

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

Workshop

**Ipotiroidismo Congenito in Italia**

Istituto Superiore di Sanità  
Roma, 16 giugno 2006

**RIASSUNTI**

A cura di  
Antonella Olivieri e Mariella Sorcini

*Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze*

ISSN 0393-5620  
**ISTISAN Congressi**  
**06/C5**

Istituto Superiore di Sanità

**Workshop. Ipotiroidismo Congenito in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 giugno 2006. Riassunti.**

A cura di Antonella Olivieri e Mariella Sorcini  
2006, iv, 36 p. ISTISAN Congressi 06/C5

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 ai criteri di attuazione della iodoprofilassi in Italia e all'utilizzo del TSH neonatale quale potente indicatore di efficacia di questo programma di prevenzione, ai meccanismi molecolari coinvolti nel trasporto dello iodio a livello della cellula tiroidea, e agli effetti fetali e neonatali conseguenti alla presenza di un'alterata funzione tiroidea in gravidanza. Ampio spazio viene inoltre dedicato ad un aggiornamento sulle procedure di screening per l'IC, sui dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, e sul *follow-up* neuropsichico del bambino con IC. Infine, la Tavola Rotonda cui partecipano i responsabili dei Centri di Screening e *Follow-up* attivi sul territorio, è dedicata alla discussione delle problematiche più rilevanti riguardanti diagnosi, cura e *follow-up* dei bambini affetti da questa patologia.

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

Istituto Superiore di Sanità

**Workshop. Congenital Hypothyroidism in Italy. Istituto Superiore di Sanità. Rome, 16 June 2006. Abstract Book.**

Edited by Antonella Olivieri and Mariella Sorcini  
2006, iv, 36 p. ISTISAN Congressi 06/C5 (in Italian)

This Workshop is an annual meeting in which 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 the use of neonatal TSH as an efficacy indicator in the monitoring of iodine prophylaxis, the molecular mechanisms involved in iodine transport at the thyroid cell level, and fetal and neonatal effects due to a maternal thyroid dysfunction during pregnancy. Up to dated results concerning screening procedures, the Italian National Register of Infants with Congenital Hypothyroidism and neuropsychological follow-up of infants with CH are also presented. Responsibilities 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 of Infants with Congenital Hypothyroidism

*Responsabili scientifici:* Antonella Olivieri e Mariella Sorcini

*Segreteria scientifica:* Simona De Angelis e Viviana Cordeddu

Si ringrazia Francesca Latini per il supporto tecnico.

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

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

---

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

Redazione: *Paola De Castro, Egiziana Colletta e Patrizia Mochi*  
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© 2006 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

## INDICE

<b>Programma</b> .....	iii
<b>Prima sessione</b> .....	1
<b>Seconda sessione</b> .....	7
<b>Terza sessione</b> .....	15
<b>Tavola rotonda</b> Problematiche emergenti nell'ambito della diagnosi, cura e <i>follow-up</i> dell'Ipotiroidismo Congenito .....	19
<b>Indice degli autori</b> .....	35



## PROGRAMMA

### Venerdì 16 giugno 2006

- 8.30 Registrazione dei partecipanti
- 9.00 Saluto di benvenuto  
**Giuliano D'Agnolo, Mariella Sorcini**
- 9.15 Apertura dei lavori  
**Aldo Pinchera, Giuseppe Saggese, Alessandro Cicognani**

#### Prima sessione

*Moderatori: Alessandro Cicognani, Salvatore Carta*

- 9.30 *Il monitoraggio della iodoprofilassi in Italia:  
criteri di attuazione*  
**Aldo Pinchera**
- 10.00 *Trasporto dello iodio e Ipotiroidismo Congenito*  
**Roberto Di Lauro**
- 10.30 *Gravidanza e patologie tiroidee*  
**Herbert Valensise**
- 11.00 Discussione e Intervallo

#### Seconda sessione

*Moderatori: Paolo Beck-Peccoz, Michele E. Grandolfo*

- 11.15 *Ipotiroidismo Congenito: l'evoluzione dello screening neonatale*  
**Carlo Corbetta**
- 11.30 *Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti:  
hot spot ad alta incidenza sul territorio*  
**Antonella Olivieri**
- 11.45 *L'Ipotiroidismo Congenito con ghiandola in sede e valori  
di TSH neonatale: quando trattare*  
**Luciano Tatò**

12.00 *Diagnosi e terapia dell'Ipotiroidismo Congenito  
nel neonato prematuro*  
**Giovanna Weber**

12.15 Discussione

### **Terza sessione**

*Moderatori: Pietro Pfanner, Massimo Burroni*

12.30 *Sviluppo neuropsichico del bambino con Ipotiroidismo Congenito  
ed adattamento sociale in adolescenza*  
**Roberto Militerni**

12.45 *Follow-up neuropsichico del bambino con Ipotiroidismo Congenito:  
valutazione nei primi anni di vita*  
**Vera Stoppioni**

13.00 Discussione e Intervallo

### **Tavola Rotonda**

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

*Moderatori: Alessandra Cassio, Luciano Cavallo, Roberto Cerone*

14.30 *Inizio Tavola Rotonda*  
**Partecipano i Responsabili dei Centri di Screening e di Follow-Up**

16.00 Valutazione dell'evento

16.30 Chiusura dei lavori

**Prima sessione**

*Moderatori*

Alessandro Cicognani, Salvatore Carta





## IL MONITORAGGIO DELLA PROFILASSI IODICA IN ITALIA: CRITERI DI ATTUAZIONE

Aldo Pinchera, Fabrizio Aghini-Lombardi  
*Dipartimento di Endocrinologia, Università degli Studi di Pisa*

La recente approvazione della Legge “*Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica*” (Legge 55, GU 91, 20 aprile 2005) fornisce uno strumento di grande importanza per il miglioramento dello stato di salute della popolazione italiana. Si tratta di un provvedimento di grande rilevanza che consentirà l'eradicazione della carenza nutrizionale di iodio, ancora oggi presente in gran parte del territorio nazionale. I punti salienti della legge prevedono la vendita di sale comune solo ai consumatori che ne facciano esplicita richiesta, l'uso di sale arricchito di iodio nella ristorazione collettiva la sua utilizzazione nella preparazione e conservazione dei prodotti alimentari. La legge diverrà esecutiva 180 giorni dopo la pubblicazione sulla *Gazzetta Ufficiale*. Una volta in vigore la legge, dovrà essere messo a punto un programma per la verifica periodica della sua efficacia. A questo scopo è stato costituito presso l'Istituto Superiore di Sanità un Centro Nazionale di Sorveglianza della Iodoprofilassi (OSNAMI) formato da tireologi, nutrizionisti, epidemiologi, statistici in collegamento con i produttori e i venditori di sale e con accesso agli organi della sanità e della sicurezza sociale. Il Centro Nazionale di Sorveglianza dovrà mettere a punto un piano di monitoraggio basato sui seguenti indicatori di efficacia da applicare a campioni di popolazione adeguati dal punto di vista epidemiologico: a) escrezione urinaria di iodio; b) percentuale di TSH >5 mU/L nei nuovi nati; c) consumo di sale iodato; d) contenuto di iodio nel sale iodato. I dati dovranno essere raccolti da Centri Regionali di Riferimento e inviati al Centro Nazionale che provvederà alla loro elaborazione statistica. Il metodo proposto per valutare l'efficacia della iodoprofilassi è di identificare in ciascuna regione aree extraurbane tra quelle nelle quali sia stata documentata la presenza di carenza iodica, “aree sentinella”. Per ciascuna area sentinella dovrà essere individuata “un'area urbana di riferimento”. Sia nell'area sentinella che nell'area urbana dovranno essere scelte secondo criteri random almeno 3 scuole nelle quali verrà condotta la verifica degli indicatori di efficacia. In ciascun bambino afferente alle scuole selezionate verrà raccolto un campione estemporaneo di urina per la determinazione della ioduria. A tutti verrà inoltre chiesto di fornire un campione di sale da cucina per verificare il contenuto di iodio al consumo. Parallelamente a questi rilievi diretti, dovranno essere raccolti dati sulla vendita di sale iodato e sul contenuto di iodio in campioni di sale iodato raccolti nei punti vendita delle aree sentinella e di controllo e dati sull'incidenza annuale di Ipotiroidismo Congenito nella regione di pertinenza. La determinazione della ioduria e del contenuto di iodio nel sale verranno effettuate in laboratori di riferimento opportunamente selezionati dal Centro Nazionale. Nelle prime fasi del programma di monitoraggio la verifica dovrà essere effettuata ogni 2 anni; in seguito sarà sufficiente effettuare i controlli ogni 3-5 anni.

## GRAVIDANZA E PATOLOGIE TIROIDEE

Herbert Valensise

*Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Tor Vergata, Roma*

La presenza di disturbi della funzione tiroidea o il suo mancato adattamento alla gravidanza possono influenzare l'esito della gestazione sino a determinare insuccessi ripetuti. Durante la gravidanza fisiologica si osservano variazioni della funzione tiroidea legate principalmente a: a) incremento della concentrazione sierica della proteina di trasporto degli ormoni tiroidei (TBG), che determina un aumento della secrezione tiroidea in modo da mantenere normale la concentrazione di ormoni liberi, biologicamente attivi; b) riduzione della disponibilità di iodio per la ghiandola tiroidea materna, sia a causa di un aumento della filtrazione glomerulare e, quindi, della *clearance*, sia a causa del trasferimento di iodio e ormoni tiroidei dalla madre al feto; c) attività tireotropica della  $\beta$ hCG; d) alterazione del metabolismo periferico degli ormoni tiroidei materni, presumibilmente attraverso un incremento dei processi di deiodinazione per mezzo della deiodinasi placentare di tipo III. Tra le condizioni in grado di interferire negativamente con questo processo di adattamento vi è l'ipotiroidismo, che è da tempo si ritiene sia implicato nella genesi dell'Aborto Spontaneo Ricorrente (ASR), mentre non vi sono chiare evidenze in favore dell'ipertiroidismo come causa di aborto. Quando l'ipotiroidismo non è di natura iatrogena (ablazione tiroidea mediante radioiodio o chirurgia in donne precedentemente ipertiroidiche), la causa più comune di ipotiroidismo nelle donne in età fertile è una malattia tiroidea autoimmune. In particolare, sono stati chiamati in causa due tipi di anticorpi antitiroide: l'anticorpo antitireoperossidasi e l'anticorpo antitireoglobulina, la cui presenza deve essere considerata indice di patologia tiroidea in atto o che verosimilmente si sta sviluppando. L'associazione tra alterazioni tiroidee lievi o moderate, come la presenza di anticorpi antitiroide, e l'aborto spontaneo o una cattiva prognosi ostetrica è tuttavia ancora molto dibattuta. Gli studi a nostra disposizione dimostrano che la presenza di anticorpi antitiroide si associa ad una elevata percentuale di aborto e ad un rischio due volte superiore di sviluppare ipertensione gestazionale. Singh riporta come il 32% delle pazienti con anticorpi antitiroide hanno abortito mentre solo nel 16% delle pazienti con anticorpi negativi, la gravidanza si è interrotta. Simili risultati emergono dai lavori di Stagnaro-Green e Glinoe nei quali si evidenzia che indipendentemente dall'età o dagli insuccessi gestazionali precedenti, pazienti con anticorpi antitiroide presentano un aumentato rischio di aborto, benché clinicamente e biochimicamente eutiroidee. Infine, dai dati della letteratura emerge che gli anticorpi antitiroide rappresentano un fattore indipendente per identificare pazienti a rischio di ASR. Il meccanismo attraverso cui tali autoanticorpi agiscono è ancora controverso. La placenta umana produce diversi ormoni simili alla tireotropina, inclusa la tireotropina corionica e la  $\beta$ hCG; l'interazione tra questi ormoni e gli anticorpi antitiroide, in particolare con la  $\beta$ hCG che nelle prime fasi della gravidanza è necessaria per un sufficiente apporto di progesterone, potrebbe essere la causa della successiva interruzione della gravidanza. Alternativamente si potrebbe speculare che gli anticorpi antitiroide semplicemente riflettano un'anomala risposta immunitaria legata ad attivazione generalizzata del sistema immunologico. Secondo alcuni autori, infatti, gli

anticorpi antitiroide rappresenterebbero un segno di funzionalità T linfocitaria alterata e avrebbero lo stesso significato di anticorpi non organo-specifici. Secondo gli stessi autori la strategia terapeutica più indicata è rappresentata dall'utilizzo di terapie, come l'infusione endovenosa di immunoglobuline ad alte dosi (IVIG), in grado di modulare la funzionalità immunitaria. Infine la presenza di anticorpi antitiroide rappresenterebbe il sintomo di un ipotiroidismo silente (rilevabile solo da lievi aumenti di TSH con FT4 e FT3 nella norma). Questa condizione, che risulta generalmente priva di significato, potrebbe divenire clinicamente evidente in condizioni di aumentato fabbisogno, come in gravidanza, quando per l'iperestrogenismo, per l'azione tireostimolante della  $\beta$ hCG e per l'aumento della *clearance* dello iodio si ha una maggiore richiesta di ormone tiroideo. Si realizza così un quadro di reale ipotiroidismo, che soprattutto nelle prime fasi di gravidanza sarebbe responsabile di alterazioni irreversibili sull'unità feto-placentare tali da portare all'aborto precoce.



**Seconda sessione**

*Moderatori*

Paolo Beck-Peccoz, Michele E. Grandolfo



## **IPOTIROIDISMO CONGENITO: L'EVOLUZIONE DELLO SCREENING NEONATALE**

Carlo Corbetta, Tiziana Mariani, Angela Arenzi, Emanuela Manzoni  
*Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, Ospedale dei Bambini  
Vittore Buzzi, Azienda Ospedaliera, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano*

I programmi di screening neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) appartengono ormai alla storia della medicina e, insieme a quelli per la fenilchetonuria, rappresentano, da oltre trent'anni, uno dei migliori esempi di prevenzione secondaria per malattie, gravi, dell'età infantile e pediatrica. In Europa, i programmi di screening neonatale dell'IC sono una parte integrante dei sistemi di tutela della salute individuale, che i servizi sanitari offrono a tutti i cittadini, anche per le positive ricadute sociali, di benessere collettivo, determinate - in un contesto di favorevole rapporto "costo/beneficio" - dalla totale prevenzione di un grave handicap, fisico e mentale. L'evoluzione delle tecnologie applicabili allo screening neonatale, la migliore e più diffusa conoscenza delle malattie infantili, la possibilità d'utilizzare - su vasta scala e con compatibilità economica - test molecolari e/o ad alta tecnologia (*tandem mass* → *expanded newborn screening*), è un processo generale che ha determinato una profonda evoluzione dei criteri fondamentali per l'attivazione dei programmi di screening, basati tradizionalmente sui cosiddetti "Criteri di Wilson" elaborati, sul finire degli anni '60, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Da questo processo di rinnovamento non è esente lo screening dell'IC, che ha aggiornato la propria visione e azione a modelli più aderenti all'esigenza di garantire, alla collettività, una sempre più efficiente capacità di selezione di casi d'Ipotiroidismo Congenito, non solo conclamati e classici ma anche subclinici, con una particolare attenzione alle aree di maggior rischio di mancato o tardivo riconoscimento clinico (prematùrità, patologie neonatali associate, carenza iodica, patologie tiroidee materne, ecc.). L'organizzazione di un moderno laboratorio di screening neonatale deve quindi farsi carico non solo della corretta, efficace ed economica "misura" di parametri biochimici di valutazione della funzionalità tiroidea, diversamente articolati in algoritmi operativi, metodi e tecnologie applicative, ma deve anche aprire le proprie visioni e competenze ad aspetti nuovi che richiedono, rispetto alla malattia "target", una conoscenza epidemiologica approfondita del bacino d'utenza e la valutazione d'eventuali situazioni ambientali di maggior rischio per fattori esogeni, in grado di determinare condizioni o eventi potenzialmente patologici. La problematica della carenza iodica e il rilievo di condizioni subcliniche di ipotiroidismo, in particolare del neonato pretermine, sono due degli aspetti in cui - negli ultimi anni - meglio è emersa la capacità dei laboratori di screening di rispondere, in modo completo e altamente orientativo, a quesiti clinici più vasti rispetto alla domanda iniziale (presenza/assenza di una condizione d'Ipotiroidismo Congenito permanente). Di sempre maggiore rilievo appare il ruolo del Laboratorio/Centro di Screening come organo di consulenza medica, in risposta a quesiti di patologia clinica: tale funzione rappresenta un "valore aggiunto" dell'azione tecnica di screening. Ma questa visione è traducibile in servizio solo nell'ambito di sistemi sanitari integrati e a rete, che consentano la comunicazione continua tra medicina di base, medicina ospedaliera, centri specialistici (diagnostici e clinici) di patologia.

## IL REGISTRO NAZIONALE DEGLI IPOTIROIDEI CONGENITI: *HOT SPOT* AD ALTA INCIDENZA SUL TERRITORIO

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

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

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

(c) *R. Altamura (Brindisi), U. Angeloni (Roma), I. Antonozzi (Roma), M. Baserga (Catanzaro), R. Berardi (Siena), S. Bernasconi (Parma), G. Bona (Novara), M. Burroni (Fano), F. Calaciura (Catania), R. Calderera (Messina), A. Cassio (Bologna), L. Cavallo (Bari), G. Cesaretti (Pisa), L. Chiovato (Pavia), B. Ciannamea (Lecce), A. Cicognani (Bologna), G.V. Coppa (Ancona), C. Corbetta (Milano), R. Cordova (Potenza), A. Correrà (Napoli), 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), R. Gurrado (Taranto), 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), S. Pagliardini (Torino), L. Palillo (Palermo), G. Parlato (Catanzaro), S. Piazzini (Bologna), A. Pinchera (Pisa), A. Rizzo (Lecce), G. Saggese (Pisa), D. Sala (Napoli), C. Salerno (Napoli), R. Salti (Firenze), L. Sava (Catania), D. Scognamiglio (Napoli), V. Stoppioni (Fano), L. Tatò (Verona), R. Vigneri (Catania), C. Volta (Parma), G. Weber (Milano)*

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC) effettua la sorveglianza della patologia sul territorio dal 1987. Ad oggi sono arruolati nel Registro circa 3.300 bambini affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC) grazie ad un efficiente programma di screening che, nel nostro Paese, ha raggiunto una copertura pressoché totale dei nati già a partire dalla metà degli anni '90. L'attività di sorveglianza eseguita dal Registro ha consentito di rilevare anche un elevato grado di efficacia del programma di screening realizzato in Italia dal momento che, negli ultimi 10 anni, la quasi totalità dei bambini con IC (80%) viene messo in terapia entro il primo mese di vita, periodo entro il quale è possibile prevenire le sequele neuropsichiche più gravi dovute al deficit tiroideo in epoca neonatale. Dall'analisi dei dati raccolti dal RNIC è emerso che la diagnosi strumentale (ecografia e/o scintigrafia) viene eseguita prima dell'inizio della terapia in circa il 70% dei nati con IC e i risultati mettono in evidenza che le ghiandole in sede (24% gh. normale, 5,9% ipoplasia, 8,1% iperplasia) rappresentano il 38% di tutte le diagnosi, mentre le ectopie rappresentano il 37% e le agenesie il 24%. L'osservazione di un'aumentata frequenza delle ghiandole in sede rispetto a quanto veniva rilevato in passato (15-20%) è spiegabile con l'avvento, negli ultimi anni, di una migliore capacità diagnostica dovuta essenzialmente alla riduzione del *cut-off* del TSH che molti dei 26 Centri di Screening italiani hanno applicato nelle loro procedure diagnostiche. Ciò ha determinato un aumento dei casi diagnosticati mediante screening



rappresentati prevalentemente da ghiandole in sede con valori di TSH alla nascita meno elevati. Conseguentemente, tale fenomeno si è tradotto in un aumento dell'incidenza della patologia che oggi risulta pari a 1 caso:2.500 nati vivi (periodo 1995-2003), seppure con ampie variazioni all'interno del territorio nazionale. Si osserva infatti, una grande variabilità di incidenza di IC a livello regionale con valori che oscillano tra 1:4.920 nati vivi in Valle d'Aosta e 1:1.545 nella regione Marche. Le differenze sono ancora più evidenti se si realizza un'analisi di incidenza per comune la quale ha dimostrato che, di fatto, i casi di IC si concentrano solo in poche aree sul territorio nazionale definendo in tal modo dei veri e propri *hot spot* ad alta incidenza di IC. È stato stimato infatti che, nel periodo 1995-2002 i casi di IC reclutati nel Registro risiedevano solo in 793 dei 7.719 comuni considerati nell'analisi (esclusi i comuni della Puglia e del Molise per incompletezza dati) con valori di incidenza molto variabili e inclusi tra >1:100 e <1:10.000 nati vivi. In conclusione, la ristretta localizzazione dei casi di IC rilevati in Italia suggerisce il rilevante ruolo che i fattori di rischio ambientale possono svolgere nell'eziologia dell'IC, in perfetto accordo con l'origine multifattoriale della patologia già dimostrata da precedenti studi.

## **L'IPOTIROIDISMO CONGENITO CON GHIANDOLA IN SEDE E VALORI DI TSH NEONATALE: QUANDO TRATTARE**

Luciano Tatò

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Verona*

Lo screening dell'Ipotiroidismo Congenito attuato progressivamente dagli anni '70 nei Paesi occidentali ha permesso di avere una valida valutazione epidemiologica delle varie forme. Le agenesie costituiscono il 40% del totale e così le ectopie, le ipoplasie il 5%, i deficit dell'ormonogenesi il 15 e quelle da anticorpi antitiroide il 5. Vi sono naturalmente differenze rilevanti nella distribuzione delle forme genetiche, ad esempio nel Veneto i deficit dell'ormonogenesi sono tra il 19 e il 20%, come anche sono molto frequenti quelle forme dovute a problemi materni, come la presenza di anticorpi, o alle abitudini mediche, come l'uso di disinfettanti iodati o di farmaci come la dopamina o gli steroidi, o a carenze ambientali come il deficit di iodio nella dieta. Queste ultime sono forme transitorie che opportunamente diagnosticate e sorvegliate non danno problemi oltre i primi mesi di vita. Un posto particolare ha la carenza iodica, sia per i danni devastanti quando grave, sia per l'aumento dei falsi positivi per l'eccesso di richiami per TSH elevato, sia per i danni più subdoli quando non adeguatamente gestita in caso di carenza medio bassa. È questo il caso del Veneto, regione con pochissime zone iodocarenti a livello medio basso, dove l'introduzione del sale iodato non ha ridotto il numero di richiami per TSH elevato a fronte di un concomitante dimezzamento nel numero di ipotiroidi congeniti come si notò già all'epoca di Cernobil. Un posto particolare hanno quei soggetti che presentano valori di TSH su siero tra 5 e 10, in zone non iodocarenti, ed hanno valori di T4 libero normali e che vengono definiti come affetti da ipotiroidismo subclinico. È una forma particolarmente frequente (20 volte più frequente rispetto all'ipotiroidismo conclamato), che si accentua progressivamente con l'età. Nell'adulto è stato associato a danni cardiaci progressivi e aumento dei livelli ematici di colesterolo, ha cause molto variegata tra cui primeggiano un elevato tasso di anticorpi antitiroide di vario tipo. Quando sintomatico è evidente la necessità di un trattamento coadiuvante con L-Tiroxina. Nei primi mesi di vita non vi è solitamente sintomatologia ed è quindi difficile promuovere un trattamento con una *compliance* accettabile. In alcuni casi tuttavia sono state dimostrate mutazioni del TSH R, e in questi rari casi è evidente la necessità di un trattamento, più difficile è convincere i genitori quando vi è solo l'associazione statistica con un determinato polimorfismo del TSH R. Forse uno studio familiare con la dimostrazione degli effetti sui componenti più anziani potrebbe aiutare.

## **DIAGNOSI E TERAPIA DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO NEL NEONATO PREMATURO**

Giovanna Weber, Maria Cristina Vigone, Chiara Giovanettoni  
*Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università degli Studi Vita-Salute, San Raffaele, Milano*

I progressi nel campo della terapia intensiva neonatale hanno permesso un progressivo aumento della sopravvivenza di neonati severamente prematuri, nei quali è stato frequentemente descritto un ampio spettro di lievi alterazioni della funzionalità tiroidea a carattere sia transitorio che permanente. Dati in letteratura riportano un'incidenza di positività allo screening neonatale per Ipotiroidismo Congenito in III-IV giornata di vita 8 volte superiore nei prematuri di peso <1500 g rispetto ai nati con peso >2.500 g. Il principale meccanismo patogenetico responsabile delle alterazioni della funzionalità tiroidea nel neonato prematuro risiede nell'imaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide; tuttavia altri fattori possono essere implicati nella patogenesi, quali la ridotta produzione di TBG, la scarsa conversione di T4 in T3 per ridotta attività dell'enzima deiodinasi tipo I a livello epatico e l'alterato metabolismo dello iodio con maggiore sensibilità sia al deficit di iodio (bilancio iodico negativo) sia ad eccessiva esposizione di sostanze iodate (disinfezione). Infine patologie non tiroidee correlate alla prematurità, quali di stress respiratorio, sepsi, nutrizione parenterale, uso di farmaci (dopamina, corticosteroidi, caffeina, ecc.) possono interferire con la funzionalità tiroidea. Le alterazioni della funzionalità tiroidea di più frequente riscontro nei neonati prematuri comprendono l'Ipotiroxinemia transitoria della prematurità, caratterizzata da livelli ridotti di T4 e di fT4 senza corrispettivo aumento dei valori di TSH, e l'ipotiroidismo primario transitorio. Il trattamento, o meglio la profilassi, delle forme di Ipotiroxinemia fisiologica della prematurità rimane tuttora oggetto di discussione. I limitati studi effettuati, non omogenei nella modalità e nei tempi di somministrazione della terapia, non hanno permesso di giungere a conclusioni univoche e non hanno comunque dimostrato benefici a breve e lungo termine della somministrazione di L-Tiroxina sulla riduzione della mortalità, della morbilità e dello sviluppo neuropsichico. Un altro aspetto non ancora definito riguarda l'evoluzione delle forme di ipotiroidismo primario; non esistono infatti lavori in letteratura circa la posologia iniziale della terapia con L-Tiroxina e la durata del trattamento in neonati prematuri sottoposti a terapia sostitutiva. Incertezze rimangono inoltre sulla effettiva transitorietà di alcune forme di Ipotiroidismo Congenito primario.



**Terza sessione**

*Moderatori*

Pietro Pfanner, Massimo Burrone



## SVILUPPO NEUROPSICHICO DEL BAMBINO CON IPOTIROIDISMO CONGENITO ED 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, Seconda Università degli Studi di Napoli*

(b) *Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi Federico II, Napoli*

*Introduzione.* Nel presente lavoro riportiamo una serie di dati relativi alla prognosi a lungo termine di soggetti affetti da Ipotiroidismo Congenito, riconosciuti attraverso screening neonatale e seguiti in *follow-up* fino ad un'età variabile fra i 17 e i 22 anni. *Metodologia.* I soggetti inclusi nel campione sono stati sottoposti ad esame neuropsichiatrico, integrato da interviste semistrutturate e reattivi mentali standardizzati, finalizzati alla valutazione dei seguenti aspetti: quadro neuromotorio, livello prestazionale (QI), tratti di personalità, qualità della vita. I dati emersi sono stati messi in relazione con una serie di variabili relative all'anamnesi e, in particolare, al percorso diagnostico-terapeutico (correlazione parziale e regressione multipla). *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 in molti soggetti elementi di ansia e depressione, che in una percentuale rilevante di casi configurava quadri clinici rispondenti ai criteri diagnostici del DSM-IV-TR (Disturbo d'Ansia, Episodi Depressivi). 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. In altri termini, i soggetti con elementi di ansia e depressione, indipendentemente dal livello cognitivo, presentavano i maggiori problemi di inserimento sociale. La ricostruzione anamnestica ha permesso di rilevare una sorta di continuità anche per quel che riguarda gli aspetti psicopatologici: i soggetti con disturbi della sfera affettivo-relazionale avevano presentato nel corso dello sviluppo una maggiore presenza di "stressors" e segni di disagio emozionale. *Conclusioni.* Lo screening neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) e il successivo *follow-up* si pongono come misure di carattere socio-sanitario finalizzate a garantire la migliore integrazione sociale possibile dei soggetti affetti. Ne deriva che il *follow-up* dell'IC dovrebbe prevedere, accanto al monitoraggio degli aspetti endocrinologici e dello sviluppo somatico, un'attenta valutazione dello sviluppo neuropsichico per il precoce riconoscimento e un'adeguata gestione degli aspetti affettivo-relazionali, da cui in ultimo dipende la prognosi sociale del soggetto.

## **FOLLOW-UP NEUROPSICHICO DEL BAMBINO CON IPOTIROIDISMO CONGENITO: VALUTAZIONE NEI PRIMI ANNI DI VITA**

Vera Stoppioni, Catia Angradi, Laura Boltri, Benedetta Volponi, Erica Pascucci, Massimo Burroni

*Reparto di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale di Fano*

Il nostro lavoro si propone di verificare l'evoluzione cognitiva e delle funzioni di apprendimento di bambini ipotiroidei congeniti screenati alla nascita, in terapia ormonale sostitutiva dal primo mese di vita, che eseguono controlli periodici sia dal punto di vista ormonale e auxologico, sia dal punto di vista evolutivo. Abbiamo preso in considerazione la fascia di età compresa tra 0 a 14 anni, escludendo i soggetti che non frequentano più la scuola dell'obbligo. Nel campione sono compresi alcuni bambini IC con ghiandola in sede, in trattamento, con diagnosi di ipotiroidismo da confermare entro i primi tre anni presso il Centro Regionale di Diagnosi e Cura. Il campione comprende 17 soggetti con agenesia tiroidea (6 M e 11 F), 30 soggetti con ectopia (17 M e 19 F), 6 soggetti con ipoplasia (3 M e 3 F), 36 soggetti con ghiandola in sede (17 M e 19 F). La valutazione comprende l'esame del QI, delle funzioni motoria e linguistica sia in comprensione sia in produzione, della lettura, della scrittura, e dell'ambito logico-matematico, attraverso prove standardizzate. In base agli elementi esaminati e ad un esame dei dati relativi a soggetti più grandi che hanno eseguito *follow-up* neuropsicologico non inseriti nel campione, ci sembra che nelle patologie tiroidee diagnosticate alla nascita e precocemente trattate con terapia ormonale sostitutiva, non siano presenti nella maggior parte dei casi, importanti deficit. Le difficoltà rilevate interessano soprattutto bambini con agenesia della tiroide, prevalentemente maschi, nonostante le femmine siano più rappresentate nel campione generale, e riguardano in particolar modo l'ambito dello sviluppo linguistico che, in alcuni casi, ha come conseguenza una difficoltà negli apprendimenti scolastici. Si sottolinea come le difficoltà riscontrate raramente facciano parte di un disturbo specifico di una funzione, ma si inseriscano in una difficoltà globale che, in alcuni casi di agenesia, può situarsi nell'ambito dell'insufficienza mentale (3,3% del campione generale) o in quello del *borderline* cognitivo (8,9%). Un altro elemento che sembra emergere dai dati del campione e da quelli precedentemente raccolti è che, a parte le situazioni con insufficienza mentale, il deficit di sviluppo si riduce nel tempo, con quasi totale normalizzazione nel periodo della scuola primaria. Questo potrebbe far presupporre che ci sia un avvio posticipato di alcune funzioni, con una progressione più lenta rispetto alla norma nei bambini con Ipotiroidismo Congenito, ma che nel tempo ci sia un recupero con progressiva normalizzazione. A questo esito favorevole concorre la presa in carico con attivazione di interventi specifici precoci.



**Tavola rotonda**

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

*Moderatori*

Alessandra Cassio, Luciano Cavallo, Roberto Cerone



## STUDIO DELLE RELAZIONI STRUTTURA/FUNZIONE DELLA TIREOPEROSSIDASI (TPO)

Daniela Leonardi (a), Laura Sciacca (a), Angelo Mandarino (a), Giuseppe Miscio (b), Anna Carta (a), Irene Cravagno (a), Rossella Gelsomino (a), Nunziata Polizzotti (a), Lidia Sava (a), Vittorio Tassi (b), Francesca Calaciura (a)

(a) *Dipartimento Medicina Interna e Specialistica-Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Catania*

(b) *Casa Sollievo della Sofferenza, IRCCS, San Giovanni Rotondo, Foggia*

Le cause molecolari delle diverse forme di Ipotiroidismo Congenito (IC) non sono del tutto note. Un ampio spettro di fattori genetici è coinvolto nella differenziazione, sviluppo e funzione della tiroide. Questi fattori svolgono certamente un ruolo importante nella maggior parte dei casi di IC. Alcune forme di IC, a trasmissione tipicamente mendeliana, sono il risultato di alterazioni di singoli geni; in altri casi, invece, l'interazione di molteplici geni e fattori ambientali contribuiscono all'IC. Il 15-20% delle forme di IC è caratterizzato dalla presenza di difetti funzionali che coesistono con una tiroide in sede (di volume aumentato, normale o ridotto). In questi casi la causa più frequente sembra essere dovuta a difetti del gene TPO che nella nostra popolazione risulta frequentemente mutato (sia in IC permanenti che transitori). Per studiare i rapporti struttura/funzione tra le alterazioni strutturali dell'enzima TPO e il suo funzionamento abbiamo studiato *in vitro* l'attività enzimatica di tre differenti mutanti della TPO precedentemente identificati nel corso di un'analisi genetica in pazienti IC. I tre mutanti (M1: G1996T, Glu→Stop; M2: G2295A, Val→Ile; M3: C2792T, Pro→Leu) corrispondono alle mutazioni identificate in tre bambine: due (M1 e M2) con IC permanente, una (M3) con ipertireotropinemia transitoria. Ogni mutazione era trasmessa da uno dei genitori, che presentavano in tutti i casi funzione tiroidea nei limiti della norma. In un caso la paziente presentava due mutazioni in doppia eterozigosi, G1996T, Glu→Stop (M1) e un'inserzione (InsGGCC) già descritta in letteratura; le due mutazioni erano trasmesse una dalla madre (InsGGCC) e l'altra dal padre (M1). I plasmidi contenenti i tre differenti mutanti della TPO o la TPO nativa (*wild-type*) sono stati transfettati transientemente in cellule di ovaio di criceto (CHO-K1). Nelle cellule transfettate sono stati valutati:

- l'espressione dell'mRNA della TPO tramite RT-PCR;
- l'espressione della proteina TPO tramite *Western-blot*;
- l'attività enzimatica della TPO con il metodo del guaiacol.

Tutte le linee cellulari transfettate con la TPO *wt* o mutata hanno mostrato la presenza di mRNA specifico di TPO, indicando che le mutazioni non alterano la sintesi di RNA. L'analisi delle proteine estratte dalle cellule transfettate ha evidenziato la presenza della proteina, tranne nelle cellule transfettate con M1. In quest'ultimo caso viene espressa una forma troncata di TPO, non riconosciuta dall'anticorpo utilizzato che dunque riconosce solo epitopi a valle dello *stop codon*. L'attività enzimatica della TPO valutata tramite il metodo guaiacol ha evidenziato:

- totale perdita di funzione della TPO nelle cellule transfettate con M1;

- marcata riduzione dell'attività (-60% e -77%) nelle cellule transfettate con M2 e M3 rispettivamente. I valori sono espressi in percento dell'attività della TPO nativa e normalizzati per le cellule transfettate valutate tramite saggio  $\beta$ gal.

Lo studio di funzione ha mostrato quindi una netta riduzione dell'attività enzimatica in tutti e tre i mutanti, tuttavia i genitori portatori della stessa mutazione avevano funzione tiroidea normale. La ridotta penetranza di queste mutazioni, in alcuni casi di IC, suggerisce la presenza di altri fattori che svolgono un ruolo sinergico come avviene per altre patologie multifattoriali. La presenza di una ridotta funzione della TPO mutata in un paziente con ipertireotropinemia neonatale transitoria di breve durata e normalizzazione spontanea della funzione tiroidea, suggerisce che esistono meccanismi atti a compensare l'alterazione strutturale e l'eventuale non ottimale funzionamento dell'enzima. In questi casi il deficit tiroideo si verificherebbe solo in condizioni di maggiore richiesta funzionale, come nel periodo neonatale. Il soggetto pertanto manterrebbe una "susceptibilità" al difetto di funzione che potrebbe manifestarsi successivamente nel corso della vita, ove si ripetessero condizioni di aumentata richiesta funzionale o di danno parziale del tessuto tiroideo.

## L'IPOTIROIDISMO CONGENITO IN SARDEGNA: RISULTATO DI VENTI ANNI DI SCREENING

Maria Rosaria Casini, Sabrina Pilia, Patrizia Civolani, Manuela Porcu, Anna Paola Ucheddu, Valeria Marras, Maria Loreta Foschini, Maria Cristina Musiu, Maria Grazia Contini, Danilo Mosino, Teresa Trogu, Sandro Loche

*Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Regionale per le Microcitemie, ASL 8, Cagliari*

La diagnosi precoce di numerose malattie congenite è possibile grazie agli screening di massa. Lo screening neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito è di importanza fondamentale per l'alta frequenza della patologia, la semplicità tecnica di raccolta ed esecuzione dei test ematici e l'efficacia della terapia nella prevenzione di danni neurologici irreversibili. In questo studio riportiamo i risultati di ventuno anni di screening dell'Ipotiroidismo Congenito eseguito presso il Servizio di Endocrinologia Pediatrica dell'Ospedale Regionale per le Microcitemie su tutti i neonati della Sardegna nel periodo 1985-2005. Lo screening è stato eseguito attraverso il dosaggio del TSH e di T4 sull'eluato del campione ematico adsorbito su carta da filtro ottenuto in 3-5 giornata di vita e inviato al Centro entro i 10 giorni successivi. Le concentrazioni di TSH e di T4 sono state determinate con metodica DPC-RIA. I valori di *cut-off* erano 20  $\mu\text{U/ml}$  per il TSH e 6,5 $\mu\text{dl}$  per la T4. Complessivamente sono stati esaminati 288.061 neonati. In 370 casi sono state riscontrate concentrazioni di TSH superiori al *cut-off* e in 55 casi sono state riscontrate concentrazioni di T4 inferiori al *cut-off*. A tutti i neonati con concentrazioni non normali di TSH e/o di T4 è stato quindi praticato un dosaggio del TSH e degli ormoni tiroidei nel siero che ha permesso di formulare la diagnosi di ipotiroidismo in 55 casi (23 maschi e 32 femmine). La percentuale di falsi positivi è stata dello 0,11%. In base all'esame scintigrafico è stata formulata diagnosi di agenesia della tiroide in 23 casi, ectopia in 11 e tiroide *in situ* in 21. In base ai nostri dati l'incidenza annua dell'Ipotiroidismo Congenito in Sardegna è di 1:3.400 nati, simile a quella riscontrata nelle altre regioni d'Italia, con una prevalenza di circa 1:27.000 nella popolazione. Sono in corso indagini molecolari per mettere in evidenza eventuali difetti genetici nei pazienti con tiroide *in situ*.

## AUMENTO DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO CON TIROIDE IN SEDE IN CALABRIA

Onorina Marasco (a), Maria Novella Pullano (b), Rita La Salvia (b), Giovanna Scozzafava (a), Rosa Genovese (b), Immacolata Guzzo (b), Epifania Rita Testa (a), Luisa Martino (a), Giuseppe Parlato (a), Mariangiola Baserga (b)

(a) *Centro Regionale Screening Neonatali, Cattedra di Chimica Applicata alle Scienze Biomediche, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(b) *Centro Regionale di Follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito, Cattedra di Pediatria, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) può essere definito come una carenza di funzione tiroidea presente alla nascita; è una delle più frequenti patologie endocrine dell'infanzia, dovuta a disgenesia della tiroide, difetti dell'orمونogenesi tiroidea, alterazioni ipotalamo-ipofisarie. È rilevabile mediante screening neonatale: in Calabria lo screening è attivo dal 1° gennaio 1991, con determinazione degli ormoni TSH e T4 su tutti i neonati. Sulla base dei dati in possesso del Centro Regionale di *follow-up* dell'IC, presso la Cattedra di Pediatria e del Centro Regionale Screening Neonatali della Cattedra di Chimica Applicata alle Scienze Biomediche, sono stati revisionati i dati relativi al TSH e il T4, in quanto negli ultimi anni il *cut-off* del TSH è diminuito. Infatti il *cut-off* da >20 mU/ml dei primi anni 90 è sceso a >15 mU/ml nel maggio 2002, >10mU/ml nell'aprile 2003, >8 mU/ml dal maggio 2004. I valori di T4 erano normali quando più elevati della media +2 deviazioni standard in una serie giornaliera di almeno 100 campioni. Nel periodo 1991-2005 nella Regione Calabria sono stati individuati 182 casi di IC. L'incidenza era 1/2.680 nel periodo 1991-2000 ed è aumentata a 1/830 nel periodo 2001-2005. Poiché attualmente il *cut-off* del TSH è ridotto a 8mU/ml, 631 neonati screenati tra 2000-2004, con TSH tra 20 e 8mU/ml, avrebbero dovuto essere rivalutati, ma poiché anche la T4 era sempre stata misurata contemporaneamente, noi possiamo dedurre che non abbiamo avuto falsi negativi. L'eziologia in 182 pz era: 20% agenesia, 8% ectopia, 19% ipoplasia, 20% in corso di definizione, 33% tiroide in sede. Le tiroidi in sede erano 60: nel periodo 1991-2000 erano 5 contro 55 del 2001-2005. È necessario pensare ad altre eziologie che possano spiegare questo aumento nell'ultimo quinquennio, escludendo la deficienza iodica, poiché nella popolazione calabrese la ioduria è *borderline*, come dimostrato da nostri dati preliminari. Questo aumento dell'incidenza dell'IC, simile anche in altre regioni italiane, richiede ulteriori indagini, come lo studio dell'eccesso di iodio in gravidanza o altri fattori ambientali.

## VALUTAZIONE DEL PROFILO COAGULATIVO E DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA IN PAZIENTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Mariangiola Baserga (a), Gaetano Muleo (b), Rosa Genovese (a), Lucia Elia (b), Daniela Tarantino (a), Anna Rita Frascogna (a), Liliana D'Aiutolo (a), Barbara Vonella (a), Rita La Salvia (a), Rosa Marotta (a), Immacolata Guzzo (a)

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

(b) *Centro Emofilia-Servizio Coagulazione, Azienda Ospedaliera Pugliese, Ciaccio, Catanzaro*

In letteratura pochissimi sono i dati relativi alle alterazioni della coagulazione e della funzionalità piastrinica in pazienti peraltro adulti affetti da patologia tiroidea e pochissime sono le conoscenze sulla relazione tra ormoni tiroidei e coagulazione nei soggetti con Ipotiroidismo Congenito (IC). Presso il Centro Regionale di Conferma Diagnostica e *Follow-up* dell'Ipotiroidismo Congenito vengono segnalati tutti i neonati individuati allo screening neonatale, gestito dal Centro Regionale Screening Neonatali della Cattedra di Chimica Applicata alle Scienze Biomediche dell'Università Magna Graecia di Catanzaro (dir. Prof. G. Parlato). Un paziente con IC, gemello omozigote, con alcuni episodi di epistassi, mancata aggregazione piastrinica con ristocetina e PTT allungato, fece sospettare una Malattia di von Willebrand, confermata dal dosaggio del fattore VIII e del Ricof. La descrizione, in letteratura, della comparsa di una M. di von Willebrand acquisito in 2 pazienti adulti sottoposti a terapia con L-Tiroxina per ipotiroidismo acquisito, ci ha suggerito l'idea di approfondire questo aspetto nei nostri IC, valutandone l'assetto coagulativo e l'aggregazione piastrinica. Riferiamo i dati di 47 pazienti affetti da IC (20 M-27 F) in terapia con L-Tiroxina. Al momento dello studio l'età media dei pazienti era di 68,9 mm (*range* 3-189). Il profilo tiroideo era: TSH medio 3,80 mUI/L (*range* 0,1-9,9 mUI/L) e FT4 media 3 pg/ml (*range* 1-2,4 ng/dL). Sia i pazienti ipotiroidici che il gruppo controllo non avevano assunto, negli ultimi quindici giorni precedenti, alcun farmaco che potesse interferire o influenzare la funzionalità piastrinica, eccetto la L-Tiroxina. Il gruppo controllo era costituito da 33 bambini (18 maschi e 15 femmine, età media 67,1 mm, *range* 14-148), in cui erano state escluse patologie tiroidee, malattie croniche infiammatorie, degenerative o neoplastiche. Gli agenti aggreganti utilizzati sono stati: adp a varie concentrazioni, epinefrina ad alte concentrazioni, collagene, ac. arachidonico e ristocetina. Nei pazienti la media delle piastrine era  $290 \times 10^3 / \mu\text{L}$  (*range*  $182-564 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ); l'emocromo e l'assetto coagulativo rientravano mediamente nella norma. Sembra che le piastrine di alcuni individui presentino modificazioni funzionali intrinseche, tali da renderle iperaggreganti in particolari patologie, come l'Ipotiroidismo acquisito in trattamento. È interessante notare che le piastrine dei ns pazienti con IC, pur essendo nella norma, mostrano una spiccata aggregazione con l'ADP e in particolare l'ADP2. Inoltre si è potuto notare che questi pazienti, pur avendo curve di aggregazione nella norma, mostrano valori di ampiezza massima che non rientrano nei *range* di riferimento standard, suggerendo la necessità di crearne dei nuovi, soprattutto per i pazienti in età pediatrica.

## VALUTAZIONE OTORINOLARINGOIATRICA IN PAZIENTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Mariangiola Baserga (a), Rita La Salvia (a), Ettore Cassandro (b), Domenico Destito (d), Daniela Tarantino (a), Anna Rita Frascogna (a), Rosa Genovese (a), Giuseppe Petitto (d), Rosa Marotta (c)

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

(b) *Cattedra di Audiologia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(c) *Insegnamento di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(d) *Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, Catanzaro*

La sordità non sindromica pre-linguale neonatale rappresenta il difetto ereditario sensitivo più frequente, con un'incidenza stimata intorno a 200/100.000. Al Centro Regionale di Conferma Diagnostica e *Follow-up* dell'Ipotiroidismo Congenito, Cattedra di Pediatria, dal 1991, vengono segnalati tutti i neonati positivi individuati allo screening neonatale per l'Ipotiroidismo Congenito (IC), eseguito dal Centro Regionale Screening Neonatali della Cattedra di Chimica Applicata alle Scienze Biomediche dell'Università di Catanzaro (dir. Prof. G. Parlato). Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare la funzionalità uditiva nei pazienti affetti da IC in trattamento, seguiti dal nostro Centro. Dal 1988 sono afferiti alla Cattedra di Pediatria 186 bambini, in 118 è stata confermata la diagnosi di IC e sono stati messi in terapia. In ambito ORL, le indagini diagnostiche eseguite sono state: visita ORL, Esame Audiometrico, Impedenzometria e ABR, dalle quali si è potuto valutare il tipo e il grado di ipoacusia. 20/118 (17%) pazienti con IC sono risultati affetti da ipoacusia, di grado lieve: nei maschi 12/54 (22%), di cui 11% neurosensoriale (6 pz) e 11% trasmissiva (6 pz); nelle femmine 8/64 (12,5%), di cui 9,5% trasmissiva (6 pz), 1,5% neurosensoriale (1 pz) e 1,5% mista (1 pz). Eziologia delle bambine: con tiroide in sede 1 aveva ipoacusia mista; con agenesia 2 pz Ipoac. trasmissiva e 1 pz neurosensoriale; con ipoplasia 1 pz Ipoac. trasmissiva; con ectopia 3 pz Ipoac, trasmissiva. Eziologia dei bambini: con tiroide in sede 4 avevano Ipoac. trasmissiva e 1 neurosensoriale; con agenesia 2 pz Ipoac. trasmissiva e 3 pz neurosensoriale; con ipoplasia 1 pz Ipoac. neurosensoriale; con ectopia 1 pz Ipoac. trasmissiva e 1 pz neurosensoriale. Dallo studio si evince una forte prevalenza delle forme neurosensoriali nei maschi, soprattutto quelli con agenesia; nel 50% dei pz con forme neurosensoriale la diagnosi non era stata precoce e/o la terapia ormonale iniziale era a bassi dosaggi (periodo pre screening obbligatori); in un caso infine l'ipoacusia rientrava in una forma sindromica. Il nostro studio sulla funzionalità uditiva mostra che, grazie allo screening neonatale obbligatorio, una buona parte di casi oggi è meno problematica, infatti sarà sempre più possibile una gestione serena della patologia se si estende la sorveglianza al periodo della gravidanza o meglio anche a prima del concepimento. Nessuno dei nostri pazienti ha fortunatamente necessitato di protesizzazione acustica. Oggi, da questo punto di vista, si può dire che la sordità in futuro farà sempre meno paura, in quanto le protesi sono sempre più sofisticate e in grado di soddisfare le più svariate esigenze dei pazienti, anche dei più piccoli.



## STUDIO DELLA PATOLOGIA TIROIDEA IN 1.200 BAMBINI NATI A CATANZARO

Mariangiola Baserga (b), Vittoria Pascale (a), Barbara Vonella (b), Maria Giuseppina Pascale (b), Liliana D'Aiutolo (b), Rita La Salvia (b), Rosa Genovese (b)

(a) *Unità Operativa Neonatologia, Azienda Ospedaliera Pugliese, Ciaccio, Catanzaro*

(b) *Cattedra di Pediatria, Facoltà di Medicina, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

Aborti spontanei, ritardi di crescita intrauterina, parti pretermine sono frequentemente associati ad ipotiroidismo materno nel corso della gravidanza. La gestosi è una delle cause di insufficienza placentare: un eventuale ridotto passaggio degli ormoni tiroidei potrebbe causare un ipotiroidismo transitorio nei pretermine. È noto inoltre che l'incidenza di IC aumenta con il diminuire dell'età gestazionale ed è più frequente nei bambini pretermine, altamente pretermine e/o SGA. Abbiamo voluto studiare l'entità delle patologie tiroidee in una coorte di 1.200 bambini nati presso l'Unità Operativa di Neonatologia di Catanzaro. Nella prima parte dello studio avevamo valutato retrospettivamente 1.000 bambini a termine e nati sani, da gravidanza normocondotta. Riferiamo qui i dati sulle patologie tiroidee riguardanti 200 pretermine o altamente pretermine e/o piccoli per età gestazionale, nati tra settembre 2004 e febbraio 2006 e i dati sulla familiarità per patologie tiroidee. In 149 madri le gravidanze furono 381 e 33 ebbero 45 aborti. 4 madri presentavano T. Hashimoto, 2 erano tiroidectomizzate, 5/6 erano in terapia. 31 mamme presentavano: diabete gestazionale, ipertensione, gestosi, distacco di placenta,  $\beta$ -talassemia minor, LES, trait talassemico. Dei neonati: 8 avevano parenti di 2° grado con patologie tiroidee; 14 avevano familiarità per diabete (10 materna, 3 paterna, 1 materna e paterna); 3 per ipertensione (2 paterna e 1 materna); 3 per diabete e ipertensione (2 materna e 1 paterna). I 200 neonati sono stati sottoposti al test di screening (IC). In 8/108 nati pretermine gli ormoni tiroidei sono rientrati nel 2° spot. 9/80 neonati altamente pretermine sono stati sottoposti anche al 2° spot e di questi 4 anche a dosaggio su siero. 21/200 madri avevano presentato segni d'ipertensione e/o gestosi in gravidanza e solo 3 neonati sono stati sottoposti ad un 2° spot. Tutti sono risultati sani e quindi non sottoposti ad alcuna terapia ormonale sostitutiva. La familiarità era in 6/8 casi di origine materna, confermando la maggiore incidenza delle patologie tiroidee e autoimmuni nel sesso femminile. Dallo studio si evince come una attenta valutazione dei neonati pretermine e con basso peso alla nascita e una eventuale ripetizione del test di screening siano necessari per escludere i falsi positivi e per individuare i pazienti con IC permanente o transitorio. Si ribadisce, inoltre, l'importanza del *follow-up* tiroideo in rapporto alla gravidanza, non solo delle donne già affette e con familiarità, ma di tutte le gravide (con attenta valutazione dei bambini sani alla nascita, ma esposti agli anticorpi anti-TPO materni, dei quali è stata evidenziata l'importanza nello sviluppo delle patologie autoimmuni nel tempo).

## **VALORI DI INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-BINDING PROTEIN-1 (IGFBP1) NEI SOGGETTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO. CONFRONTO CON UN GRUPPO DI CONTROLLO**

G. Cesaretti, E. Giaconi, L. Papini, G. Saggese

*Centro di Follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

In soggetti adulti i valori di *Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-1* (IGFBP-1), un peptide di prevalente origine epatica, sono considerati predittivi di rischio di malattia cardiovascolare; dati simili sono stati riportati anche in bambini obesi. Riportiamo i dati relativi ai valori sierici di IGFBP-1 in soggetti con Ipotiroidismo Congenito eseguendo il confronto con un gruppo di soggetti normali di pari età e sesso. *Pazienti e metodi.* Sono stati esaminati 18 soggetti con Ipotiroidismo Congenito (15 femmine e 3 maschi), diagnosticati con lo screening neonatale, con un precoce inizio del trattamento sostitutivo con Levo-Tiroxina sodica e che sono seguiti periodicamente presso il nostro Centro. In tutti i casi l'accrescimento staturale e lo sviluppo neuropsichico erano nella norma. Nel corso del *follow-up*, in occasione del periodico controllo ematico, è stata eseguita la valutazione dei livelli circolanti di IGFBP-1 per un totale di 61 prelievi con un *range* di 2-7 valori per ciascuno dei casi esaminati. I valori dei soggetti esaminati sono stati confrontati con quelli di un gruppo di soggetti normali (n=100) aventi lo stesso sesso e un'età cronologica sovrapponibile. *Risultati.* Valutati nel loro complesso i valori dei soggetti esaminati non sono risultati statisticamente diversi (p=ns) di quelli del gruppo di controllo. Considerati individualmente rispetto ai valori del gruppo di controllo, solo tre campioni di tre soggetti diversi sono risultati non compresi nell'ambito di  $\pm 2$  DS, risultando lievemente al di sotto del limite inferiore. Comunque in tutti e tre i soggetti, i valori successivi (tre campioni in un caso e due campioni negli altri due casi), erano compresi entro il *range* del gruppo di controllo. *Conclusioni.* Questi dati dimostrano che nei soggetti con Ipotiroidismo Congenito in trattamento con Levo-Tiroxina sodica, iniziato precocemente e in un buon controllo endocrino, i valori sierici di IGFBP-1 risultano sovrapponibili a quelli di una popolazione di controllo.

# LA COLLABORAZIONE TRA MEDICO E FAMILIARI DEI BAMBINI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO: ESPERIENZA SULL'IMPIEGO DI UNO SCHEMA COLLABORATIVO DI TERAPIA SOSTITUTIVA CON LEVO-TIROXINA SODICA

G. Cesaretti, L. Papini, G. Saggese

Centro di Follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

L'effettuazione di una terapia corretta con Levo-Tiroxina sodica atta a garantire il mantenimento di un livello circolante ottimale degli ormoni tiroidei è fondamentale, soprattutto nei primi mesi/anni di vita, quando l'effetto a carico del sistema nervoso centrale è essenziale per un buono sviluppo neurologico del bambino. Dato il rapido accrescimento ponderale nei primi mesi/anni di vita, è necessario un frequente adattamento delle dosi di Levo-Tiroxina impiegate per evitare una condizione di ipotiroidismo tissutale; d'altra parte, al fine di ridurre tale possibilità, non è possibile nemmeno ricorrere a dosi francamente elevate, per non correre il rischio di avere un eccesso di ormoni tiroidei circolanti, anch'esso dannoso. Da tenere presente che la collaborazione dei familiari dei bambini è essenziale nella gestione del *follow-up* dei piccoli pazienti. Sulla base di queste premesse, riportiamo il nostro sistema di variazione delle dosi di Levo-Tiroxina sodica, basato su una collaborazione attiva medico-genitori, che consente di mantenere le dosi ideali senza dover ricorrere ad un numero eccessivo di prelievi. *Pazienti e metodi.* Il nostro protocollo prevede un controllo clinico e di laboratorio dei soggetti con Ipotiroidismo Congenito ogni 3 mesi fino a 18 mesi e ogni 6 mesi nelle età successive. Sulla base dei dati clinico-auxologici (statura, velocità di crescita), della eventuale età ossea e dei risultati di laboratorio, viene stabilita la dose di Levo-Tiroxina sodica da somministrare, confermando o variando quella in corso. Dopo un adeguato colloquio con i genitori, una volta verificata la correttezza e la affidabilità dell'ambiente familiare nella somministrazione del farmaco, si compila e si consegna ai genitori uno schema di terapia che prevede l'adeguamento (aumento) delle dosi in rapporto all'incremento ponderale del bambino, e in particolare ogni 5 ettogrammi fino a 20 kg di peso e ogni chilogrammo per i pesi superiori, considerando il peso prevedibile fino al controllo successivo. La metodologia impiegata è la seguente:

- calcolo della dose attuale impiegata, espressa in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ ;
- calcolo della nuova dose settimanale ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die} \times 7 \times \text{nuovo peso}$ );
- suddivisione nei 7 giorni della settimana della nuova dose con variazioni minime giornaliere pari a  $\frac{1}{4}$  di compressa da 25  $\mu\text{g}$ , ossia 6,25  $\mu\text{g}$ .

*Risultati.* I valori di ormoni tiroidei e di TSH valutati ad ogni controllo sono risultati compresi nel *range* desiderato nel 95% dei casi. *Commento.* I nostri dati relativi all'esperienza sull'impiego di una metodologia di variazione della dose terapeutica di Levo-Tiroxina sodica nei bambini con Ipotiroidismo Congenito, basata su una collaborazione attiva e stretta tra medico e familiari, dimostra come una corretta interrelazione tra queste due componenti consente un ottimale *follow-up*, riducendo contemporaneamente la necessità di eseguire troppo frequentemente prelievi ematici per verificare la correttezza della terapia eseguita.

## **INFLUENZA DELLA PATOLOGIA TIROIDEA MATERNA SULLO SCREENING NEONATALE: ESPERIENZA DI UN CENTRO REGIONALE**

Milva Bal, Alessandra Cassio, Enrico De Cristofaro, Antonio Balsamo, Alessandro Cicognani  
*Unità Operativa di Pediatria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna*

Numerosi studi *in vitro* e *in vivo* hanno stabilito il ruolo svolto dal passaggio transplacentare di T4 materno sullo sviluppo cerebrale fetale. L'abbozzo tiroideo si forma infatti nelle prime settimane di gestazione ma la tiroide fetale diviene operativa solo a partire dalla 18°-20° settimana di gestazione. In caso di ipotiroidismo fetale, permanente o transitorio, ma in presenza di un normale apporto di ormoni tiroidei materni durante la gestazione, lo sviluppo mentale del bambino viene salvaguardato grazie al precoce trattamento sostitutivo reso possibile dallo screening neonatale. D'altra parte una condizione di ipotiroidismo o ipotiroxinemia materna, soprattutto se si realizza nelle fasi precoci della gravidanza, può rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo neuropsichico anche in neonati perfettamente sani, senza anomalie dell'ontogenesi tiroidea. Da sottolineare che la frequenza di patologia tiroidea nelle donne di età fertile non è trascurabile e che spesso tale patologia si presenta in forma subclinica restando misconosciuta in gravidanza. Nell'esperienza del nostro centro, su 107.533 neonati screenati nel periodo 2002-2005, sono stati riscontrati 9 casi di ipotiroidismo materno-fetale (1:12.000 neonati): in 5/9 casi la patologia tiroidea materna era di origine autoimmune. In 8/9 casi la madre non era consapevole del proprio disordine tiroideo al momento della diagnosi neonatale. Tutti i neonati mostravano una ghiandola tiroidea in sede e il *range* dei livelli ormonali tiroidei è risultato molto ampio, sia allo screening neonatale (TSH spot 16-240 mU/L; TSH *cut-off* <12) che alla conferma diagnostica (TSH su siero 10-836 mU/L, v.n. 0,35-4,50; FT4 5-13 pg/ml, v.n. 9-19). 8/9 bambini hanno iniziato la terapia sostitutiva con L-Tiroxina. 3/9 bambini hanno mostrato un normale QD al *Brune Lezyne Score* eseguito a 1 anno di vita, negli altri la valutazione è in programma. Conclusioni:

- i nostri risultati evidenziano una prevalenza non trascurabile d'ipotiroidismo materno-fetale;
- spesso la diagnosi materna avviene retrospettivamente al momento della diagnosi neonatale e questo può indicare l'utilità di uno screening della funzionalità tiroidea durante le prime settimane di gestazione;
- è opportuno un *follow-up* a lungo termine per valutare il quadro neuropsichico evolutivo in presenza d'ipotiroxinemia materna nei primi mesi di gravidanza;
- nei nostri pazienti sarà necessario un ricontrollo della diagnosi per differenziare le forme transitorie da quelle permanenti di ipotiroidismo.

## QUOZIENTE DI SVILUPPO PSICOMOTORIO IN NEONATI AFFETTI DA IPOTIROIDISMO CONGENITO

Michela Mocchi (a), Roberta Bonelli (a), Angela Pistorio (b), Roberto Gastaldi (a), Renata Lorini (a)  
(a) *Clinica Pediatrica Università degli Studi di Genova, Istituto Giannina Gaslini, Genova*  
(b) *Servizio Epidemiologia e Statistica, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

Abbiamo valutato il Quoziente di Sviluppo Psicomotorio (QSPM) di 50 soggetti affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC): 24 con disgenesia tiroidea (5 ageniesi e 19 ectopie linguali) e 26 con tiroide in sede. I pazienti, 46 caucasici, 3 sudamericani e 1 africano, sono stati valutati ad un'età media di  $1,4 \pm 0,6$  anni (*range* 0,5-4,4 anni) ed è stato loro somministrato il test di Brunet-Lezine, in un solo caso il test di Stanford-Binet. Abbiamo quindi correlato il QSPM con alcune variabili relative alla diagnosi e alla terapia: eziologia (disgenesie vs. tiroide in sede), età d'inizio della terapia ( $\leq 15$  giorni vs. 16-30 giorni di vita), posologia di L-Tiroxina ( $< 8$  mcg/kg/die vs. 8-15 mcg/kg/die), tempo di normalizzazione del TSH dopo l'inizio della terapia (entro 30 giorni vs. 30-60 giorni), peso alla nascita ( $< 1.500$  g vs 1.500-2.500 g vs  $\geq 2.500$  g), valore di fT4 alla diagnosi ( $< 8$  ng/ml vs 8-13ng/ml). Il QSPM medio dei soggetti con disgenesia tiroidea (n=24) è stato  $102,5 \pm 11,7$ , mentre è risultato  $100,7 \pm 9,3$  in quelli con tiroide in sede (n=26). I neonati che avevano iniziato la terapia entro i primi 15 giorni di vita (n=30), hanno presentato un QSPM medio  $102,9 \pm 11,2$ , coloro i quali hanno iniziato la terapia fra il 16° e il 30° giorno di vita  $100,6 \pm 10,0$ . Il QSPM medio dei neonati trattati con L-Tiroxina  $< 8$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$  (n=19) è stato  $100,6 \pm 10,7$ , quello dei neonati trattati con L-Tiroxina  $\geq 8$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$  (n=31) è stato  $102,1 \pm 10,4$ . I neonati con TSH  $< 5$   $\mu\text{U}/\text{ml}$  entro 20 giorni (n=33) hanno presentato un QSPM medio  $102,8 \pm 9,4$ , quelli con TSH  $> 5$   $\mu\text{U}/\text{ml}$  dopo 20 giorni (n=17) un QSPM medio  $99,1 \pm 12,2$ . I neonati di peso alla nascita  $< 1.500$  g (n=2) hanno presentato un QSPM  $90,0 \pm 14,1$ , quelli di peso 1.500-2.500 g (n=5) un QSPM medio  $99,0 \pm 10,4$  e quelli di peso  $\geq 2.500$  g (n=43) un QSPM medio  $102,4 \pm 10,3$ . I neonati con fT4 alla diagnosi  $< 8$  pg/ml (n=35) hanno presentato un QSPM medio  $101,7 \pm 10,8$ , quelli con fT4  $> 8$  pg/ml (n=15) un QSPM medio  $101,2 \pm 10,1$ . L'analisi statistica è stata eseguita con test T di Student, con la sola eccezione del peso alla nascita per il quale è stata effettuata un'analisi della varianza (ANOVA); abbiamo inoltre eseguito ANOVA a due vie confrontando le singole variabili rispetto all'eziologia dell'IC. Dai risultati si evince che non vi sono differenze statisticamente significative nella performance psicomotoria dei nostri pazienti rispetto alle variabili considerate, l'unica parziale eccezione è rappresentata dal peso alla nascita (p=0,23). Crediamo tuttavia che questo risultato debba essere valutato alla luce delle problematiche correlate con la nascita pre termine e/o di basso peso. Abbiamo infine eseguito la precedente analisi statistica considerando il QSPM dal punto di vista qualitativo ( $\geq 100$  vs  $< 100$ ) utilizzando il Chi quadrato e il test di Fisher esatto. Il 75% dei pazienti che avevano iniziato la terapia entro il 15° giorno di vita e il 71% di quelli che erano stati trattati con L-Tiroxina  $\geq 8$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ , hanno presentato un QSPM  $\geq 100$ . Pur non risultando statisticamente significativi (rispettivamente p=0,27 e p=0,34), i nostri dati confermano la già segnalata importanza dell'inizio precoce e della adeguata posologia di L-Tiroxina sullo sviluppo psicomotorio dei neonati con IC.

## FUNZIONI VISIVE E IPOTIROIDISMO CONGENITO

Francesca Tinelli, Valentina Perelli, Guja Astrea, Vanessa Tinghi, Stefania Bargagna  
*Divisione di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Stella Maris, Pisa*

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) è stato una delle principali cause di ritardo mentale, fino al momento in cui non è stato possibile un trattamento precoce grazie allo screening neonatale. Ancora oggi però, nonostante il trattamento precoce sembri preservare questi pazienti dallo sviluppare un ritardo mentale importante, permangono alcune difficoltà specifiche quali impaccio motorio, deficit attentivi, alterazioni a carico della memoria selettiva. Studi recenti basati su test neuropsicologici hanno evidenziato anche deficit visuo-spaziali. Tali studi non sono stati accompagnati però da approfondimenti per quanto riguarda gli aspetti della percezione visiva. Per tale motivo, obiettivo di questo lavoro è quello di studiare le funzioni visive di base e complesse in bambini con IC. *Campione e metodo.* Il campione di studio è costituito da 10 bambini con IC di età compresa fra 8 e 14 anni (8 F e 2 M) tutti con un  $QI > 100$  ad eccezione di due. Abbiamo inoltre raccolto un campione di controllo pareggiato per età cronologica e sesso. In tutti i soggetti facenti parte del gruppo di studio e di quello di controllo abbiamo effettuato una valutazione di base delle funzioni visive (acuità visiva, campo visivo, motricità oculare) volta ad escludere deficit specifici. Abbiamo inoltre somministrato test di psicofisica atti ad indagare il flusso ottico sia per quanto riguarda il movimento di traslazione (destra/sinistra) che quello di espansione/rotazione. *Risultati conclusioni.* I dati che abbiamo ottenuto ci hanno permesso di notare una differenza ai limiti della significatività per quanto riguarda il test dell'espansione, mentre non esistono differenze statisticamente significative né per quanto riguarda la traslazione né la rotazione. Le differenze riscontrate nella prova di espansione ad un primo esame non sembrano dipendere dal livello cognitivo del soggetto, né dai valori della T4, per cui i dati ottenuti nel presente studio potrebbero indurci ad ipotizzare un possibile ruolo delle funzioni visive nel determinare le modeste difficoltà motorie e visuo-spaziali clinicamente dimostrabili in alcuni pazienti affetti da IC.

## **ESPERIENZA VENTENNALE DI *FOLLOW-UP* NEUROPSICHICO DELL'IC NELL'AREA PISANA**

Stefania Bargagna, Valentina Perelli, Guja Astrea  
*Divisione di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Stella Maris, Pisa*

Dal 1985 ad oggi sono stati reclutati nel nostro Centro oltre 100 pazienti con IC trattato precocemente. Nella nostra esperienza pre-registro e post-registro la metodologia di osservazione è rimasta più o meno costante con approfondimenti trasversali e settoriali. I risultati medi relativi al campione di pazienti afferenti alla nostra struttura sono stati descritti più volte in vari lavori e, come altri studi, sono concordi nell'individuare nei soggetti IC trattati precocemente capacità cognitive nell'ambito della norma. La terapia precoce permette pertanto di evitare il ritardo mentale, ma studi ancor più recenti e l'esperienza clinica derivante dal nostro lavoro di ricerca mettono in evidenza la permanenza di lievi disturbi neuropsichici nell'area motoria, linguistica, affettivo-relazionale, lievi problemi di attenzione, memoria e delle abilità visuospaziali. Questi dati emergono in particolare dallo studio approfondito di singoli casi, risultati a rischio, più che dalle indagini relative al *follow-up* sull'intero campione. Da molto tempo si cerca una convergenza nella metodologia nell'ottica di ottimizzare il servizio nell'interesse del paziente. Tuttavia per il proseguimento del lavoro di sorveglianza dello sviluppo neuropsichico di bambini IC si ritiene necessaria una rivalutazione critica della metodologia e della sua effettiva applicabilità all'interno del SSN oltre che dei centri specializzati di ricerca. Si presentano alcune riflessioni critiche e proposte di approfondimento, partendo dall'analisi del cambiamento della domanda in questi ultimi 20 anni, dal numero di pazienti reperiti, dalla dispersione dei pazienti stessi in senso longitudinale, dalle proposte operative prodotte e attuate nel corso di questi anni, per una rivalutazione delle ipotesi di protocolli distinti in base agli scopi di tipo assistenziale, sorveglianza e ricerca.





## INDICE DEGLI AUTORI

- Aghini-Lombardi, F.; 3  
Angradi, C.; 18  
Arenzi, A.; 9  
Astrea, G.; 32; 33  
Bal, M.; 30  
Balsamo, A.; 30  
Bargagna, S.; 32; 33  
Baserga, M.; 24; 25; 26; 27  
Boltri, L.; 18  
Bonelli, R.; 31  
Burrioni, M.; 18  
Calaciura, F.; 21  
Carta, A.; 21  
Casini, M.R.; 23  
Cassandro, E.; 26  
Cassio, A.; 30  
Cesaretti, G.; 28; 29  
Cicognani, A.; 30  
Civolani, P.; 23  
Contini, M.G.; 23  
Corbetta, C.; 9  
Cravagno, I.; 21  
D'Aiutolo, L.; 25; 27  
De Angelis, S.; 10  
De Cristofaro, E.; 30  
Destito, D.; 26  
Elia, L.; 25  
Fazzini, C.; 10  
Foschini, M.L.; 23  
Frascozna, A.R.; 25; 26  
Frolli, A.; 17  
Gastaldi, R.; 31  
Gelsomino, R.; 21  
Genovese, R.; 24; 25; 26; 27  
Giaconi, E.; 28  
Giovanettoni, C.; 13  
Gruppo di Studio per l'Ipotiroidismo  
    Congenito; 10  
Guzzo, I.; 24; 25  
La Salvia, R.; 24; 25; 26; 27  
Leonardi, D.; 21  
Lettiero, T.; 17  
Loche, S.; 23  
Lorini, R.; 31  
Mandarino, A.; 21  
Manzoni, E.; 9  
Marasco, O.; 24  
Mariani, T.; 9  
Marotta, R.; 25; 26  
Marras, V.; 23  
Martino, L.; 24  
Medda, E.; 10  
Militermi, R.; 17  
Miscio, G.; 21  
Mocchi, M.; 31  
Mosino, D.; 23  
Muleo, G.; 25  
Musiu, M.C.; 23  
Olivieri, A.; 10  
Papini, L.; 28; 29  
Parlato, G.; 24  
Pascale, M.G.; 27  
Pascale, V.; 27  
Pascucci, E.; 18  
Perelli, V.; 32; 33  
Petitto, G.; 26  
Pilia, S.; 23  
Pinchera, A.; 3  
Pistorio, A.; 31  
Polizzotti, N.; 21  
Porcu, M.; 23  
Pullano, M.N.; 24  
Rotondi, D.; 10  
Saggese, G.; 28; 29  
Salerno, M.; 17  
Sava, L.; 21  
Sciacca, L.; 21  
Scozzafava, G.; 24  
Sergi, L.; 17  
Simeone, R.; 17  
Sorcini, M.; 10  
Stazi, M.A.; 10  
Stoppioni, V.; 18  
Tarantino, D.; 25; 26

Tassi, V.; 21  
Tatò, L.; 12  
Testa, E.R.; 24  
Tinelli, F.; 32  
Tinghi, V.; 32  
Trogu, T.; 23

Uccheddu, A.P.; 23  
Valensise, H.; 4  
Vigone, M.C.; 13  
Volponi, B.; 18  
Vonella, B.; 25; 27  
Weber, G.; 13

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

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

*Roma, giugno 2006 (n.2)*