

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Workshop

L'ipotiroidismo congenito in Italia

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 15 luglio 2005

RIASSUNTI

A cura di
Mariella Sorcini e Antonella Olivieri
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
05/C7

Istituto Superiore di Sanità

Workshop Ipotiroidismo Congenito in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 15 luglio 2005. Riassunti.

A cura di Mariella Sorcini e Antonella Olivieri
2005, iv, 48 p. ISTISAN Congressi 05/C7

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 alla relazione tra carenza iodica e IC, al follow-up auxologico e neuropsichico dei bambini con IC e ai più recenti studi genetico-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 all'andamento nel tempo dell'incidenza della malattia nel nostro Paese e ai possibili fattori di rischio ambientali che possono avere un ruolo nell'eziologia dell'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, 15 July 2005. Abstract book.

Edited by Mariella Sorcini and Antonella Olivieri
2005, iv, 48 p. ISTISAN Congressi 05/C7 (in Italian)

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 represented by iodine deficiency effects on CH incidence, auxological and neuropsychological follow-up of CH infants and genetic and molecular studies on CH. Up to dated results of the Italian National Register for Congenital Hypothyroidism and the analysis of temporal trend of CH incidence in Italy 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 regarding diagnosis, treatment and follow-up of CH.

Key words: Congenital hypothyroidism, Diagnosis, Treatment, Follow-up, Italian national register for congenital hypothyroidism

Responsabili scientifici: Mariella Sorcini, Antonella Olivieri
Segreteria scientifica: Simona De Angelis, Viviana Cordeddu

Si ringrazia Francesca Latini per il supporto tecnico.

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

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

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

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© 2005 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

INDICE

Programma	iii
Lettura di apertura	1
Prima sessione	5
Seconda sessione	13
Terza sessione	19
Tavola rotonda Problematiche emergenti nell'ambito della diagnosi, cura e follow-up dell'ipotiroidismo congenito	25
Indice degli autori	47

PROGRAMMA

Venerdì 15 luglio 2005

- 8.30 Registrazione dei partecipanti
- 9.00 Saluto di benvenuto
G. D'Agnolo, M. Sorcini
- 9.15 Apertura dei lavori
Pinchera, G. Saggese, G. Bona
- Lettura di apertura
Carenza iodica e iodoprofilassi in Italia
A. Pinchera

Prima sessione

Moderatori: A. Pinchera, S. Carta

- 10.30 *Effetti della iodoprofilassi in Alto Adige*
F. Franzellin
- 10.50 *Carenza iodica e ipotiroidismo neonatale*
F. Calaciura
- 10.45 *Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti: ruolo dei fattori di rischio ambientali nell'insorgenza dell'IC*
A. Olivieri
- 11.00 Discussione e intervallo

Seconda sessione

Moderatori: R. Di Lauro, H. Valensise

- 11.30 *Una cascata di geni nella regolazione dell'organogenesi tiroidea*
M. De Felice
- 11.45 *Ipotiroidismo materno in gravidanza*
P. Beck Peccoz
- 12.00 *Conseguenze fetali e neonatali dell'ipotiroidismo materno in gravidanza*
L. Chiovato
- 12.15 Discussione

Terza sessione

Moderatori: R. Lorini, S. Bernasconi

- 12.30 *Follow-up auxologico del bambino con ipotiroidismo congenito*
C. Volta
- 12.45 *Fattori predittivi dell'altezza finale in pazienti affetti da ipotiroidismo congenito*
M. Del Vecchio
- 13.00 *Follow-up neuropsichico del bambino affetto da IC:
profili cognitivo- comportamentali e adattamento sociale in adolescenza*
R. Militerni
- 13.15 Discussione e intervallo

Tavola rotonda

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

Moderatori: C. Corbetta, L. Tatò, L. Cavallo

- 14.30 Inizio Tavola rotonda
Partecipano i Responsabili dei Centri di screening e di follow-up
- 15.30 Valutazione dell'evento
- 16.00 Chiusura dei lavori

Lettura di apertura

CARENZA IODICA E IODOPROFILASSI IN ITALIA

Aldo Pinchera, Fabrizio Aghini-Lombardi, Paolo Vitti
Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Pisa

Ancora oggi la carenza iodica e le sue conseguenze costituiscono un rilevante problema di salute pubblica in Italia. Una stima attendibile della popolazione adulta affetta da gozzo è di almeno 6 milioni di persone, pari al 12% dell'intera popolazione. Nella popolazione scolare la prevalenza del gozzo è del 10% nelle regioni centro-settentrionali e del 20% in quelle meridionali e insulari. L'escrezione urinaria di iodio nella popolazione scolare, espressa come valore mediano, varia da 78 µg/L nelle regioni meridionali e insulari a 90 µg/L in quelle settentrionali. Anche se nessun nuovo caso di cretinismo endemico è stato segnalato negli ultimi 20 anni, il rilievo di difetti minori a livello neurologico e psichico è sempre più frequente nella letteratura scientifica.

Nel primo trimestre di gravidanza il cervello fetale dipende totalmente dagli ormoni tiroidei materni. Pertanto, la carenza iodica è la principale condizione di danno cerebrale potenzialmente reversibile. Il numero dei bambini a rischio di sviluppare gradi variabili di danno cerebrale dovuto ad insufficiente apporto iodico nel corso della gravidanza e nel periodo neonatale è molto elevato. La frequenza e l'entità del danno cerebrale sono in rapporto alla gravità della carenza iodica. La natura e l'entità di questi difetti neuro-psichici minori è stata oggetto di studi condotti anche e soprattutto in Italia, utilizzando test sempre più raffinati. I risultati di questi studi indicano che anche l'esposizione ad una lieve carenza iodica è responsabile di prestazioni inferiori rispetto ai controlli sia nelle funzioni motorie elementari che all'esame neurologico fine. Le differenze osservate rispetto ai controlli sono risultate tanto maggiori quanto più complessi erano i test somministrati. Il rilievo che in alcuni test i risultati peggiori sono stati forniti dai soggetti di età maggiore si spiega con l'esposizione più prolungata al deficit iodico e soprattutto agli effetti di quest'ultimo durante la vita fetale. La dimostrazione che le differenze osservate rispetto ai controlli regrediscono completamente nei bambini più piccoli, nati dopo l'inizio della profilassi iodica e solo parzialmente nei bambini nati prima dell'inizio della profilassi iodica, suggerisce che quanto prima si interviene a correggere il deficit nutrizionale di iodio tanto maggiori sono le probabilità di prevenire completamente i suoi effetti negativi sul cervello. Quando la iodoprofilassi viene iniziata anche pochi anni dopo la nascita, la regressione dei difetti neuropsichici è solo parziale. Anche i difetti neurologici e psichici minori osservati nei bambini residenti in aree con lieve o moderata carenza iodica si ritiene siano espressione di un danno cerebrale iniziato nel corso dei primi mesi di gestazione.

L'approvazione della legge "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica", introduce un efficace strumento legislativo che rende disponibile il sale arricchito con iodio in tutti i punti vendita e ne facilita il consumo stabilendo che il sale comune venga venduto solo su specifica richiesta. Altro punto di rilievo della legge è l'estensione dell'uso del sale iodato alla preparazione e conservazione dei prodotti alimentari e alla ristorazione collettiva. L'attuazione della profilassi iodica estesa a tutta la popolazione, e in particolare nell'età gestazionale e nell'età evolutiva, consente pertanto non solo l'eradicazione del gozzo endemico ma anche la prevenzione o la regressione dei danni a livello del sistema nervoso centrale dovuti all'inadeguato apporto iodico. Accanto agli indubbi benefici per la salute pubblica, vanno anche sottolineati i vantaggi per la spesa sanitaria nazionale in termini di riduzione dei costi ai fini diagnostici e terapeutici.

Prima sessione

Moderatori

Aldo Pinchera, Salvatore Carta

EFFETTI DELLA IODOPROFILASSI IN ALTO ADIGE

Fabrizio Franzellin

Servizio di Medicina Nucleare, Azienda Sanitaria di Bolzano

Dal 1981 è in corso nella Provincia di Bolzano una iodoprofilassi volontaria mediante l'uso di sale iodinato nella alimentazione.

Gozzo: La prevalenza del gozzo nel 1982 (valutata con metodo palpatorio su 3109 bambini della scuola dell'obbligo viventi in Alto Adige) era del 25,5% del grado 1A (Class. WHO) e del 23,6 del grado 1B-3, nel 1991 (su 1046 bambini della stessa età del campione precedente e valutata con metodo palpatorio ed ecografico) la prevalenza era del 15,8% del grado 1A e del 1,6% del grado 1B-3. Nel 2001 (su 912 bambini e valutata con metodo palpatorio ed ecografico) era del 13% del grado 1A e del 1,5% del grado 1B-3.

Ioduria: nel 1982 (misurata con metodo colorimetrico) presentava in Alto Adige un valore medio di $10,2 \pm 8,0$ $\mu\text{gI/L}$ (49 campioni) mentre era di $39,6 \pm 17,0$ $\mu\text{gI/L}$ nella città di Padova (19 campioni) presa come confronto. Nel 1990 in Provincia di Bolzano è arrivata a $137,1 \pm 104,7$ $\mu\text{gI/L}$ (su 917 campioni, con metodo ICP-MS) e a Padova $182,6 \pm 131,7$ $\mu\text{gI/L}$ (18 campioni). Nel 1997 in Alto Adige era $177,2 \pm 97,9$ $\mu\text{gI/L}$ (189 campioni) ed a Padova $133,3 \pm 83,8$ $\mu\text{gI/L}$ (15 campioni). Nel 2001 in Provincia di Bolzano era $263,5 \pm 73,6$ $\mu\text{gI/L}$ (908 campioni) ed a Padova $174,8 \pm 67,9$ $\mu\text{gI/L}$ (39 campioni). La mediana della ioduria in Alto Adige era 230 $\mu\text{gI/L}$.

Ipotiroidismo congenito: Nel 1981 in Provincia di Bolzano su 5170 neonati controllati per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) ci sono stati 3 richiami e due diagnosi di IC, nel 1991 su 5245 neonati 43 richiami e 0 diagnosi di IC, nel 2001 su 5585 neonati ci sono stati 75 richiami e 0 diagnosi di IC.

Funzionalità tiroidea: L'incidenza degli ipertiroidismi (adenomi tossici e Graves) prima della iodoprofilassi era inferiore all'1,4%, poco dopo l'inizio della iodoprofilassi gli adenomi tossici sono saliti al 3,4%, ritornando e stabilizzandosi successivamente intorno al 2% mentre i Graves non hanno superato l'1%. Intorno al 1994 si è registrato un aumento delle forme di ipertiroidismo da adenoma con un picco fino al 12% nel 1997 e poi una progressiva diminuzione fino al 3,2% nel 2001. Comportamento simile anche per i Graves fino ad un massimo del 6% nel 1996 e poi progressiva riduzione al di sotto dell'1% dal 2000.

Autoimmunità tiroidea: È stata valutata anche la risposta anticorpale antitiroide nel tempo. La percentuale di positività globale (Ab MIC-TPO; AbhTG; maschi e femmine) di anticorpi antitiroide è risultata nel 1978 del 9,4%, nel 1979 del 3,6%, nel 1980 del 11,4%, nel 1981 del 10%, nel 1984 del 24,6% (da quel momento sono stati valutati anche i TS Ab), nel 1985 del 9,9%, nel 1986 del 18,9%, nel 1987 del 24,6%, nel 1991 del 23,3%, nel 2001 del 19,4%.

Tumori tiroidei: Dati anatomo-patologici ottenuti presso la Azienda Sanitaria di Bolzano e validi solo per il relativo territorio e non per tutta la Provincia: anni 1971-81: 52 casi di tumore tiroideo (6 ca. papillari, 29 ca. follicolari, 17 npl di tipo istologico diverso); anni 1981-91: 108 casi di tumore tiroideo (51 ca. papillari, 48 ca. follicolari, 9 npl di tipo istologico diverso). Suddividendo il decennio 1981-91 in due quinquenni si osserva: anni

1981-86: 67 casi di tumore tiroideo (27 ca. papillari, 35 ca. follicolari, 5 npl di tipo istologico diverso); anni 1987-1991: 41 casi di tumore tiroideo (24 ca. papillari, 13 ca follicolari, 4 npl di tipo istologico diverso). Nel quinquennio 1997-2001: 67 casi di tumore tiroideo (41 ca. papillari, 13 ca. follicolari, 13 npl di tipo istologico diverso).

Dall'analisi dei dati emerge, come effetto della iodoprofilassi: una netta riduzione della prevalenza del gozzo, un netto aumento della ioduria, un aumento del numero di richiami (TSH elevato) nello screening dell'IC, una tendenza alla riduzione dei casi di IC, un aumento della risposta anticorpale antitiroide (tiroiditi), un aumento delle patologie tiroidee iperfunzionanti (adenomi tossici) che però sembra ridursi nell'ultimo periodo di osservazione, un aumento dei tumori tiroidei nell'ultimo periodo di osservazione, dopo che in precedenza era diminuito ed una accentuazione delle forme papillari (meno aggressive) rispetto a quelle follicolari

Da segnalare che l'incremento anticorpale antitiroide è stato più accentuato dal 1986 (disastro di Chernobyl): quanto può aver influito lo iodio radioattivo sulla risposta autoimmunitaria antitiroide e sulla comparsa di patologie tiroidee iperfunzionanti? Sicuramente ha influito sulla maggiore incidenza di tumori tiroidei che probabilmente senza la iodoprofilassi in corso sarebbe stata ancora maggiore nella nostra Provincia su cui è caduta una notevole quantità del fallout radioattivo.

CARENZA IODICA E IPOTIROIDISMO NEONATALE

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

La carenza iodica ed i disordini che da essa derivano (*Iodine Deficiency Disorders, IDD*) costituiscono uno dei più gravi problemi di salute pubblica in molte aree geografiche del mondo. Tali disordini variano a secondo del momento della vita in cui il deficit iodico si verifica: i neonati, i bambini e le donne in gravidanza sono il bersaglio più vulnerabile perché in queste fasi della vita il fabbisogno di iodio è maggiore.

La più grave complicanza del deficit iodico è il cretinismo endemico conseguente all'ipotiroidismo materno-fetale. In condizioni di deficit iodico le alterazioni della funzione tiroidea sono molto più frequenti e gravi nei neonati che negli adulti. Nel neonato la carenza di iodio provoca Ipotiroidismo Congenito Transitorio (ICT) con una frequenza tanto più elevata quanto maggiore è tale carenza. L'ICT è infatti circa 8 volte più frequente in Europa che in Nord America dove esiste un adeguato apporto iodico. Questo deficit della funzione tiroidea, anche se transitorio e di breve durata, in un periodo che è critico per lo sviluppo del Sistema Nervoso Centrale, causa un deficit dello sviluppo psico-intellettivo e può essere quindi responsabile delle alterazioni neurologiche e psico-intellettive osservate frequentemente in individui clinicamente e biochimicamente eutiroidei provenienti da aree con grave ma anche con moderato o lieve deficit iodico. Lo screening dell'IC costituisce un indice particolarmente sensibile della presenza di fattori gozzigeni ambientali come degli effetti della correzione del deficit iodico nella popolazione.

L'aumento della sensibilità dello screening per IC, mediante la riduzione del valore soglia del TSH, ha determinato un notevole aumento dell'incidenza dei casi di IC confermati. La maggioranza di questi nuovi casi presenta ghiandola in sede e spesso IC transitorio.

Negli ultimi anni numerosi studi hanno dimostrato la presenza di alterazioni genetiche alla base di alcune forme di patologia tiroidea neonatale anche se transitoria. L'ICT costituisce quindi una sindrome ad etiopatogenesi multifattoriale in cui fattori sia genetici che ambientali (carenza iodica, anche relativa) possono determinare uno spettro continuo di gravità del difetto funzionale della tiroide causando vari gradi di alterazione della funzione tiroidea in particolare in condizioni di aumentata richiesta funzionale (come il periodo neonatale).

REGISTRO NAZIONALE DEGLI IPOTIROIDEI CONGENITI: RUOLO DEI FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALI NELL'INSORGENZA DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

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

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

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

*(c) R. Altamura (Brindisi), U. Angeloni (Roma), I. Antonozzi (Roma), M. Baserga
(Catanzaro), R. Berardi (Siena), S. Bernasconi (Parma), G. Bona (Novara), M. Burroni
(Fano), E. Cacciari (Bologna), F. Calaciura (Catania), R. Caldarera (Messina), A.
Cassio (Bologna), L. Cavallo (Bari), G. Cesaretti (Pisa), L. Chiovato (Pavia), G.
Chiumello (Milano), B. Ciannamea (Lecce), G.V. Coppa (Ancona), C. Corbetta
(Milano), R. Cordova (Potenza), P. Costa (Roma), F. Dammacco (Bari), F. De Luca
(Messina), C. De Santis (Torino), S. Di Maio (Napoli), G. F. Fenzi (Napoli), R. Gastaldi
(Genova), G. Giovannelli (Parma), G. Grasso (Caltanissetta), A. Lelli (Roma), A. Liotta
(Palermo), S. Loche (Cagliari), 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), S. Piazza (Bologna), A. Pinchera (Pisa), 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)*

Numerosi studi condotti negli ultimi anni hanno dimostrato che mutazioni a carico di alcuni fattori di trascrizione, coinvolti nel normale sviluppo della tiroide, sono associate a disgenesi tiroidee, mentre mutazioni a carico dei geni che codificano per il recettore del TSH, della tireoglobulina, della perossidasi tiroidea o, più raramente, del trasportatore sodio-iodio, sono state riportate essere associate a forme di Ipotiroidismo Congenito (IC) con ghiandola in sede. Più recentemente è stato anche dimostrato che mutazioni a carico del gene THOX2, che codifica per una componente del sistema tiroideo di generazione del perossido di idrogeno, sono associate a forme permanenti di IC se presenti in omozigosi o a forme transitorie se presenti in eterozigoti. Ancora oggi però, l'osservazione di mutazioni genetiche può spiegare soltanto un minimo numero di casi di IC. Inoltre, sebbene non manchino casi familiari di IC della patologia, questa si presenta prevalentemente in maniera sporadica.

È chiaro quindi che lo studio di fattori di rischio ambientali, che possano avere un ruolo nell'eziologia dell'IC, riveste notevole importanza dal momento che si tratta di fattori di rischio modificabili la cui riduzione, pertanto, può contribuire alla prevenzione della malattia stessa.

In questa ottica sono stati analizzati i dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti in cui sono arruolati, ad oggi, oltre 3000 bambini con IC diagnosticati mediante screening. L'analisi effettuata per il periodo 1989-2003 ha consentito di stimare un'incidenza media nazionale pari a 1:2960 nati vivi. Tuttavia, se si analizza l'andamento dell'incidenza media nazionale nel tempo, si osserva un aumento relativo essenzialmente agli ultimi anni di osservazione (1989-90=1:3511; 1991-94=1:3161; 1995-98=1:2714; 1999-03=1:2710). All'aumento dell'incidenza osservato negli ultimi anni si associa un accertato aumento di diagnosi di IC con ghiandola in sede che, ad oggi, rappresenta il 35% di tutte le diagnosi di IC (40% ectopia, 25% agenesia).

Quest'aumento di incidenza e, almeno in parte, l'aumento delle ghiandole in sede possono essere spiegati da una migliore capacità diagnostica dovuta essenzialmente alla riduzione del *cut-off* del TSH neonatale attuata presso numerosi dei 26 Centri di Screening operanti sul territorio nazionale. Tuttavia è ragionevole ipotizzare che anche la carenza iodica ambientale che affligge il nostro Paese possa contribuire a spiegare l'elevata frequenza della patologia. L'incidenza media nazionale stimata in Italia, infatti, è significativamente più elevata rispetto a quella osservata in altri Paesi (1:4000), quali USA, Canada e Giappone in cui l'apporto nutrizionale di iodio è adeguato. Inoltre, anche all'interno del territorio nazionale si osserva un gradiente di incidenza Nord-Sud (valori medi < 1:2960 al Nord) con valori superiori alla media nazionale nelle regioni Centro-Meridionali. In queste stesse regioni indagini epidemiologiche hanno evidenziato livelli di ioduria più bassi e più elevata prevalenza di gozzo nella popolazione scolare rispetto alle regioni Settentrionali.

Alla luce di quanto esposto è auspicabile che la recente approvazione della legge sulla vendita obbligatoria di sale iodato in Italia possa consentire, in un prossimo futuro, di verificare anche nel nostro Paese i benefici della iodoprofilassi sulla salute pubblica non solo in termini di riduzione del gozzo, ma anche per ciò che riguarda la frequenza delle diverse forme di IC.

Seconda sessione

Moderatori

Roberto di Lauro, Herbert Valensise

UNA CASCATA DI GENI NELLA REGOLAZIONE DELL'ORGANOGENESI TIROIDEA

Mario De Felice (a), Rosanna Parlato (a), Annamaria Rosica (a), Alina Rodriguez-Mallon (a), Maria Pia Postiglione (a), Ahmed Mansouri (b), Shioko Kimur (a,c) e Roberto Di Lauro (a,d)

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

(b) *MPI für Biophysikalische Chemie, Abt. Molekulare Zellbiologie, Göttingen, Germany*

(c) *Laboratory of Metabolism, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, Maryland, USA*

(d) *Dipartimento di Biologia e Patologia Molecolare e Cellulare, Università Federico II, Napoli*

Durante lo sviluppo embrionale, l'abbozzo della tiroide si identifica abbastanza precocemente: nel topo è visibile dal giorno embrionale (E) 8.5 ed è evidenziabile come un inspessimento dell'endoderma nella parete ventrale della faringe primordiale. A questo stadio i precursori delle cellule follicolari tiroidee esprimono una specifica combinazione di fattori di trascrizione: *Titf1*, *Hhex*, *Pax8* e *Foxe1*. Esperimenti di *gene targeting* hanno dimostrato che in assenza di una qualunque di queste proteine, la morfogenesi della tiroide è fortemente alterata. Questi dati indicano che tutti questi fattori sono necessari per un corretto sviluppo della ghiandola. Non è del tutto chiarito, tuttavia, il ruolo specifico di ciascuno di questi fattori né se essi cooperino tra loro stabilendo un unico *network* regolativo.

Analizzando la morfogenesi tiroidea a vari stadi di sviluppo in una serie di topi mutanti, abbiamo potuto dimostrare che:

- a) nei precursori delle cellule tiroidee *Titf1*, *Hhex* e *Pax8* stabiliscono un *network* integrato che converge sulla regolazione della espressione di *Foxe1*.
- b) l'espressione di *Foxe1* è strettamente regolata in maniera differente in differenti tipi cellulari: nell'abbozzo tiroideo la sua espressione richiede *Pax8*; nelle cellule del faringe primitivo sotto il controllo di *Sonic Hedgehog*
- c) la migrazione delle cellule tiroidee è un fenomeno "cell-autonomous" che richiede l'espressione di *Foxe1* nelle stesse cellule che migrano.

I nostri dati suggeriscono che le varie fasi dello sviluppo della tiroide sono controllate da una gerarchia di fattori di trascrizione, già espressi nelle primitive cellule endodermali precursori delle cellule follicolari stesse e confermano il ruolo essenziale di *Foxe1* nella migrazione delle cellule tiroidee.

L'IPOTIROIDISMO MATERNO IN GRAVIDANZA

Paolo Beck-Peccoz, Uberta Verga, Donatella Cortelazzi e Silvia Bergamaschi
*Istituto di Scienze Endocrine, Università degli Studi di Milano, Fondazione Policlinico,
IRCCS, Milano*

Sono noti da tempo i rischi sia per la madre che per il feto di uno scorretto trattamento dell'ipotiroidismo in gravidanza. Tuttavia, l'eventuale aumento della posologia della levotiroxina (LT4) necessario al fine di mantenere i livelli del TSH circolante tra 1-2 mU/L, così come i tempi di somministrazione, non sono ancora chiaramente stabiliti.

Abbiamo, quindi, studiato 97 pazienti in gravidanza, seguite ogni 6-8 settimane e suddivise in 3 gruppi differenti: 34 con ipotiroidismo severo, 47 con ipotiroidismo subclinico e 16 con ipotiroidismo postablativo (12 dopo tiroidectomia totale e 4 dopo terapia con radioiodio). Tutte le pazienti ebbero un parto normale ed i neonati risultarono in buona salute. 72 pazienti assumevano terapia con LT4 prima di rimanere incinte, mentre le rimanenti sono state trattate entro la fine del primo trimestre di gravidanza.

Le dosi iniziali e finali di LT4 furono rispettivamente di $1,32 \pm 0,37$ e $1,75 \pm 0,40$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ di peso corporeo al di (aumento medio del +35%) in quelle con ipotiroidismo severo, di $1,15 \pm 0,44$ e $1,55 \pm 0,28$ in quelle con ipotiroidismo subclinico (+40%) e di $1,75 \pm 0,44$ e $2,12 \pm 0,59$ in quelle sottoposte a terapia ablativa (+25%). L'aumento della dose giornaliera di LT4 è risultato significativamente diverso nei 3 gruppi di pazienti.

In conclusione, questi dati dimostrano che, al fine di mantenere i livelli del TSH circolante tra 1-2 mU/L e, quindi, di ottenere un trattamento sostitutivo ottimale, la dose giornaliera di LT4 deve essere aumentata tenendo conto del tipo di ipotiroidismo che affligge la gravida. Un aumento di circa il 30% della dose pregravidanza deve essere prescritto appena la gravidanza sia stata accertata. Controlli dei livelli circolanti di TSH devono essere eseguiti ogni 6, massimo 8, settimane in quanto ulteriori aumenti di dose possono essere necessari anche durante le ultime settimane di gestazione.

CONSEGUENZE FETALI E NEONATALI DELL'IPOTIROIDISMO MATERNO IN GRAVIDANZA

Sara Precerutti, Luca Chiovato
U.O. di Medicina Interna e Endocrinologia, Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Istituto di Pavia

La percentuale di donne che in gravidanza presentano valori di TSH elevati rispetto al range di normalità varia, a seconda delle casistiche, tra 1,9-2,5%; solo 0,3% dei casi presenta un ipotiroidismo clinico. La difficoltà nel definire in gravidanza la condizione di ipotiroidismo deriva dalla fisiologica riduzione del TSH nel primo trimestre conseguente all'aumento di HCG e dalla mancanza di range di riferimento trimestre-specifici. La causa più comune, in assenza di carenza iodica, è rappresentata dalle tireopatie autoimmuni (58% delle donne con ipotiroidismo subclinico in gravidanza presentano positività degli TPO-Ab).

L'ipotiroidismo materno, sia clinico che subclinico, si associa ad un aumentato rischio di complicanze materne e fetali: parto pretermine (< 37^a settimana di gestazione), aborto spontaneo, morte fetale, ritardo di crescita intrauterina, distress neonatale e malformazioni congenite si verificano nel 19,6% dei feti e neonati di donne ipotiroidee rispetto all'11% dei controlli. Nel determinare l'aumento del rischio di tali complicanze concorre sia la condizione di ipotiroidismo in sé che l'alterato sviluppo placentare conseguente alla carenza di ormoni tiroidei. Alcuni studi evidenziano un'associazione tra elevati valori di TSH o valori di FT4 nel range basso della norma (inferiori al 10° percentile) nel primo trimestre di gravidanza e ritardo nello sviluppo psico-motorio del neonato e del bambino in età prescolare e scolare. Si stima che l'ipotiroidemia materna in gravidanza, conseguente a una lieve-moderata carenza iodica o a tireopatia autoimmune, sia una condizione 150-200 volte più frequente dell'ipotiroidismo congenito. Non esistono a tutt'oggi studi longitudinali su larga scala in grado di dimostrare l'effetto positivo di una tempestiva (entro il primo trimestre) correzione dell'ipotiroidismo subclinico né dell'ipotiroidemia materna sul miglioramento delle performance motorie e cognitive della progenie. La necessità di impostare uno screening di popolazione con la determinazione, alla prima visita ginecologica in gravidanza o addirittura prima in chi programma una gravidanza, di TSH, FT4 e TPO-Ab resta ancora oggetto di dibattito tra gli esperti, così come non vi è unanime accordo sulla necessità di iniziare una terapia sostitutiva con L-tiroxina in donne con TSH > 2,5 mU/mL.

Terza sessione

Moderatori

Renata Lorini, Sergio Bernasconi

FOLLOW-UP AUXOLOGICO DEL BAMBINO CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Cecilia Volta, Maria Elisabeth Street, Silvia Cesari, Sergio Bernasconi
Dipartimento dell'Età Evolutiva, Università di Parma, Parma

Lo screening neonatale per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) ha radicalmente mutato la prognosi dei bambini affetti da questa malattia non solo dal punto di vista neuropsichico ma anche da quello accrescitivo. Infatti in caso di inizio tardivo della terapia, il recupero accrescitivo è tanto minore tanto è maggiore l'età d'inizio del trattamento.

Al contrario dati sull'altezza finale dei soggetti con IC trattati entro il primo mese di vita mostrano valori medi perfettamente normali e talora anche superiori al potenziale genetico e sono proprio i fattori genetici i maggiori determinanti la statura definitiva. Tuttavia l'analisi dell'influenza di altri fattori, quali l'età d'inizio della terapia, la dose della stessa, la severità dell'ipotiroidismo alla diagnosi e la compliance ha dato risultati diversi secondo dei vari AA. Probabilmente tutti questi fattori hanno un loro ruolo ed è compito del pediatra intervenire, là dove possibile, per ottenere una terapia ottimale.

Anche l'età d'inizio e la progressione puberale sono risultati normali in questi bambini: è stato segnalato un certo anticipo nelle bambine trattate con dose più elevata di L-Tiroxina dovuto al lieve avanzamento dell'età ossea, ma ciò non ha inficiato in nessun modo la statura finale.

Dati recenti hanno ripreso segnalazioni di qualche anno fa che riportavano un aumento della circonferenza cranica specie nei pazienti con maggiore severità della malattia alla diagnosi. La causa di ciò non è facile da ipotizzare e non vi sono ricerche che si occupino del problema in età adulta.

Infine è importante ricordare che, per quanto riguarda il peso corporeo, è stata ripetutamente segnalata la presenza di un certo sovrappeso dei bambini con IC in età pediatrica ed adulta.

L'aspetto più interessante di questa segnalazione è che i bambini con IC presentano il punto definito "obesity rebound" (cioè il punto che si identifica nelle curve del BMI come il nadir oltre al quale vi è una ripresa del BMI e che avviene di regola intorno ai 6-7 anni di età) ad una età cronologica molto inferiore e ciò è dimostrato essere un fattore di rischio per obesità in età adulta. È difficile sapere se questo comportamento accrescitivo sia legato alla malattia in sé, ad un trattamento insufficiente o a problemi ambientali legati ad un atteggiamento parentale iperprotettivo come spesso riscontrato nelle famiglie con bambini affetti da malattie croniche.

FATTORI PREDITTIVI DELL'ALTEZZA FINALE IN PAZIENTI AFFETTI DA IPOTIROIDISMO CONGENITO

Maurizio Del Vecchio (a), Mariacarolina Salerno (b), Angelo Acquafredda (a),
Clara Zecchino (a), S. Fico (b), MF Faienza (a), Luciano Cavallo (a)

(a) Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva. Università di Bari

(b) Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli Federico II

L'altezza finale (FH) (v crescita < 1 cm/a) è stata valutata in 85 pz (60F) con IC, nati a termine, AGA, diagnosticati con screening e trattati ad un'età media di 26,6 g (L-T4 media iniziale: 7,5 µg/kg/die). Alla scintigrafia 44 pz presentavano ectopia tiroidea, 22 atireosi, 17 tiroide *in situ*. I pazienti sono stati seguiti longitudinalmente con controlli clinici ed ormonali mensili, trimestrali e poi semestrali a seconda dell'età. La FH nei pz con IC è al 50° centile delle curve di riferimento italiane sia nelle femmine (F) (161,7 cm), che nei maschi (M) (173,8 cm) e non ha mostrato differenze in base alla scintigrafia. La FH in SDS (-0,10) è maggiore dell'altezza target (TH, -0,93, p<0,001) e correla significativamente col TH (p<0,001), con l'H alla diagnosi (-0,51 SDS; p=0,001) e con l'H all'inizio della pubertà (HP) (0,32 SDS, p<0,001). L'inizio della pubertà è avvenuto regolarmente a 10.2a (EO: 10,3 a) nelle F ed a 11,6 a (EO: 11.6a) nei M; l'età media del menarca è stata 13.3a. La crescita puberale è stata adeguata (F 21,9 cm, M 27,1 cm). La regressione lineare mostra che i principali fattori nel determinismo della FH sono TH (R²=0,586, p<0,001) e HP (R²=0,588, p<0,001). La dose iniziale e l'età alla diagnosi non influenzano la FH. I nostri dati, ottenuti sulla più ampia casistica di pz con IC mai descritta, mostrano che: 1. la FH è maggiore del TH; 2. l'H SDS si riduce durante la pubertà; 3. il quadro scintigrafico non influenza la crescita; 4. i principali fattori predittivi della FH sono l'HP ed il potenziale genetico.

FOLLOW-UP NEUROPSICHICO DEL BAMBINO AFFETTO DA IC: PROFILI COGNITIVO-COMPORTAMENTALI E ADATTAMENTO SOCIALE IN ADOLESCENZA

Roberto Militerni (a), Mariacarolina Salerno (b), Luana Sergi (a), Alessandro Frolli (a),
Teresa Lettieri (b), Rossella Simeone (b)

(a) *Cattedra di Neuropsichiatria Infantile della Seconda Università di Napoli*

(b) *Dipartimento di Pediatria dell'Università Federico II di Napoli*

Introduzione. Lo screening neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito (IC), avendo reso possibile la precoce instaurazione di una terapia sostitutiva, ha inciso significativamente sulla storia naturale del disturbo. Le indagini longitudinali, finora effettuate, anche se talvolta hanno riportato cadute prestazionali in casi isolati, hanno permesso nel loro complesso di rilevare una prognosi neuropsichica decisamente favorevole. Va, tuttavia, considerato che la maggioranza dei lavori riportati in letteratura estende l'osservazione longitudinale fino al periodo pre-adolescenziale e solo una minoranza di essi prende in considerazione, oltre al QI, segnalatori prognostici di natura sociale. Ciò risulta in contrasto con un orientamento attuale sempre più diffuso, in base al quale la valutazione della Qualità della Vita (*Quality of Life* = QOL) si pone come un elemento di riferimento critico per un giudizio sulle cure prestate e sull'organizzazione dei servizi. Ne deriva che anche per il follow-up dell'IC dovrebbe essere prevista una valutazione della qualità della vita, tenendo conto dell'eventuale presenza di elementi psicopatologici e di una serie di caratteristiche di personalità, da cui dipendono l'adattamento emozionale e la riuscita sociale del soggetto.

Metodologia. Scopo del presente lavoro è quello di valutare su di un gruppo di adolescenti con IC il livello prestazionale, i tratti di personalità, la qualità della vita e l'influenza che su tali fattori, può aver avuto l'iter diagnostico-terapeutico. In particolare, sono stati esaminati 22 soggetti di età compresa tra i 18 e i 20 anni. L'esame neuropsichiatrico, integrato da interviste semistrutturate e reattivi mentali standardizzati, ha previsto anche la valutazione della QOL.

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

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

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

Moderatori
Carlo Corbetta, Luciano Tatò, Luciano Cavallo

IPOTIROIDISMO CONGENITO NELLA REGIONE LIGURIA

Cristina Alpicrovi, Alice Amisano, Paola Polo Perucchin, Roberto Gastaldi,
Roberto Cerone, Renata Lorini
Clinica pediatrica, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) è una delle endocrinopatie più frequenti nell'età evolutiva. In letteratura l'incidenza è stimata in 1:3500/4000 nuovi nati. In Italia secondo il Rapporto della Società Italiana degli Screening Neonatali (anno 2003) si segnala un'incidenza di bambini positivi allo screening neonatale e sottoposti ad accertamento diagnostico di 1:1579 nuovi nati. Nella nostra regione dal 2000 al 2004, tuttavia, abbiamo osservato un aumento dell'incidenza di IC. Lo screening neonatale presso il nostro centro prevede il dosaggio del TSH su eluato di sangue intero raccolto fra la 49^a e la 72^a ora di vita ed il cut off è 7 μ U/mL. Illustriamo in tabella i dati relativi agli ultimi 5 anni dell'attività di screening nel nostro centro:

Anno	Neonati esaminati in Liguria	IC confermati	Media Liguria
2000	11325	5 (4 T, 0 EL, 1 A)	1:1887
2001	11768	11 (5 T, 4 EL, 2 A)	1:1070
2002	11492	11 (8 T, 3 EL, 0 A)	1:1045
2003	11492	17 (6 T, 8 EL, 3 A)	1:719
2004	11851	12 (8 T, 3 EL, 1 A)	1:987

T: Tiroide *in situ*; EL: Ectopia linguale; A: Agenesia

Al fine di trovare un possibile fattore ambientale responsabile del fenomeno in Liguria, abbiamo valutato la zona di provenienza dei pazienti: costiera (40 pazienti), entroterra (16 pazienti). Se consideriamo le 25 disgenesie tiroidee (agenesia ed ectopia linguale), 7/56 (13%) provenivano dall'entroterra, mentre 18/56 (32%) dalla zona costiera. Dei 31 pazienti con tiroide in sede: 9/31 (16%) provenivano dall'entroterra, mentre 22/56 (39%) dalla zona costiera. Considerando separatamente i 16 pazienti dell'entroterra: 9/16 (56%) presentano tiroide in sede e 7/16 (44%) disgenesia. Considerando i 40 pazienti provenienti dalla costa: 22/40 (55%) presentano tiroide in sede e 18/40 (45%) disgenesia tiroidea. Come noto in molte zone dell'entroterra ligure tuttora c'è carenza di iodio; dai nostri dati, tuttavia, non sembrerebbero emergere significative differenze fra i pazienti provenienti da queste zone rispetto a quelli provenienti dalla fascia costiera. Questo dato è soprattutto importante per i pazienti con IC e ghiandola in sede, visto che sono proprio questi ad essere più suscettibili ai fattori ambientali secondo l'ipotesi di deficit enzimatici parziali slatentizzati dalla carenza di iodio. Per i casi di disgenesia tiroidea, invece, si ritengono più importanti, nell'eziopatogenesi, i fattori genetici (geni PAX8, TTF1 e TTF2) di cui è in corso l'analisi.

CARENZA IODICA: ANALISI EPIDEMIOLOGICA UTILIZZANDO I DATI DELLO SCREENING NEONATALE

Luana Peruzzi (a), Mariantonietta Musarò (b), Daniela Manca (b), Rosario Berardi (a)

(a) Dipartimento Pediatria Ostetricia e Medicina della Riproduzione, Università degli Studi di Siena, Siena

(b) Dipartimento Materno Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

Nelle popolazioni residenti in aree a carenza iodica il feto e il neonato hanno un maggior rischio di sviluppare ipotiroidismo rispetto alle altre fasce d'età, sono state inoltre descritte forme transitorie di Ipotiroidismo Congenito (IC) dovute a una carenza endemica di iodio nel territorio, nonché a un eccesso di iodio in epoca perinatale.

Abbiamo elaborato 39330 dati (nati 1999-2004) provenienti da 9 punti nascita delle province di Siena, Arezzo e Grosseto afferenti al nostro Centro, analizzando la prevalenza dei valori del TSH superiore a 5 mUI/L li abbiamo classificati come zone a nessuna (<3%), media (3-19,9%), alta (20-30%) e grave carenza iodica (>30%). Sono risultati a nessuna carenza iodica Siena 2,1%, Montevarchi (AR) 2,7%, Grosseto 2,6%, Massa Marittima (GR) 1,9% e a media carenza iodica Arezzo 5,4%, Sansepolcro (AR) 5,7%, Poggibonsi (SI) 6,9%, Montepulciano (SI) 8,0%, Orbetello (GR) 3,3%, Bibbiena (AR) 11,8%, l'Ospedale di Bibbiena accoglie un'utenza principalmente di comuni montani. Valutati per province sono a nessuna carenza iodica Grosseto (2,7%) e a media carenza Arezzo (5,3%) e Siena (5,3%). L'Analisi dei dati per anno mostra una drastica diminuzione della prevalenza di TSH >5 mUI/L in tutti i punti nascita per l'anno 2003 senza che peraltro siano state fatte campagne informative per l'uso di prodotti iodati in gravidanza o iodazione delle acque in quel periodo (secondo quanto riferitoci dall'Ufficio Competente della Regione Toscana); particolarmente evidente è il miglioramento mostrato dai nati presso l'Ospedale di Bibbiena che passano dal 17,5% nel 1999 al 4,8% nel 2003 per tornare a 12,0% nel 2004; il dato è confermato anche da un abbassamento nel 2003 della mediana del TSH e contestuale aumento della mediana del T4. Nello stesso periodo sono stati diagnosticati 21 casi di IC e 11 casi di Ipertireotropinemie transitorie (ITT). L'Ospedale di Bibbiena, pur avendo la più alta prevalenza tra i punti nascita, non ha mostrato nessun caso di IC e di ITT nel periodo analizzato mentre presso gli Ospedali di Massa Marittima, Siena e Grosseto che mostrano le percentuali più basse, sono state fatte 8 diagnosi di IC e 6 di ITT (Massa Marittima 1 IC, Siena 4 IC + 1 IC secondario e 4 ITT, Grosseto 4 IC + 1 IC transitorio e 2 ITT con bassa ioduria).

Apparentemente nel nostro bacino di utenza non vi è correlazione tra prevalenza del TSH > 5 mUI/L e IC o ITT.

Si ringrazia Yusef Maali per il supporto informatico che ha consentito l'elaborazione dei dati.

APPORTO IODICO E IPOTIROIDISMO CONGENITO IN CALABRIA: RIVALUTAZIONE DOPO 12 ANNI

Maria Martucci (a), Onorina Marasco (a), Giovanna Scozzafava (a), Franca Longo (a),
Maria T. Di Martino, Daniela Tarantino (b), Mariangiola Baserga (b), Giuseppe Parlato (a)

(a) *Centro Regionale di Screening Neonatali, Cattedra di Chimica Applicata alle Scienze
Biomediche, Catanzaro*

(b) *Centro Regionale di Follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito, Cattedra di Pediatria,
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica "G. Salvatore", Università "Magna
Graecia", Catanzaro*

La distribuzione della frequenza dei valori dell'ormone tireostimolante (TSH) nel sangue intero, prelevato dal tallone tra il 3°- 5° giorno di vita e assorbito su carta da filtro per lo screening neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito (IC), rappresenta un valido mezzo per il monitoraggio dell'apporto nutrizionale di iodio in una popolazione. In Calabria nel 1993 la frequenza dei valori di TSH >5 μ U/mL di 22384 neonati risultò 14,1%. Tale dato era indicativo di carenza iodica di grado lieve, secondo i criteri WHO, UNICEF e ICCD. Nel 2002, sulla base di evidenze sperimentali, il valore soglia dei valori normali è stato ridotto da 20 a 10 μ U/mL, tra il 99° e 99,5° percentile. Nel 2004 il valore soglia è stato ulteriormente ridotto a 9 μ U/mL. La riduzione del valore soglia ha indotto a rivalutare la distribuzione della frequenza dei valori di TSH. Nel 2002 e nel 2003, i neonati con valori di TSH >5 μ U/mL sono risultati rispettivamente pari a 1,8% di 18413 e 2,1% di 18368. In un campione di 4300 neonati, raccolto nel I trimestre del 2004, il 4% dei neonati ha mostrato TSH $>5\mu$ U/mL. Tenuto conto che secondo i criteri di WHO, UNICEF e ICCD la frequenza $<3\%$ è indicativa di apporto nutrizionale adeguato di iodio, che il TSH è stato sempre dosato con metodo immunofluorimetrico Delfia, i risultati indicano che in Calabria negli ultimi anni l'apporto nutrizionale di iodio ha raggiunto livelli normali. Da uno studio iniziato di recente, dati preliminari della ioduria di 520 pazienti ambulatoriali di diverse aree della Regione, la mediana di 140 μ g/dl, superiore a 100 μ g/dl, considerato valore minimo da WHO, UNICEF e ICCD per un apporto normale, conferma i risultati della valutazione del TSH neonatale. Probabilmente ha contribuito il Progetto quadriennale "Eradicazione del gozzo endemico e dei disordini da carenza iodica nell'Italia meridionale", terminato nel 2003, con la campagna di promozione del consumo del sale iodato e il consumo di alimenti importati dai supermercati, che negli ultimi anni hanno avuto notevole diffusione. La normalizzazione dell'apporto iodico tuttavia contrasta con l'aumento dell'incidenza di IC, che da 1/2850 nel periodo 1991-2001 è diventata 1/900 nel triennio 2002-2004. Altri fattori, da approfondire, non legati a carenza iodica, causa di elevata incidenza di IC transitorio, non particolarmente presente tra i casi di IC evidenziati, potrebbero essere responsabili.

AUMENTATA PREVALENZA DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO (IC) CON GHIANDOLA IN SEDE DOPO INTRODUZIONE DI UN NUOVO VALORE DI CUT-OFF PER LO SCREENING DEL TSH NEONATALE

Luca Persani (a, b), D. Calebiro (a, b), L. Farioli (c), Maria Cristina Vigone (d),
Giovanna Weber (d), Paolo Beck-Peccoz (b), Carlo Corbetta (c)

(a) Laboratorio di Ricerche Endocrinologiche, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano

(b) Istituto di Scienze Endocrine, Università di Milano, Milano

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

(d) Dipartimento di Pediatria, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) è la più frequente malattia endocrina ad esordio neonatale. Secondo la letteratura internazionale e i dati del Registro Nazionale, la sua incidenza è stimata intorno a 1:3000 neonati con una proporzione nettamente a favore delle forme di agenesia (circa 35%) ed ectopia (circa 45%) e una minoranza di casi associati alla presenza di una ghiandola in sede (circa 15-20% del totale). Con l'introduzione di metodi per la misurazione del TSH sempre più precisi ed accurati, il valore limite di *cut-off* è stato progressivamente abbassato negli ultimi anni, in accordo con un più appropriato posizionamento dell'intervallo normale di riferimento per la fascia di età. In questo studio abbiamo valutato l'impatto dell'introduzione del nuovo valore di *cut-off* di TSH ematico su cartoncino a 10 mU/L in Lombardia. Per questo, abbiamo valutato i dati ottenuti nel 1998 (*cut-off* dbstSH: 20 mU/L) e nel 2003 (*cut-off* dbstSH: 10 mU/L). Abbiamo osservato un appropriato aumento della percentuale di richiamo da 0,26% a 1,02% e un aumento della incidenza dei casi di positività allo screening, dopo conferma del valore su siero, da 1:2234 a 1:1150. Tale cambiamento era soprattutto dovuto ad un drammatico aumento del numero dei casi di IC con ghiandola in sede, che nel 2003 raggiungevano il 56% dei casi totali, associato ad una riduzione percentuale dei casi di agenesia (9%) ed ectopia (15%). Dati preliminari del 2004 confermano questo andamento. Diversi fattori probabilmente contribuiscono a questo notevole aumento della incidenza di IC, anche se una minoranza di questi sembra essere conseguente a forme di IC transitorio. L'insieme dei nostri dati quindi indica che una quota cospicua di casi con IC con ghiandola tiroidea in sede non era stata diagnosticata con il precedente valore di *cut-off* e che la prevalenza di IC nella nostra popolazione è superiore rispetto a quanto ritenuto in precedenza. Questi dati infine indicano la necessità di rivedere la frequenza delle rispettive forme di ipotiroidismo congenito e la relativa importanza dei difetti genetici associati.

IPOTIROIDISMO CONGENITO IN CALABRIA: REVISIONE DELLA CASISTICA DAL GENNAIO 1991 AL DICEMBRE 2004. DATI PRELIMINARI

Mariangiola Baserga (a), Giuseppe Parlato (b), Immacolata Guzzo (a),
Onorina Marasco (b), Anna Rita Frascogna (a), G. Scozzafava (b)

(a) *Centro Regionale di Follow-Up dell'Ipotiroidismo Congenito, Cattedra di Pediatria,
Catanzaro*

(b) *Centro Regionale di Screening Neonatali, Cattedra di Chimica Applicata alle Scienze
Biomediche Università "Magna Graecia", Catanzaro*

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) può essere definito come una carenza permanente di funzione tiroidea presente alla nascita, attualmente rilevabile mediante screening neonatale, con determinazione della tireotropina (TSH) e, generalmente, dell'ormone tiroideo (T4). È una tra le più frequenti patologie endocrine dell'infanzia, dovuta a *ipoplasia*, a presenza di abbozzi tiroidei in sede ectopica (*ectopia*), generalmente insufficienti ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei, ad assenza della ghiandola (*agenesia*) o a *difetti della ormonogenesi*. La malattia è prevalente nel sesso femminile (F/M=2,5/1); non manifesta una predilezione etnica particolare, essendo presente in tutte le aree geografiche, pur con una maggiore incidenza nelle zone di endemia gozzigena.

In Italia, lo screening neonatale è stato introdotto nel 1977 estendendosi progressivamente a tutto il territorio nazionale; in Calabria è iniziato dal 1° gennaio 1991.

Sulla base dei dati in possesso del Centro Regionale di Follow-Up dell'Ipotiroidismo Congenito e del Centro Regionale di Screening Neonatali, sono stati revisionati i casi di IC individuati nella Regione Calabria dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2004.

Dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2004 sono stati identificati 146 bambini affetti da IC, di cui 80 nei primi 11 anni e 66 negli ultimi 3, tutti attualmente in terapia.

Nel periodo 1991-2001 sono state identificate 18 agenesie, 17 ipoplasie, 15 ectopie, 12 tiroidi in sede; non è nota l'eziologia di 18 casi di IC.

Nel periodo 2002-2004 sono stati identificati 8 ipoplasie, 3 ectopie e 34 tiroidi ecograficamente normali, 3 iperplasie; non è nota l'eziologia di 18 casi di IC.

Nel periodo 1991-2001 la media dei valori di TSH al I cartoncino era 315 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (6-1000) e del T4 2,45 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (0-5,7); nel periodo 2002-2004 TSH 75 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (0,8-390) e T4 4,4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (0-12,7).

È da sottolineare come nel secondo periodo considerato la prevalenza delle agenesie si sia drammaticamente ridotta e siano aumentati i casi con tiroide ecograficamente normale. Inoltre i valori di TSH e T4 si sono proporzionalmente modificati con decremento della media dei valori di TSH ed innalzamento dei valori di T4 dal primo al secondo periodo.

STATURA DA SEDUTI NELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO IN TRATTAMENTO

Graziano Cesaretti, Giuseppe Saggese
*Centro di Endocrinologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera
Universitaria Pisana, Pisa*

La statura da seduti costituisce una delle variabili auxologiche indicative delle proporzioni corporee ed in particolare, confrontata con la statura in piedi, esprime il rapporto tra segmento superiore ed inferiore: pertanto viene correntemente presa in considerazione nell'ambito di un completo e corretto inquadramento auxologico al fine di verificare un armonico accrescimento staturale. Alcune condizioni di endocrinopatie determinano una alterazione del rapporto tra i segmenti corporei: in particolare, l'ipotiroidismo ad insorgenza precoce, se non adeguatamente trattato, costituisce una delle cause più comuni di un ridotto accrescimento degli arti con alterazione del normale rapporto tra la statura da seduti e la statura in piedi, determinandosi quindi una prevalenza del segmento superiore. Riferiamo in questa occasione, l'andamento del rapporto tra statura da seduti e la statura in piedi in un gruppo di soggetti con ipotiroidismo congenito in trattamento sostitutivo iniziato precocemente.

Pazienti e metodi: Sono stati esaminati 29 soggetti con ipotiroidismo congenito, in trattamento sostitutivo con levotiroxina iniziato precocemente. In tutti i soggetti sono stati eseguiti controlli periodici clinici, strumentali e di laboratorio con una buona *compliance*, dimostrandosi un accrescimento somatico ed uno sviluppo neuropsichico nella norma. In occasione di tali periodici controlli, in tutti i soggetti è stata misurata la statura in piedi con uno statimetro Harpenden (Harpenden Stadiometer) e la statura da seduti (Harpenden Sitting Stadiometer) e calcolato il rapporto tra le due variabili. Per confronto è stato studiato un gruppo di soggetti normali, sovrapponibile per sesso, età e stadio puberale, che è stato esaminato per motivi di natura non endocrinologica e che non presentavano, in ogni caso, alterazioni anatomiche o funzionali a carico della tiroide.

Risultati: Il valore della statura in piedi risultava nella norma in tutti i soggetti esaminati con una normale velocità di crescita staturale: in particolare, in nessun caso la statura e la velocità di crescita semestrale erano inferiori al 10° percentile. Anche il valore della statura da seduti è sempre stato nella norma in tutti i soggetti studiati e, confrontato con quello dei soggetti normali, non risultava significativamente diverso ($p = ns$). Il rapporto tra statura in piedi e statura da seduti risultava sempre compreso tra il 10° e il 90° percentile dei valori di normalità. Non erano presenti differenze significative né tra maschi e femmine, né tra i soggetti con agenesia tiroidea e soggetti con disgenesia. Non erano presenti correlazioni tra il rapporto tra le due stature e la dose di levotiroxina impiegata.

Conclusioni: I nostri dati dimostrano che nel corso del follow-up i soggetti con ipotiroidismo congenito in cui il trattamento sostitutivo è stato iniziato precocemente, il rapporto tra statura in piedi e statura da seduti è nella norma e sovrapponibile a quella dei soggetti con normale funzione tiroidea. Pertanto, il precoce inizio del trattamento farmacologico nell'ipotiroidismo congenito determina non solo un normale accrescimento staturale, ma anche un normale mantenimento delle corrette proporzioni corporee tra il segmento superiore e quello inferiore.

INFLUENZA DELL'EZIOLOGIA SULLA DOSE INIZIALE DI L-TIROXINA NEL TRATTAMENTO PRECOCE DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Francesca Cortinovis, Arianna Passoni, Stefania Di Candia, Maria Iole Colombini, Giovanna Weber, Giuseppe Chiumello
Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Introduzione: La precocità nell'inizio del trattamento ormonale sostitutivo con L-tiroxina ed il suo dosaggio iniziale sono le variabili che maggiormente influenzano il normale accrescimento e la prognosi intellettiva dei bambini affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC). Esistono numerose evidenze in letteratura in merito alla necessità di iniziare il trattamento entro il 14° giorno di vita del neonato affetto da IC, mentre rimane ancora un tema controverso il dosaggio iniziale ottimale di L-Tiroxina che consenta la rapida normalizzazione dei livelli plasmatici di TSH ed FT4 e garantisca uno sviluppo fisico e neuropsichico adeguato. Recentemente alcuni autori statunitensi hanno raccomandato una dose d'attacco elevata, pari a 50 mcg giornalieri (dose media 15 mcg/kg/die), indipendentemente dall'eziologia dell'IC, al fine di ottenere la normalizzazione del TSH entro 2 settimane di trattamento e di portare il valore di FT4 ai limiti superiori della norma. Altri autori di matrice europea invece raccomandano dosaggi iniziali inferiori e variabili in relazione alla severità dell'IC (livelli di T4).

Lo scopo di questo studio consiste nella rivalutazione retrospettiva dell'adeguatezza del dosaggio iniziale di L-Tiroxina in relazione all'eziologia ed alla severità dell'IC.

Pazienti e metodi: Sono stati arruolati nello studio 52 pazienti, nati dal 1999 al 2003, positivi allo screening neonatale per IC, con conferma diagnostica presso il nostro Centro, dove è stato iniziato il trattamento con L-tiroxina, a dosaggi differenziati in base all'eziologia dell'IC. Gli schemi di trattamento iniziale prevedevano 12-14 mcg/kg/die di L-Tiroxina nei bambini con disgenesi tiroidea (27 pazienti) e 9-11 mcg/kg/die in quelli con tiroide *in situ* (25 pazienti). L'adeguatezza della terapia è stata verificata a 15 giorni mediante dosaggio di TSH, FT3, FT4 e valutazione di segni clinici riconducibili a distiroidismo; il successivo follow-up ha previsto il dosaggio di TSH ed ormoni tiroidei liberi a 1, 3, 6, 12, 36 mesi di vita e valutazione del QS 6 e 12 mesi.

Risultati: Dopo due settimane di terapia il TSH si è normalizzato nell'81% dei pazienti con disgenesi tiroidea e nel 100% di quelli con tiroide *in situ* (TSH <9mU/L). I valori di FT4 hanno raggiunto livelli superiori ai limiti di norma dopo 15 giorni di terapia nell'81% dei pazienti con disgenesi tiroidea e nel 68% delle ghiandole *in situ*, con lievi segni di ipertiroidismo rispettivamente nel 67% e 68% dei pazienti. Dopo 1, 3 e 6 mesi di terapia i livelli di TSH si sono posizionati nei due quartili inferiori dei limiti di norma in entrambi i gruppi eziologici; nel 32% circa dei pazienti in entrambi i gruppi dopo 1 mese di terapia il TSH ha raggiunto valori <0,1 mU/L. A 12 e 36 mesi di terapia i livelli di TSH rimangono nell'ambito della norma in entrambi i gruppi pur posizionandosi nei due quartili superiori dell'intervallo di normalità. In presenza di comparabili valori di TSH nei due gruppi, il

dosaggio di mantenimento di L-tiroxina a 36 mesi risulta essere superiore nel gruppo con disgenesia tiroidea (media 3.69 mcg/kg/die) rispetto a quello con ghiandola in sede (media 2 mcg/kg/die). La valutazione dello sviluppo neuropsicologico mediante QS ai 12 mesi di vita ha evidenziato in entrambi i gruppi valori nella norma, con punteggio medio di 102,75 nelle disgenesie e 104 nelle ghiandole in sede.

Conclusioni Questo studio evidenzia che la rapida normalizzazione dei valori sierici di TSH e FT4 viene raggiunta in tutti i pazienti dopo 15 giorni di terapia, nonostante dosaggi differenziati di inizio del trattamento. Il comparabile andamento dei valori ormonali fino a 36 mesi di vita durante il follow-up ed i normali valori di QS ai 12 mesi in entrambi i gruppi eziologici sono indicativi della necessità di iniziare il trattamento con dosaggi elevati di L-tiroxina, ma differenziati in relazione all'eziologia dell'IC.

FALSA NEGATIVITÀ DELLO SCREENING NEONATALE PER IPOTIROIDISMO CONGENITO IN TRE NEONATI DA TAGLIO CESAREO

T. Arrigo, M. Wasniewska, G. Crisafulli, V. Manzo, Maria Pia Ciccì, F. De Luca
Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Messina, Messina

Lo screening neonatale per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) viene praticato da oltre 10 anni nella nostra regione con risultati pari agli altri Centri Italiani. Il valore di TSH di *cut-off* è stato nel corso degli anni progressivamente ridotto e attualmente vengono richiamati solo i neonati con valore $>7,5 \mu\text{U/mL}$.

Da ottobre 2004 a maggio 2005 tre lattanti (età 30-57 giorni), risultati negativi allo screening neonatale per l'IC, sono stati ricoverati presso il nostro centro a causa di segni sfumati di ipotiroidismo (ittero protratto 3/3, macroglossia 1/3, ernia ombelicale 3/3, fontanella anteriore ampia 2/3).

Tutti nati da parto distocico (taglio cesareo) a termine di gravidanza, proporzionati per età gestazionale. Nessun evento patologico perinatale. Tutti provenienti da zona iodio sufficiente.

La funzione della tiroide, il dosaggio degli anticorpi antitiroide e del TRAb materni erano normali e/o negativi.

Al momento del ricovero gli esami della funzione tiroidea dimostravano: TSH patologico in tutti (da 25 a 126 $\mu\text{U/mL}$), FT4 patologica o subnormale in 2/3 (rispettivamente 6,7 e 10,9 pm/L), FT3 normale in tutti.

La scintigrafia della tiroide con Tc99 dimostrava una tiroide in sede in 3/3, la radiografia del nucleo distale del femore mostrava il nucleo di Beclard presente in 3/3.

La terapia sostitutiva con LT 4 è stata avviata prontamente in tutti.

Questi tre neonati con innalzamento tardivo del TSH potrebbero essere casi di ipotiroidismo transitorio dato il riscontro di tiroide in sede.

Supponiamo che il TC eseguito dopo disinfezione della cute con polivinilpirrolidone che contiene iodio al 10% potrebbe essere stato la causa del blocco transitorio della secrezione ormonale della tiroide in questi tre casi (effetto Wolff-Chaikoff).

Come da linee guida della Società Europea di Endocrinologia (ESPE) è auspicabile che i nati da TC vengano sottoposti a re-screening.

T4 NEONATALE IN SOGGETTI PREMATURI: VALORI DI RIFERIMENTO IN BASE ALL'ETÀ GESTAZIONALE

Luana Peruzzi (a), Mariantonietta Musarò (b), Claudio De Felice (b), Rosario Berardi (a)
(a) Dipartimento Pediatria Ostetricia e Medicina della Riproduzione Università degli Studi di Siena, Siena
(b) Dipartimento Materno Infantile Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

Al nostro Centro Screening afferiscono i nati delle provincie di Arezzo, Siena e Grosseto. Negli Ospedali di Siena e Arezzo sono localizzati due centri di Terapia intensiva neonatale che accolgono neonati fortemente prematuri, inoltre presso l'Ospedale di Grosseto è situata una Unità Operativa di Patologia Neonatale che ospita neonati con prematurità meno grave. I dati del T4 neonatale nei prematuri presentano spesso valori inferiori a quelli dei neonati a termine. Dal 1995 il nostro Centro sottopone ad un secondo controllo del TSH e T4 neonatale tutti i neonati nati al di sotto dei 2300 grammi di peso quando questi raggiungano il peso suddetto (in pratica all'atto della dimissione). Utilizzando i dati di bambini poi risultati normali al secondo controllo abbiamo potuto elaborare media, mediana, deviazione standard e percentili di TSH e T4 su 808 neonati nati da 23 a 37 settimane di età gestazionale (EG). Mentre non abbiamo trovato sostanziali modifiche nel valore del TSH (le cui mediane oscillano da 0,2 mUI/L a 1,7 mUI/L contro una mediana della popolazione normale di 1,1 mUI/L) si rileva un incremento lineare delle mediane del T4 direttamente proporzionale alla età gestazionale (da 0,5 ug/dL per 23 settimane fino a 7,9 ug/dL per 37 settimane contro una mediana di 10,1 ug/dL della popolazione dei nati a termine). Abbiamo quindi attivato un protocollo di controllo con la Terapia Intensiva Neonatale di Siena alla quale segnaliamo il risultato screening di tutti i nati sotto le 30 settimane di età gestazionale, con particolare attenzione a quelli che si discostano significativamente dalla mediana della propria età gestazionale. Questo ci ha permesso di evidenziare che i valori di T4 neonatale basso per la propria EG si rileva soprattutto in neonati nati da madri affette da corionamniosite o neonati piccoli per l'EG (IUGR). È attualmente in corso uno studio per valutare il valore prognostico di questi dati sull'outcome dei neonati IUGR o nati da madri affette da corionamniosite.

Si ringrazia Yusef Maali per il supporto informatico che ha consentito l'elaborazione dei dati.

SCREENING DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO: NUOVE STRATEGIE PER AUMENTARE LA SENSIBILITÀ

Daniela Leonardi, Nunziata Polizzotti, Giuseppina Floriddia, Anna Carta, C. Russo,
I. Cravagno, R. Gelsomino, Giuseppina Parrinello, Lidia Sava, Francesca Calaciura
Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Università di Catania, Catania

Lo screening dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) ha permesso la precoce identificazione di un ampio spettro di alterazioni della funzione tiroidea neonatale ed il trattamento dei bambini affetti. L'ottimizzazione delle procedure di screening basate sul dosaggio del TSH ha portato ad un progressivo abbassamento del *cut-off* dei livelli di TSH. Nei diversi centri di screening vengono usati differenti valori soglia di TSH con diverse procedure di richiamo.

Nel nostro centro vengono richiamati e sottoposti a prelievo venoso per valutazione della funzione tiroidea tutti i neonati con TSH allo screening $> 15 \mu\text{U/mL}$. Per migliorare la sensibilità del nostro programma di screening neonatale abbiamo eseguito la ripetizione di un 2° screening in tutti i neonati con valori di TSH compresi fra 10 e $15 \mu\text{U/mL}$ al 1° screening e, dopo un periodo di osservazione di 12 mesi abbiamo valutato:

- il numero di soggetti diagnosticati con valori di TSH >10 e $<15 \mu\text{U/mL}$ ("falsi negativi" con il precedente *cut-off*);
- l'aumento del tasso di richiamo

Da dicembre 2003 a novembre 2004 sono stati sottoposti a screening 18654 bambini, 55 (0,29%) avevano un valori dei TSH allo screening $> 15 \mu\text{U/mL}$; 12/55 affetti da IC.

138 neonati (0,74%) che presentavano valori di TSH >10 e $<15 \mu\text{U/mL}$ al 1° screening sono stati sottoposti ad un secondo screening: 8/138 (5,8%) sono stati richiamati per TSH $> 10 \mu\text{U/mL}$. Al richiamo 4 neonati presentavano IC, 2 avevano ipertireotropinemia e 2 normale funzione tiroidea.

La riduzione del *cut-off* del TSH allo screening a $10 \mu\text{U/mL}$ ha consentito:

- la diagnosi di IC in 4 casi aggiuntivi (tutti con bassi valori di FT4 alla nascita, noto fattore di rischio per lo sviluppo psico-intellettivo) che sarebbero sfuggiti con il precedente valore soglia di TSH $>15 \mu\text{U/mL}$.
- l'aumento della sensibilità dello screening con incremento dell'incidenza di IC da 1:1554 a 1:1165.

La procedura della ripetizione di un 2° screening per valori di TSH compresi tra 10 e $15 \mu\text{U/mL}$, non aumenta il tasso di richiamo, limitando il numero di falsi positivi allo screening.

La valutazione del rapporto costo/beneficio, pertanto suggerisce l'utilità della riduzione del *cut-off* e della ripetizione dello screening in neonati con valori di TSH $>10 < 15 \mu\text{U/mL}$ al 1° screening.

IPOTIROIDISMO CONGENITO NON ADEGUATAMENTE TRATTATO PER MANCATA DIAGNOSI NEONATALE E CATTIVA COMPLIANCE DELLA TERAPIA: DESCRIZIONE DI UN CASO CON FOLLOW-UP A 26 ANNI

Graziano Cesaretti, E. Giaconi, G. Saggese

Centro di Endocrinologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

L'individuazione dell'ipotiroidismo congenito tramite lo screening neonatale ha consentito il precoce inizio del trattamento sostitutivo con levotiroxina, determinandosi un cambiamento radicale del futuro auxologico e neuropsichico: pertanto attualmente non dovrebbero più essere rilevati casi di soggetti con un tardivo inizio del trattamento farmacologico.

Descriviamo il caso di una paziente in cui la non esecuzione dello screening neonatale e la pessima compliance del trattamento ha determinato gravissime conseguenze clinico-auxologiche e neuropsichiche.

Caso clinico: T. A., nata il 14 marzo 1979.

Viene esaminata per la prima volta all'età di 3,5 anni presso una struttura ospedaliera con segni evidenti di ipotiroidismo grave non riconosciuto (grave ritardo psicomotorio, deficit staturale, macroglossia, ecc): il TSH risultava >50 $\mu\text{U/mL}$ con valori di TT4 di 1,5 $\mu\text{g/dl}$. Veniva prescritta terapia con levotiroxina che era probabilmente somministrata, a detta della madre, solo per alcuni mesi, essendo eseguito, in effetti, solo un successivo controllo all'età di 3,7 anni.

Da allora, la bambina, nonostante ripetuti inviti tramite posta, non eseguiva più valutazioni cliniche, fino al Luglio 1991, all'età di 12,3 anni, quando condotta per un controllo, presentava una statura di cm 86 (-9,5 DS), un peso di kg 15 (Δ : +17%), un'età ossea riferita di 1,5 anni ed un gravissimo ritardo psico-motorio. Il trattamento farmacologico, nuovamente prescritto, veniva eseguito in maniera regolare per circa 15 mesi.

A seguito di cambiamento di residenza, su segnalazione dei servizi sociali, giunge alla nostra osservazione, assistita dalla madre, nell'ottobre 1993, all'età di 14,6 anni, evidenziandosi una statura di cm 104 (-9,5 DS), un peso di kg 22 (Δ : +26%), un rapporto tra statura da seduta e statura in piedi $\gg 97^{\circ}$ percentile ed una età ossea di 9 anni; è presente un notevole ritardo psicomotorio (incapacità a deambulare autonomamente, mancato controllo dello sfintere urinario, linguaggio limitato a poche parole pronunciate in maniera dislalia). Si rilevano livelli sierici di TSH di 76,19 $\mu\text{U/mL}$, di FT4 di 2,0 pg/mL e di FT3 di 0,96 pg/mL ed una assenza della tiroide ecograficamente dimostrabile, pur con un valore di tireoglobulina di 16 ng/mL .

Con la collaborazione anche dei servizi sociali, si riesce a far eseguire, dapprima con sufficiente e successivamente con buona regolarità, il trattamento sostitutivo e ad inserire la

ragazza per alcune ore al giorno in un centro pubblico di assistenza dove svolge una attività motoria, di scrittura e di disegno.

Nel corso degli anni si rilevava un accrescimento staturale che si realizza soprattutto tra i 14 e i 17 anni [da cm 104 a 14,6 anni a cm 123 a 17,6 anni (velocità di crescita: 6,3 cm/anno, +8,0 DS)] giungendo attualmente all'età di 26,2 anni a cm 132,4 (-5,2 DS), il completamento dello sviluppo puberale con la comparsa del menarca a 18 anni, il raggiungimento della completa maturazione ossea ed un miglioramento della propria autonomia con una deambulazione quasi autosufficiente, il miglioramento del linguaggio e il controllo dello sfintere vescicale nelle ore diurne.

Il caso descritto rappresenta l'esempio (che non dovremmo più vedere) del mancato riconoscimento in epoca neonatale dell'ipotiroidismo congenito, cui si è aggiunta una pessima *compliance* del trattamento. Da rilevare che la corretta (tardiva) esecuzione della terapia ha determinato un *catch-up growth* posticipato, realizzatosi soprattutto tra l'età di 14 e di 17 anni e la comparsa del menarca all'età di 18 anni.

IPOTIROIDISMO CONGENITO E ANTICORPI SIERICI ANTI TIROIDE

Graziano Cesaretti, G. Saggese

*Centro di Endocrinologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera
Universitaria Pisana*

Il riscontro nel siero di anticorpi antitiroide è uno dei rilievi caratteristici della autoimmunità tiroidea rappresentando la conseguenza di una autosensibilizzazione verso specifici antigeni del tessuto ghiandolare.

I soggetti con ipotiroidismo congenito possono presentare una assenza della ghiandola (agenesia) oppure una ectopia o una ipoplasia eutopica ghiandolare, per cui la sensibilizzazione verso gli antigeni tiroidei potrebbe non essere facilmente realizzabile.

Riportiamo in questo abstract i dati relativi alla presenza di anticorpi antitiroide a bassa concentrazione in soggetti con ipotiroidismo congenito.

Pazienti: Sono stati esaminati 25 soggetti con ipotiroidismo congenito, in trattamento sostitutivo con levotiroxina iniziato precocemente.

In tutti i soggetti è stata eseguita l'ecografia tiroidea ed in 11 di questi una scintigrafia tiroidea al momento di iniziare il trattamento sostitutivo.

In tutti i soggetti vengono eseguiti controlli periodici clinici, strumentali e di laboratorio con una buona *compliance* dimostrandosi un accrescimento somatico ed uno sviluppo neuropsichico nella norma.

Metodi: In tutti i soggetti, nel corso del periodico follow-up, in aggiunta alle consuete valutazioni, è stata ricercata la presenza nel siero di anticorpi antitiroide (antitireoperossidasi e anti-tireoglobulina) attraverso le comuni metodiche di laboratorio.

Sono stati considerati "positivi" per la presenza di anticorpi antitiroide, quei soggetti in cui il riscontro verso lo stesso antigene si è verificato in almeno due controlli consecutivi.

Risultati: In 7 soggetti è stata rilevata la presenza di anticorpi antitiroide riscontrati sempre a bassa concentrazione.

In particolare, 5 di questi avevano la presenza di tessuto tiroideo (4 ipoplasico in sede eutopica ed 1 in regione linguale), mentre in due non era stato possibile evidenziare la presenza di tessuto tiroideo.

Gli anticorpi erano permanentemente presenti in 5 soggetti, hanno avuto un carattere intermittente in un altro caso e carattere transitorio nell'ultimo soggetto.

Nei 5 soggetti con tessuto tiroideo dimostrabile i valori sierici di tireoglobulina erano costantemente al di sopra di 5 ng/mL, mentre in uno dei due casi con agenesia tiroidea la tireoglobulina non era dosabile e nell'altro risultava ai livelli inferiori della dosabilità.

Le caratteristiche clinico-auxologiche e la dose di levotiroxina impiegata non erano statisticamente diverse rispetto a quella degli altri soggetti.

Commento: Nei soggetti con ipotiroidismo congenito può riscontrarsi nel siero la presenza di anticorpi antitiroide, sebbene a basso titolo. In particolare, tale evenienza può presentarsi non solo in soggetti con residuo tiroideo rilevabile (in sede eutopica o ectopica), ma anche in casi con tessuto tiroideo non dimostrabile. Si può ipotizzare che il riscontro di anticorpi anti-tiroide possa costituire un indice di una sensibilizzazione secondaria a un danno "ghiandolare tiroideo" e comunque esprimere la possibilità della presenza di un residuo di tessuto ghiandolare.

UN MODELLO POLIGENICO DI IPOTIROIDISMO CONGENITO

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

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

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

(c) *TIGEM, Napoli*

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

Studi nel modello murino hanno dimostrato che i fattori di trascrizione *Titf1*, *Pax8*, *Foxe1* e *Hhex* sono richiesti per il corretto sviluppo della tiroide. Nell'uomo mutazioni in questi geni sono state riscontrate in pazienti affetti da ipotiroidismo congenito con disgensia tiroidea. Tuttavia nella maggior parte dei casi la genetica dell'ipotiroidismo appare piuttosto elusiva: la malattia si presenta prevalentemente in modo sporadico ma non mancano casi familiari.

Abbiamo ipotizzato che, almeno in un numero di casi, l'ipotiroidismo congenito possa essere una malattia poligenica nella quale più difetti parziali cooperino nella manifestazione del fenotipo patologico. A conferma dei nostri dati, abbiamo generato un nuovo modello murino di ipotiroidismo incrociando topi *Titf1*^{+/-} con topi *Pax8*^{+/-} per generare animali doppi eterozigoti (DH) per entrambe le mutazioni (*Titf1*^{+/-} e *Pax8*^{+/-}). Tali animali sono ipotiroidei presentando un difetto di crescita che si accompagna a livelli elevati di TSH e ridotti di T4 nel siero. Inoltre nel 30% dei casi si presenta emiagenesia della tiroide. Già durante lo sviluppo embrionale la tiroide è ipoplastica o emiagenesica e i livelli di mRNA di tiroglobulina nelle tiroide DH sono fortemente ridotti a confronto con tiroide normali. I topi DH mostrano tale fenotipo nel background genetico C57BL; al contrario sono perfettamente normali nel background ibrido C57BL x SV129. Questo dato indica che altri geni, che presumibilmente interagiscono con *Titf1* e *Pax8*, devono essere coinvolti nel fenotipo. Abbiamo identificato per linkage posizionale due regioni genomiche dove questi nuovi geni sono localizzati.

I nostri dati dimostrano che l'ipotiroidismo congenito con disgensia può essere considerato una malattia poligenica e suggeriscono che la formazione di due lobi simmetrici nella tiroide è sotto il controllo di un network genetico che coinvolge *Titf1* e *Pax8*.

ANALISI MOLECOLARE DEL GENE NIS IN SOGGETTI AFFETTI DA IPOTIROIDISMO CONGENITO: RISULTATI PRELIMINARI

Lucia Fassone (a), Daniela Vivenza (a), Andrea Corrias (b), Paola Pianino (c),
Anna Rapa (a), Simonetta Bellone (a), Roberto Balzelli (a), Gianni Bona (a)

(a) *Dipartimento di Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro",
Novara*

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

(c) *Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino*

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) può essere permanente o transitorio, ha un'incidenza di 1 ogni 3000/4000 nati e si presenta alla nascita con bassi livelli di ormoni tiroidei circolanti e/o elevati livelli di tireotropina. Le forme permanenti derivano nell'80-85% dei casi da alterazioni dell'organogenesi tiroidea (disgenesia) causata da mutazioni dei geni responsabili del differenziamento delle cellule follicolari tiroidee. Nel rimanente 15-20% dei casi l'IC è causato da difetti nella sintesi degli ormoni tiroidei. Tali difetti sono dovuti a mutazioni dei geni codificanti per la tireoglobulina, la tireoperossidasi, la proteina symporter Na/I (NIS), la pendrina, l'ormone tireotropo (TSH) ed il suo recettore. Nella fase preliminare del presente studio, sono stati reclutati 9 soggetti maschi affetti da IC, con ghiandola in sede di dimensione normali. Tutti i pazienti erano nati a termine con un'età gestazionale media (\pm DS) di $39,9 \pm 1,1$ settimane; peso e lunghezza alla nascita erano pari rispettivamente a 3473 ± 376 g e $51,3 \pm 1,6$ cm. I valori mediani (range) del TSH misurato su spot erano pari a 53 (27-480) mU/L, confermati dalle determinazioni su siero pari a 90,7 (63,8-758) mU/L. In tutti i soggetti il valore di fT4 sierico era inferiore ai livelli normali. Nei pazienti e nei loro genitori, dopo consenso informato, è stata condotta un'analisi molecolare del gene NIS che mappa al locus 19p13.2-p12, è composto da 15 esoni per una lunghezza di 22516 bp e codifica per una proteina intrinseca di 643 aminoacidi localizzata sulla membrana basolaterale dei tireociti. Essa attraversa la membrana 13 volte, la sua estremità C-terminale si trova sul lato citosolico, l'N-terminale ed i siti di N-glicosilazione su quello extracellulare. La proteina NIS catalizza il trasporto dello iodio attivo nelle cellule follicolari della tiroide. Alterazioni a suo carico sono caratterizzate dall'impossibilità di accumulare iodio nei tireociti e si manifestano con ipotiroidismo recante gozzo e cretinismo. L'analisi genetica è stata eseguita su DNA di leucociti. I frammenti con le regioni codificanti ed i siti di splicing di NIS sono stati analizzati mediante sequenziamento diretto o con un sistema Wave (Transgenomic, USA) DHPLC (*Denaturing High-Performance Liquid Chromatography*). Fino ad ora, nei pazienti studiati non è stata trovata alcuna variazione delle regioni codificanti del gene NIS rispetto alla sequenza data da NCBI (NT 011295). Tuttavia 3 soggetti hanno riportato 2 SNPs intronici: G→A a -9 IVS13 e A→G a +29 IVS14. Un aumento della casistica di soggetti affetti da IC da disormogenesi è attualmente in corso.

DEFICIT VISUO-SPAZIALI IN BAMBINI AFFETTI DA IPOTIROIDISMO CONGENITO: STUDIO DEI SUBSTRATI NEURONALI MEDIANTE RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE

Chiara Giovanettoni (a), V. Blasi (b), R. Longaretti (b), S. Di Candia (a), S. Pontesilli (b), C. Bandoli (b), Giovanna Weber (a), G. Scotti (b), Giuseppe Chiumello (a)

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

(b) *UO Neuroradiologia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano*

Introduzione: Lo screening neonatale e la terapia sostitutiva precoce hanno migliorato la prognosi intellettiva in bambini affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC), anche se permangono difficoltà a carico di alcune funzioni quali le abilità visuospatiali. Tali deficit sembrano ricondursi soprattutto ad un'alterata maturazione della via neuroanatomica deputata alla localizzazione e alla rotazione degli oggetti nello spazio (via del "dove"), che si sviluppa precocemente nel periodo neonatale e risulta particolarmente sensibile alla carenza di ormoni tiroidei in epoca perinatale.

Scopo del presente studio è la valutazione del substrato neuronale dei deficit visuospatiali in bambini affetti da IC mediante Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI).

Pazienti e metodi: Sono stati arruolati 16 bambini di età compresa tra 8 e 10 anni (11 F, età media 9,2 anni) affetti da IC, diagnosticati mediante screening neonatale, e 15 controlli sani (10 F) paragonabili per età, sesso, scolarità. Il campione ha effettuato una valutazione neuropsicologica delle abilità cognitivo-attentive ed una sessione di allenamento ad un test di attenzione visuospatiale messo a punto per questo studio (VST), poi utilizzato come paradigma sperimentale evento correlato nella sessione di fMRI.

Risultati: La valutazione cognitivo-attentiva è risultata nella norma per entrambi i gruppi, sebbene il quoziente intellettivo nei pazienti sia 6 punti inferiore rispetto a quello dei controlli (IC=105±11, controlli=112±16 p=n.s.). La performance nell'esecuzione del compito VST in pazienti affetti da IC è risultata significativamente inferiore rispetto a quella dei controlli, sia durante la sessione di allenamento al compito che durante la sessione fMRI (media risposte corrette IC=76%; controlli=87% p=0,02).

I dati fMRI sono stati corretti per il movimento e analizzati con un'analisi statistica parametrica in accordo al modello lineare generale con il programma spm2 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).

Per confrontare i dati fMRI dei due gruppi è stata eseguita un ANOVA con un solo fattore (fattore gruppo) in cui sono stati considerati solo i trial in cui i soggetti rispondevano correttamente. Tale analisi ha mostrato una maggior attività corticale bilaterale nella regione insulare, nel giro del cingolo e nella porzione inferiore del giro precentrale a sinistra (BA 6/44) nei pazienti rispetto ai controlli. I controlli hanno mostrato invece attivazioni maggiori nelle aree visive extrastriate e in un network temporo-parietale prevalentemente sinistro comprendente il precuneo, il lobulo parietale superiore (BA 7), il giro sopramarginale (BA 40) e il giro temporale medio bilaterale.

Una successiva ANOVA a due fattori ha permesso di confrontare gli stimoli per i quali la risposta data era sbagliata con quelli in cui la risposta era corretta (fattore performance) nei due gruppi (fattore gruppo): l'interazione tra il fattore performance e il fattore gruppo ha evidenziato una maggiore attivazione del giro del cingolo (BA 24) nei controlli rispetto ai pazienti quando la risposta allo stimolo è sbagliata.

Conclusioni: I dati dello studio confermano le difficoltà visuospatiali descritte nei pazienti IC. Tali difficoltà sono in relazione ad una minore attivazione delle aree parietali importanti per l'attenzione visuospatial, facenti parte del circuito neuronale del "dove", associata ad una minore attivazione del giro del cingolo quando viene commesso un errore nell'esecuzione del test. I pazienti IC, inoltre, mostrano una maggiore attivazione frontale a livello della porzione inferiore del giro precentrale. I risultati dimostrano che i bambini affetti da IC hanno una ridotta attivazione funzionale delle aree parietali importanti per la localizzazione degli oggetti nello spazio, ed una maggiore attivazione in aree frontali che sono, verosimilmente, espressione di meccanismi di compenso correlati con la gravità dell'ipotiroidismo alla nascita.

ASPETTI PSICOLOGICI E COMPORTAMENTALI IN BAMBINI AFFETTI DA IPOTIROIDISMO CONGENITO INDIVIDUATO MEDIANTE SCREENING NEONATALE

Nicoletta Bisacchi, Alessandra Cassio, Laura Nardi, Enrico De Cristofaro, Milva Bal,
Mirella Scipione, Franco D'Alberton, Alessandro Cicognani
Clinica Pediatrica S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna

Lo screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito ha ridotto notevolmente i disturbi neuropsicologici nei bambini ipotiroidei, ma tale malattia cronica può rappresentare un fattore di rischio per i disturbi emotivi e comportamentali. Sono state analizzate le caratteristiche psicologiche e comportamentali di 33 soggetti ipotiroidei screenati alla nascita (CA $6,8 \pm 2,3$ anni range 3,1-10,2 anni), suddivisi in due gruppi diversi per età: gruppo 1 (soggetti ≤ 5 anni) e gruppo 2 (soggetti tra 6 e 10 anni). Sono stati esaminati 38 soggetti di controllo comparabili per età. Tutti i soggetti sono stati valutati utilizzando il *Child Behavior Checklist* (CBCL) di Achenbach e Rescorla (per l'età 1,5-5 e 6-18 anni). Il CBCL è un questionario strutturato formato da due scale: una comportamentale e una diagnostica riferita al DSM-IV. Sono, inoltre, stati calcolati un punteggio relativo ai problemi legati al sé (*Internalizing Score*, IS), un punteggio relativo ai conflitti con altre persone (*Externalizing Score*, ES) e un punteggio totale (*Total Score*, TS). I soggetti del gruppo 1 hanno mostrato un TS e un IS significativamente più alti rispetto ai controlli (TS- $55,6 \pm 7,9$ vs $48,1 \pm 8,2$ $p < 0,01$; IS- $56,7 \pm 8,1$ vs $49,4 \pm 9,6$ $p < 0,05$) e punteggi significativamente più alti rispetto ai controlli nelle scale: reazioni emotive ($55,8 \pm 6,2$ vs $52 \pm 3,1$ $p < 0,05$), ritiro/depressione ($58,2 \pm 8,5$ vs $53,1 \pm 3,8$ $p < 0,05$), problemi del sonno ($55,5 \pm 5,2$ vs $50,8 \pm 1,3$ $p < 0,01$), problemi affettivi ($58 \pm 6,7$ vs $53 \pm 3,8$ $p < 0,05$) e disturbo pervasivo dello sviluppo ($57,8 \pm 6,9$ vs $53,4 \pm 4,2$ $p < 0,05$). Non sono state trovate differenze significative tra gli ipotiroidei del gruppo 2 e il gruppo di controllo. Solo negli ipotiroidei del gruppo 1 è stata riscontrata una correlazione positiva significativa tra la dose media di L-tiroxina somministrata nel primo anno di vita e la scala emotiva ($r = 0,65$ $p < 0,01$). Non sono emerse correlazioni statisticamente significative tra il QI, i parametri ormonali (alla diagnosi e durante il follow-up) e le scale comportamentali e del DSM.

Conclusioni: la favorevole evoluzione del follow-up sembra risolvere l'approccio ansioso dei genitori riscontrabile nei primi anni dopo la diagnosi. Sono necessari ulteriori dati sull'eventuale comparsa di disagio psicologico nel periodo adolescenziale.

INDICE DEGLI AUTORI

Acquafredda, A.; 22
Aghini-Lombardi, F.; 3
Alpicrovi, C.; 27
Amendola, E.; 41
Amisano, A.; 27
Arrigo, T.; 35
Bal, M.; 45
Balzelli, R.; 42
Bandoli, C.; 43
Baserga, M.; 29; 31
Beck-Peccoz, P.; 16; 30
Bellone, S.; 42
Berardi, R.; 28; 36
Bergamaschi, S.; 16
Bernasconi, S.; 21
Bisacchi, N.; 45
Blasi, V.; 43
Bona, G.; 42
Calaciura, F.; 9; 37
Calebiro, D.; 30
Carta, A.; 37
Cassio, A.; 45
Cavallo, L.; 22
Cesaretti, G.; 32; 38; 40
Cesari, S.; 21
Chiovato, L.; 17
Chiumello, G.; 33; 43
Ciccio, M. P.; 35
Cicognani, A.; 45
Colombini, M. I.; 33
Corbetta, C.; 30
Corrias, A.; 42
Cortelazzi, D.; 16
Cortinovis, F.; 33
Cravagno, I.; 37
Crisafulli, G.; 35
D'Adamo, P.; 41
D'Alberton, F.; 45
De Angelis, S.; 10
De Cristofaro, E.; 45
De Felice, C.; 36
De Felice, M.; 15; 41
De Luca, F.; 35
Del Vecchio, M.; 22
Di Candia, S.; 33; 43
Di Lauro, R.; 15; 41
Di Martino, M.T.; 29
Faenza, M. F.; 22
Farioli, L.; 30
Fassone, L.; 42
Fazzini, C.; 10
Fico, S.; 22
Floriddia, G.; 37
Franzelli, F.; 7
Frascogna, A. R.; 31
Frolli, A.; 23
Gasparini, P.; 41
Gastaldi, R.; 27
Gelsomino, R.; 37
Giaconi, E.; 38
Giovanettoni, C.; 43
Guzzo, I.; 31
Kimur, S.; 15
Latini, F.; 10
Leonardi, D.; 9; 37
Lettiero, T.; 23
Longaretti, R.; 43
Longo, F.; 29
Lorini, R.; 27
Macchia, P. E.; 41
Macchia, V.; 41
Manca, D.; 28
Mansouri, A.; 15
Manzo, V.; 35
Marasco, O.; 29; 31
Martucci, M.; 29
Medda, E.; 10
Militeri, R.; 23
Musarò, M.; 28; 36
Nardi, L.; 45
Olivieri, A.; 10
Parlato, G.; 29; 31
Parlato, R.; 15
Parrinello, G.; 37
Passoni, A.; 33
Persani, L.; 30
Peruzzi, L.; 28; 36
Pianino, P.; 42
Pinchera, A.; 3
Polizzotti, N.; 37
Polo Perucchin, P.; 27
Pontesilli, S.; 43

Postiglione, MP.; 15
Precerutti, S.; 17
Rapa, A.; 42
Rodriguez-Mallon, A.; 15
Rosica, A.; 15
Russo, C.; 37
Saggese, G.; 32; 38; 40
Salerno, M.; 22; 23
Sava, L.; 9; 37
Scipione, M.; 45
Scotti, G.; 43
Scozzafava, G.; 29; 31
Sergi, L.; 23
Simeone, R.; 23

Sorcini, M.; 10
Stazi, A.; 10
Street, M.E.; 21
Tarantino, D.; 29
Terracciano, D.; 41
Verga, U.; 16
Vigone, M. C.; 30
Vitti, P.; 3
Vivenza, D.; 42
Volta, C.; 21
Wasniewska, M.; 35
Weber, G.; 30; 33; 43
Zecchino, C.; 22

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

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, giugno 2005 (n. 2) 9° Suppl.