiato il fenotipo tiroideo durante lo sviluppo embrionale. Alla fine dell'organogenesi, al giorno 18 *post coitum*, l'ipoplasia o l'emiagenesia della tiroide negli embrioni DH è già evidente; inoltre i livelli di mRNA per la tiroglobulina sono fortemente ridotti. Questi dati ci fanno supporre la simultanea deficienza parziale dei geni *Titf1* e *Pax8* può essere la causa di ipotiroidismo congenito con disgenesi tiroidea.

I topi DH che abbiamo generato sono animali appartenenti al ceppo inbred C57Bl. È da notare che se la doppia mutazione *Titf1*<sup>+/-</sup>, *Pax8*<sup>+/-</sup> è trasferita in un different background genetico (ibrido C57Bl x SV 129), nessun animale mostra il fenotipo descritto. Questi dati indicano ci sono altri geni modificatori che possono predisporre (alleli C57Bl) o proteggere (alleli SV 129) dal fenotipo ipotiroidico. Attualmente stiamo cercando di identificare per cloning posizionale questi nuovi geni.

I nostri risultati mostrano per la prima volta che l'ipotiroidismo congenito può anche essere una affezione poligenica che si sviluppa come risultato di mutazioni in differenti loci e che agiscono simultaneamente.

*Lo studio è stato supportato dal Progetto finalizzato 2000 del Ministero della Sanità, n. 0AH/F "Basi molecolari dell'ipotiroidismo congenito: predizione, prevenzione ed intervento".*

## REGISTRO NAZIONALE DEGLI IPOTIROIDEI CONGENITI: STUDIO DELLE MALFORMAZIONI MULTIPLE ASSOCIATE ALL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Antonella Olivieri (a), Maria Antonietta Stazi (b), Pierpaolo Mastroiaco (c), Cristina Fazzini (a), Simona De Angelis (a), Mariella Sorcini (a), Gruppo di Studio per l'Ipotiroidismo Congenito (d)

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

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

(c) *International Center for Birth Defects, Roma*

(d) *R. Altamura (Brindisi), U. Angeloni (Roma), I. Antonozzi (Roma), M. Baserga (Catanzaro), R. Berardi (Siena), S. Bernasconi (Parma), G. Bona (Novara), M. Burrioni (Fano), E. Cacciari (Bologna), R. Caldarera (Messina), A. Cassio (Bologna), L. Cavallo (Bari), L. Chiovato (Pavia), G. Chiumello (Milano), B. Ciannamea (Lecce), A. Cohen (Savona), G.V. Coppa (Ancona), C. Corbetta (Milano), R. Cordova (Potenza), P. Costa (Roma), F. Dammacco (Bari), F. De Luca (Messina), C. De Santis (Torino), C. Del Carpio (Palermo), S. Di Maio (Napoli), G. F. Fenzi (Napoli), R. Gastaldi (Genova), G. Giovannelli (Parma), G. Grasso (Caltanissetta), D. Gullo (Catania), L. Lasciarrea (Bari), A. Lelli (Roma), A. Liotta (Palermo), D. Lojodice (Napoli), R. Lorini (Genova), G. Manente (Taranto), F. Monaco (Chieti), L. Moschini (Roma), G. C. Mussa (Torino), P. Narducci (Foggia), N. Oggiano (Ancona), S. Pagliardini (Torino), L. Palillo (Palermo), G. Parlato (Catanzaro), E. Pasquini (Firenze), S. Piazza (Bologna), A. Pignero (Napoli), A. Pinchera (Pisa), C. Pintor (Cagliari), R. Puggioni (Cagliari), A. Rizzo (Lecce), G. Saggese (Pisa), D. Sala (Napoli), C. Salerno (Napoli), R. Salti (Firenze), L. Sava (Catania), V. Stoppioni (Fano), F. Tancredi (Napoli), L. Tatò (Verona), R. Vigneri (Catania), C. Volta (Parma), G. Weber (Milano), E. Zammarchi (Firenze)*

L'analisi dei dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC) relativi al periodo 1991-98 (n.=1372), ha messo in evidenza una prevalenza di malformazioni congenite (MC) significativamente più elevata nella popolazione di ipotiroidei congeniti (8.4%) rispetto a quella osservata nella popolazione generale (1-2%). È stato accertato inoltre, che alcune tra le principali categorie di malformazioni rilevate sono associate significativamente all'Ipotiroidismo Congenito (IC). Queste sono le malformazioni del sistema nervoso (Observed/Expected =2.7, 95% C.I.: 1.4-4.7), dell'occhio (O/E=5.5, 95% C.I.: 2.0-11.9) e del cuore (O/E=5.5, 95% C.I.: 4.3-7.0). Poiché queste strutture insieme alla tiroide si sviluppano precocemente durante l'organogenesi, l'ipotesi che possa verificarsi una lesione molecolare molto precoce è ulteriormente supportata dalla significativa associazione osservata tra IC e malformazioni multiple (O/E=20.9, 95% C.I.: 13.3-31.4) per cui difetti molecolari nei primissimi stadi dello sviluppo potrebbero coinvolgere più organi e strutture. Al fine di verificare se la frequenza di Malformazioni Congenite Multiple (MCM) che interessano contemporaneamente cuore+SNC o cuore+occhio sia più frequente



nella popolazione con IC rispetto alla popolazione generale, abbiamo confrontato i bambini con IC+MCM arruolati nel RNIC tra il 1991 e il 1998 (n.=32) con la popolazione generale di bambini con MCM nati nel 2001 (n.=800) ed arruolati nei Registri afferenti all'International Clearinghouse. Il gruppo IC+MCM era costituito da 16F e 16 M (27% agenesia, 23% ectopia, 50% ghiandola in sede) di cui 14 con 3 o più MCM. Le più frequenti categorie di malformazioni riguardavano cuore (19/32 = 59%), arti (31%), rene (22%), genitali (22%), SNC (12%), palatoschisi (12%) e occhio (6%). La frequenza di bambini IC+MCM con combinazioni relative a cuore+SNC (n.=3 agenesie) è risultata circa il doppio rispetto a quella della popolazione generale (O/E=2.3, 95% C.I.: 0.5-6.9). E' stato interessante rilevare che la combinazione relativa a idrocefalia+situs inversus, osservata in 1 caso dei 32 con IC+MCM, non era mai presente negli 800 bambini della popolazione generale. Anche per ciò che riguarda la frequenza di malformazioni cardiache associate a malformazioni oculari (cataratta congenita), questa è risultata circa 6 volte più elevata nella popolazione di bambini con IC (n.=1 gh. In sede) rispetto alla popolazione generale (O/E = 6.3, 95% C.I.: 0.1-34).

In conclusione, nonostante la bassa frequenza con cui si manifestano le MCM, l'osservazione delle diverse combinazioni malformative che si osservano associate all'IC può aiutare a comprendere meglio gli eventi embrionali nei primi stadi dello sviluppo. In questa ottica i risultati di questo studio suggeriscono ulteriormente che uno o più geni che controllano lo sviluppo embrionale di cuore, SNC, occhio e tiroide possa/possano essere coinvolti nell'eziologia dell'IC.

*Lo studio è stato supportato dal Progetto finalizzato 2000 del Ministero della Sanità, n. 0AH/F "Basi molecolari dell'ipotiroidismo congenito: predizione, prevenzione ed intervento".*



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

*Moderatori*

Alessandra Cassio, Roberto Cerone, Fabrizio Monaco



## IDENTIFICAZIONE E STUDIO FUNZIONALE DI UNA MUTAZIONE DEL GENE PAX8

Maria Elena Banco (a), Catia Di Cosmo (a), Anna Perri (a), Patrizia Agretti (a),  
Pina De Marco (a), Mariella Ciampi (a), Paola Lapi (a), Lucia Montanelli (a),  
Paolo Vitti (a), Ferruccio Santini (a), Luca Chiovato. (b), Samuel Refetoff (c),  
Aldo Pinchera. (a), Massimo Tonacchera (a)

(a) *Dipartimento di Endocrinologia, Università di Pisa, Pisa*

(b) *Fondazione S. Maugeri IRCCS di Pavia*

(c) *Departments of Medicine, Pediatrics and the Committee on Genetics, The University of  
Chicago, Chicago, Illinois (SR)*

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) rappresenta una patologia frequente con una incidenza di 1 su 3000-4000 nuovi nati. Nell'80-85% dei casi l'IC è causato da agenesia (35-40%), ectopia (30-45%) e ipoplasia (5%). Lo scopo del nostro studio è stato di ricercare mutazioni del gene di Pax8 in 40 bambini affetti da IC (25 con ectopia, 10 con agenesia e 5 con ipoplasia). Allo screening neonatale i 40 bambini mostravano elevati livelli di TSH nel siero. Il DNA genomico è stato estratto da linfociti di sangue periferico e gli esoni del gene di Pax8 sono stati amplificati e sequenziali. Il sequenziamento diretto ha evidenziato una mutazione puntiforme, eterozigote in una bambina con IC ed ectopia tiroidea. L'ectopia della ghiandola è stata diagnosticata con la scintigrafia. La mutazione è localizzata nell'esone 6 in posizione 684 (ACG/ATG), al di sotto del *pair-domain* e determina la sostituzione di una treonina con una metionina. (T225M). Tale mutazione non è stata trovata nei 5 soggetti normali e neppure nei rimanenti 39 bambini affetti da IC. Sia il gene selvaggio (wt) che il gene mutato sono stati clonati nel vettore d'espressione pcDNA3 e sono stati studiati per la loro capacità di attivare la trascrizione del gene luciferasi, sotto il controllo del promotore umano della tireoglobulina (Tg-P). Le cellule HeLa sono state trasfettate con pcDNA-wtPax8 e pcDNA-T225M insieme con Tg-P ed è stata misurata l'attività della luciferasi. Per aumentare la sensibilità del sistema pcDNA-wtPax8 e pcDNA-T225M sono stati co-trasfettati rispettivamente, insieme a pcDNA-TTF1. I nostri risultati hanno mostrato che pcDNA-wtPax8 e pcDNA-T225M agiscono sinergicamente quando co-trasfettati insieme a TTF1. Dopo le trasfezioni con i costrutti Pax8wt e T225M non è stata evidenziata alcuna differenza in termini di attività luciferasica, indicando che tale mutazione non altera la funzione della proteina. Inoltre non è stato identificato alcun effetto dominante negativo.

*Questo lavoro è stato supportato dal Progetto finalizzato 2000 del Ministero della Sanità, n. 0AH/F  
"Basi molecolari dell'ipotiroidismo congenito: predizione, prevenzione e intervento".*

## ANALISI GENETICA IN UN CASO DI IPOTIROIDISMO CONGENITO ASSOCIATO A PALATOSCHISI

Paola Gianino, Cristina Brondello, Patrizia Longo, Margherita Silengo, Giancarlo Mussa  
*Ospedale Infantile Regina Margherita, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università degli Studi di Torino*

Negli ultimi anni gli studi di genetica molecolare hanno messo in evidenza che alcune forme di disgenesia tiroidea sono dovute a mutazioni nei geni che codificano per i fattori di trascrizione TTF1, TTF2, PAX8 e nel gene che codifica per il recettore del TSH; in particolare alterazioni del TTF2 sono state descritte in bambini con l'associazione sindromica, peraltro nota da tempo, caratterizzata da agenesia tiroidea, palatoschisi, atresia delle coane e capelli fini e aguzzi (*spiky hair*) (sindrome di Bamforth-Lazarus).

Descriviamo il caso di una bambina affetta da ipotiroidismo congenito e palatoschisi in cui abbiamo condotto l'analisi del gene *ttf2*, codificante per il fattore di trascrizione TTF2. Nata da genitori non consanguinei (età paterna 44 anni, materna 29), secondogenita (una sorella di 2 anni in buona salute), non familiarità per tireopatie o altre patologie di rilievo; gravidanza regolare, parto spontaneo alla 40<sup>a</sup> settimana di gestazione, APGAR 9/9 a 1 e 5 minuti, peso neonatale 3290 g, lunghezza 48,5 cm, circonferenza cranica 34,8 cm. Alla nascita presentava ittero, labiopalatoschisi, marcata anteriorizzazione dell'ano e segni di displasia ectodermica (capelli fini e radi ad impianto frontale alto, sopracciglia depigmentate), cui si sono aggiunti nel corso della crescita mancata eruzione dentaria (nessun dente a 3 anni) e cute chiara. Allo screening per ipotiroidismo: TSH 395 $\mu$ U/ml (v.n.<15), T4 1 $\mu$ g/dl (v.n.>4); conferma sierologica (RIA): TSH 452 mU/ml (v.n.0.2-4), T4 1.67 $\mu$ g/dl (v.n.5-13), T3 0.78 $\mu$ g/ml (v.n.0.8-2), fT4 0.83 pg/ml (v.n.6.3-15.3), fT3 0.99 pg/ml (v.n.2.6-5.8) Scintigrafia tiroidea con Tc99m: assenza di captazione; ecografia tiroidea: piccolo abbozzo in sede; eco addome: calicopielectasia bilaterale; ecocardiografia: nella norma; ecografia cerebrale: nella norma. Alla rivalutazione diagnostica effettuata all'età di tre anni il quadro scintigrafico ed ecografico della tiroide erano invariati.

L'espressione del gene *ttf2* a livello della tiroide, dell'endoderma dell'intestino cefalico e dell'ectoderma craniofaringeo, che può giustificare una certa variabilità fenotipica, ci ha indotto a ricercare eventuali mutazioni anche nella nostra paziente che pur non presentava l'atresia delle coane. L'analisi genetica tuttavia non ha evidenziato mutazioni del gene che codifica per il TTF2 né nella bambina, né nei suoi genitori. Evidentemente l'associazione di ipotiroidismo congenito, palatoschisi e displasia ectodermica costituisce un quadro sindromico complesso i cui aspetti genetici non sono ancora completamente noti.

## STUDIO DEL GENE DI TTF-2 IN BAMBINI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO E PALATOSCHISI

Catia Di Cosmo (a), Massimo Tonacchera (a), Maria Elena Banco (a), Patrizia Agretti (a),  
Pina De Marco (a), Paola Lapi (a), Mariella Ciampi (a), Lucia Montanelli (a),  
Luca Chiovato (b), Aldo Pinchera (a)

(a) *Dipartimento di Endocrinologia, Università di Pisa, Pisa*

(b) *Fondazione S. Maugeri IRCCS di Pavia, Pavia*

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) ha un'incidenza di un caso ogni 3000-4000 nati vivi. Nella maggioranza dei casi IC è causato da difetti dello sviluppo della tiroide (disgenesia tiroidea).

Le alterazioni molecolari conosciute al momento spiegano solamente una piccola parte dei casi di IC e includono mutazioni dei geni dei fattori di trascrizione PAX8, TTF-1 e TTF-2. TTF-2 regola la trascrizione di geni bersaglio, come la Tg e la TPO. Il gene di TTF-2 è costituito da un singolo esone, che codifica per un dominio *forkhead*, un tratto di polialanine e una estremità C-terminale. Mutazioni omozigoti del gene di TTF-2 sono state descritte in due fratelli, con IC, palatoschisi, atresia delle coane, epiglottide bifida e capelli *spiky*.

Lo scopo del presente studio è stato quello di ricercare mutazioni del gene di TTF-2 in quattro bambine con IC e palatoschisi. Due bambine avevano IC, dovuto ad agenesia, identificato allo screening e palatoschisi. Le altre due erano gemelle monozigoti: una con IC diagnosticato allo screening (senza palatoschisi) e una tiroide di normali dimensioni, l'altra aveva palatoschisi con normale TSH allo screening. Dopo tre mesi la bambina presentava ipertireotropinemia con normali livelli sierici di FT4 e FT3. Tutte e quattro non avevano altre anomalie congenite. Il DNA genomico era estratto dai linfociti del sangue periferico e l'intera regione codificante del gene di TTF-2 era amplificata tramite PCR e analizzata mediante SSCP e sequenziamento diretto. Nessuna mutazione è stata trovata nel gene di TTF-2, ma in una delle bambine (non gemelle) abbiamo trovato tre polimorfismi. Il primo consisteva nella sostituzione di una terza base, che non determinava il cambiamento della leucina in posizione 129 (CTC/CTT); Il secondo polimorfismo, di nuovo, nella sostituzione di una terza base, che non modificava la serina in posizione 273 (TCT/TCC). L'ultimo consisteva infine nella presenza di un tratto di polialanine di 16 residui invece che 14 trovati nei controlli normali. In conclusione abbiamo identificato quattro casi di bambini con IC e palatoschisi senza altre anomalie congenite. Nessuna mutazione è stata identificata nel gene di TTF-2.

*Questo lavoro è stato supportato dal Progetto finalizzato 2000 del Ministero della Sanità, n. 0AH/F "Basi molecolari dell'ipotiroidismo congenito: predizione, prevenzione e intervento".*

## ITTIOSI IN UN PAZIENTE CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Marzia Guarnieri (a), Stefano Stagi (a), Cristina Manoni (a), Maria Luisa Battini (b), Giancarlo Parenti (c) Daniela Massi (d), Fiorella Galluzzi (a), Roberto Salti (a)

(a) *Unità di Endocrinologia Pediatrica, Università degli Studi di Firenze, Ospedale Pediatrico Anna Meyer*

(b) *Dipartimento di Dermatologia, Università degli studi di Firenze*

(c) *Anatomia e Istologia Patologica e Citodiagnostica, Università degli Studi di Firenze*

(d) *Laboratorio di Genetica Dipartimento di pediatria, Università Federico II di Napoli*

*Introduzione.* L'Ipotiroidismo Congenito (IC) è una frequente endocrinopatia legata ad un difetto, primitivo o secondario degli ormoni tiroidei. Associati al difetto tiroideo, possono essere presenti malformazioni od alterazioni a carico di altri organi, isolate o raramente associate a sindromi genetiche. In questo lavoro descriviamo l'associazione tra IC ed ittiosi *X-linked*.

*Case report.* Abbiamo studiato un maschio di 3 anni e 7 mesi, nato da gravidanza gemellare alla 32<sup>a</sup> settimana, di 1010 grammi, 43 cm, IA 8<sup>1</sup>-9<sup>V</sup>, storia familiare negativa per disordini tiroidei. Lo screening neonatale per l'IC è risultato positivo; l'ecografia tiroidea ha evidenziato ghiandola tiroidea in sede, di normali dimensioni (normocaptante alla scintigrafia). È stato subito posto in terapia con L-tiroxina alla dose di 8  $\mu$ /die. Crescita staturale-ponderale ai limiti della norma (5° centile), con sviluppo neuroevolutivo lievemente ritardato (test Brunet-Lezine: QS 0.75). Dal primo mese di vita ha presentato ipercheratosi diffusa con squame grandi di colorito grigio aderenti agli strati sottostanti dell'epidermide, con risparmio del volto e delle superfici palmo-plantari. In base all'aspetto clinico è stata sospettata una ittiosi *X-linked* ed è stata eseguita biopsia cutanea per esame istologico ed esame ultrastrutturale e un prelievo di sangue, quest'ultimo anche alla madre, per indagine di genetica molecolare.

*Discussione.* L'esame istologico e ultrastrutturale della cute ha confermato la diagnosi di ittiosi *X-linked* (marcata iperortocheratosi compatta con conservazione dello strato granuloso, con lieve attenuazione del profilo della rete *red-ridges*; cellule dello strato granuloso con numerosi granuli di cheratoialina, presenza di giunzioni desmosomiali fino nello strato spinoso). L'indagine molecolare ha evidenziato sia nel probando che nella madre una delezione Xp22.3. L'associazione IC e ittiosi *X-linked* nel nostro caso può essere casuale o legata ad altre possibilità: 1) la carenza di ormoni tiroidei, fondamentali durante l'embriogenesi cutanea in quanto potenzianti l'attività dell'enzima steroido-sulfatasi, determinerebbe una riduzione dello strato lipidico lamellare tipico dell'ittiosi; 2) la delezione (Xp22.32) individuata nel nostro caso, determinando la riduzione dell'attività della steroido-sulfatasi cutanea, potrebbe ridurre l'attività dell'enzima anche a livello tiroideo, alterando la normale funzionalità ghiandolare; 3) la delezione genica potrebbe coinvolgere geni contigui responsabili dello sviluppo e/o della funzione tiroidea.

Questo caso mette in luce la possibile relazione tra ormoni tiroidei e sviluppo e/o metabolismo cutaneo, ad oggi scarsamente studiata: è necessaria quindi una più attenta valutazione della cute e degli annessi cutanei nei pazienti con ipotiroidismo congenito.



## VALUTAZIONE TIROIDEA NELLA PROGENIE DI SOGGETTI CON DISGENESIA TIROIDEA: STUDIO DI TRE FAMIGLIE

Antonella Olivieri (a), Giovanni Battista Salabè (b), Daniele Diacinti (c),  
Lidia Meschini (d), Mariella Sorcini (a)

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

(b) *Dipartimento di Neurobiologia e Medicina Molecolare, Consiglio Nazionale  
delle Ricerche, Roma*

(c) *Dipartimento di Scienze Cliniche, Università "La Sapienza", Roma*

(d) *Dipartimento di Scienze Ginecologiche Perinatologia e Puericoltura, Università "La  
Sapienza", Roma*

Recenti studi hanno messo in evidenza un'alta frequenza di anomalie morfologiche della tiroide in parenti di primo grado di bambini con Ipotiroidismo Congenito (IC) diagnosticati mediante screening neonatale. Inoltre, sebbene siano stati riportati casi familiari di ectopia o agenesia tiroidea, questi risultano nel complesso piuttosto rari. Al fine di contribuire alla definizione del ruolo della componente genetica nell'eziologia delle forme più frequenti di IC, abbiamo effettuato una valutazione morfologica (ecografia) e biochimica (T3, T4, FT3, FT4, TSH, AbTg, AbTPO) della tiroide nei nati (n=5) all'interno di 3 famiglie in cui 1 dei genitori era affetto da IC.

Il probando della famiglia A era rappresentato dal padre (57 anni) che aveva una diagnosi di ipoplasia tiroidea (captazione = 3.2% alla 24° h) ed aveva iniziato la terapia tardivamente (10 anni). La maggiore delle sue 2 figlie (24 e 20 anni) era affetta da tiroidite cronica e al momento dello studio mostrava un tiroide di dimensioni normali (volume tiroideo: 7.2 ml; valori normali: 6.3-12.1 ml) con struttura disomogenea, mentre la sorella mostrava una tiroide di dimensioni ridotte (4.2 ml) con ecostruttura omogenea. Entrambe presentavano una condizione biochimica di eutiroidismo con presenza di AbTPO (2960 U/ml) e AbTg (147 U/ml) nella paziente con tiroidite. Nella famiglia B il probando era rappresentato dalla madre (33 anni) che aveva iniziato la terapia sostitutiva all'età di 36 mesi. Al momento dello studio la paziente mostrava un residuo ecografico in sede. Entrambe i suoi figli (1 M di 7 anni, peso >50° %tile altezza = 3° %tile; ed 1 F di 4 anni, peso = 50° %tile altezza = 25° %tile) mostravano all'ecografia una tiroide con struttura omogenea. Le dimensioni della ghiandola erano lievemente ridotte nel bambino (diametro antero-posteriore: lobo dx 1.1 cm, lobo sx 1.0 cm; valori normali: 1.2-1.6 cm) e normali nella bambina. Entrambe avevano una condizione biochimica di eutiroidismo. Anche il probando della famiglia C era rappresentato dalla madre (47 anni) che aveva iniziato la terapia a 3 anni. L'ecografia eseguita per questo studio non ha messo in evidenza presenza di tessuto tiroideo, sebbene all'età di 15 anni una scintigrafia dopo stimolo con TSH aveva rilevato un residuo del dotto tireoglossale. La sua unica figlia (17 anni) mostrava normali dimensioni della ghiandola (6.8 ml) oltre ad un normale profilo biochimico di funzionalità tiroidea e assenza di autoanticorpi circolanti.

I risultati preliminari di questo studio mettono in evidenza: 1) la presenza di tiroidite autoimmune in 1 dei 5 nati da genitore con disgenesia tiroidea; e 2) la presenza di ghiandole con dimensioni ai limiti inferiori della norma in 2 dei 5 nati studiati. Sebbene l'analisi di soli 3 nuclei familiari non sia rappresentativo di un possibile rapporto di causa-effetto tra diagnosi di IC nel genitore e alterazione morfologica o funzionale nella progenie, il rilevamento di tali alterazioni in un seppur piccolo campione suggerisce l'importanza del monitoraggio morfo-funzionale nei nati da genitori con tali forme di IC.

*Lo studio è stato supportato dal Progetto finalizzato 2000 del Ministero della Sanità, n. 0AH/F "Basi molecolari dell'ipotiroidismo congenito: predizione, prevenzione ed intervento".*

## SCREENING DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO: AUMENTO DELLA SENSIBILITÀ DOPO RIDUZIONE DEL VALORE SOGLIA DI TSH

Francesca Calaciura, Anna Carta, Daniela Leonardi, Anna Condorelli,  
Giuseppina Floriddia, Alessandro Mirone, Giuseppina Parrinello, Nunziata Polizzotti,  
Lidia Sava, Riccardo Vigneri  
*Dipartimento Medicina Interna e Specialistica, Ospedale Garibaldi, Università di Catania,  
Catania*

Lo screening dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) ha permesso la precoce identificazione e trattamento dei bambini con IC migliorando sensibilmente la prognosi del successivo sviluppo psico-intellettuale. Nonostante la progressiva ottimizzazione delle procedure di screening, un certo numero di soggetti affetti può ancora sfuggire alla diagnosi di IC ("falsi negativi"). Per migliorare la sensibilità del nostro programma di screening neonatale, basato sulla determinazione di TSH su sangue intero, abbiamo ridotto il valore soglia di TSH da 20.0 a 15.0  $\mu\text{U/ml}$  e abbiamo successivamente valutato: 1) il numero di soggetti diagnosticati solo con il *cut-off* più basso ("falsi negativi" con il precedente *cut-off*); 2) aumento del tasso di richiamo. Dal 12/2000 al 3/2003 abbiamo sottoposto a screening per IC 43.890 neonati. 103 bambini presentavano valori di TSH elevati: 52 con  $\text{TSH} > 20.0$  (gruppo 1) e 51 con  $\text{TSH} > 15.0 < 20.0$  (gruppo 2). Sono stati diagnosticati 35 bambini affetti da IC: 31/35 (88.6%) appartenenti al gruppo 1 e 4/35 (11.4%) al gruppo 2. Tutti e 4 i bambini IC del gruppo 2 al richiamo presentavano gozzo (esame ecografico) e valori francamente elevati di TSH ( $> 60.0 \mu\text{U/ml}$ ) con bassi valori di FT4. Fra i 103 bambini con TSH elevato allo screening abbiamo inoltre identificato 15 neonati (14.6%) con ipertireotropinemia di breve durata e valori normali o lievemente elevati di TSH al richiamo: 4 appartenenti al gruppo 1 e 11 al gruppo 2. L'utilizzo del valore di TSH  $> 15.0 \mu\text{U/ml}$  come *cut-off* allo screening determinava un incremento del tasso di richiamo dallo 0.13% allo 0.21% e un aumento dell'incidenza di IC da 1:1.506 a 1:1.254.

In conclusione, la riduzione del *cut-off* allo screening ha permesso:

- la diagnosi di 4 casi aggiuntivi di IC (11,4%), tutti con bassi livelli di FT4, fattore di rischio primario per la prognosi di deficit di sviluppo psico-intellettuale;
- l'identificazione di 11 casi aggiuntivi di iper-TSH neonatale di breve durata, condizione di aumentato rischio di ipotiroidismo subclinico nella prima infanzia.

Il tasso di richiamo è aumentato del 50%, mantenendosi tuttavia a valori accettabili. Sebbene si debba tener conto dell'effetto psicologico negativo sulle famiglie dei "falsi positivi" coinvolti, riteniamo che il significativo decremento dei "falsi negativi" ottenuto mediante la riduzione del *cut-off* rappresenti un rapporto costo-beneficio favorevole.

## AUMENTO STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO NELLA REGIONE CALABRIA

Onorina Marasco, Maria Martucci, Giuseppe Parlato  
*Centro Regionale di Screening Neonatali, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Azienda  
Policlinico "Materdomini", Università Magna Græcia, Catanzaro*

Lo screening neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) in Calabria, iniziato dal 1/1/1991, è eseguito mediante dosaggio di T<sub>4</sub> e TSH in campioni di sangue raccolti tra il 3° ed il 5° giorno di vita. Sono considerati normali livelli di T<sub>4</sub> superiori al 2,5° percentile di una serie con non meno di 100 campioni. Livelli di TSH minori di 20 mU/l di sangue intero sono stati considerati normali fino a maggio del 2002, minori di 15 mU/l fino a maggio del 2003; attualmente il *cut-off* è a 10 mU/l, valore corrispondente al 99° percentile della distribuzione della frequenza e indicato nelle linee-guida del 2002 della *National Academy of Clinical Biochemistry*, USA.

Il dosaggio di T<sub>4</sub>, fino al 1998 con metodo radioimmunometrico, e di TSH è eseguito con metodo immunofluorimetrico; il TSH nel 1999 è stato dosato con metodo radioimmunometrico. Al 31/12/2002 sono stati sottoposti a screening 245.700 neonati con copertura del 97%. L'incidenza regionale di 1/2850 fino al 2001, si è innalzata a 1/2450, in quanto nel 2002 sono stati evidenziati 18 casi di IC su 18.030 neonati. Dall'analisi statistica delle proporzioni (z-test) è risultata significativa la differenza tra l'incidenza del 2002 e l'incidenza totale (P<0,001). Dei 18 casi di IC, al test di richiamo su siero, 14 hanno mostrato un valore medio di TSH (TSH<sub>m</sub>) = 572 mU/l (min. 180, max. 1347), 3 un TSH<sub>m</sub> = 30 mU/l (min. 20, max. 39). Di un caso, per il quale al I test su spot era risultato TSH = 260 mU/l e T<sub>4</sub> non dosabile, non sono noti i valori di TSH sierico. Due casi con TSH normale (1,6 e 2,3 mU/l) al I test su spot, evidenziati per ridotti valori di T<sub>4</sub>, hanno mostrato livelli di TSH sierico rispettivamente di 237 e 220 mU/l.

Valori elevati dell'incidenza di IC, compresi tra 1/950 e 1/1700, comunicati nella 11<sup>a</sup> Conferenza Nazionale dei Programmi di Screening Neonatali, Napoli 10 /11/2001, erano stati ottenuti nel 2000 nei Centri di Screening della Campania, di Firenze, di Palermo, di Milano. Di questi Centri non conosciamo l'incidenza degli anni successivi; in Calabria anche nel 2003 sembra confermata l'elevata incidenza: nei primi 5 mesi sono stati 6 i casi di IC su 7500 neonati con TSH<sub>m</sub>=500 mU/l. Il *cut-off* a 15 mU/l ha permesso di evidenziare 2 casi. Considerato che il 78% dei casi di IC ha mostrato valori di TSH sierico >100 mU/l, che un caso con TSH sierico di 32 mU/l all'ecografia ha manifestato ipoplasia tiroidea, sembra di potere escludere che l'aumento dell'incidenza possa essere dovuto ad aumento di casi di IC transitorio, dovuto a carenza iodica. Questa ipotesi sembra confermata da una nostra recente analisi della distribuzione della frequenza dei livelli di TSH nei neonati sottoposti a screening: il 4% dei neonati presenta livelli di TSH >5 mU/ml, valore al limite inferiore dell'intervallo 3-19%, ritenuto dall'*International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders* indicativo di lieve carenza iodica. Né l'aumento dell'incidenza si può ritenere dovuta alla riduzione del *cut-off*, poiché nessuno dei 18 casi di IC è stato

richiamato per livelli di TSH >di 15 mU/l. In conclusione, data la vastità del problema, che potrebbe essere presente anche in altre Regioni, riteniamo necessaria la ricerca della causa dell'elevato incremento di IC, statisticamente significativo.

## SCREENING ED EZIOLOGIA DELLE ALTERAZIONI DELLA FUNZIONALITÀ TIROIDEA NEL BAMBINO PREMATURO

Maria Cristina Vigone (a), Arianna Passoni (a), Marta Odoni (a), Chiara Giovanettoni (a), Carlo Corbetta (b), Giovanna Weber (a)

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

(b) *Laboratorio di Screening Neonatale e Biochimica Malattie Ereditarie, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano*

*Introduzione.* Nei prematuri è stata descritta una maggior incidenza di alterazione transitoria della funzionalità tiroidea attribuita principalmente ad immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide; i deficit proteici propri del prematuro, il deficit o l'eccesso di iodio e l'uso di farmaci rappresentano altri fattori causali. Nei soggetti prematuri è riportata una incidenza di Ipotiroidismo Congenito (IC) sovrapponibile ai neonati a termine; in letteratura pochi sono i dati in merito alla persistenza o transitorietà dell'alterata funzione tiroidea nel tempo. Scopo dello studio è quello di valutare: (a) l'utilità del secondo controllo allo screening neonatale per l'IC nei prematuri (b) la persistenza dell'alterata funzione tiroidea e il suo inquadramento eziologico.

*Pazienti.* In questo studio abbiamo considerato retrospettivamente 14 bambini prematuri (SG  $\leq$  34), seguiti presso il nostro Centro per riscontro di positività allo screening neonatale per l'IC e giunti alla nostra osservazione tra il 1991 e il 2001. La rivalutazione diagnostica è stata eseguita in 5 pazienti mediante scintigrafia tiroidea con I <sup>123</sup> + perclorato, dopo adeguata sospensione della terapia sostitutiva, all'età di 2-4 anni.

*Risultati.* (a) In questo campione lo screening neonatale per l'IC, effettuato in 3<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> giornata di vita, ha permesso l'identificazione del 71% delle forme di IC, confermate successivamente con controllo su siero. Il 2° controllo dello screening, effettuato a 15 giorni di vita, ha permesso il riconoscimento di 4 ulteriori casi di IC (29%). (b) L'analisi dei dati ha rivelato che la prevalenza di disgenesia tiroidea è pari al 14% (2/14 - 2 agenesie) e la prevalenza di ghiandola in sede è pari all'86% (12/14) nei prematuri. La persistenza di alterata funzione tiroidea è stata confermata in 8/12 pazienti; 3 pazienti sono ancora in trattamento sostitutivo. La definizione eziologica, mediante scintigrafia tiroidea con I <sup>123</sup> + perclorato, è stata effettuata in 5 bambini: solamente 1 paziente ha presentato un difetto dell'ormonogenesi *borderline* (*wash-out* del 12.1%); i restanti 4 bambini hanno mostrato una condizione di IC permanente primitivo, su base non disormonogenetica, che necessita di terapia ormonale sostitutiva. Si segnala inoltre una prevalenza maggiore del sesso maschile (57%).

*Conclusioni.* In accordo con le linee guida in merito allo screening neonatale per l'IC nei bambini prematuri, si raccomanda di effettuare una seconda determinazione tra la seconda e la quarta settimana di vita. Infatti, nella nostra casistica il 29% dei pazienti affetti da IC sarebbe risultato falsamente negativo al primo controllo. Questo studio ha dimostrato che un'alterata funzione tiroidea nel prematuro può essere di natura permanente. La presenza di ghiandola in sede nella maggior parte dei nostri pazienti suggerisce che l'alterata funzione tiroidea sia dovuta ad una condizione di immaturità di sintesi ormonale tiroidea al momento della nascita, che nel tempo non viene più recuperata.

## **RIPETIZIONE DELLO SCREENING PER IPOTIROIDISMO CONGENITO IN NEONATI PRETERMINE E/O CON BASSO PESO ALLA NASCITA**

Francesca Calaciura, Anna Carta, Daniela Leonardi, Giuseppina Floriddia, Damiano Gullo, Alessandro Mirone, Giuseppina Parrinello, Nunziata Polizzotti, Lidia Sava, Riccardo Vigneri  
*Dipartimento Medicina Interna e Specialistica, Ospedale Garibaldi, Università di Catania, Catania*

Lo screening dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) consente di riconoscere e trattare adeguatamente i soggetti affetti, garantendone un normale sviluppo psico-intellettuale. La maggior parte dei Centri di screening utilizzano il dosaggio del TSH come strategia primaria, e solo pochi Centri adottano il dosaggio iniziale di T4, con successiva determinazione del TSH nei campioni con bassa T4. I neonati pre-termine e/o con basso peso alla nascita possono presentare un rialzo tardivo del TSH, probabilmente per l'immaturità del sistema ipotalamo-ipofisario. In questi neonati pertanto un valore di TSH normale allo screening non assicura la condizione di eutiroidismo. Pertanto sarebbe necessario ripetere lo screening a 2-4 settimane di vita per rivalutare la funzione tiroidea.

Scopo di questo studio è la verifica di questa procedura di doppio screening su una vasta coorte di neonati pretermine e/o di basso peso. Dal 1/98 al 3/03 abbiamo sottoposto a screening 102.410 neonati; 11.263 (11%) hanno eseguito un secondo prelievo su spot su carta da filtro a 2-4 settimane di vita per basso peso alla nascita e/o prematurità, e anche per terapia antibiotica o precedente positività allo screening per fenilchetonuria o fibrosi cistica. Sono stati diagnosticati 68 neonati con IC (1:1506), 12 dei quali identificati solo al secondo prelievo: tutti presentavano TSH normale ( $<15.0 \mu\text{U/ml}$ ) al primo screening eseguito in 3<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> giornata, ma risultavano positivi al secondo screening a 2-4 settimane di vita. Questi 12 neonati presentavano TSH elevato ( $>60 \mu\text{U/ml}$ ) e bassi valori di FT4 al richiamo. 10/12 erano pretermine o di basso peso e 2/12 avevano praticato terapia antibiotica alla nascita.

Pertanto l'esecuzione del 2° prelievo a 2-4 settimane di vita ha consentito la diagnosi di IC in 12/68 bambini (17,6%) che sarebbero stati "falsi negativi" con le procedure usuali. Sebbene una parte di questi bambini potrebbe presentare delle forme di IC transitorio, la presenza di bassi valori di FT4, anche se transitoria, è associata ad alterazioni dello sviluppo psico-intellettuale, se non precocemente diagnosticata e trattata. Per questo motivo riteniamo che la ripetizione del 2° screening è consigliabile in tutti i neonati pretermine e/o con basso peso alla nascita.

## **IPOTIROIDISMO CONGENITO CON TIROIDE IN SEDE: MAGGIORI POTENZIALITÀ DELL' APPROCCIO DIAGNOSTICO NEI PROGRAMMI DI SCREENING**

Milva Bal (a), Alessandra Cassio (a), Alessandro Cicognani (a), Sandro Piazzi (b),  
Rita Sciutti (c), Cristiana Retetangos (a), Emanuele Cacciari (a)

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

*(b) Laboratorio centralizzato Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna*

*(c) Dipartimento di Radiologia, Sezione Pediatrica, Università di Bologna, Bologna*

Il programma di screening neonatale per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) della Regione Emilia Romagna dal gennaio 2001 ha messo a punto procedure più specifiche e selettive di richiamo e conferma diagnostica nell'intento di individuare anche le forme più lievi con ghiandola in sede di IC. La soglia di richiamo è stata portata da 20 a 15  $\mu\text{U/ml}$ , si utilizzano modalità differenziate di richiamo (iniziale ripetizione di un 2° spot per valori tra 15 e 20  $\mu\text{U/ml}$  al 1° spot e controllo su siero solo nei casi confermatasi superiori alla soglia) e, quando possibile, l'ecografia tiroidea viene impiegata come iniziale selezione dei soggetti con tiroide in sede. Tra il gennaio 2001 e il dicembre 2002, 9/55 casi (16%) richiamati per valori sul 1° spot tra 15 e 20  $\mu\text{U/ml}$  si sono confermati patologici al 2° spot. In tutti questi casi si è evidenziata una tiroide in sede all'ecografia. In 6/9 casi il controllo ormonale su siero – mediana e range: TSH 44  $\mu\text{U/ml}$  (31.1-85); fT3 4.6 pg/ml (3.6-5.3); fT4 6.2 pg/ml (3.8-15) – ha confermato un quadro di IC richiedente terapia sostitutiva. Il successivo follow-up appare suggestivo per forme transitorie in 4/6 casi, mentre 2 casi (gemelli dizigotici) necessitano di dosaggi progressivamente crescenti di L-tiroxina. Fra i 43 casi con valori sul 1° spot  $>20 \mu\text{U/ml}$  e, perciò, convocati direttamente per un controllo su siero, il 67% (29 casi) ha confermato un quadro di IC richiedente terapia sostitutiva. All'ecografia una tiroide in sede è stata evidenziata in 6/29 casi, mentre nei rimanenti soggetti l'IC è risultato su base malformativa. Il successivo follow-up appare suggestivo per forme transitorie in 3/6 casi di tiroide in sede. Complessivamente, su 35 casi di IC individuati in 2 anni, 12 (34%) sono risultati caratterizzati da una ghiandola in sede.

In conclusione, l'impiego di indagini di screening più sensibili e inizialmente meno invasive mette in rilievo una frequenza non trascurabile di forme di IC con tiroide in sede richiedenti terapia sostitutiva nel periodo perinatale e postnatale. In alcuni casi, nonostante un valore su spot solo leggermente alterato, i dati ormonali alla conferma diagnostica possono essere nettamente patologici. L'inquadramento definitivo di queste forme richiede un attento follow-up.



## **IPERTIREOTROPINEMIA ISOLATA: ATTENZIONE AI FARMACI INTERFERENTI**

Francesca Anibaldi, Giovanna Martiri, Lucia Boselli, Nadia Cucculelli, Mirka Marangoni, Teresa Mucedola, Stefano Bruni, Nicola Oggiano, Giovanni Valentino Coppa

*Clinica Pediatrica Università di Ancona, Centro di Follow-up per l'Ipotiroidismo Congenito, Ancona*

N.Z. nasce alla 37<sup>a</sup> settimana di gestazione, da parto eutocico, dopo gravidanza complicata da minaccia di parto pretermine a partire dal 6° mese. PN: 3.620 kg (<90° pct); LN: 50 cm (90° pct); cc 37 cm (>90° pct). Periodo perinatale nella norma. Negativo allo screening per Ipotiroidismo Congenito. Riferita regolarità delle tappe dello sviluppo psicomotorio fino all'età di 6 mesi. In occasione di un ricovero per patologia respiratoria dispnoizzante, vengono eseguiti accertamenti (dettati da familiarità per tireopatie) che mettono in luce una condizione di Ipertireotropinemia isolata (TSH 7.3 mcU/ml; FT4 1.2 ng/100ml con valori normali compresi tra 0.8-2.0 ng/100ml; A.C. antitiroide negativi). Anche l'ecografia encefalo e tiroide risultano nella norma. A distanza di 2 mesi, in un successivo controllo, effettuato sempre in occasione di patologia respiratoria, persiste tale quadro ormonale. Per tale motivo giunge alla nostra osservazione per consulenza in merito ad ipertireotropinemia. All'esame obiettivo si evidenzia uno sviluppo neurologico consono all'età anagrafica e la completa assenza di segni e sintomi di ipotiroidismo. Agli esami ematochimici presenza di eutiroidismo (TSH 3.93 mcU/ml; FT4 1.22 ng/100ml). Nella norma anche l'ecografia tiroidea. Ad una più accurata anamnesi si rilevava l'utilizzo di broncodilatatori e mucolitici in occasione dei due precedenti riscontri di ipertireotropinemia. Al successivo follow-up, a distanza di un mese circa, veniva confermato lo stato di eutiroidismo. È pertanto verosimile che i due precedenti riscontri di ipertireotropinemia possono essere imputabili al recente distress respiratorio ed enfatizzati dal contemporaneo utilizzo di mucolitici e broncodilatatori.

Le sostanze potenzialmente interferenti con l'Asse Ipotalamo-Ipofisi-Tiroide sono diverse e tra queste spiccano lo iodio e alcuni farmaci tra cui gli antiaritmici, i mucolitici e i broncodilatatori. Un rilievo di TSH dovrebbe quindi sempre essere effettuato dopo adeguato *wash-out* da questi farmaci.

## **IPERTIREOTROPINEMIA ISOLATA: ATTENZIONE A UNA VALUTAZIONE TROPPO PRECOCE DEL TSH**

Nicola Oggiano, Mirka Marangoni, Francesca Aniballi, Lucia Boselli, Nadia Cucculelli,  
Giovanna Martiri, Teresa Mucedola, Stefano Bruni, Giovanni Valentino Coppa

*Clinica Pediatrica Università di Ancona, Centro di Follow-up per l'Ipotiroidismo  
Congenito, Ancona*

M.G. nasce a termine, da taglio cesareo, dopo gravidanza caratterizzata da riscontro ecografico di Tetralogia di Fallot. Dopo pochi minuti dal parto, viene pertanto trasferito presso l'Ospedale Cardiologico. In tale sede viene messo in rilievo il dato anamnestico di ipotiroidismo materno (esiti di tiroidite in trattamento con Eutirox per tutta la gravidanza). Per tale motivo, in 2<sup>a</sup> giornata di vita, prima ancora di effettuare lo screening su spot (da eseguirsi in 4<sup>a</sup> giornata come da iter regionale in merito), vengono effettuati esami su siero che danno i seguenti risultati: TSH 13.4  $\mu$ U/ml (v.n. 0.39-4.67 $\mu$ U/ml), FT4 1.81 ng/100ml (v.n. 0.8-2 ng/100 ml). Contemporaneamente il paziente esegue, in 4<sup>a</sup> giornata di vita, screening neonatale che risulta negativo per ipotiroidismo congenito come per altre malattie. All'età di 1 mese giunge alla nostra osservazione per consulenza in merito alla suddetta ipertireotropinemia. Si ripete, in tale occasione, il dosaggio degli ormoni tiroidei e degli anticorpi antitiroide, risultati nella norma e un'ecografia tiroidea che mostra ghiandola in sede con morfologia ed ecostruttura conservati assieme ad una valutazione ecografica che mostra normale il nucleo di ossificazione dell'epifisi distale del femore (nucleo di Bécclard). L'apparente discordanza tra l'elevazione di TSH su siero in 2<sup>a</sup> giornata e la negatività allo screening su spot in 4<sup>a</sup> giornata trova una spiegazione esauriente nell'eccessiva precocità di esecuzione (2<sup>a</sup> giornata) dell'esame su siero, che ha verosimilmente colto il paziente in piena "tempesta tiroidea". Ciò è anche confermato dalla successiva normalizzazione dei valori degli esami ad 1 mese di vita. Tale esperienza ci porta a ribadire l'importanza di eseguire gli esami di funzione tiroidea non prima della 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> giornata di vita, al fine di evitare di cogliere il paziente nel momento di fisiologica elevazione di TSH (c.d. tempesta tiroidea). Questa esigenza trova però oggi una limitazione nella tendenza sempre più diffusa alla dimissione precoce del neonato.

## **IPERTIREOTROPINEMIA ISOLATA: ATTENZIONE ALLO IODIO!**

Mirka Marangoni, Teresa Mucedola, Francesca Anibaldi, Lucia Boselli, Nadia Cucculelli, Giovanna Martiri, Stefano Bruni, Nicola Oggiano, Giovanni Valentino Coppa

*Clinica Pediatrica Università di Ancona, Centro di Follow-up per l'Ipotiroidismo Congenito, Ancona*

E.C. nasce da parto cesareo alla 37<sup>a</sup> settimana dopo gravidanza complicata da minaccia di parto pretermine. Giunge alla nostra osservazione ad un mese di vita, segnalataci dal Centro Regionale di Fano per lo screening per l'ipotiroidismo congenito, in quanto risultata positiva allo stesso con valori modicamente aumentati di TSH (18.36  $\mu$ UI/ml su siero). La piccola è stata da noi sottoposta ad un ulteriore dosaggio degli ormoni tiroidei dal quale è emersa la tendenza alla normalizzazione del TSH con valore di 5,32  $\mu$ UI/ml (v.n. <4,67  $\mu$ UI/ml) confermata anche ai successivi controlli previsti dal follow-up. Questo dato, unitamente alla presenza di una ghiandola tiroide in sede, normale per forma e dimensioni, nonché di un nucleo di Bèclard normalmente rappresentato e soprattutto alla completa assenza di segni e sintomi di distiroidismo, ci ha consentito di non confermare la diagnosi di ipotiroidismo congenito. Dato anamnestico di non trascurabile importanza risulta essere l'utilizzo di iodio, sotto forma di disinfettante, in occasione del taglio cesareo. Quanto detto fino ad ora potrebbe giustificare la modica e transitoria ipertireotropinemia a dispetto di una condizione di eutiroidismo della piccola (fT4 1.3 ng/dl). La paziente è tuttavia sottoposta a follow-up al fine di cogliere tempestivamente una eventuale tendenza all'alterazione dei dati ormonali fino ad ora osservati.

Tutto ciò ci permette di sottolineare l'importanza dell'eccesso di iodio materno e/o neonatale tra le cause di ipertireotropinemia isolata. Nella maggior parte delle ipertireotropinemie da noi osservate negli ultimi dieci anni si è potuto infatti mettere in evidenza un utilizzo di iodio sotto forma di alimenti (soprattutto sale iodato), dentifrici, colluttori, disinfettanti a base di iodio, da parte della madre nelle ultime fasi di gravidanza, al momento del parto e/o durante l'allattamento. Non di rado è stato messo in evidenza l'utilizzo di disinfettanti iodati per la medicazione del cordone o della cicatrice ombelicale. L'introduzione di iodio materno-neonatale determina infatti un iniziale aumento della iodinazione seguito successivamente da un blocco paradossale. Tale fenomeno, noto come effetto di Wolff-Chaikoff, si dovrebbe esaurire entro 48-72 ore, ma talora il fenomeno si può protrarre più a lungo.

## **IL TEST CON TSH UMANO RICOMBINANTE CONSENTE LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO DURANTE TERAPIA SOSTITUTIVA CON L-TIROXINA**

Laura Fugazzola (a), Luca Persani (a,c), Deborah Mannavola (a), Guia Vannucchi (a), Eugenio Reschini (b), Giovanna Weber (d), Paolo Beck-Peccoz (a)

*(a) Istituto di Scienze Endocrine, Università di Milano, Milano*

*(b) Dipartimento di Medicina Nucleare, Ospedale Maggiore IRCCS, Milano*

*(c) Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano*

*(d) Centro di Endocrinologia dell'infanzia e dell'adolescenza, Università Vita e Salute, San Raffaele, Milano*

La diagnosi differenziale delle diverse forme di Ipotiroidismo Congenito (IC) ha lo scopo principale di distinguere le forme transitorie dalle forme permanenti, di ottimizzare la terapia con L-T4 e di caratterizzare al meglio il fenotipo al fine di eseguire analisi genetiche mirate. Le indagini diagnostiche utilizzate, tra cui test biochimici, ecografia del collo (US) e scintigrafia tiroidea (TS) (con o senza test al perclorato), vengono generalmente eseguite all'età di 3-4 anni in ipotiroidismo, condizione particolarmente poco tollerata nell'infanzia. Nel presente studio, abbiamo valutato l'efficacia della somministrazione di TSH umano ricombinante (rhTSH, Thyrogen®) nella diagnosi differenziale dell'IC. Otto pazienti con IC permanente (range di età: 19-69 anni) sono stati pertanto sottoposti, durante terapia con L-T4, ad un nuovo test diagnostico con rhTSH: 4 µg/Kg/die i.m. ai giorni 1, 2 e 3. Al giorno 3, è stato somministrato <sup>123</sup>I e l'*uptake* misurato dopo 2 e 24 ore. Le concentrazioni di FT3, FT4, TSH e i livelli di tireoglobulina (Tg) e di anticorpi anti-tiroidei sono stati misurati dal giorno 1 al giorno 4. In tutti i casi è stata inoltre eseguita una ecografia del collo. Il protocollo è stato ben tollerato da tutti i pazienti. Le concentrazioni di TSH raggiungevano valori >20 µU/mL al giorno 2 e rimanevano sopra i 30 µU/mL nei giorni 3 e 4. Un aumento dei livelli di Tg dopo stimolo è stato osservato al giorno 4 in 5/8 pazienti. La TS ha documentato in 3 di questi pazienti, che avevano una precedente diagnosi di agenesia, la presenza di una tiroide sublinguale. In una paziente con difetto da disormonogenesi ed elevati livelli di Tg, la TS confermava la presenza di gozzo e il test al perclorato risultava positivo. La TS risultava negativa nei rimanenti 4 pazienti: in uno di questi tutti i dati raccolti deponevano per agenesia completa, in un altro una modesta risposta della Tg allo stimolo deponeva per la presenza di minimo residuo non visualizzabile all'US. Nei rimanenti 2 pazienti, la presenza di una tiroide ipoplasica veniva evidenziata all'US e la refrattarietà allo stimolo con TSH veniva confermata dall'assente risposta della Tg allo stimolo.

In conclusione, nel presente studio riportiamo la prima applicazione del rhTSH nella diagnosi differenziale dei pazienti affetti da IC permanente. Il protocollo proposto si è dimostrato in grado di provocare una risposta della Tg anche in presenza di poche cellule tiroidee responsive. Il test con rhTSH consente di evitare gli indesiderabili effetti dell'ipotiroidismo conseguenti alla sospensione della terapia con L-T4 e di definire precisamente il quadro clinico consentendo l'esecuzione di indagini genetiche mirate.

# **FOLLOW-UP DELLA CRESCITA STATURALE, MATURAZIONE OSSEA, CIRCONFERENZA CRANICA E DOSE DI L-T4 IN PAZIENTI AFFETTI DA IPOTIROIDISMO CONGENITO TRATTATI PRECOCEMENTE**

Maurizio Delvecchio, Luciano Cavallo, Angelo Acquafredda, Clara Zecchino  
*Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università degli Studi di Bari, Bari*

*Scopo dello studio:* valutare crescita, altezza finale (FH), anche corretta per altezza bersaglio (TH), circonferenza cranio (CC), età ossea (EO) e dose di L-T4 in pazienti con ipotiroidismo congenito (IC) trattati precocemente, classificati in base a: quadro scintigrafico, tiroxinemia totale (TT4) e presenza di segni clinici di IC all'inizio del trattamento.

*Soggetti e metodi:* altezza/lunghezza (anche corretta per TH) e CC sono stati valutati semestralmente dalla diagnosi (27.6 + 9.7 giorni) in 64 pazienti (9 sono pervenuti alla FH) con IC, senza altra patologia, nati a termine e appropriati per l'età gestazionale. L'età ossea è stata valutata al 6° mese di vita e successivamente annualmente. I pazienti sono stati suddivisi in base al quadro scintigrafico e alla presenza alla diagnosi di nuclei di Beclard, bilirubinemia totale >10 mg/dl, fontanella posteriore pervia, ernia ombelicale, TT4 inferiore (grado severo) o superiore (grado moderato) a 30 nmol/l.

*Risultati:* crescita staturale media, FH e CC sono risultate nella norma. L'EO è risultata ritardata soprattutto a 6 mesi di vita (-1.5 SDS), con parziale recupero fino al 2° anno (-0.5 SDS), con ulteriore ritardo fra 3 e 8 anni (-1.0 SDS), normale nelle età successive. I pazienti con atireosi mostrano maggior frequenza di IC di grado severo, assenza dei nuclei di Beclard, ittero ( $p=0.033-0.038$ ) e pervietà della fontanella posteriore ( $p=0.001$ ) rispetto ai pazienti con tiroide in sede. L'accrescimento staturale risulta inferiore, spesso in maniera statisticamente significativa, nei pazienti con segni clinici di IC alla diagnosi. La dose media di L-T4/Kg/die è risultata significativamente minore nei pazienti con tiroide in sede o con forma moderata di IC rispetto, rispettivamente, a quelli con atireosi o con forma grave.

*Conclusioni:* la crescita staturale, la CC e lo sviluppo puberale sono normali in tutti i tipi di pazienti, benché i pazienti con segni clinici alla diagnosi presentino la crescita migliore; il fattore genetico rappresenta il principale determinante della crescita. Il ritardo nell'inizio della terapia sostitutiva influenza negativamente la FH. Il ritardo dell'EO, presente fino all'età di 10 anni senza importanti differenze in relazione al tipo di ipotiroidismo, non mostra alcun effetto sulla crescita staturale. I pazienti con tiroide in sede hanno un grado di ipotiroidismo più lieve rispetto a quelli con agenesia della ghiandola, come evidenziato dalla minor frequenza sia di forme severe che di segni clinici al momento della diagnosi. Diversi fattori (tipo di ipotiroidismo, severità della forma e presenza di segni di IC al momento della diagnosi) possono influenzare la dose giornaliera di L-T4.

## **T<sub>4</sub> ALLA NASCITA: PRINCIPALE INDICATORE PROGNOSTICO PER LO SVILUPPO AUXOLOGICO E NEUROPSICOLOGICO IN PAZIENTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO PRECOCEMENTE TRATTATI**

Stefano Stagi (a), Cristina Manoni (a), S. Losi (a), Anna Silvia Neri (a),  
Marzia Guarnieri (a), Chiara Ciampi (b), Fiorella Galluzzi (a), Roberto Salti (a)

(a) *Unità di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico A. Meyer, Università degli Studi di Firenze*

(b) *Unità di Neuropsicopatologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico A. Meyer, Università degli Studi di Firenze*

Per valutare l'importanza del valore di tiroxina (T<sub>4</sub>) alla nascita sullo sviluppo auxologico e neuropsicologico abbiamo preso in esame 39 bambini di otto anni di età con Ipotiroidismo Congenito (IC) diagnosticato mediante screening neonatale e trattato precocemente.

Questi pazienti sono stati divisi in due gruppi in relazione ai valori di T<sub>4</sub> alla nascita: gruppo 1, 19 pazienti, T<sub>4</sub> > 2 µg/dl; gruppo 2, 20 pazienti, T<sub>4</sub> < 2 µg/dl e confrontati con un gruppo di 53 soggetti sani (CG) di uguale età e sesso.

Il gruppo 1 ha mostrato un Quoziente Intellettivo (QI) globale di 118.67 ± 9.49, mentre il gruppo 2 di 105.54 ± 10.45, (p<0.001); in particolare nel gruppo 1 il QI verbale era di 119.58 ± 8.56, mentre nel gruppo 2 di 107.77 ± 13.32 (p<0.01). Il QI di performance nel gruppo 1 è risultato di 113.83 ± 10.68 mentre nel gruppo 2 di 102.31 ± 9.05 (p<0.001) significativamente superiore rispetto al gruppo 2. Il gruppo 2, ma non il gruppo 1, ha mostrato inoltre valori significativamente inferiori, in confronto al gruppo di controllo sia per quanto riguarda il QI globale (gruppo di controllo 118.62 ± 5.12, p < 0.001) che il QI verbale (gruppo di controllo 120.62 ± 5.11, p < 0.01) che il QI di performance (gruppo di controllo 120.31 ± 6.77, p < 0.001).

Il gruppo 2 ha mostrato altezza media, espressa come SDS (0.43 ± 0.79) significativamente inferiore rispetto al gruppo 1 (1.08 ± 0.82, p < 0.02) ed al gruppo di controllo (1.17 ± 0.74, p < 0.001). Anche la previsione di statura adulta, espressa come SDS è risultata significativamente diversa (p < 0.05) tra il gruppo 1 (-0.21 ± 0.37) ed il gruppo 2 (-0.84 ± 1.13).

Questo studio conferma che il valore di T<sub>4</sub> alla nascita rappresenta il parametro più importante non solo per lo sviluppo neuropsicologico ma anche per quello auxologico, sottolineando quindi l'importanza sia di una diagnosi precoce che di un inizio altrettanto precoce di terapia.

## **IMPORTANZA DEL FOLLOW-UP ORMONALE NEI GEMELLI DISCORDANTI ALLA NASCITA PER IPOTIROIDISMO CONGENITO: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PILOTA**

Antonella Olivieri (a), Lidia Moschini (b), Giovanna Weber (c), Maria Cristina Vigone (a), Pietro Costa (b), Maria Antonietta Stazi (d), Simona De Angelis (a), Mariella Sorcini (a)

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

(b) *Dipartimento di Scienze Ginecologiche Perinatologia e Puericoltura, Università "La Sapienza" Roma*

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

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

I dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti raccolti tra il 1987 ed il 2000 hanno messo in evidenza che nella popolazione italiana di ipotiroidei congeniti la frequenza di gravidanze multiple è circa 3 volte più elevata rispetto a quella osservata nella popolazione generale (2.8% e 1.1%, rispettivamente). Ciò nonostante, il tasso di concordanza per patologia alla nascita è risultato solo del 14.4%. Poiché uno studio sistematico sui gemelli con IC potrebbe offrire importanti informazioni sul ruolo della componente genetica nell'eziologia della malattia, ci siamo proposti, attraverso questo studio pilota, di valutare l'utilità del follow-up ormonale anche nei co-gemelli di casi con IC risultati negativi allo screening neonatale, al fine di rilevare eventuali alterazioni morfologiche della tiroide e del profilo ormonale durante l'accrescimento.

*Pazienti.* Sono state seguite per periodi variabili, 3 coppie MZ (F-F), 6 coppie DZ (3 M-F, 3 F-F) ed 1 tripletta (F-F-F), tutte discordanti alla nascita per la patologia. Le diagnosi dei 3 probandi MZ erano: 2 agenesie (AG), 1 ectopia (EC), mentre i 6 probandi DZ avevano le seguenti diagnosi: 3 ghiandole in sede (GS), 2EC, e 1 AG. La probanda della tripletta aveva diagnosi di EC. Il periodo di follow-up variava tra 12 mesi e 12 anni nelle 4 coppie MZ, tra 2 e 17 anni nelle 6 coppie DZ ed era di 5 anni per la tripletta.

*Risultati.* Per ciò che riguarda le 3 coppie MZ studiate, in una co-gemella la cui relativa probanda aveva diagnosi EC la persistenza di bassi livelli sierici di FT4, accompagnati da un non adeguato accrescimento corporeo (peso < 3° percentile e altezza = 3° percentile), ha determinato l'istituzione della terapia con l-tiroxina all'età di 12 anni. Il controllo a 6 mesi dall'inizio della terapia ha confermato il ritorno alla normalità dei livelli sierici di FT4 ed un recupero dell'accrescimento staturale (altezza = 10° percentile). Per ciò che riguarda le 6 coppie DZ, in 3 co-gemelli i cui relativi probandi avevano diagnosi di EC (n=2) e GS, si sono osservati incrementi transitori del TSH sierico (range: 4.3-9.0  $\mu$ UI/ml). Gli stessi incrementi erano rilevabili anche in entrambe le co-gemelle della tripletta (probanda con EC) (TSH range: 4.2-8.2  $\mu$ UI/ml).

*Conclusioni.* I risultati preliminari di questo studio hanno messo in evidenza l'utilità del follow-up ormonale nei co-gemelli discordanti alla nascita per l'IC. Tale follow-up ha consentito nel nostro studio di accertare un aumentato rischio di ipofunzione tiroidea o

ipertireotropinemia transitoria nei co-gemelli di probandi con diagnosi di EC o GS, sottolineando la rilevanza della componente genetica nell'eziologia della patologia.

*Lo studio è stato supportato dal Progetto finalizzato 2000 del Ministero della Sanità, n. 0AB/F "Fattori genetici e ambientali nelle malattie multifattoriali: istituzione di un registro nazionale dei gemelli".*



## LA PROGRAMMAZIONE DEI MOVIMENTI DI POINTING IN ETÀ EVOLUTIVA

Mariangiola Baserga (a), Concetta Rosso (a), Simona Cagliati (a), Pietro Scotto (b)

(a) *Cattedra di Pediatria, Università di Catanzaro, Catanzaro*

(b) *Fisiologia Umana e Scuola di Medicina dello Sport, Università di Catanzaro, Catanzaro*

Il puntamento di un oggetto (*pointing*) che risiede nello spazio peri-personale è caratterizzato da un movimento di rapida esecuzione (circa 200-500 ms). Ciò ha fatto ipotizzare che questo tipo di movimento sia espressione della programmazione motoria di una traiettoria del braccio, ideata negli emisferi cerebrali e finalizzata al raggiungimento di quel determinato bersaglio. In condizioni sperimentali, al fine di evitare possibili correzioni ad opera delle afferenze visive durante l'esecuzione del *pointing*, si richiede al soggetto dapprima di guardare il bersaglio e poi di raggiungerlo ad occhi chiusi.

Per movimenti di 1535 cm, soggetti giovani adulti tendono a sottostimare la traiettoria del 5-15% in funzione della distanza tra il punto di partenza e il bersaglio. Se gli stessi soggetti utilizzano invece, le sole afferenze propriocettive, il *pointing* viene eseguito con precisione indipendentemente dalla distanza del bersaglio (Silipo *et al.*, 1995) confermando che la trasformazione delle afferenze visive in motorie è una funzione non lineare (Soechting *et al.*, 1989).

Questa diversità, riscontrata negli adulti per la programmazione di movimenti semplici quali il *pointing*, ci ha indotti ad esaminare se essa fosse una proprietà intrinseca del SNC o se, invece, l'accuratezza del movimento nelle condizioni in cui vengono utilizzate le sole afferenze propriocettive fosse il risultato di un processo di apprendimento. Poiché è stato riportato che già durante il periodo neonatale è presente il movimento di estensione dell'arto superiore nella direzione del bersaglio (Boxer, 1974), e poiché con l'accrescimento questi movimenti diventano sempre più mirati e coordinati (von Horsten and Ronnquist, 1988), abbiamo indagato le modalità di programmazione del *pointing* in gruppi di bambini dall'età prescolare fino alle soglie dell'adolescenza.

Sono stati esaminati in totale 60 soggetti di cui 20 in età compresa tra i 4 e i 5 anni, 20 soggetti di età compresa tra i 6 e i 7 anni e 20 soggetti di età compresa tra i 9 e i 10 anni.

Gli stimoli consistevano in fogli bianchi formato A4 sui quali erano stati segnati due punti distanti 90 mm e 250 mm: il punto-bersaglio distale era rappresentato da un disegno stilizzato di corolla di fiore del diametro di 10 mm.

Il soggetto seduto eseguiva sulla tavoletta grafica la prova in tre diverse condizioni sperimentali: Visiva (V), Visuo-Propriocettiva (VP), Propriocettiva (P).

Per ciascuna prova, la misura della distanza percorsa dallo stilo veniva acquisita a mezzo di una tavoletta grafica Aced D-series D-9000, 12"x12" utilizzando adatto software gestito da un elaboratore portatile Compaq LTE 386s/20.

Per ciascun soggetto sono state effettuate trenta prove, pseudo-randomizzate per le tre condizioni (P, V, VP) e per le due distanze (90 mm, 250 mm).

In breve per tutti i gruppi di età esaminati le sole afferenze propriocettive inducono una sottostima nella programmazione della traiettoria del movimento per il raggiungimento del bersaglio; tale sottostima non è significativamente diversa da quella misurata negli stessi gruppi quando vengono utilizzate le sole afferenze visive.

Pertanto, si può concludere che, fino alle soglie della adolescenza, la precisione dei movimenti di *pointing* nello spazio peri-personale è condizionato dall'aggiustamento procurato dalle afferenze visive (*close loop theory*), mentre nell'adulto sembra possibile programmare un movimento preciso anche senza di esse (*open loop theory*).

Se ciò è dovuto ad un processo di apprendimento che si effettua in età tardo-adolescenziale o, invece, ad una tardiva maturazione del sistema recettoriale propriocettivo o motorio centrale, rimane oggetto di futuri studi. Ci proponiamo di sottoporre a tale test i nostri pazienti con ipotiroidismo congenito per valutare eventuali differenze rispetto ai soggetti normali.

## **VALUTAZIONE DELLO SVILUPPO NEUROPSICHICO PER I BAMBINI CON IC: PROPOSTE DI PROTOCOLLI DIFFERENZIATI**

Stefania Bargagna, Velentina Perelli, Mara Marcheschi  
*IRCCS Stella Maris, Calabrone (Pisa)*

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) precocemente trattato non comporta disturbi maggiori nello sviluppo neuropsichico globale. Tuttavia permane una certa percentuale di bambini IC che presentano lievi ritardi o problemi in alcune aree dello sviluppo. Rimane perciò necessario continuare un'attività di monitoraggio dello sviluppo neuropsichico per individuare situazioni a rischio e poter intervenire tempestivamente con trattamenti adeguati; tuttavia è altresì importante rendere i protocolli di valutazione più snelli ed efficienti, oltre che efficaci. Ciò che si è mostrato rilevante per una razionalizzazione del protocollo è, oltre all'individuazione dei tempi e modi più opportuni con cui scandire il follow-up. Analizzando i soggetti con un QI basso o a rischio in una o più aree dello sviluppo il livello cognitivo è significativamente inferiore rispetto agli altri IC, il difetto tiroideo inteso come agenesia/ectopia non sembra essere una variabile discriminante, mentre il livello socioculturale è in questi soggetti prevalentemente basso e medio-basso e prevalgono in questo gruppo bambini con valore di T4 alla nascita inferiore a 3µg/dl. Nel gruppo dei bambini con punteggi di QI superiori alla media non è mai rappresentata la classe di livello socioculturale bassa e il 50% di soggetti sta nelle fasce Medio e Alto. Inoltre prevalgono le ectopie. Rispetto al resto del campione i soggetti con profili di sviluppo migliore tendono ad avere in percentuale maggiore una T4>3 µg/dl. Tenuto conto di questo si propone la formalizzazione di tre diversi tipi di protocollo di follow-up:

- a) di minima per tutta la popolazione IC;
- b) specifico e a tappe più strette per soggetti a rischio;
- c) ampio e approfondito di ricerca.

*Lo studio è stato supportato dal Progetto finalizzato 1999 del Ministero della Sanità, n. RF99.69 "Predizione e prevenzione del rischio neuropsichico in bambini con ipotiroidismo congenito precocemente trattato".*

# **SPETTROSCOPIA PROTONICA RM A SINGLE-VOXEL (<sup>1</sup>H-MRS) NELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO: ALTERAZIONI DEI METABOLITI CEREBRALI E MATURAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE**

Roberta Battini (a), Michela Tosetti (a), Maria Cristina Bianchi (a, b),  
Stefania Bargagna (a), Caterina Costagli (a) Mara Marcheschi (a)  
(a) IRCCS Stella Maris, Calabrone (Pisa)  
(b) Dipartimento Neuroradiologia, Ospedale S. Chiara, Pisa

Le tappe di sviluppo e di crescita del tessuto nervoso nell'embrione e nel feto sono fortemente influenzate dalla presenza di iodio e ormoni tiroidei e la loro carenza determina alterazioni biochimiche e strutturali nella citoarchitettura del tessuto cerebrale che si riflettono in deficit funzionali. Nella specie umana, la maturazione dell'encefalo è influenzata dal passaggio transplacentare degli ormoni tiroidei di origine materna e l'assenza di tiroxina, durante il "periodo critico" di responsività a tale ormone da parte del SNC, provoca una riduzione della mielinizzazione, dello sviluppo delle arborizzazioni dendritiche, della formazione di sinapsi e della migrazione neuronale. La recente messa a punto di sistemi per la valutazione del metabolismo energetico cerebrale in vivo, utilizzando la MRS in RM ha aperto nuove prospettive per indagare il funzionamento del SNC e identificare *in vivo* nuovi marker metabolici e biochimici di alterazioni presenti nell'encefalo di bambini con Ipotiroidismo Congenito (IC) non trattato e per monitorare gli indici di normalizzazione in corso di trattamento ormonale sostitutivo con Tiroxina (LT4).

Sono stati valutati 11 bambini (4-15 anni) con IC trattato precocemente e 6 soggetti (6mesi-29anni) con IC trattato tardivamente. I due gruppi sono stati confrontati con 7 pazienti adulti con Ipotiroidismo acquisito (IA). Tutti i soggetti hanno eseguito RM encefalo [Sequenza STEAM con Tempo di Echo (TE) breve: TE = 30 ms; TR = 2000 ms]. Tra gli 11 bambini del I gruppo, 5 hanno eseguito <sup>1</sup>H-MRS sia in condizioni di eutiroidismo (trattamento sostitutivo con LT4) che di ipotiroidismo transitorio (*off-therapy*).

Nella sostanza bianca sono state rivelate diverse alterazioni spettrali, in particolare: incremento del segnale della Colina (Cho) in tutti i soggetti *off-therapy*, alterazione che ha teso a normalizzarsi con il ripristino della terapia sostitutiva; aumento del segnale della Creatina (Cr) nella fase di trattamento con LT4 rispetto a quello acquisito in fase di ipotiroidismo da temporanea sospensione della terapia sostitutiva. Tali alterazioni erano presenti, anche se in minor misura, anche nel gruppo di confronto (IA in età adulta).

L'aumento di Cho nell'IC, reversibile in terapia sostitutiva, era già noto e sembra essere legato al ritardo di mielinizzazione in quanto l'aumentata concentrazione di Cho rivela la mancata sostituzione di essa con i galattolipidi e le sfingomieline, tipici costituenti della mielina più matura. Dai nostri dati, ciò risulta vero solo parzialmente, in quanto riscontrabile anche in pazienti giovani adulti in cui la mielinizzazione è già completa. Potrebbe essere in gioco un continuo turnover dei costituenti essenziali della mielina matura o un rimodellamento della struttura trilamellare di membrana, influenzato dai livelli

di ormoni tiroidei circolanti. La presenza di un incremento di Cr nei pazienti in trattamento con Tiroxina dimostra la chiara induzione dell'enzima AGAT (enzima implicato nel 1° step di sintesi della Cr) da parte della tiroxina che porta ad una maggiore produzione di Cr.

*Lo studio è stato supportato dal Progetto finalizzato 1999 del Ministero della Sanità, n. RF99.69 "Predizione e prevenzione del rischio neuropsichico in bambini con ipotiroidismo congenito precocemente trattato".*



## INDICE DEGLI AUTORI

Acquafredda, A.; 39  
Agretti, P.; 23; 25  
Amendola, E.; 17  
Aniballi, F.; 35, 36, 37  
Bal, M.; 34  
Banco, M. E.; 23; 25  
Bargagna, S.; 45, 46  
Baserga, M.; 43  
Battini, M. L.; 26  
Battini, R.; 46  
Beck-Peccoz, P.; 38  
Bianchi, M. C.; 46  
Bona, G.; 10  
Boselli, L.; 35, 36, 37  
Bozzali, M.; 7  
Brondello, C.; 24  
Bruni, S.; 35, 36, 37  
Buscema, M.; 7  
Cacciari, E.; 34  
Cagliati, S.; 43  
Calaciura, F.; 7; 29, 33  
Carta, A.; 7; 29, 33  
Cassio, A.; 34  
Cavallo, L.; 39  
Chiovato, L.; 23; 25  
Chiumello, G.; 8  
Ciampi, C.; 40  
Ciampi, M.; 23; 25  
Cicognani, A.; 34  
Coco, A.; 7  
Condorelli, A.; 29  
Coppa, G.V.; 35, 36, 37  
Corbetta, C.; 8; 32  
Costa, P.; 41  
Costagli, C.; 46  
Costernino, C.; 7  
Cucculelli, N.; 35, 36, 37  
D'Adamo, P.; 17  
De Angelis, S.; 18; 41  
De Felice, M.; 17  
De Marco, P.; 23; 25  
Delvecchio, M.; 39  
Di Cosmo, C.; 23; 25  
Di Lauro, R.; 17  
Diacinti, D.; 27  
Fazzini, C.; 18  
Floriddia, G.; 29, 33  
Fugazzola, L.; 8; 38  
Galluzzi, F.; 26; 40  
Gasparini, P.; 17  
Gianino, P.; 24  
Giovanettoni, C.; 32  
Guarnieri, M.; 26; 40  
Gullo, D.; 33  
Lapi, P.; 23; 25  
Leonardi, D.; 7; 29, 33  
Longo, P.; 24  
Losi, S.; 40  
Macchia, P.E.; 17  
Macchia, V.; 17  
Maiorana, R.; 7  
Mannavola, D.; 38  
Manoni, C.; 26; 40  
Marangoni, M.; 35, 36, 37  
Marasco, O.; 30  
Marcheschi, M.; 45, 46  
Martiri, G.; 35, 36, 37  
Martucci, M.; 30  
Massi, D.; 26  
Mastroiacovo, P.; 18  
Meschini, L.; 27  
Militerni, R.; 14  
Mirone, A.; 29, 33  
Miscio, G.; 7  
Montanelli, L.; 23; 25  
Moschini, L.; 41  
Mucedola, T.; 35, 36, 37  
Mussa, G.; 24  
Neri, A.S.; 40  
Odoni, M.; 32  
Oggiano, N.; 35, 36, 37  
Olivieri, A.; 18, 27, 41  
Parenti, G.; 26  
Parlato, G.; 30  
Parrinello, G.; 29, 33  
Passoni, A.; 8; 32  
Perelli, V.; 45  
Perri, A.; 23  
Persani, L.; 8; 38  
Piazzi, S.; 34  
Pinchera, A.; 23; 25  
Polizzotti, N.; 29, 33  
Ranieri, A.; 7  
Rapa, A.; 10

Refetoff, S.; 3; 23  
Regalbuto, C.; 7  
Reschini, E.; 38  
Retetangos, C.; 34  
Rosso, C.; 43  
Salabè, G. B.; 27  
Salti, R.; 26; 40  
Santini, F.; 23  
Sava, L.; 7; 29, 33  
Sciutti, R.; 34  
Scotto, P.; 43  
Silengo, M.; 24  
Sorcini, M.; 18; 27, 41  
Stagi, S.; 26; 40  
Stazi, M. A.; 18; 41

Tassi, V.; 7  
Tatò, L.; 13  
Terracciano, D.; 17  
Tonacchera, M.; 23; 25  
Tosetti, M.; 46  
Trischitta, V.; 7  
Vannucchi, G.; 38  
Vigneri, R.; 29, 33  
Vigone, M.C.; 8; 32, 41  
Vitti, P.; 23  
Weber, G.; 8; 32, 38, 41  
Zamproni, I.; 8  
Zavallone, A.; 10  
Zecchino, C.; 39



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

*Stampato da Ditta Grafiche Chicca & C. snc  
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

*Roma, giugno 2003 (n. 2) 4° Suppl.*