

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

Convegno

**Ipotiroidismo Congenito in Italia**

Istituto Superiore di Sanità  
Roma, 4 luglio 2008

**RIASSUNTI**

A cura di  
Antonella Olivieri

*Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze*

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

Istituto Superiore di Sanità

**Convegno. Ipotiroidismo Congenito in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4 luglio 2008. Riassunti.**

A cura di Antonella Olivieri

2008, iv, 35 p. ISTISAN Congressi 08/C5

Il convegno rappresenta un appuntamento annuale in cui vengono presentate e discusse tematiche riguardanti l'Ipotiroidismo Congenito (IC), la più frequente endocrinopatia dell'infanzia. Ampio spazio viene dedicato alla sorveglianza dell'IC realizzata dal Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, al continuo miglioramento della capacità diagnostica per la patologia, alle strategie assistenziali, allo sviluppo neuropsichico del bambino con IC, e alle più recenti acquisizioni scientifiche relative alle basi molecolari della patologia. Uno spazio è inoltre dedicato a temi rilevanti per la salute materno-infantile, con particolare riguardo agli effetti, sulla funzione tiroidea neonatale, di patologie materne in gravidanza o di esposizioni pre- e/o peri-natali ad interferenti endocrini. Infine, la Tavola Rotonda cui partecipano i responsabili dei Centri di Screening e *Follow-up* attivi sul territorio, è dedicata alla discussione delle problematiche emergenti riguardanti la diagnosi, la cura ed il *follow-up* dei bambini affetti da questa patologia.

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

Istituto Superiore di Sanità

**Congress. Congenital Hypothyroidism in Italy. Istituto Superiore di Sanità. Rome, 4 July 2008. Abstract Book.**

Edited by Antonella Olivieri

2008, iv, 35 p. ISTISAN Congressi 08/C5 (in Italian)

The Meeting is an annual appointment during which emerging issues on Congenital Hypothyroidism (CH), the most frequent endocrine disease in childhood, are presented and discussed. The main topics of the Meeting are represented by the neonatal effects due to maternal pathology during pregnancy, and to pre- and/or post-natal exposures to endocrine disrupting chemicals. Up to date results concerning the molecular basis of the disease, the nation-wide surveillance of CH performed by the Italian National Register of Infants with Congenital Hypothyroidism, the diagnostic and therapeutical strategies, and the neuropsychological follow-up of infants with CH are also presented. Responsibilities for the Italian Screening and Follow-up Centres take part in the Round Table on diagnosis, treatment and follow-up of infants with CH.

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

*Responsabile scientifico:* Antonella Olivieri

*Segreteria scientifica:* Simona De Angelis, Emanuela Medda

Si ringrazia Francesca Latini per l'editing di questo volume

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

© 2008 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

## INDICE

<b>Programma</b> .....	iii
<b>Prima sessione</b> .....	1
<b>Seconda sessione</b> .....	9
<b>Terza sessione</b> .....	17
<b>Tavola Rotonda</b> Problematiche emergenti nell'ambito della diagnosi, cura e <i>follow-up</i> dell'Ipotiroidismo Congenito .....	21
<b>Indice degli autori</b> .....	35



## PROGRAMMA

### Venerdì 4 luglio 2008

- 8.30 Registrazione dei partecipanti
- 9.00 Saluto di benvenuto  
**Filippo Belardelli, Antonella Olivieri**
- 9.15 Apertura dei lavori  
**Pasquale Di Pietro, Roberto Cerone, Renata Lorini, Aldo Pinchera**

### Prima sessione

*Moderatori: Aldo Pinchera, Renato Di lauro*

- 9.30 *Patologia non tiroidea materna in gravidanza ed effetti sulla salute feto-neonatale*  
**Herbert Valensise**
- 9.50 *Esposizione pre- e perinatale a ftalati: un rischio per la salute del bambino*  
**Giuseppe Latini**
- 10.10 *Presentazione clinica e studi molecolari dei nuovi difetti di organificazione dello ioduro*  
**Luca Persani**
- 10.30 Discussione e intervallo

### Seconda sessione

*Moderatori: Alessandro Cicognani, Maria Antonietta Stazi*

- 11.00 *Il cut-off del TSH neonatale: una problematica aperta*  
**Carlo Corbetta**
- 11.15 *Ipotiroidismo Congenito in bambini Small for Gestational Age: i dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti*  
**Antonella Olivieri**
- 11.30 *Valori borderline di TSH alla diagnosi di Ipotiroidismo Congenito: quali strategie assistenziali?*  
**Alessandra Cassio**

11.45 *La terapia con Levo-tiroxina nell'Ipotiroidismo Congenito:  
quali aspetti ancora da chiarire?*  
**Sergio Bernasconi**

12.00 Discussione

### **Terza sessione**

*Moderatori: Massimo Burroni, Stefania Bargagna*

12.30 *Follow-up neuropsichico del bambino con Ipotiroidismo Congenito:  
un aggiornamento*  
**Roberto Militeri**

12.45 *Autismo e Ipotiroidismo Congenito: descrizione di un caso*  
**Vera Stoppioni**

13.00 Discussione

13.30 Sessione poster e lunch

### **Tavola Rotonda**

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

*Moderatori: Giovanna Weber, Luciano Cavallo*

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

16.00 Valutazione dell'evento

16.30 Chiusura dei lavori

**Prima Sessione**

*Moderatori*

Aldo Pinchera, Roberto Di Lauro



# **PATOLOGIA NON TIROIDEA MATERNA IN GRAVIDANZA ED EFFETTI SULLA SALUTE FETO-NEONATALE**

Herbert Valensise

*Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università degli Studi Tor Vergata, Roma*

Esistono patologie materne non tiroidee che hanno un notevole rilievo in medicina perinatale. Tra queste la comparsa di alterazioni della pressione, preeclampsia, le alterazioni della crescita intrauterina sembrano quelle che mostrano l'incidenza e la rilevanza clinica maggiore.

Alla base di molte delle patologie vi è una alterazione dell'adattamento dell'organismo materno alla gravidanza attraverso una mancata riduzione delle resistenze periferiche, un mancato incremento del volume plasmatici circolante ed un meccanismo di danno endoteliale diffuso che si instaura ad ogni livello dell'albero circolatorio con conseguente evoluzione verso la comparsa clinica di malattia preeclamptica in tutte le diverse manifestazioni.

Elemento cardine della patologia è in molti casi l'erronea placentazione. Il processo embriogenetico avviene in un ambiente relativamente ipossico rispetto ai tessuti materni, data l'esistenza nella placenta, nel primo trimestre, di un gradiente di ossigeno tra flusso ematico materno ed embrionale. La placenta umana esprime una grande varietà di fattori di crescita e di loro recettori: tra questi i più studiati appartengono alla famiglia del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF). La presenza di particolari condizioni di ipossia relativa e di fattori vascolari collegati ai loro recettori favorisce la comparsa della normale arborizzazione del villo placentare dando luogo alla normale *branching angiogenesis*. L'eccessiva disponibilità di ossigeno o la mancanza di fattori di sviluppo del trofoblasto fa al contrario evolvere l'evoluzione del sistema verso la *non branching angiogenesis*, condizioni in cui i villi coriali sono affusolati, lunghi, privi di ramificazioni, e dal punto di vista clinico associati a preeclampsia, ritardo di crescita e riduzione dello scambio materno fetale.

L'avvio del processo è presente nella primissima parte della gestazione, tanto da indicare come fondamentale le primissime settimane di gestazione nel determinismo della evoluzione della gravidanza stessa.

È noto come la patologia tiroidea in gravidanza costituisca una delle forme più frequenti in età riproduttiva. Al di là delle condizioni di influenza sullo sviluppo e sulla maturazione neurologica del feto sempre maggiore appare l'importanza della corretta omeostasi tiroidea materna nelle fasi iniziali dell'impianto embrionale e sullo sviluppo corretto del trofoblasto extravillioso. Se da un lato è noto infatti che l'ipotiroidismo subclinico può essere collegato alla incidenza elevata di aborti precoci e che la supplementazione tiroidea immediata migliora significativamente l'*outcome*, poco note sono le correlazioni tra ormone tiroideo e sviluppo del trofoblasto. I dati recenti della letteratura dimostrano come sul trofoblasto extravascolare sono presenti recettori per il T3, e studi recenti *in vitro* hanno dimostrato come il trattamento con T3 aumenta significativamente il numero delle proiezioni cellulari in crescita nelle successive 24, 48 e 72 ore in tessuti coltivati. Lo studio ha rivelato inoltre

come il trattamento con T3 ha aumentato l'espressione delle metallo proteinasi MMP2, MMP3 e delle integrine, confermando il dato che sottolinea come la tiroide abbia un effetto diretto sulla crescita del trofoblasto extracellulare. Anche l'*Epidermal Growth Factor* (EGF) sembra giocare un ruolo importante nello sviluppo corretto del trofoblasto extravilloso, sottolineando come la sua carenza possa essere fondamentale nella evoluzione verso un impianto anomalo difettoso che possa portare ad un aborto precoce o ad una patologia placentare che si sviluppa successivamente in corso di gravidanza con una riduzione del potenziale di crescita del feto.

## **ESPOSIZIONE PRE- E PERINATALE A FTALATI: UN RISCHIO PER LA SALUTE DEL BAMBINO**

Giuseppe Latini

*Divisione di Neonatologia Ospedale Perrino, Brindisi; Istituto di Fisiologia Clinica,  
Centro Nazionale delle Ricerche, Brindisi*

Gli ftalati sono sostanze chimiche organiche presenti in numerosi prodotti di largo consumo, quali prodotti per l'igiene personale, ma soprattutto utilizzati sin dagli anni 30, come plasticizzanti nei materiali in cloruro di polivinile (PVC), per rendere il PVC più flessibile e quindi idoneo a differenti usi. Il dietilesilftalato (DEHP) è il plasticizzante più comunemente usato nei dispositivi sanitari. Questi plasticizzanti tuttavia non rimangono a lungo nel PVC, ma tendono a fuoriuscirne col tempo e l'uso, ed infatti sono considerati inquinanti ambientali ubiquitari. Ogni essere umano può essere esposto agli ftalati attraverso varie vie sin dalla vita intrauterina, che sembrerebbe rappresentare la fase della vita più a rischio per l'esposizione agli ftalati. Infatti, dal momento che l'azione degli ftalati è età-dipendente, il rischio di esposizione agli ftalati è certamente maggiore per l'embrione in via di sviluppo.

In letteratura, tuttavia, al momento gli effetti tossici degli ftalati sono stati dimostrati solo su modelli animali; particolarmente preoccupanti sono quelli a carico del sistema riproduttivo.

Studi sull'uomo sono limitati ma molto suggestivi. L'esposizione intrauterina a questi inquinanti ambientali ubiquitari è stata, ad esempio, associata sia ad una durata più breve della gravidanza che ad un aumentato rischio di aborto. A tale proposito, numerosi dati sembrano evidenziare un possibile ruolo degli ftalati nell'indurre e/o potenziare la risposta infiammatoria intrauterina attraverso l'attivazione della Cicloossigenasi-2 (COX-2) ed il concomitante rilascio di prostaglandine per mezzo della stimolazione, ad opera degli ftalati, dei recettori attivati dalla proliferazione dei perossisomi (PPARs), con conseguenti effetti negativi sullo stato di salute del feto. A questo proposito, la COX-2 sembra essere sovraespressa nella corioamniosite (CA), sindrome da risposta infiammatoria sistemica intrauterina e principale fattore di rischio di parto pretermine e di molte patologie ad esso associate. È stato dimostrato, inoltre, recentemente che gli ftalati alterano l'omeostasi placentare degli acidi grassi essenziali (EFAs), noti agenti antinfiammatori ed alimenti essenziali nella dieta materna per un normale sviluppo del feto. Gli ftalati possono anche, tramite attivazione dei PPARs, influenzare direttamente la differenziazione dei testicoli fetali e neonatali e determinano nel modello animale malformazioni del sistema riproduttivo maschile analoghe a quelle descritte nella sindrome da disgenesia testicolare nell'uomo. Recentemente è stato dimostrato che la distanza ano-genitale è ridotta e la discesa del testicolo nello scroto incompleta, in nati da madri esposte a ftalati durante la gravidanza e che il DEHP è in grado di modificare l'espressione di alcuni geni, considerati fondamentali per lo sviluppo del feto. Infine, l'esposizione a ftalati durante la gravidanza era associata ad un'alterata funzione tiroidea materna, di recente ritenuta una possibile causa dell'aumentata incidenza di autismo osservata negli ultimi anni.

Va anche tenuto presente che, secondo un report della *Food and Drug Administration* (FDA), i neonati ricoverati in terapia intensiva neonatale sono considerati a rischio particolarmente elevato, per le loro piccole dimensioni e perché esposti contemporaneamente a più dispositivi medicali. È stato, a tal proposito, dimostrato che approcci terapeutici più aggressivi, espongono questi neonati a concentrazioni più elevate di DEHP. Per tale motivo, esposizione pre- e post-natale potrebbero avere effetti cumulativi e sinergici nel determinare gravi rischi per la salute del bambino. Di conseguenza, i pasticizzanti attualmente in uso, soprattutto se destinati a venire a contatto con i nostri bambini, andrebbero immediatamente sostituiti con materiali di migliore qualità.

## PRESENTAZIONE CLINICA E STUDI MOLECOLARI DEI NUOVI DIFETTI DI ORGANIFICAZIONE DELLO IODURO

Luca Persani (a), Ilaria Zamproni (b), Maria Cristina Vigone (b), Helmut Grasberger (c),  
Francesca Cortinovis (b), Paolo Beck-Peccoz (a), Giuseppe Chiumello (b), Laura Fugazzola (a),  
Samuel Refetoff (c), Giovanna Weber (b)

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

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

(c) Department of Pediatrics, University of Chicago, USA

La generazione di perossido di idrogeno ( $H_2O_2$ ) è un evento critico nella ormonogenesi tiroidea.  $H_2O_2$  è infatti usata come substrato dalla TPO nell'ossidazione dello ioduro e nella iodazione della tireoglobulina. Sulla base della elevata espressione in tiroide e della elevata omologia con altri enzimi ossido-riducenti NADPH-dipendenti, le "dual oxydases" denominate *Duox1* e *Duox2* sono state identificate come il cuore catalitico del sistema di generazione della  $H_2O_2$  in tiroide. Il ritrovamento delle prime mutazioni nonsense del gene *DUOX2* in bambini con Ipotiroidismo Congenito (IC) con difetti di organificazione dello ioduro (DOI) dimostrati con test al perclorato ha costituito la prima evidenza del ruolo principale di *DUOX2* nella ormonogenesi tiroidea. Moreno e collaboratori (*N. Engl. J. Med.* 2008, 358: 1811) hanno riportato mutazioni bialleliche in un caso di IC grave con totale DOI (dismissione >90%) e mutazioni monoalleliche associate a 3 casi di IC transitorio con DOI parziale (dismissione 10-90%).

Noi abbiamo invece riportato una famiglia con 2 bambini affetti da DOI parziale e IC permanente di grado lieve che erano portatori eterozigoti di una mutazione nonsense e di una mutazione missenso di *DUOX2* ereditate rispettivamente da madre e padre. Particolarmente interessante fu l'osservazione che un elevato carico di iodio nell'ultima parte della gravidanza avrebbe avuto un effetto paradossalmente positivo nel fratello del probando, che era infatti risultato negativo allo screening neonatale del TSH ma che peggiorò la propria funzione tiroidea durante le due settimane successive alla nascita. Due nuovi geni codificanti "*DUOX maturation factors*" (*DUOXA1* e *DUOXA2*) sono stati recentemente clonati dal gruppo di Refetoff e si sono dimostrati esercitare un ruolo essenziale per la maturazione e il trasferimento in membrana dei *DUOX*. Siccome *DUOXA2* è espresso a livelli superiori nelle cellule tiroidee, questo gene poteva essere considerato un nuovo candidato per IC con DOI.

Infatti abbiamo recentemente riportato il primo difetto di *DUOXA2* in una bambina cinese con IC permanente associato a parziale DOI. Questa paziente era portatrice di una mutazione nonsense in omozigosi causante la perdita del 5° dominio transmembrana e della coda citoplasmatica. La co-espressione *in vitro* della proteina *DUOXA2* tronca e di *DUOX2* *wild-type* causava la perdita completa della capacità di generare  $H_2O_2$ . Tuttavia la paziente presentava un quadro di IC più lieve rispetto alle mutazioni bialleliche di *DUOX2* suggerendo l'esistenza di meccanismi di parziale compenso *in vivo*.

Uno screening più recente in una ventina di pazienti italiani con IC e parziale DOI non ha evidenziato ulteriori mutazioni di *DUOX2* ma una elevata frequenza (40% circa) di mutazioni di *DUOX2*: questi dati indicano *DUOX2* come il principale candidato nei casi di parziale DOI.

**Seconda Sessione**

*Moderatori*

Alessandro Cicognani, Maria Antonietta Stazi



## IL *CUT-OFF* DEL TSH NEONATALE: UNA PROBLEMATICA APERTA

Carlo Corbetta, Angela Arenzi, Marica Grossi, Tiziana Mariani, Claudio Tiranti,  
Alessandra Vitali, Emanuela Manzoni

*Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, Istituti Clinici di  
Perfezionamento, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano*

Per qualunque programma di screening neonatale, la scelta del cosiddetto “valore di *cut-off*” del marker utilizzato nel processo di selezione, è il principale fattore nel determinare i livelli di sensibilità e specificità (quindi d’efficienza) del programma stesso.

La progressiva estensione dei pannelli di patologie sottoposte a screening neonatale, che si sta oggi realizzando nei paesi sanitariamente più avanzati con l’affermazione dei programmi di screening per gli errori congeniti del metabolismo, ha nuovamente focalizzato l’attenzione alle modalità di definizione del valore di *cut-off*. Inoltre, le maggiori potenzialità tecnologiche (sensibilità analitica funzionale, dose minima rilevabile, ecc.) che, oggi, l’industria mette a disposizione dei laboratori di screening contribuisce ad aprire nuovi scenari, in ambito di possibilità di selezione mediante un programma di screening neonatale.

Per lo screening dell’Ipotiroidismo Congenito permanente (IC), sono proposti differenti modelli di protocollo operativo, basati su markers singoli e/o sequenziali. In tutti questi programmi, tuttavia, la soglia di TSH neonatale (b-TSH) per il quale un campione (e di conseguenza, un neonato) è considerato negativo e non a rischio d’Ipotiroidismo Congenito permanente, rappresenta uno dei determinanti essenziali per il successo dell’azione di medicina preventiva, insita nel programma stesso.

La statistica medica ha ben definito, da un punto di vista teorico, regole, strategie e modelli matematici per definire la soglia di *cut-off* e sono ben noti i fattori (età di prelievo, età gestazionale, peso alla nascita, modalità di parto, contaminanti ambientali, ecc.) che devono essere considerati per l’applicazione, ad un programma, di un determinato *cut-off*, anche se la sempre maggiore diffusione d’azioni di *reflex-testing* ha contribuito, in maniera fondamentale, a poter controllare adeguatamente i risultati in termini di specificità, senza pregiudicare la sensibilità del programma.

Tuttavia, l’analisi dei dati internazionali relativi ai programmi di screening neonatale dell’Ipotiroidismo Congenito, evidenzia come vi sia una variabilità estremamente ampia dei valori di *cut-off* per b-TSH applicati, non giustificabile dalle differenze epidemiologiche, genetiche ed ambientali delle singole popolazioni sottoposte a screening. A circa quasi quarant’anni dall’avvio dei primi programmi di screening neonatale dell’IC, sembra esistere quindi uno “iato” profondo fra regole teoriche ed applicazione operativa.

Una delle possibili cause di tale situazione è probabilmente ascrivibile ad un sostanziale, perdurante disaccordo internazionale sull’obiettivo di selezione che deve porsi lo screening dell’IC: forme cliniche di “malattia” che se non curate tempestivamente, in età postnatale, esitano costantemente in quadri (documentabili) di danno a carico del SNC od anche forme subcliniche ed alterazioni biochimico-funzionali della funzionalità tiroidea, che possono compromettere, anche solo marginalmente, le *performances* psico-neurologiche di un

individuo e la cui individuazione precoce in età neonatale (ed il conseguente avvio di un programma terapeutico) rappresentano una potenziale strategia di prevenzione?

In Italia il quadro è reso più complesso dall'elevato numero di centri di screening e dalla variabilità estrema della dimensione dei loro bacini d'utenza, che di fatto, in un sistema non governato centralmente o consensualmente, determina un ulteriore fattore di variabilità.

L'applicazione, a livello nazionale (dove, è opportuno ricordarlo, vige una legge d'obbligatorietà dello screening dell'IC), di un modello operativo che, pur in presenza di gradi di libertà ampi, definisca uniformemente gli obiettivi condivisi del programma di screening (ed in esso i valori di *cut-off* o le regole per la loro definizione) è un'esigenza non più procrastinabile, in termini scientifici, etici e di buon uso delle risorse economiche affidate.

## **IPOTIROIDISMO CONGENITO IN BAMBINI SMALL FOR GESTATIONAL AGE: I DATI DEL REGISTRO NAZIONALE DEGLI IPOTIROIDEI CONGENITI**

Antonella Olivieri (a), Emanuela Medda (b), Cristina Fazzini (a), Simona De Angelis (a), Valeria Patriarca (b), Daniela Rotondi (b), Gruppo di Studio per l'Ipotiroidismo Congenito (c)  
(a) *Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma*  
(b) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) R. Altamura (Brindisi), U. Angeloni (Roma), I. Antonozzi (Roma), M. Baserga (Catanzaro), R. Berardi (Siena), S. Bernasconi (Parma), G. Bona (Novara), M. Burroni (Fano), F. Calaciura (Catania), R. Caldarera (Messina), M. Cappa (Roma), A. Cassio (Bologna), L. Cavallo (Bari), G. Cesaretti (Pisa), V. Cherubini (Ancona), B. Ciannamea (Lecce), G.V. Coppa (Ancona), A. Coppola (Napoli), 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), R. Gastaldi (Genova), G. Grasso (Caltanissetta), R. Gurrado (Taranto), A. Lelli (Roma), D. Leonardi (Catania), A. Liotta (Palermo), S. Loche (Cagliari), R. Lorini (Genova), G. Manente (Taranto), F. Monaco (Chieti), G. Minelli (Foggia), L. Moschini (Roma), M.A. Musarò (Siena), P. Narducci (Foggia), S. Pagliardini (Torino), L. Palillo (Palermo), G. Parlato (Catanzaro), E. Pasquini (Firenze), L. Peruzzi (Siena), S. Piazzi (Bologna), A. Pinchera (Pisa), M. Pizzolante (Lecce), A. Rizzo (Lecce), G. Saggese (Pisa), D. Sala (Napoli), C. Salerno (Napoli), R. Salti (Firenze), L. Sava (Catania), D. Scognamiglio (Napoli), V. Stoppioni (Fano), L. Tatò (Verona), M. Tonacchera (Pisa), R. Vigneri (Catania), G. Vignola (Potenza), M.C. Vigone (Milano), C. Volta (Parma), G. Weber (Milano)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC) effettua la sorveglianza dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) in Italia dal 1987. Ad oggi sono arruolati nel Registro circa 3.800 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. La stretta e continua interazione tra RNIC e Centri di Screening e follow-up attivi sul territorio ha consentito di ottimizzare la standardizzazione delle procedure di screening, che ha portato ad una conseguente e continua riduzione dell'età all'inizio della terapia nei bambini affetti da questa patologia. Inoltre, la lunga attività di sorveglianza del RNIC ha consentito di effettuare un'accurata caratterizzazione della popolazione italiana di ipotiroidei congeniti con forme permanenti di IC, definendo la frequenza delle diverse diagnosi (40% ectopia, 26% agenesia, 34% ghiandola in sede), il *sex ratio* (F/M=2 nelle disgenesie, F/M=1 nelle ghiandole in sede) e individuando un'elevata frequenza di gemelli (4,3%).

Al fine di contribuire ad una più approfondita conoscenza delle caratteristiche dei bambini affetti da IC ed in considerazione del fatto che il basso peso alla nascita rimane a tutt'oggi la principale causa di morbilità nella prima infanzia, è stata realizzata un'analisi finalizzata alla stima della frequenza ed alla caratterizzazione dei bambini *Small for Gestational Age* (SGA) con diagnosi di IC permanente reclutati nel RNIC. Sono stati

definiti SGA i bambini con peso alla nascita per settimana gestazionale almeno 2 Deviazioni Standard (DS) al di sotto della media della popolazione generale neonatale. A tale proposito sono stati analizzati i dati ISTAT disponibili per la stima del valore medio e della DS del peso alla nascita nella popolazione generale neonatale italiana (singoli e gemelli separatamente), ed i dati del RNIC relativamente al periodo 1989-2003 durante il quale erano stati arruolati 1.743 bambini con diagnosi di IC permanente informativi per peso e settimana gestazionale. La frequenza dei bambini SGA rilevata nella popolazione di ipotiroidi congeniti è risultata essere significativamente più elevata rispetto a quella osservata nella popolazione neonatale italiana (3,3% vs 2,3%,  $P < 0.01$ ). È importante notare che i bambini pretermine (<37 sett.) rappresentavano solo il 13% del gruppo di bambini SGA con IC. Parallelamente è stata stimata la frequenza dei bambini *Large for Gestational Age* (LGA), ovvero quelli con peso alla nascita per settimana di gestazione 2 DS superiore alla media della popolazione di riferimento. Anche in questo caso la frequenza di LGA nella popolazione con IC è risultata significativamente più elevata rispetto a quella osservata nella popolazione generale (4,2% vs 2,3%,  $P < 0.01$ ). Per ciò che riguarda i risultati delle indagini strumentali, i bambini SGA presentavano una frequenza di ghiandola in sede significativamente più elevata (65% gh. sede, 23% ectopia, 12% agenesia) rispetto ai bambini *Adequate for Gestational Age* (AGA) (31% gh. sede, 43% ectopia, 26% agenesia) e rispetto ai bambini LGA (25,5% gh. sede, 45% ectopia, 29,5% agenesia). Per ciò che riguarda i valori medi di TSH allo screening, questi sono risultati significativamente più ridotti nei bambini SGA rispetto a quelli AGA e a quelli LGA (valori medi: 144,9 vs 223,7 vs 198,3,  $P < 0.01$ ).

In conclusione, i risultati preliminari di questa analisi lasciano supporre un maggior rischio di IC nei bambini SGA e LGA rispetto a quelli AGA, confermando il ruolo centrale che il RNIC può svolgere nel migliorare la conoscenza della più frequente endocrinopatia dell'infanzia.

## **VALORI BORDERLINE DI TSH ALLA DIAGNOSI DI IPOTIROIDISMO CONGENITO: QUALI STRATEGIE ASSISTENZIALI?**

Alessandra Cassio, Milva Bal, Francesca Righetti, Alessandro Cicognani  
*Centro Regionale per lo Screening Neonatale delle Malattie Endocrino-metaboliche,  
Dipartimento Salute della Donna, Bambino e Adolescente, Azienda Ospedaliera,  
Università degli Studi, Bologna*

Nel corso delle ultime decadi l'introduzione di metodiche di screening sempre più sensibili per il dosaggio del TSH e la progressiva riduzione delle soglie di richiamo, ha reso più comune il riscontro di ipertireotropinemie neonatali, cioè di soggetti con valori *borderline* di TSH rispetto al *cut-off* in presenza di valori normali di T4 e fT4. L'etiologia di queste forme, che possono essere transitorie o permanenti, è probabilmente assai eterogenea e riferibile di volta in volta a difetti minori della morfogenesi tiroidea come l'emiagenesia o, come riportato in studi recenti della letteratura, a forme associate a tiroide in sede dovute a difetti parziali della sintesi ormonale tiroidea, a mutazioni nel gene del recettore del TSH o a alterazioni nel livello di controllo del *feed-back* ipotalamo-ipofisario. In assenza di studi a lungo termine sull'evoluzione dello sviluppo cognitivo in questi soggetti, le modalità di approccio terapeutico restano tuttora controverse. Prima di qualsiasi decisione terapeutica è comunque importante tener presente che i risultati devono essere confrontati con *range* di riferimento appropriati per l'età ed il metodo, poiché i livelli di TSH e T4 delle prime settimane/mesi di vita sono diversi da quelli rilevabili nelle età successive. Se molti pediatri considerano valori di TSH persistentemente superiori a 10 mU/L dopo le prime 2 settimane di vita una indicazione al trattamento sostitutivo, ancor più controversa è la gestione di bambini con valori di TSH fra 5 e 10 mU/L dopo il primo mese di vita, nei quali un trattamento è ipotizzabile nel caso di tendenza evolutiva all'aumento dei livelli di TSH e comunque va valutato in ogni singolo paziente. Altro aspetto controverso è legato al dosaggio della L-tiroxina, anche se i pochi dati della letteratura consigliano dosi ridotte rispetto a quelle di 10-15 µg/Kg utilizzate nelle forme di ipotiroidismo conclamato. Indubbiamente numerosi studi clinici retrospettivi ed anche recenti studi prospettici sull'evoluzione a lungo termine di queste forme riportano una persistenza delle anomalie funzionali tiroidee in una percentuale elevata di casi, variabile dal 30% al 60% a seconda delle casistiche, indicando l'ipertireotropinemia neonatale come un marker di rischio per lo sviluppo di ipotiroidismo subclinico nelle successive età pediatriche. È importante quindi monitorare nel tempo mediante controlli ormonali, auxologici e psicomotori questi soggetti, effettuando una rivalutazione della diagnosi dopo i 3 anni di vita in tutti i casi che hanno iniziato il trattamento con L-tiroxina.

## LA TERAPIA CON LEVO-TIROXINA NELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO: QUALI ASPETTI ANCORA DA CHIARIRE?

Sergio Bernasconi, Maria Elisabeth Street, Elisa Favaro, Marilena Garrubba, Cecilia Volta  
*Dipartimento dell'Età Evolutiva, Università degli Studi, Parma*

La terapia con Levo-tiroxina (L-T4) è considerata di scelta per il trattamento dell'Ipotiroidismo Congenito (IC). Restano tuttavia ancora aperte alcune problematiche quali il dosaggio iniziale corretto, l'eventuale associazione con T3 e possibili effetti a lungo termine di questo farmaco, quali la sua influenza del *body mass index* e sull'acquisizione della massa ossea.

Per quanto riguarda il dosaggio, a fronte di un dosaggio fisso di 10-15  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$  consigliato dall'*American Academy of Pediatrics* in grado di riportare nella fascia alta della norma per l'età l'FT4 entro 2 settimane ed il TSH nella norma entro un mese, recenti studi dimostrano che dosi variabili a seconda dell'eziologia o comunque diverse sono in grado di ottenere gli stessi risultati. La reale dimostrazione dell'adeguatezza del dosaggio è comunque l'*outcome* neuropsichico finale di questi pazienti che risente di numerose altre variabili quali la severità della malattia e l'età di inizio della terapia stessa, per cui è difficile identificare il dosaggio ottimale.

Nella popolazione adulta molti studi hanno affrontato il problema dell'utilità dell'associazione L-T4+T3, anche se una metanalisi su 11 studi randomizzati non ha evidenziato vantaggi significativi della terapia associata per quanto riguarda sintomatologia, qualità della vita, capacità intellettive e quadro lipidico. Un unico studio relativo all'età pediatrica è in linea con questi risultati, anche la breve emivita delle T3 solleva dubbi sull'efficacia di unica somministrazione giornaliera, di qui la necessità di preparazioni *long-acting* di questo farmaco.

Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine della terapia con L-T4, è stato ripetutamente segnalata in passato una maggior incidenza di sovrappeso nei primi anni di vita nei bambini con IC ed inoltre un anticipo dell'*adiposity rebound*, dato questo considerato un fattore di rischio di obesità in età adulta. Uno studio recente con un *follow-up* fino all'età adulta ha in realtà evidenziato nel corso del tempo una normalizzazione di questo sovrappeso con il passare degli anni, anche se ha confermato un comportamento anomalo dell'*adiposity rebound* in questi pazienti. Quanto tutto ciò sia dovuto alla terapia in sé o piuttosto a problemi di ansia parentale, legata ad una diagnosi di malattia cronica alla nascita, è tuttavia ancora da dimostrare.

Infine è ben nota l'influenza degli ormoni tiroidei sull'acquisizione della massa ossea e come, in condizione di ipertiroidismo o di terapia soppressiva con L-T4, sia presente una ridotta massa ossea. Più rassicuranti sono i dati relativi ai pazienti in terapia sostitutiva, in cui non si è messa in evidenza una differenza rispetto ai controlli della *bone mineral density*.

**Terza Sessione**

*Moderatori*

Massimo Burrone, Stefania Bargagna



## **FOLLOW-UP NEUROPSICHICO DEL BAMBINO CON IPOTIROIDISMO CONGENITO: UN AGGIORNAMENTO**

Roberto Militerni

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

La prevenzione del danno neuropsichico da Ipotiroidismo Congenito (IC) è ormai una realtà ben consolidata su tutto il territorio nazionale. Il precoce riconoscimento dei soggetti portatori attraverso lo screening neonatale ha permesso di avviare trattamenti precoci, in grado di incidere sulla storia naturale del disturbo.

L'esperienza maturata nei diversi Centri preposti al *follow-up* neuropsichico dei soggetti affetti da IC mette a disposizione casistiche sempre più ricche che confermano la validità di tale misura preventiva.

Persistono, tuttavia, una serie di aspetti che necessitano di una migliore definizione. Si tratta di aspetti di natura prevalentemente organizzativa e metodologica, ma che investono anche la incompleta comprensione di una serie di processi neurobiologici di fondo.

In merito agli aspetti organizzativo-metodologici, vanno in particolare segnalati le seguenti incongruenze metodologiche:

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

Sul piano clinico-evolutivo, la persistenza di una percentuale, anche se molto contenuta, di soggetti con QI inferiore a 70 e la presenza di significative disarmonie del profilo cognitivo, rendono necessaria una maggiore definizione delle complesse relazione fra il disordine neurobiologico legato alla carenza di ormone tiroideo ed il fenotipo cognitivo-comportamentale.

## **AUTISMO E IPOTIROIDISMO CONGENITO: DESCRIZIONE DI UN CASO**

Vera Stoppioni, Laura Boltri, Chiara Tamburini, Massimo Burroni  
*Reparto di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale di Fano, Fano, Pesaro-Urbino*

L'autismo è un disturbo caratterizzato da compromissione nell'interazione sociale e nella comunicazione e da comportamenti ed interessi ripetitivi e ristretti. Alcune recenti revisioni estese sembrano indicare una prevalenza di 30/10.000. Questo Disturbo di sviluppo ha un'etiologia ancora incerta e non conosciuta. Da studi neuroanatomici e *post mortem* risultano implicate alcune strutture del SNC, quali il sistema limbico, il cervelletto, il corpo calloso, i gangli della base, la corteccia frontale. Molti geni sono studiati e sembrano implicati in questo disturbo, ma non è ancora conosciuto il *locus* critico. Non esisterebbe un singolo marker biologico o clinico. Al costituirsi del Disturbo autistico si ipotizza che concorrano elementi che influenzano lo sviluppo durante la gravidanza, uno dei quali potrebbe essere un ipotiroidismo fetale. La concomitanza di Ipotiroidismo Congenito e autismo potrebbe essere dovuta anche alla presenza di fattori autoimmuni che legano autismo e ipotiroidismo. In letteratura sono descritti alcuni casi di autismo con Ipotiroidismo Congenito.

Descriveremo il caso di una bambina con IC da agenesia della ghiandola tiroide, che ha presentato un autismo regressivo. Lo sviluppo psicomotorio, valutato attraverso la Scala Griffiths, è risultato nella norma nei primi mesi: la deambulazione autonoma è iniziata a 12 mesi; per quanto riguarda il linguaggio si è assistito ad una normale comparsa di *babbling*, di lallazione e delle prime parole; a 12 mesi era presente il gesto indicativo richiestivo e a 17 quello dichiarativo. Il Quoziente di Sviluppo era collocato nella media per l'età. A 18 mesi si è assistito ad una regressione che in un mese ha interessato tutti gli ambiti dello sviluppo: nel linguaggio si è avuta perdita delle parole che la bambina produceva, circa 20, e scomparsa della comprensione anche contestuale; si è manifestato isolamento, i gesti richiestivi e deittici, precedentemente utilizzati non sono stati più prodotti. La bambina ha presentato inoltre stereotipie motorie ed iperattività. Sono risultati normali EEG, aminoacidi e acidi organici. Il controllo ormonale appariva adeguato; la bambina assumeva regolarmente la terapia sostitutiva.

Il Disturbo, rivalutato successivamente attraverso la Scala PEP-R e l'ADOS, pur mantenendo caratteristiche stabili con blocco dello sviluppo psicomotorio e sociale per circa 12 mesi, si è modificato nel tempo attraverso trattamento riabilitativo psicomotorio e logopedico ed attraverso educazione strutturata. I valori del TSH e del T4 libero sono sempre stati ben controllati.

All'età di 54 mesi si evidenzia un disturbo notevolmente ridotto per quanto riguarda l'interazione sociale e la comunicazione, ma permangono rigidità di pensiero, ripetitività nel gioco e negli interessi, disturbo nel linguaggio sia dal punto di vista formale che semantico e pragmatico.

**Tavola Rotonda**

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

*Moderatori*

Giovanna Weber, Luciano Cavallo



## VALUTAZIONE DEL RAPPORTO COSTO/BENEFICIO NELLO SCREENING DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO DOPO LA RIDUZIONE DEL *CUT-OFF* DEL TSH

Daniela Leonardi, Rossella Gelsomino, Rossella Strano, Lidia Sava, Francesca Calaciura  
*Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi, 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* del 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, da diversi anni, abbiamo eseguito la ripetizione di un 2° screening in tutti i neonati con valori di TSH al 1° screening compresi fra 10 e  $15 \mu\text{U/ml}$ . Abbiamo precedentemente riportato i dati relativi a questa procedura di screening applicata per un periodo di 12 mesi (dicembre 2003-dicembre 2004) che ci aveva permesso l'identificazione di 4 casi aggiuntivi di Ipotiroidismo Congenito ("falsi negativi" con il precedente *cut-off*).

Dopo un periodo di osservazione di 4 anni (dicembre 2003-dicembre 2007) abbiamo dunque valutato:

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

Nel periodo di osservazione considerato, sono stati sottoposti a screening 82.475 bambini, 201 (0,24%) avevano TSH  $>15 \mu\text{U/ml}$ , di questi 70/201 sono risultati affetti da IC. 527 neonati (0,64%) con valore di TSH  $>10$  e  $<15 \mu\text{U/ml}$  al 1° screening sono stati sottoposti ad un 2° screening: 46/527 (8,7%) sono stati richiamati per un valore di TSH  $>7 \mu\text{U/ml}$ . Al richiamo 17/46 neonati risultavano IC, 7/46 presentavano ipertireotropinemia e 22 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 17 casi aggiuntivi (tutti con bassi valori di FT4 al richiamo) che sarebbero sfuggiti con il precedente valore soglia di TSH di  $15 \mu\text{U/ml}$ ;
- l'aumento della sensibilità dello screening con incremento dell'incidenza di IC da 1:1554 a 1:948;
- un considerevole aumento dei "falsi positivi" allo screening (dal 0,24% al 0,64%).

Tuttavia l'esecuzione di un 2° screening nei soggetti con TSH  $>10$   $<15 \mu\text{U/ml}$  limita l'aumento del tasso di richiamo (da 0,24% a 0,30%).

## CONTINUO AUMENTO DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO NEGLI ULTIMI SETTE ANNI DI SCREENING NEONATALE IN CALABRIA

Onorina Marasco (a), Giovanna Scozzafava (a), Luisa Martino (a), Andzelika Michniewicz (b), Giuseppe Parlato (a,b)

(a) *Centro Regionale di Screening Neonatale, Azienda Ospedaliera Mater Domini  
Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(b) *Cattedra di Chimica Applicata alle Scienze Biomediche, Dipartimento di Medicina  
Sperimentale e Clinica Gaetano Salvatore, Azienda Ospedaliera Mater Domini,  
Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

La distribuzione di frequenza dei valori di TSH ha determinato la riduzione del *cut-off* (mU/L sangue intero), che da 20 nel 2001 è stato ridotto a 7 nel 2007. In questi anni, con una copertura totale, lo screening neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) è stato eseguito con il dosaggio di T4 e TSH per tutti i neonati con metodo fluorimmuno metrico (Autodelfia, Perkin- Elmer). I richiami per la conferma presentavano TSH > del *cut-off* al 99° percentile e/o T4 < media-2deviazioni standard di una serie di almeno 100 campioni. Con la riduzione del *cut-off* sono aumentati i falsi positivi, ma anche i veri positivi.

Di seguito sono riportati i dati dal 2001 al 2007 nel seguente ordine: anno, nati, *cut-off*, numero di richiami(R), incidenza: (2001, 18.413, 20, 100(R), 1/2301); (2002, 18.030, 20-15, 147(R), 1/1002); (2003, 18.366, 15-10, 212(R), 1/967); (2004, 18.480, 10-9-8, 411(R), 1/739); (2005, 18.258, 297(R), 8, 1/676); (2006, 18.358, 229(R), 8, 1/765); (2007, 17.899, 8-7, 384(R), 1/471).

La riduzione del *cut-off* non ha determinato variazione dei casi positivi con valori alterati di entrambi gli ormoni, ma aumento dei richiami e di neonati con TSH > *cut-off* e T4 > *cut-off*, dei quali con il *cut-off* 20 mU/L sarebbero stati evidenziati 15 su 72. Al *follow-up* è risultato aumento di IC con tiroide in sede (ICTS): nel triennio 2001-2003 ICTS sono stati 12, nel quadriennio, 2004-2007, 65. L'aumento non è correlato alla diminuzione del *cut-off*. Nel 2004 con *cut-off* di 10, 9 e 8 mU/L ICTS sono stati 13, nel 2006 con *cut-off* di 8 mU/L sono stati 7. Ne risulta una correlazione tra diminuzione del *cut-off* e aumento dell'incidenza: l'incidenza nel 2002 (*cut-off* 20 e 15 mU/L) e nel 2003 (*cut-off* 15 e 10 mU/ml) è stata rispettivamente 1/967 e 1/1002; nel 2005 e nel 2006 (*cut-off* di 8 mU/L) l'incidenza è stata di 1/676 e 1/765 e praticamente uguale a quella del 2004 con *cut-off* di 10, 9 e 8 mU/L pari a 1/739 e inferiore a quella del 2007 (*cut-off* di 7 mU/ml) pari a 1/471. I dati dimostrano un continuo aumento dell'incidenza di IC, che nel periodo 1991-2000, con 241.207 "screenati" era stata 1/2837, nel periodo 2001-2007 è stata di 1/803. L'aumento è maggiore di quello nazionale: dai rapporti annuali della Cattedra di Pediatria, Università di Parma e della Società Italiana degli Screening Neonatali, risulta nel periodo 1987-1999 un'incidenza di 1/3132 e nel periodo 2000-2006 di 1/1600. I dati per la Calabria, simili a quelli di alcune regioni, richiedono l'approfondimento delle cause dell'elevata incidenza di IC, maggiore a livello nazionale di quella di altre nazioni ad economia avanzata.

## VALUTAZIONI SUL TSH DI NEONATI CON BASSO PESO E NATI A TERMINE

Rita Cordova (a), Giuseppina Vignola (a), Rosa Lapolla (b)

(a) *Endocrinologia Analitica e Radioimmunologia, Azienda Ospedaliera Ospedale S. Carlo, Potenza*

(b) *Università degli Studi Tor Vergata, Roma*

Lo screening neonatale per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) permette di individuare forme conclamate della patologia tiroidea insieme ad IC di tipo transitorio.

Per la interpretazione delle alterazioni parametriche (TSH e T4) riteniamo importanti informazioni quali patologia tiroidea della madre, settimana di gestazione e peso alla nascita del neonato. Il *cut-off*, argomento di confronto tra i vari Centri per evitare i "falsi negativi", non tiene conto di questi riferimenti. Nell'IC di tipo transitorio dopo il rientro alla normalità dei valori tiroidei non si applica un protocollo di *follow-up* a lungo termine ed i "falsi positivi" vengono archiviati.

Nei casi di ipotiroidismo subclinico nella prima infanzia (2-4 anni) trovati nei nostri dosaggi tiroidei routinari abbiamo verificato i dati dello spot riguardanti il peso e la settimana di gestazione alla nascita.

Dai dati di letteratura sui nati prematuri e/o SGA che costituiscono una popolazione ben selezionata fino all'adolescenza, soggetta ad un attento *follow-up*, si hanno indicazioni di rischio di patologia tiroidea. Sui VLBW sono stati approntati protocolli differenziati nello screening neonatale per IC.

Ci chiediamo quale dovrà essere il nostro comportamento nei confronti dei nati a termine (37-41 sett.) per la valutazione dei parametri tiroidei nei gruppi di neonati selezionati per settimana di gestazione alla nascita con "basso peso".

Abbiamo selezionato i neonati non classificati SGA con un peso alla nascita che supera il 3° percentile ma considerati a basso peso (g 2.200-2.800 ca). I valori della T4 sono risultati nella norma mentre i valori di TSH hanno evidenziato alterazioni di media da 16 ng/ml su spot (metodo RIA) dalla 37<sup>a</sup> sett. fino ad una media di 19-20 ng/ml alla 40<sup>a</sup> sett. (*cut-off* per TSH su spot >10).

Contrariamente i controlli su siero stabilizzano valori più alti di TSH a cominciare dalla 37<sup>a</sup> settimana con 9  $\mu$ UI/l fino a 16  $\mu$ UI/l per abbassarsi a valori di 5-6  $\mu$ UI/l di TSH (metodo Chemiluminescenza) alla 40<sup>a</sup> settimana.

Il nostro scopo è quello di approfondire, con protocolli idonei di controllo, la funzionalità tiroidea nei neonati a termine con basso peso che attualmente non sono in alcun gruppo di studio.

## CRESCITA STATURO-PONDERALE NEI PRIMI 2 ANNI DI VITA IN PAZIENTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO IN RELAZIONE ALL'EZIOLOGIA

Michela Mocchi (a), Roberto Gastaldi (a), Angela Pistorio (b), Paola Polo Perucchin (a), Elena Poggi (a), Renata Lorini (a)

(a) *Clinica Pediatrica, Università degli Studi, Genova, IRCCS G. Gaslini, Genova*

(b) *Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS G. Gaslini, Genova*

I dati della letteratura sulla crescita dei neonati affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC) mostrano risultati discordanti: alcuni riportano infatti una crescita lineare normale in bambini affetti da IC indipendentemente dall'eziologia, mentre altri segnalano moderate alterazioni dei *pattern* di crescita. Per quanto riguarda la crescita ponderale è stato rilevato in questi pazienti un BMI più elevato rispetto ai controlli nei primi anni di vita, ed un più precoce *timing* dell'*adiposity rebound*, situazione che li pone ad aumentato rischio di obesità in età adulta.

Non è ancora chiaro il ruolo dei diversi fattori considerati (eziologia dell'Ipotiroidismo Congenito, rapidità di normalizzazione del TSH, posologia della L-tiroxina) sull'*outcome* auxologico dei bambini affetti da IC.

Abbiamo valutato i parametri auxologici alla nascita e durante i primi 2 anni di vita in 80 pazienti (34 maschi, 46 femmine) affetti da IC diagnosticato allo screening neonatale (età alla diagnosi 19,9±8,1 giorni) e trattati con L-tiroxina entro il primo mese di vita. L'analisi è stata effettuata suddividendo i pazienti in 3 gruppi in base all'eziologia dell'IC: atireosi (9 pazienti, gruppo A), ectopia tiroidea (24 pazienti, gruppo B) e tiroide *in situ* (47 pazienti, gruppo C).

Considerati i dati perinatali, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa per quanto riguarda il peso e l'età gestazionale nei tre gruppi di pazienti. Per quanto riguarda la lunghezza, al momento della diagnosi non è risultata differente nei tre gruppi (lunghezza SDS -0,80±0,79 nel gruppo A vs -1,41±1,55 nel gruppo B vs -0,99±1,84 nel gruppo C) e l'andamento longitudinale nei 2 anni di *follow-up* non evidenzia differenze riconducibili all'eziologia. In tutti i gruppi si osserva invece un significativo recupero della crescita in lunghezza durante il primo anno di terapia rispetto ai parametri alla diagnosi (-0,80±0,79 vs 0,38±1,01 nel gruppo A; -1,41±1,55 vs -0,25±1,19 nel gruppo B; -0,99±1,84 vs 0,05±0,94 nel gruppo C; P<0,0001) in contrasto con quanto segnalato da altri autori.

Per quanto concerne il BMI, al momento della diagnosi è risultato normale nei 3 gruppi (BMI SDS -0,14±0,71 vs 0,15±1,02 vs 0,56±1,34); si è invece osservato un differente andamento nel tempo nei tre gruppi: nel gruppo C si osserva infatti una diminuzione del BMI nel primo anno di terapia seguita da un incremento (BMI SDS 0,56±1,34 alla diagnosi; -0,06±1,02 dopo 1 anno e 0,69±1,19 dopo 2 anni), mentre nei gruppi A e B i pazienti mostrano un andamento opposto, seppur con variazioni meno marcate.

## EFFETTI CARDIOVASCOLARI DELLA TERAPIA A LUNGO TERMINE CON L-TIROXINA NEI GIOVANI ADULTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Teresa Lettiero (a), Sara Villari (a), Chiara De Leonibus (a), Giovanna Montesano (a), Daniela Cioffi (a), Antonio Cittadini (b), Mariacarolina Salerno (a)

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

(b) *Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari, Università degli Studi Federico II, Napoli*

*Introduzione.* Lo screening per Ipotiroidismo Congenito (IC) e la possibilità di un intervento terapeutico precoce ha significativamente migliorato l'*outcome* neurologico di questi pazienti. È noto che gli ormoni tiroidei e la terapia con L-tiroxina (L-T4) agiscono sul sistema cardiovascolare, ed è accertato che nell'adulto sia l'ipotiroidismo che l'ipertiroidismo subclinico possono influenzare l'attività cardiovascolare. Tuttavia ci sono pochi dati sugli effetti della terapia a lungo termine con L-T4 sull'apparato cardiovascolare nei pazienti affetti da IC.

*Scopo.* Valutare gli effetti sul sistema cardiovascolare della terapia a lungo termine con L-T4 in giovani adulti con IC trattati sin dal primo mese di vita.

*Pazienti e metodi.* Il sistema cardiovascolare è stato studiato in 32 pazienti con IC di età  $18,1 \pm 0,2$  anni e 32 controlli sani appaiati per età e sesso mediante: ecocardiografia, ecodoppler carotideo e test da sforzo cardiopolmonare.

La diagnosi di IC era stata effettuata in tutti i pazienti tramite screening neonatale e la terapia con L-T4 era stata prescritta entro il primo mese di vita. La dose di L-T4 era stata successivamente modificata così da mantenere il TSH nella norma e l'FT4 ai limiti alti della norma.

*Risultati.* I pazienti con IC presentano, rispetto ai controlli, una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (tempo di rilasciamento isovolumetrico  $78,7 \pm 1,6$  vs  $72,7 \pm 1,9$ ,  $p < 0,05$ , rapporto E/A  $1,6 \pm 0,06$  vs  $1,8 \pm 0,08$ ,  $p < 0,05$ ) ed un aumento dello spessore dell'intima media a livello delle carotidi comuni ( $0,68 \pm 0,02$  vs  $0,62 \pm 0,03$ ,  $p < 0,0001$ ) ed interne ( $0,68 \pm 0,02$  vs  $0,61 \pm 0,04$ ,  $p < 0,001$ ). Inoltre al test da sforzo i pazienti con IC, rispetto ai controlli sani, presentano una riduzione del consumo massimale di O<sub>2</sub> ( $30,3 \pm 1,7$  vs  $37,3 \pm 1,9$ ,  $p < 0,01$ ), del carico lavorativo ( $225,0 \pm 17,0$  vs  $293,0 \pm 22,0$ ,  $p < 0,01$ ) e della soglia anaerobica ( $1,8 \pm 0,1$  vs  $2,4 \pm 0,2$ ,  $p < 0,01$ ). La regressione multipla mostrava che la compromissione di tali parametri cardiovascolari era correlata al numero di episodi di ipo o iperdosaggio della terapia valutati come numero di episodi di TSH  $< 0,5$  o  $> 4,0$  mIU/ml verificatisi dopo l'anno di vita e al TSH medio del periodo puberale.

*Conclusioni.* Giovani adulti con IC presentano una funzionalità cardiovascolare complessivamente nella norma, ma con lievi alterazioni della funzione diastolica del ventricolo sinistro, dello spessore dell'intima media delle carotidi e della resistenza allo sforzo fisico che sembrano essere legate al numero di episodi di sovra e/o sotto dosaggio della terapia con L-T4. Ulteriori studi sono necessari per valutare se queste alterazioni regrediscono con un'ottimizzazione protratta della terapia o persistano nel tempo.

## **IPOTIROIDISMO CONGENITO PERMANENTE E GEMELLARITÀ: I RISULTATI DEL REGISTRO NAZIONALE DEGLI IPOTIROIDEI CONGENITI E NUOVE PROSPETTIVE DI RICERCA**

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

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

(b) *Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, 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. Burrioni (Fano), F. Calaciura (Catania), R. Caldarella (Messina), M. Cappa (Roma), A. Cassio (Bologna), L. Cavallo (Bari), G. Cesaretti (Pisa), V. Cherubini (Ancona), B. Ciannamea (Lecce), G.V. Coppa (Ancona), A. Coppola (Napoli), 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), R. Gastaldi (Genova), G. Grasso (Caltanissetta), R. Gurrado (Taranto), A. Lelli (Roma), D. Leonardi (Catania), A. Liotta (Palermo), S. Loche (Cagliari), R. Lorini (Genova), G. Manente (Taranto), F. Monaco (Chieti), G. Minelli (Foggia), L. Moschini (Roma), M.A. Musarò (Siena), P. Narducci (Foggia), S. Pagliardini (Torino), L. Palillo (Palermo), G. Parlato (Catanzaro), E. Pasquini (Firenze), L. Peruzzi (Siena), S. Piazza (Bologna), A. Pinchera (Pisa), M. Pizzolante (Lecce), A. Rizzo (Lecce), G. Saggese (Pisa), D. Sala (Napoli), C. Salerno (Napoli), R. Salti (Firenze), L. Sava (Catania), D. Scognamiglio (Napoli), V. Stoppioni (Fano), L. Tatò (Verona), M. Tonacchera (Pisa), R. Vigneri (Catania), G. Vignola (Potenza), M.C. Vigone (Milano), C. Volta (Parma), G. Weber (Milano)*

Negli ultimi vent'anni in tutti i Paesi industrializzati si è registrato un notevole incremento di parti gemellari. In Italia l'aumento è stato del 50% tra il 1981 e il 2003 e viene in gran parte spiegato, oltre che dall'aumento dell'età materna alla gravidanza, dal maggior ricorso a farmaci per stimolare l'ovulazione e all'impiego di tecniche di fecondazione *in vitro*. I dati raccolti dal Registro Nazionale Ipotiroidei Congeniti (RNIC) rispecchiano pienamente la situazione a livello nazionale. Infatti, da un aggiornamento dei dati del RNIC relativi al periodo 1989-2003 in cui erano stati arruolati 2.341 bambini con diagnosi di Ipotiroidismo Congenito (IC) permanente, sono stati individuati 111 casi nati da parto gemellare (4,3% di parti gemellari). Complessivamente delle 100 coppie di gemelli studiate (con almeno uno dei due gemelli affetto) 11 sono risultate concordanti per questa patologia (11%). È stato anche osservato che le 9 coppie concordanti informative (per 2 il dato è mancante) erano composte da bambini con ghiandola in sede. Per ciò che riguarda la zigosità, l'informazione era disponibile solo per 37 dei 111 gemelli con IC (33,3%). Tra questi, 9 erano monozigoti (24,3%) e 28 dizigoti (75,7%). Infine, i risultati delle indagini strumentali (ecografia e/o scintigrafia) hanno confermato una frequenza di ghiandola in

sede (67% ghiandola in sede, 11% agenasia, 22% ectopia) significativamente più elevata rispetto a quella osservata nell'intera popolazione di ipotiroidi congeniti (34% ghiandola in sede, 26% agenasia, 40% ectopia).

È evidente quindi, che l'aggiornamento al 2003 dei dati del RNIC relativi alla gemellarità ha confermato la bassa concordanza per IC alla nascita: *pairwise concordance rate*=11,0%, (95% CI: 5,0%-17,0%). Purtroppo a causa della parziale mancanza di informazioni sulla zigosità non è oggi possibile procedere ad un confronto statistico delle concordanze per IC tra coppie di gemelli monozigoti e dizigoti e verificare se l'aggregazione familiare sia il risultato di esposizioni "ambientali" condivise o di un comune *background* genetico e, quindi, di stimarne l'ereditabilità. La conoscenza della zigosità, inoltre, consentirebbe di individuare e studiare le coppie MZ discordanti per questa patologia permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibili responsabili delle differenze fenotipiche. Appare dunque necessario predisporre nuove azioni per il recupero dell'informazione sulla zigosità dei casi diagnosticati negli anni passati e programmare per il futuro la raccolta sistematica di questo dato. La caratterizzazione per eziologia dei bambini IC nati da parto gemellare e parallelamente lo studio delle coppie concordanti e discordanti per patologia utilizzando le opportune tecniche di analisi gemellare, potranno certamente dare un sostanziale contributo alla comprensione dei fattori zigotici e postzigotici coinvolti nell'eziologia dell'Ipotiroidismo Congenito.

## **ANALISI DEL GENE TSHR IN SOGGETTI CON IPERTIREOTROPINEMIA ISOLATA**

Milva Bal (a), Annalisa Nicoletti (a), Alessandra Cassio (a), Lilia Baldazzi (a), Soara Menabò (a), Massimo Tonacchera (b), Alessandro Cicognani (a)

*(a) Dipartimento Salute della Donna, Bambino e Adolescente, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi, Bologna*

*(b) Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi, Pisa*

Il recettore del TSH è membro della famiglia dei recettori di membrana accoppiati alle proteine G, la cui struttura presenta un alto livello di conservazione ed è comune ad altri recettori ormonali. Mutazioni inattivanti sono state identificate nel gene che codifica per il recettore del TSH (TSHR 14q31) in soggetti con resistenza al TSH sia completa che parziale.

In questo studio sono stati selezionati 24 pazienti con ipertireotropinemia (*range* TSH sierico: 5-24 MCUI/mL), normali livelli di ormoni tiroidei, assenza di anticorpi anti tiroidei e presenza di una ghiandola tiroidea normale o ipoplasica all'ecografia. In 17 soggetti il riscontro di ipertireotropinemia è stato casuale, mentre negli altri 7 era presente un familiarità per patologia tiroidea.

L'analisi del gene TSHR condotta tramite PCR e sequenziamento diretto (Beckman CEQ8000) di tutti i 10 esoni che lo compongono comprese le relative regioni fiancheggianti, ha permesso l'identificazione di 9 mutazioni in 12 pazienti (2 coppie di fratelli): 4 mutazioni non note di cui, 2 portano alla formazione di un prodotto troncato e le altre 2 provocano una mutazione missenso la cui causatività è in corso di valutazione tramite la realizzazione di studi funzionali. Tutte le mutazioni sono state identificate in eterozigosi, e sono state valutate nei familiari disponibili all'analisi.

La correlazione genotipo-fenotipo è al momento di difficile interpretazione a causa della grande variabilità fenotipica osservata in questi pazienti, anche nell'ambito della stessa famiglia. Sono quindi necessarie ulteriori valutazioni a lungo termine per definire il giusto approccio terapeutico in questi soggetti.

## **FOLLOW-UP ORMONALE E NEUROPSICOLOGICO DI BAMBINI AFFETTI DA IPOTIROIDISMO CONGENITO, TRATTATI CON ALTE DOSI INIZIALI DI L-TIROXINA DIFFERENZIATE IN BASE ALL'EZIOLOGIA**

Maria Cristina Vigone, Arianna Passoni, Ludovica Maina, Clara Pozzi, Francesca Cortinovis, Sarah Rabbiosi, Maria Iole Colombini, Giovanna Weber, Giuseppe Chiumello  
*Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università Vita Salute San Raffaele, Milano*

*Introduzione.* Lo screening neonatale per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) ha permesso l'eradicazione del ritardo mentale infantile dovuto a tale patologia. Le linee guida relative al trattamento dell'IC raccomandano l'inizio tempestivo della terapia sostitutiva con L-tiroxina (L-T4) e l'adeguatezza della dose (10-15 mcg/kg/die in relazione alla gravità dell'IC), per garantire un normale sviluppo neuropsicologico. In considerazione della presenza di modesti deficit cognitivi (deficit di memorizzazione) e problemi comportamentali nei bambini adeguatamente trattati è stato consigliato di individualizzare gli schemi terapeutici in base alla severità dell'IC.

*Scopo.* Lo scopo dello studio è valutare il *follow-up* clinico-ormonale in relazione all'*outcome* neuropsicologico a 5 anni di vita di bambini affetti da IC che sono stati trattati con alte dosi iniziali di L-T4, differenziate in base all'eziologia dell'IC.

*Metodi.* Sono stati valutati i livelli sierici di TSH e FT4 a 15 giorni, 3, 6, 12, 36 e 60 mesi dall'inizio della terapia con L-T4 e i Quozienti di Sviluppo Motorio (QS) ed Intellettivo (QI), mediante test di *Griffith*, a 6, 12, 36 e 60 mesi di vita in 51 bambini affetti da IC, risultati positivi allo screening neonatale e seguiti per la diagnosi ed il *follow-up* presso il nostro Centro. Il trattamento iniziale con L-T4 di tali pazienti ha previsto l'applicazione dei seguenti due schemi posologici: 12-14 mcg/kg/die in 27/51 pazienti con disgenesia tiroidea (agenesia o ectopia) e 9-11 mcg/kg/die in 24/51 bambini con ghiandola in sede.

*Risultati.* In tutti i pazienti è stata osservata la normalizzazione dell'FT4 dopo 15 giorni di trattamento con una media che si posiziona al di sopra del range per l'età (2,69±0,9 ng/dL). Parallelamente il TSH risulta normalizzato in tutti i pazienti con ghiandola *in situ* (in particolare il 41% con TSH soppresso) e nell'80% di quelli con disgenesia (16% con TSH soppresso). In entrambi i gruppi di trattamento si osserva un'alta percentuale di bambini con segni o sintomi di sovradosaggio (tachicardia, motilità spontanea vivace, cute liscia).

Successivamente l'andamento del TSH e dell'FT4 risulta simile sia nelle disgenesi che nelle ghiandole in sede, senza differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi durante tutto il *follow-up* considerato.

I valori di QS sono nella norma in tutti i bambini sia a 6 che a 12 mesi. I valori di QI sono normali sia a 36 che a 60 mesi, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi, se pur con valori in media più alti nelle ghiandole in sede (104±6 vs 101±8); in particolare non si evidenziano differenze significative in nessuno dei subtests analizzati (abilità motorie, interazione, coordinazione, linguaggio, performance, ragionamento pratico).

*Conclusioni.* I risultati del nostro lavoro sottolineano la necessità sia di differenziare le dosi iniziali di trattamento dell'IC in base all'eziologia che di controlli ravvicinati della funzionalità tiroidea (in particolare dopo 7-10 giorni dall'inizio del trattamento e successivamente ogni 15 giorni fino a completa normalizzazione dei livelli sierici di TSH ed FT4), così da limitare i rischi legati al sovradosaggio e garantire a tutti i bambini un *outcome* ormonale e neuropsicologico ottimale.

## **ANSIA DI STATO E DI TRATTO NELLE MAMME DI BAMBINI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO. DATI PRELIMINARI**

Rosa Marotta (a), Maria Novella Pullano (b), Mariangiola Baserga (b)

(a) *Cattedra di Psichiatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

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

*Introduzione.* L'ansia, come tutte le reazioni emotive, ha una funzione adattiva ed è fondamentale per la nostra sopravvivenza. È un processo psichico attraverso il quale l'individuo reagisce a stimoli esterni di pericolo, attivando risposte che coinvolgono il soma e la psiche. Si definisce ansia di stato l'attivazione di uno stato di allarme al momento di uno stimolo, indipendentemente da una base personalologica ansiosa. L'ansia di tratto, invece, è una caratteristica permanente della personalità ed ogni volta che si presentano stimoli significativi il soggetto utilizza un modello stimolo-risposta improntato sull'ansia. Quando l'ansia non è congruente all'evento, riduce le capacità operative, diventa disfunzionale, fino ad assumere le caratteristiche di disturbo.

*Obiettivi.* Considerata l'elevata reattività ansiosa nelle madri di soggetti con patologie congenite o altre condizioni cliniche severe, come evidenziato da un nostro studio in bambini con Sindrome di Down, abbiamo verificato l'eventuale presenza di livelli patologici di ansia nelle mamme dei nostri 137 bambini (76F-61M) con Ipotiroidismo Congenito in terapia (gennaio1991-aprile2008).

*Metodi.* Ad un campione *random* di 45 mamme di bambini con IC, previo consenso informato, è stata somministrata la scala STAI per la valutazione dei livelli d'ansia, sia di stato che di tratto, costruita sulla base di frasi che le persone usano nel linguaggio comune per descriversi e proposte sotto forma di 40 domande: 20 relative all'ansia di stato e 20 all'ansia di tratto. La somma dei punteggi corrispondenti alle risposte prodotte, correla con il livello d'ansia del soggetto esaminato. Un risultato fino a 20 punti indica assenza di ansia, fra 20 e 40 ansia lieve, fra 41 e 60 ansia moderata, fra 61 e 80 ansia grave.

*Risultati.* Tutte le madri dei bambini con IC esaminate avevano punteggi indicativi di situazioni ansiose alla STAI. La distribuzione dei diversi livelli di ansia è risultata la seguente: 8 madri con ansia lieve, 35 con ansia moderata, 2 con ansia grave. Tali dati sono da considerarsi preliminari e suggeriscono la necessità di un approfondimento.

*Conclusioni.* La comunicazione della diagnosi di una patologia congenita in un bambino produce nella madre reazioni di incredulità e sofferenza. L'elevata percentuale di madri con livelli di ansia moderata, è significativa di quanto sia difficile accettare e gestire una patologia del proprio figlio. Sebbene l'IC, trattato adeguatamente, non produca danni sul soggetto affetto, né si accompagni a segni "visibili" di malattia, per alcune mamme i tempi di elaborazione dell'impatto emotivo con la diagnosi possono essere piuttosto lunghi e sofferti e richiedere adeguato sostegno.

## **ORMONI TIROIDEI E DISTURBI NEUROPSICHIATRICI DELL' ETÀ EVOLUTIVA: UN LEGAME NON SCONTATO**

Stefania Bargagna, Margherita Bozza, Guia Astrea  
*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Stella Maris, Università degli Studi, Pisa*

Recentemente è stato dimostrato che alcuni geni di trascrizione della tiroide hanno anche altre funzioni e sono importanti nella genesi di altri organi fra i quali il Sistema Nervoso Centrale (SNC).

È noto che in IC trattati tardivamente si rilevano in misura variabile ritardo psicomotorio, ipotonia, scialorrea, goffaggine, lievi disturbi dell'equilibrio statico e dinamico, tremori, strabismo convergente e che bambini con IC precocemente ed efficacemente trattato possono presentare, seppur lievi, disturbi motori.

Inoltre è di frequente riscontro di un ipotiroidismo subclinico (o conclamato) in bambini con Sindrome di Down o altre sindromi dismorfiche. In queste condizioni la tiroide è spesso di normali dimensioni e situata nella sua sede fisiologica, solo talora è ipoplasica o ectopica. Ci si domanda se c'è una qualche legame fra queste condizioni così diverse e se si può ipotizzare che la disfunzione tiroidea abbia peso sul piano clinico neuromotorio e cognitivo, con conseguenze eventuali anche sul piano terapeutico.

Il campione è stato selezionato tra i pazienti afferenti all'Unità Operativa Neurologica del Dipartimento di Neuroscienze dell'Età Evolutiva, IRCCS Stella Maris per l'inquadramento diagnostico. Gruppo A: 10 bambini con disturbo del movimento ad eziopatogenesi sconosciuta associato ad alterazione degli ormoni tiroidei, confrontato con un gruppo di controllo con disturbo del movimento ad eziopatogenesi sconosciuta in assenza di alterazione degli ormoni tiroidei. Gruppo B: 7 bambini con sindrome di Down e altre sindromi dismorfogenetiche associate ad alterazione degli ormoni tiroidei confrontato con un gruppo di controllo idoneo. Questi pz. sono stati sottoposti ad esami strumentali e biologici nonché a valutazioni neuromotorie e cognitive.

Confrontando il livello cognitivo nel gruppo A si riscontra che nei soggetti con associato un disturbo tiroideo la frequenza di ritardo mentale grave è più elevata.

Inoltre, i soggetti con disturbo neurologico di tipo discinetico o atassico associato a difetto tiroideo hanno prestazioni motorie inferiori rispetto ai loro campioni di controllo.

Nel campione di controllo gruppo B sono presenti tutti casi di ritardo lieve, e dal confronto, si rilevano differenze statisticamente significative con prestazioni cognitive migliori nel gruppo di controllo. Si può quindi concludere che, da un punto di vista cognitivo, i soggetti che presentano alterazioni degli ormoni tiroidei, mostrano delle prestazioni peggiori che spesso si associano ad difficoltà relazionali.

Questa esperienza suggerisce di valutare la funzionalità tiroidea in bambini con problemi neuropsichiatrici, fare altri accertamenti alla ricerca di sindromi genetiche rare e possibilità di un trattamento anche farmacologico.

## INDICE DEGLI AUTORI

Arenzi, A.; 11  
Astrea, G.; 34  
Bal, M.; 15; 30  
Baldazzi, L.; 30  
Bargagna, S.; 34  
Baserga, M.; 33  
Beck-Peccoz, P.; 7  
Bernasconi, S.; 16  
Boltri, L.; 20  
Bozza, M.; 34  
Burrioni, M.; 20  
Calaciura, F.; 23  
Cassio, A.; 15; 30  
Chiumello, G.; 7; 31  
Cicognani, A.; 15; 30  
Cioffi, D.; 27  
Cittadini, A.; 27  
Colombini, M.I.; 31  
Corbetta, C.; 11  
Cordova, R.; 25  
Cortinovis, F.; 7; 31  
De Angelis, S.; 13; 28  
De Leonibus, C.; 27  
Favaro, E.; 16  
Fazzini, C.; 13; 28  
Fugazzola, L.; 7  
Garrubba, M.; 16  
Gastaldi, R.; 26  
Gelsomino, R.; 23  
Grasberger, H.; 7  
Grossi, M.; 11  
Gruppo di Studio per l'Ipotiroidismo  
  Congenito; 13; 28  
Lapolla, R.; 25  
Latini, G.; 5  
Leonardi, D.; 23  
Lettiero, T.; 27  
Lorini, R.; 26  
Maina, L.; 31  
Manzoni, E.; 11  
Marasco, O.; 24  
Mariani, T.; 11  
Marotta, R.; 33  
Martino, L.; 24  
Medda, E.; 13; 28  
Menabò, S.; 30  
Michniewicz, A.; 24  
Militerni, R.; 19  
Mocchi, M.; 26  
Montesano, G.; 27  
Nicoletti, A.; 30  
Olivieri, A.; 13; 28  
Parlato, G.; 24  
Passoni, A.; 31  
Patriarca, V.; 13  
Persani, L.; 7  
Pistorio, A.; 26  
Poggi, E.; 26  
Polo Perucchin, P.; 26  
Pozzi, C.; 31  
Pullano, M.N.; 33  
Rabbiosi, S.; 31  
Refetoff, S.; 7  
Righetti, F.; 15  
Rotondi, D.; 13; 28  
Salerno, M.; 27  
Sava, L.; 23  
Scozzafava, G.; 24  
Stazi, M.A.; 28  
Stoppioni, V.; 20  
Strano, R.; 23  
Street, M.E.; 16  
Tamburini, C.; 20  
Tiranti, C.; 11  
Tonacchera, M.; 30  
Valensise, H.; 3  
Vignola, G.; 25  
Vigone, M.C.; 7; 31  
Villari, S.; 27  
Vitali, A.; 11  
Volta, C.; 16  
Weber, G.; 7; 31  
Zamproni, I.; 7

*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, aprile-giugno 2008 (n. 2) 10° Suppl.*