

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Convegno

Ipotiroidismo Congenito in Italia

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 3 luglio 2009

RIASSUNTI

A cura di
Antonella Olivieri

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
09/C5

Istituto Superiore di Sanità

Convegno. Ipotiroidismo Congenito in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 3 luglio 2009. Riassunti.

A cura di Antonella Olivieri

2009, iv, 31 p. ISTISAN Congressi 09/C5

Il convegno rappresenta un appuntamento annuale che si propone di offrire un aggiornamento sulle più recenti acquisizioni sperimentali e cliniche in tema di Ipotiroidismo Congenito e sulla sorveglianza della patologia che, nel nostro Paese, viene effettuata dal Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. I temi affrontati durante il Convegno riguardano le procedure di screening e di conferma diagnostica, con un *focus* sul neonato pretermine, e le strategie terapeutiche e di *follow-up* dei bambini affetti da forme permanenti di ipotiroidismo congenito e da ipertireotropinemie permanenti e transitorie. Ampio spazio viene dedicato alla epidemiologia dell'Ipotiroidismo Congenito nel nostro Paese, grazie ai dati del Registro Nazionale, 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 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

Conference. Congenital Hypothyroidism in Italy. Istituto Superiore di Sanità. Rome, July 3, 2009. Abstract Book.

Edited by Antonella Olivieri

2009, iv, 31 p. ISTISAN Congressi 09/C5 (in Italian)

The Conference is an annual appointment during which emerging issues on Congenital Hypothyroidism, the most frequent endocrine disease in childhood, are presented and discussed. The main topics of the conference are represented by the nation-wide surveillance of Congenital Hypothyroidism performed by the *Italian National Register of Infants with Congenital Hypothyroidism*, the diagnostic procedures of at term and pre-term neonates with thyroid pathology, therapeutic and follow-up strategies in infants with permanent Congenital Hypothyroidism and with permanent or transient hyperthyrotropinemia. Moreover, up to date results concerning the molecular basis of the disease and the neonatal effects due to pre- and/or post-natal exposures to endocrine disrupting chemicals are also presented. Finally, emerging issues concerning diagnosis, treatment and follow-up of infants with the disease are discussed in the Round Table, in which all the responsables for the Italian Screening and Follow-up Centres take part.

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 il lavoro editoriale

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

Il Rapporto è disponibile online sul sito di questo istituto: www.iss.it

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

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

© 2009 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

INDICE

Programma	iii
Prima sessione	1
Seconda sessione	7
Terza sessione	11
Tavola Rotonda Problematiche emergenti nell'ambito della diagnosi, cura e <i>follow-up</i> dell'Ipotiroidismo Congenito	17
Indice degli autori	31

PROGRAMMA

Venerdì 3 luglio 2009

- 8.30 Registrazione dei partecipanti
- 9.00 Saluto di benvenuto
Filippo Belardelli, Antonella Olivieri
- 9.30 Apertura dei lavori
Gianni Bona, Roberto Cerone, Renata Lorini, Aldo Pinchera

Prima sessione

Moderatori: **Roberto Di Lauro, Aldo Pinchera**

- 10.00 *Lo screening neonatale per l'IC, l'esperienza del Quebec*
Guy Van Vliet
- 10.30 *Esposizione a interferenti endocrini e salute materno-infantile*
Alberto Mantovani
- 10.50 *Recenti acquisizioni sulle basi molecolari dello sviluppo della tiroide*
Paolo Sordino
- 11.10 Discussione e intervallo

Seconda sessione

Moderatori: **Carlo Corbetta, Fabio Mosca**

- 11.30 *Approccio al neonato a termine e prematuro con patologia tiroidea*
Alessandra Cassio
- 11.50 *Ipertireotropinemie permanenti e transitorie*
Giovanna Weber
- 12.00 Discussione

Terza sessione

Moderatori: **Sergio Bernasconi, Luciano Cavallo**

- 12.30 *Epidemiologia dell'Ipotiroidismo Congenito in Italia: i dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti*
Antonella Olivieri

12.50 *Il follow-up dell'IC dall'infanzia all'età adulta*
Mariacarolina Salerno

13.10 Discussione

13.30 Intervallo e visione poster

Tavola Rotonda

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

Moderatori: Italo Antonozzi, Francesca Calaciura, Luciano Tatò

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

16.30 Valutazione evento e chiusura lavori

Prima sessione

Moderatori

Roberto Di Lauro, Aldo Pinchera

LO SCREENING NEONATALE PER L'IC, L'ESPERIENZA DEL QUEBEC

Guy Van Vliet

Department of Pediatrics, University of Montreal, Quebec, Canada

In 1963, the concept of systematic biochemical screening of newborns was introduced by Robert Guthrie to prevent mental deficiency from phenylketonuria. About ten years later, Jean Dussault showed that the concept could be expanded to Congenital Hypothyroidism (CH) by measuring total Thyroxine (T4) on eluates of blood collected on filter paper and it quickly became clear that the neuropsychological outcome of CH was transformed by pre-clinical diagnosis. After another decade of controversy about the relative merits of measuring T4 versus TSH, the latter has now been adopted by almost all jurisdictions. Indeed, primary CH is by far the most common form of the condition and is identified by screening in about one in three to four thousand newborns. By contrast, central CH is at least ten-fold less frequent and is almost always associated with multiple pituitary hormone deficiencies, which makes it recognizable clinically. Over the last thirty years, regular audits and logistical improvements have decreased the turnaround times of most CH screening programs from about four weeks to about two weeks. For patients with the most severe form of CH, it can be argued that even earlier treatment would be necessary to ensure a completely normal neuropsychological development. The practice of early discharge of newborns has been a challenge, since three percent of newborns have a screening TSH above 15 mU/L if the sample is taken on the first day. Thus, TSH screening should not be performed before 24h of age. Aside from striving for the shortest possible turnaround time overall, one should make sure that the first screening sample is taken at the prescribed time even in sick or premature babies. Whether these require a second screening sample is controversial and likely less important than ensuring that they have their first sample taken in a timely manner. It should also be stressed that biochemical screening is only the first step of a process that should include diagnosis, treatment and *follow-up* of all newborns who test positive.

ESPOSIZIONE A INTERFERENTI ENDOCRINI E SALUTE MATERNO-INFANTILE

Alberto Mantovani

Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Gli Interferenti Endocrini (IE; <http://www.iss.it/inte>) sono un ampio, eterogeneo e tutt'ora incompletamente conosciuto gruppo di sostanze che spazia da contaminanti ambientali persistenti a composti utilizzati come fitosanitari od antiparassitari a composti utilizzati in prodotti industriali e di consumo ed infine a composti naturali come i fitoestrogeni. Tra le caratteristiche degli IE maggiormente importanti per la valutazione del rischio vi è la capacità di colpire numerosi organi e sistemi, principalmente il sistema riproduttivo e la tiroide, ma anche i sistemi nervoso ed immunitario, soprattutto nelle fasi dello sviluppo sia pre- sia postnatale, inducendo uno spettro di effetti la cui comprensione è tuttora incompleta. L'esposizione a IE in gravidanza è forse l'aspetto complessivamente di maggiore rilievo, per i numerosi dati sperimentali, ma anche epidemiologici, che mostrano un'alterazione a lungo termine dello sviluppo di organi e sistemi bersaglio, con effetti che possono persistere nella vita adulta. L'esposizione diretta dei neonati e bambini a IE ha destato forte preoccupazione in taluni casi (bisfenolo A, ftalati, pesticidi), per i possibili riflessi sulla crescita e lo sviluppo neurocomportamentale. In questo ambito, la tiroide è identificata quale bersaglio di un numero crescente di IE, comprese sostanze recentemente caratterizzate come tali, quali i pesticidi organofosforici; le conseguenze a lungo termine delle alterazioni dell'omeostasi tiroidea indotte da IE rappresentano una delle priorità di ricerca. La suscettibilità agli IE è associata all'età ed al genere, nonché all'alimentazione ed agli stili di vita: l'assunzione di oligoelementi (ad es., iodio) e/o di sostanze bioattive naturali con effetti endocrini (l'ampio gruppo dei c.d. "fitoestrogeni") sono elementi potenzialmente determinanti e da considerare in possibili strategie di prevenzione o riduzione del rischio. L'integrazione di studi tossicologici ed epidemiologici, attraverso lo sviluppo e l'utilizzo di biomarcatori, può portare ad una più accurata valutazione del rischio, che tenga conto delle reali situazioni di esposizione a miscele di sostanze chimiche nonché delle interazioni fra xenobiotici ed altri fattori genetici ed ambientali. Pertanto, l'esposizione materno-infantile a IE richiede lo sviluppo di una strategia di prevenzione traslazionale, che sostenga la interazione fra ricerca e azioni di prevenzione e promozione della salute.

Il lavoro è stato effettuato nell'ambito del progetto "Studio in aree pilota sui riflessi ambientali e sanitari di alcuni contaminanti chimici emergenti (interferenti endocrini): ambiente di vita, esiti riproduttivi e ripercussioni nell'età evolutiva (PREVIENI, <http://www.iss.it/prvn>)" finanziato dal Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare.

RECENTI ACQUISIZIONI SULLE BASI MOLECOLARI DELLO SVILUPPO DELLA TIROIDE

Paolo Sordino (a), Immacolata Porreca (a), Elena De Felice (a), Leopoldo Stajano (a), Arturo Orlacchio (a), Pasquale De Luca (b), Antonietta Spagnuolo (a), Henrik Fagman (b), Mario De Felice (b), Roberto Di Lauro (c)

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

(b) *BioGem, Ariano Irpino, Avellino*

(c) *Università degli Studi Federico II, Napoli*

L'organogenesi è un processo di sviluppo molto complesso che, attraverso la combinazione di eventi di migrazione, organizzazione in specifiche strutture e differenziamento funzionale di uno o più tipi cellulari, porta alla formazione di organi capaci di svolgere specifiche funzioni. Un approccio di biologia comparata può quindi risultare utile alla comprensione dei meccanismi molecolari che controllano la formazione di organi di diverse forme e funzioni nel corso dell'evoluzione. Da questo punto di vista la tiroide rappresenta un modello molto utile sia per la sua struttura, abbastanza semplice, sia per le conoscenze già acquisite sulla sua evoluzione e sulle funzioni che essa svolge, sia durante il normale sviluppo e nelle malattie. Questo progetto si propone di definire i meccanismi molecolari coinvolti nello sviluppo del primordio tiroideo, mediante l'uso di tre diversi organismi molto popolari nell'ambito della biologia dello sviluppo. Il topo rappresenta il punto di inizio per l'identificazione di geni potenzialmente coinvolti nella migrazione dei precursori delle cellule follicolari tiroidee, attraverso l'utilizzo della *Laser Capture Microdissection* (LCM) e di *microarray Affymetrix*. L'uso di un sistema modello semplice, quale l'ascidia *Ciona intestinalis*, contribuirà a chiarire il ruolo di alcuni dei geni, identificati in topo, nei programmi primari di regionalizzazione dell'endoderma e della formazione dell'endostilo, il precursore della ghiandola tiroidea dei vertebrati. La *Ciona* può essere utilizzata come valido sistema modello anche per lo studio dei meccanismi che sono alla base dell'organogenesi nel *phylum* dei cordati. Lo *zebrafish*, vista l'alta omologia a livello molecolare con i mammiferi, e l'accessibilità a manipolazioni embrionali, permetterà di convalidare la funzione tiroidea di questi geni in una specie più vicina ai cordati superiori, e con costi e tempi contenuti. Questa fase prevede lo studio sistematico dell'attività trascrizionale e del ruolo tiroideo dei geni derivanti da *microarray* differenziale in topo, i cui ortologhi in *zebrafish* possono essere duplicati, mediante l'utilizzo di linee *wild-type*, mutanti e transgeniche.

Seconda sessione

Moderatori

Carlo Corbetta, Fabio Mosca

APPROCCIO AL NEONATO A TERMINE E PREMATURO CON PATOLOGIA TIROIDEA

Alessandra Cassio (a), Milva Bal (a), Guido Cocchi (a), Francesca Righetti (b), Alessandro Cicognani (a)

(a) Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Università degli Studi, Bologna

(b) Laboratorio Centralizzato Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna

La realizzazione dei programmi di screening neonatale ci ha permesso di ampliare la conoscenza della fisiopatologia tiroidea nel periodo prenatale e perinatale, chiarendo altresì gli stretti rapporti con la funzionalità tiroidea materna. D'altro lato l'incremento che si osserva negli ultimi anni delle nascite Pretermine (PT) e la maggiore sopravvivenza dei neonati gravemente immaturi e/o VLBW per il miglioramento delle tecniche di assistenza intensiva neonatale ci ha messi a confronto con una nuova popolazione di pazienti con aspetti particolari di morbidità, anche dal punto di vista della funzionalità tiroidea. La gestione del neonato con patologia tiroidea nel corso degli anni è divenuta più articolata e complessa, differenziandosi in primo luogo in base alle condizioni cliniche del bambino (neonato prematuro o a termine, ricoverato o meno in TIN) e richiedendo sempre più spesso un confronto ed una condivisione delle problematiche assistenziali fra neonatologo ed endocrinologo pediatra. Diverse sono infatti, nel neonato a termine e pretermine, le problematiche legate al test di screening e, in particolare, alle successive procedure di conferma diagnostica. Nel neonato a termine i risultati del test di screening possono essere influenzati essenzialmente dalla dimissione precoce, da fattori iatrogeni quali exanguinotrasfusione o eccesso di iodio e dalla presenza di una patologia tiroidea materna; per la risoluzione di queste problematiche è in genere sufficiente una formazione corretta del personale operante nei punti nascita associata all'elaborazione di protocolli condivisi. Nel neonato PT, soprattutto quando l'età gestazionale sia inferiore alle 33 settimane, oltre all'immaturità del metabolismo iodico ed ormonale, vi sono molti fattori di rischio post-natale legati alla morbidità di questi soggetti che inducono quadri compatibili con la *non-thyroidal illness syndrome* e quadri definiti come "atipici" di patologia tiroidea neonatale (ipotiroidismo transitorio e/o con elevazione tardiva del TSH); questi fenomeni rendono spesso problematica l'interpretazione dei test funzionali tiroidei. Per tutti questi motivi la procedura di conferma diagnostica nel neonato gravemente immaturo o comunque ricoverato nei reparti di TIN dovrà essere gestita dal neonatologo con la costante collaborazione dell'endocrinologo pediatra. Nel neonato a termine "sano" la conferma del sospetto diagnostico potrà prevedere la concomitante e tempestiva messa in atto di metodiche atte a valutare l'etiologia e la severità dell'insufficienza tiroidea.

IPERTIREOTROPINEMIE PERMANENTI E TRANSITORIE

Giovanna Weber, Maria Cristina Vigone, Arianna Passoni, Francesca Cortinovis, Sarah Rabbiosi, Ludovica Maina, Giuseppe Chiumello

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

Con il termine ipertireotropinemia persistente o Ipotiroidismo Subclinico (IS) si identifica una condizione clinica caratterizzata da valori di TSH modicamente elevati e frazioni libere di ormoni tiroidei (FT3 e FT4) nella norma, in assenza di segni clinici di insufficienza tiroidea.

Nella popolazione adulta si stima un'incidenza del 4-10%, che raggiunge il 7-26% negli anziani. Per quanto riguarda l'età pediatrica sono ancora pochi i dati epidemiologici disponibili in letteratura; recenti studi hanno evidenziato la presenza di ipotiroidismo subclinico nell'1-2% dei soggetti. In particolare rimangono aperte le riflessioni in merito alla definizione dei valori di TSH che identificano l'IS, all'eziopatogenesi, agli effetti a lungo termine su crescita e sviluppo neuromotorio e all'approccio terapeutico.

Le cause dell'ipertireotropinemia sono molteplici e variano in base all'età di insorgenza. Con il progressivo abbassamento dei valori di *cut-off* dello screening neonatale per Ipotiroidismo Congenito (IC) negli ultimi anni è sempre più frequente l'identificazione, già nei primi giorni di vita, di molte condizioni di lieve alterazione della funzionalità tiroidea neonatale, sia di natura persistente che transitoria. Alcuni casi di ipertireotropinemia neonatale persistente possono riconoscere come base eziologica un'alterazione molecolare in uno dei geni coinvolti nell'ormonogenesi tiroidea (r-TSH, DUOX2 - DUOX2). L'ipertireotropinemia neonatale transitoria è più comunemente associata al passaggio transplacentare di auto-anticorpi materni, *deficit* o eccesso materno di iodio o esposizione del feto a farmaci anti tiroidei. Un'attenzione particolare deve essere posta nei confronti di prematuri, nati da gravidanza gemellare o fecondazione *in vitro*, in quanto esposti a un maggiore rischio sia di ipertireotropinemia neonatale che di disfunzioni tiroidee più tardive. L'ipotiroidismo subclinico inoltre è frequentemente riscontrato in paziente portatori di cromosomopatie o sindromi malformative complesse.

La causa più frequente dell'IS acquisito in età pediatrica e adolescenziale è la tiroidite cronica autoimmune. Epidemiologicamente sempre più importante è inoltre l'IS legato all'obesità, altri fattori eziopatogenetici sono infine le sostanze ambientali e i farmaci.

Nonostante le avanzate conoscenze disponibili sulla funzionalità tiroidea in un'importante quota di pazienti non è attualmente possibile individuare l'eziologia dell'IS. L'analisi retrospettiva di 159 pazienti, nati negli anni 2002-2005 e seguiti presso il nostro Centro per IS, ha evidenziato 75 casi (47%) di IS idiopatico, in quanto non sono rilevabili fattori noti di disfunzione tiroidea. Un recente studio che ha analizzato l'evoluzione clinica selettivamente nei pazienti con IS idiopatico ha evidenziato una normalizzazione della funzionalità tiroidea in più di un terzo dei casi. Soprattutto in queste forme idiopatiche sono necessari ulteriori studi per definire meglio le caratteristiche cliniche e la prognosi, in modo da predisporre adeguate strategie terapeutiche e di *follow-up*.

Terza sessione

Moderatori

Sergio Bernasconi, Luciano Cavallo

EPIDEMIOLOGIA DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO IN ITALIA: I DATI DEL REGISTRO NAZIONALE DEGLI IPOTIROIDEI CONGENITI

Antonella Olivieri (a), Emanuela Medda (b), Cristina Fazzini (a), Simona De Angelis (a),
Maria Antonietta Stazi (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), S. Bernasconi (Parma), G. Bona (Novara), I. Bucci (Chieti), M. Burrioni
(Fano), F. Calaciura (Catania), R. Caldarera (Messina), M. Cappa (Roma), A. Cassio
(Bologna), L. Cavallo (Bari), G. Cesaretti (Pisa), V. Cherubini (Ancona), F. Chiarelli
(Chieti), B. Ciannamea (Lecce), C. Corbetta (Milano), R. Cordova (Potenza), A.
Correra (Napoli), P. Costa (Roma), A. 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), P. Narducci (Foggia), S. Pagliardini (Torino), L.
Palillo (Palermo), G. Parlato (Catanzaro), E. Pasquini (Firenze), A. Pinchera (Pisa),
M. Pizzolante (Lecce), G. Radetti (Bolzano), F. Righetti (Bologna), A. Rizzo (Lecce), G.
Saggese (Pisa), D. Sala (Napoli), M. 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)*

In Italia il programma nazionale di screening per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) rappresenta un sistema complesso in cui i Centri di Screening, di Diagnosi e *Follow-up*, insieme al Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti (RNIC), realizzano con successo un approccio integrato alla malattia. In particolare, il RNIC effettua la sorveglianza dell'IC nel nostro Paese e promuove studi collaborativi finalizzati ad individuare i più importanti fattori di rischio della patologia che, ancora oggi, rappresenta la più frequente endocrinopatia dell'infanzia.

Ad oggi sono arruolati nel Registro circa 4.100 bambini affetti da forme permanenti di IC. Un'analisi aggiornata dei dati raccolti fino al 2005 ha messo in evidenza come l'intervallo tra nascita ed inizio della terapia sostitutiva si sia ridotto nel corso degli anni (1987-99: mediana=23 giorni; 2000-2005: mediana=19 giorni) con significative differenze tra i diversi fenotipi (periodo 2000-2005: gh. in sede=23 giorni, disgenesia=16 giorni). Tuttavia, esprimendo questi stessi dati in base alla distribuzione geografica dei Centri, si rileva un gradiente che esprime tempi di inizio della terapia più brevi al Nord rispetto al Centro e al Sud d'Italia (periodo 2000-2005: Nord gh. in sede=20 g., disgenesia=14 g.; Centro gh. in sede=23g., disgenesia=20 g.; Sud gh. in sede =26 g., disgenesia=21 g.). Per ciò che riguarda la dose della terapia si è osservato, in accordo con le linee guida

internazionali, un aumento nel corso degli anni (1987-99: mediana=8,0 µg/Kg/die; 2000-05: 9,6 µg/Kg/die). Anche l'utilizzo delle indagini strumentali, e soprattutto dell'ecografia tiroidea, è diventato più frequente. Oggi la diagnosi strumentale (scintigrafia e/o ecografia) viene eseguita prima dell'inizio della terapia in circa il 70% dei nati con IC e, considerando solo i casi con forme permanenti di IC, la frequenza dei diversi tipi di diagnosi è la seguente: 40% ectopia, 26% agenesia, 34% ghiandola in sede.

L'analisi dell'incidenza della patologia effettuata utilizzando gli ultimi dati disponibili (periodo 1999-2005) ha rilevato un valore pari a 1:2.036 nati vivi, confermando un *trend* in aumento della patologia che solo in parte però, può essere spiegato dalla riduzione del *cut-off* del TSH allo screening. Inoltre, sebbene le differenze di incidenza in alcune regioni del Nord siano molto evidenti, è stato comunque confermato un gradiente di incidenza Nord-Sud con valori più bassi al Nord (1:3.588) rispetto al Centro (1:2.113) e al Sud (1:1.911).

In conclusione, la stretta e continua interazione tra RNIC e Centri di Screening, Diagnosi e *Follow-up* attivi sul territorio ha consentito di raggiungere importanti risultati nel miglioramento della standardizzazione delle procedure di screening, con una conseguente e continua riduzione dell'età all'inizio della terapia nei bambini affetti da questa patologia. Tuttavia, le differenze che ancora permangono sul territorio in termini di diagnosi e cura dei bambini con IC, a fronte di un continuo aumento della patologia, testimoniano la necessità di un'attenta riflessione sulla possibilità di attuare un processo di armonizzazione ed ottimizzazione del programma di screening per l'IC nella sua interezza, al fine di garantire una migliore qualità della vita a tutti i bambini affetti da questa patologia.

IL FOLLOW-UP DELL'IC DALL'INFANZIA ALL'ETÀ ADULTA

Mariacarolina Salerno, Daniela Cioffi, Manuela Cerbone, Chiara De Leonibus, Teresa Lettierio
Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi Federico II, Napoli

La diagnosi ed il trattamento precoce dei pazienti con Ipotiroidismo Congenito (IC) riconosciuti grazie allo screening neonatale ha determinato un notevole miglioramento della prognosi neurologica ed auxologica. Tuttavia sono stati segnalati, in alcuni soggetti, disturbi cognitivi, difetti nella memoria, nell'attenzione e riduzione delle *performance* scolastiche. Inoltre, nonostante l'attento *follow-up*, in giovani adulti con IC si osservano disturbi comportamentali con una maggiore incidenza di tratti psicopatologici rispetto ai coetanei. L'*outcome* neurologico del paziente con Ipotiroidismo Congenito dipende da numerosi fattori quali la precocità della diagnosi, la gravità dell'IC e l'adeguatezza della dose iniziale di L-T4. Diversi studi hanno evidenziato che dosi iniziali di L-T4 tra 10 e 15 µg/kg/die, consigliate dall'Accademia Americana di Pediatria già da molti anni, sono in grado di normalizzare in breve tempo sia i livelli di ormoni tiroidei circolanti sia i livelli di TSH, riducendo quindi la durata dell'ipotiroidismo ed assicurando al soggetto una migliore prognosi neurologica.

Per quanto riguarda l'*outcome* auxologico, adolescenti con IC trattati entro il primo mese di vita e adeguatamente seguiti nel tempo con periodici controlli clinici ed ormonali presentano una normale crescita, un normale sviluppo puberale e raggiungono una statura adulta adeguata o addirittura superiore al loro potenziale familiare.

Come è noto gli ormoni tiroidei esercitano la loro azione su altri organi e apparati quali il tessuto osseo ed il sistema cardiovascolare.

La mineralizzazione ossea valutata sia mediante DEXA che mediante osteosonografia risulta nei limiti della norma sia nei maschi che nelle femmine, suggerendo quindi che una terapia prolungata con L-T4 che risulti in normali livelli di TSH non compromette la mineralizzazione ossea.

Per quanto riguarda il sistema cardiovascolare dati recenti documentano come giovani adulti con IC presentano una funzionalità cardiovascolare complessivamente nella norma, ma con lievi alterazioni della funzione diastolica del ventricolo sinistro e della resistenza allo sforzo fisico. Inoltre è presente una modesta alterazione di alcuni parametri predittivi di aumentato rischio cardiovascolare quali una riduzione dello spessore dell'intima media delle carotidi ed una compromissione della funzione endoteliale. Tali alterazioni sembrano essere legate al numero di episodi di sovra e/o sottodosaggio della terapia con L-T4 e/o alla ridotta *compliance* alla terapia durante la pubertà.

In conclusione l'*outcome* a lungo termine del paziente con Ipotiroidismo Congenito dipende da numerosi fattori, in aggiunta alla precocità di diagnosi ed all'adeguata dose iniziale di L-T4 è fondamentale uno stretto monitoraggio della *compliance* al trattamento al fine di evitare inappropriate oscillazioni del TSH che potrebbero determinare eventuali effetti negativi a breve e lungo termine.

Tavola Rotonda

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

Moderatori

Italo Antonozzi, Francesca Calaciura, Luciano Tatò

DOSAGGIO SIMULTANEO DI TSH E T4 PER LO SCREENING NEONATALE DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

- Luisa Martino (b), Andzelika Michniewicz (a), Clelia Saiaci (c), Giuseppe Parlato (a,b,c)
(a) *Cattedra di Chimica Applicata alle Scienze Biomediche, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*
(b) *Scuola di Specializzazione in Biochimica Clinica, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*
(c) *Unità Operativa di Chimica Clinica e Centro Regionale di Screening Neonatale, Facoltà di Medicina, Azienda Policlinico Materdomini, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

Lo screening neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito (IC), in generale, è condotto mediante dosaggio di TSH o di T4 nel sangue intero, prelevato dal tallone tra il 2° e 5° giorno di vita, depresso ed essiccato su carta assorbente. Il dosaggio richiede un disco di 3 mm, ricavato dalla macchia di sangue. Studi hanno dimostrato che il dosaggio di entrambi gli ormoni in 2 serie analitiche evidenzia tutte le forme di IC. Il presente lavoro riporta i risultati del dosaggio simultaneo dei due ormoni in sangue intero su un solo disco. È stata utilizzato lo strumento automatico Evidence® (Randox), che applica la tecnologia del *biochip microarray*. Sulla superficie (9 mmx9 mm) del *biochip*, di materiale particolare, sono adesi anticorpi degli analiti. Il *biochip* utilizzato per il dosaggio di TSH, FT4 e FT3 nel siero è stato utilizzato per il dosaggio di TSH e T4 nel sangue intero assorbito su carta. Le curve di calibrazione sono state ottenute con standard utilizzati per lo strumento AutoDelphia® (Perkin Elmer), impiegato per dosare TSH e T4, secondo il nostro programma di screening neonatale. Due dischi di 3 mm, ricavati dai rispettivi standard, sono stati eluiti in 0,4 ml di 100 mM Tris-HCl, pH 7,8, e 0,75 mg/ml ANS, per 1,5 h con vigorosa agitazione, a temperatura ambiente. L'eluato è stato utilizzato per il dosaggio simultaneo dei due ormoni con Evidence®. La curva di calibrazione, data dal segnale, in unità di luminescenza relativa, in funzione della concentrazione degli standard, per TSH è risultata la retta di calibrazione $y=8,00x+20,25$ con $R^2=0,99$. Per T4 la curva di calibrazione è stata: $y=6,29x^2-489,49x+18.004$, con $R^2=0,97$. Con queste calibrazioni sono stati misurati TSH e T4 in campioni-controllo e in 24 campioni residui dei test di screening neonatale. I valori dei controlli (l'intervallo dei valori attesi in parentesi), sono stati per TSH(mU/L): 11,3 (11,6-17,5); 47,2 (47-72); per T4 (µg/dl): 3,49 (2,37-3,56); 5,54 (5,50-8,26); 9,27 (9,0-13,4). La media dei valori di T4 nei campioni residui è stata 12,1 µg/dl con Evidence®, 9,9 µg/dl con Autodelphia®. La differenza non è risultata significativa (t-test, $P=0,056$). Per TSH, le mediane delle distribuzioni dei valori non-parametriche, 0,50 mU/L con Evidence® e 1,59 mU/L con Autodelphia®, sono risultate statisticamente diverse (Mann-Whitney rank sum test, $P<0,001$). La determinazione di un valore di *cut-off* del TSH dosato con Evidence®, la concordanza dei valori dei controlli, l'uguaglianza delle medie di T4 incoraggiano a definire le condizioni ottimali per il dosaggio simultaneo di TSH e T4 con l'uso di *biochip microarrays*.

EVOLUZIONE DELLO SCREENING IC IN CAMPANIA: STRATEGIE E INNOVAZIONI

Rosaria Di Napoli, Rosaria Bismuto, Danielle Sala, Rosanna Azzaro, Giovanni Castellano,
Domenico Scognamiglio, Antonio Corraera
Centro Screening Neonatale, Regione Campania, Napoli

Lo screening per l'IC è attivo in Campania dal 1987. Negli anni abbiamo progressivamente modificato le strategie di indagine e i valori dei *cut-off*:

- 1987-1995: si eseguiva la sola analisi del TSH neonatale con metodo manuale e valore di *cut-off* di 25 $\mu\text{U/ml}$ su sangue intero. Su 24.000 screenati annui risultavano sospetti positivi circa 100 bambini e di questi 9-10 andavano in terapia (prevalenza=1:2.428).
- 1996-1999: il *cut-off* del TSH veniva abbassato a 15 $\mu\text{U/ml}$. A parità di numero degli screenati, risultavano sospetti positivi 180 bambini annui e di questi 16-17 andavano in terapia (prevalenza 1:1.406).
- 2000-2007: il metodo d'indagine da manuale diveniva automatico e all'analisi del TSH si affiancava quella della T4 neonatale; il valore di *cut-off* del TSH fu abbassato a 7 $\mu\text{U/ml}$ e quello della T4 fu posto a 4 $\mu\text{g/dl}$.

Risultavano sospetti positivi in media 420 bambini l'anno e di questi ne andavano in terapia 24-25 con una prevalenza di 1:1.100.

Nel 2008 abbiamo introdotto tre criteri per il *recall* del cartoncino:

- valori di TSH >6 $\mu\text{U/ml}$;
- valori di T4 <4,5 $\mu\text{g/dl}$;
- differenza T4 - TSH <2 (valore forbice).

Negli ultimi 16 mesi su un totale di 86.337 screenati sono risultati sospetti positivi 1.255 bambini e di questi 98 sono andati in terapia, con una prevalenza di 1:880. Dei bambini in terapia 8 sono stati individuati grazie alla bassa concentrazione di T4 e 3 in base al "valore forbice".

I dati riportati sostengono la nostra scelta di eseguire non solo la determinazione del TSH, ma anche quella della T4, grazie alla quale siamo stati in grado di individuare più del 10% del totale dei bambini che sono stati avviati a terapia a partire dal 2008.

IPOTIROIDISMO CONGENITO IN PAZIENTI CON TIROIDE IN SEDE: PROPOSTA DI RIVALUTAZIONE MEDIANTE RIDUZIONE SCALARE DELLA TERAPIA ORMONALE

Barbara Vonella, Maria Novella Pullano, Daniela Tarantino, Massimo Barreca, Mariangiola Baserga

Cattedra di Pediatria, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

Lo screening neonatale per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) eseguito mediante determinazione del TSH e/o T4, permette di iniziare entro il 2° mese di vita la terapia ormonale sostitutiva, ove necessaria. Nei bambini con tiroide in sede, nel caso si sospetti un quadro transitorio, è possibile la rivalutazione dopo il 2° anno, quando lo sviluppo del SNC è già avanzato.

Scopo dello studio è stato valutare nei pazienti con tiroide in sede l'eventuale sospensione della terapia con L-Tiroxina, mediante riduzione scalare della dose.

Attualmente sono in trattamento sostitutivo con L-Tiroxina presso il nostro Centro, 127 pazienti con IC (76 F: 12 agenesie, 5 ectopie, 16 ipoplasie, 43 tiroide in sede; 51M: 6 agenesie, 3 ectopia, 7 ipoplasia, 35 tiroide in sede). Dei 78 pazienti con tiroide in sede, 18 (6F-12M) non avevano avuto necessità di incremento terapeutico nel tempo rispetto alla dose iniziale. Nell'ipotesi di IC transitorio abbiamo sottoposto a rivalutazione i pazienti che presentavano i seguenti parametri: età > 1aa, terapia ormonale invariata, funzionalità tiroidea e quadro ecografico nella norma.

Nelle 6F la terapia dopo la diagnosi di IC era stata iniziata ad un'età media 50gg (*range* 20gg-180gg). L'età media all'avvio della riduzione scalare era di 33m (*range* 28-38) e allo stop terapia di 39m (*range* 33-41). Il valore medio del TSH all'inizio della riduzione della terapia era di 2,22 mUI/L (*range* 0,54-3,37). La sospensione definitiva della terapia è stata raggiunta mediamente entro 6 mesi (*range* 5-8m).

Nei 12M la terapia era stata intrapresa ad un'età media 37gg (*range* 11-106gg). L'età media all'avvio della riduzione scalare della terapia era di 37m (*range* 18-83) mentre allo stop era di 43m (*range* 18-83). Il valore medio del TSH all'inizio della riduzione era 2,08 mUI/L (*range* 0,96-4,04). La sospensione definitiva della terapia è stata raggiunta mediamente entro 5 mesi (*range* 0-14m).

In 15/18 (6F-9M) è stata effettuata una sospensione scalare e graduale della terapia, con dimezzamento della dose e successivo controllo ormonale dopo 4 settimane. In 2/12M l'andamento della sospensione terapeutica è stato altalenante e sono stati necessari mediamente 11mm per arrivare allo stop. Solo 1M aveva mostrato un notevole incremento del TSH alla sospensione con ripresa della terapia, ma in una successiva rivalutazione a seguito di una normalizzazione della funzionalità tiroidea, la terapia è stata definitivamente interrotta. Il tempo medio della sospensione in tutti i pazienti è stato 5 mesi. Al momento la durata media del *follow-up* nei 18pz dopo lo stop è stata: >2m in 6/18 (2F-4M); >1aa in 7/18 (3F-4M); >2aa in 2/18(M); >3aa in 2/18(1F-1M); >5aa in 1/18(M). Nessuno ha presentato un'alterazione del quadro ormonale con conseguente ripresa della terapia e tutti

sono sottoposti a controlli periodici della funzionalità tiroidea. Visti i risultati ottenuti, la riduzione scalare della terapia con controlli periodici, potrebbe essere una valida alternativa alla rivalutazione classica mediante scintigrafia tiroidea, evitando indagini costose e rischiose per i nostri piccoli pazienti.

IPOTIROIDISMO CONGENITO: LE MALFORMAZIONI DELL'APPARATO URINARIO ED IL LORO MANAGEMENT

Mariangiola Baserga, Valentina Talarico, Laura Giancotti, Maria Novella Pullano, Laura Fuiano, Rosa Genovese

Centro Regionale Diagnosi e Follow-up Ipotiroidismo Congenito, Unità Operativa di Pediatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

L'Ipotiroidismo Congenito (IC), rappresenta, insieme al diabete mellito, la più importante endocrinopatia riscontrabile in età pediatrica. Secondo gli ultimi dati del Registro Nazionale, l'Ipotiroidismo Congenito, ha un'incidenza di circa 1 caso su 2.300 in Italia, e di circa 1 caso su 803 nuovi nati in Calabria, regione storicamente endemica. Il precoce instaurarsi della terapia ormonale sostitutiva ha definitivamente modificato la storia naturale della patologia. Recentemente, Kumar ha documentato un aumento della prevalenza di malformazioni congenite nei bambini affetti da IC, in particolare di quelle nefro-urologiche, e l'importanza di uno screening ecografico post-natale.

Obiettivo del nostro studio è quello di analizzare, retrospettivamente, la frequenza delle malformazioni nefro-urologiche nei bambini ipotiroidici, seguiti presso il nostro centro di riferimento regionale, e di valutare l'eventuale utilità di uno screening ecografico renale in questi soggetti.

Abbiamo valutato 85 (45M, 40F) bambini ipotiroidici, che avevano effettuato ecografia renale e delle vie urinarie; li abbiamo confrontati con un gruppo controllo costituito da 85 (31M, 54F) bambini seguiti presso il nostro centro, per problematiche diverse dall'IC. Abbiamo calcolato la significatività statistica con il test del *chi-quadrato* e *Odds ratio*.

22,4% (10M, 9F) dei pazienti con IC presentavano anomalie nefro-urinarie, di queste 3,6% erano idronefrosi II grado secondo *Society fo Fetal Urology* (SFU); 1,2% megauretere; 17,6% pielectasie. Inoltre, al *follow-up*, il 30,5% dei pazienti non confermava il quadro ecografico precedentemente riscontrato. Nel gruppo controllo 9,4% (6F, 2M) dei pazienti presentava malformazioni renali, di queste 5,88% pielectasie; 1,17% rene a ferro di cavallo; 1,17% rene dismorfico; 1,17% idronefrosi II grado secondo SFU. La significatività statistica ottenuta era $p=0,021$ con $OR=2,8$.

La frequenza delle malformazioni nefro-urologiche, considerando anche quelle di grado lieve, è più alta (22,4%) nei pazienti con IC rispetto sia al gruppo controllo sia ai dati presenti in letteratura (2-4%); l'associazione è statisticamente significativa ($p<0,05$), con un *odds ratio* positivo, indicativo di come l'IC potrebbe rappresentare un fattore di rischio. Tuttavia, considerando la netta prevalenza di malformazioni di grado lieve, l'assenza di segni o sintomi di alterazioni della funzionalità renale e che alcune di esse tendono a normalizzarsi nel *follow-up*, non riteniamo l'ecografia renale e delle vie urinarie una pratica di screening da effettuare nei pazienti con IC, se non in presenza di familiarità, diagnosi pre-natale o segni e sintomi di patologie nefro-urologiche.

IPOTIROIDISMO CONGENITO E MALFORMAZIONI CONGENITE IN ITALIA: L'ANALISI DEI CLUSTER

Fabrizio Minichilli (a), Emanuela Medda (b), Domenica Taruscio (c), Anna Pierini (a), Fabrizio Bianchi (a), Gianni Astolfi (d), Elisa Calzolari (d), Daniela Rotondi (e), Antonella Olivieri (e), Gruppo di Studio per l'Ipotiroidismo Congenito (f)

(a) *Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa*

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

(c) *Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(d) *Dipartimento di Riproduzione e Accrescimento, Ospedale S. Anna, Ferrara*

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

(f) *R. Altamura (Brindisi), U. Angeloni (Roma), I. Antonozzi (Roma), M. Baserga (Catanzaro), S. Bernasconi (Parma), G. Bona (Novara), I. Bucci (Chieti), M. Burrioni (Fano), F. Calaciura (Catania), R. Caldarera (Messina), M. Cappa (Roma), A. Cassio (Bologna), L. Cavallo (Bari), G. Cesaretti (Pisa), V. Cherubini (Ancona), F. Chiarelli (Chieti), B. Ciannamea (Lecce), C. Corbetta (Milano), R. Cordova (Potenza), A. Correr (Napoli), P. Costa (Roma), A. 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), P. Narducci (Foggia), S. Pagliardini (Torino), L. Palillo (Palermo), G. Parlato (Catanzaro), E. Pasquini (Firenze), A. Pinchera (Pisa), M. Pizzolante (Lecce), G. Radetti (Bolzano), F. Righetti (Bologna), A. Rizzo (Lecce), G. Saggese (Pisa), D. Sala (Napoli), M. 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)*

L'associazione significativa tra Ipotiroidismo Congenito (IC) e Malformazioni Congenite (MC) extratiroidiche è nota da tempo. In particolare, grazie ai dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidici Congeniti (RNIC), è stato dimostrato un aumentato rischio di malformazioni a carico del cuore, del tubo neurale, dell'occhio e di malformazioni multiple nella popolazione di ipotiroidici congeniti rispetto alla popolazione generale. Tali risultati supportano l'ipotesi che una lesione molecolare molto precoce durante lo sviluppo embrionale, che coinvolga più organi e sistemi, contribuisca all'eziologia della patologia. Tuttavia le osservazioni relative ad alterazioni a carico di geni coinvolti nello sviluppo della tiroide e di altri organi sono ancora piuttosto limitate. Inoltre, l'accertata origine multifattoriale della patologia ed il basso tasso di concordanza osservato tra i gemelli reclutati nel Registro, rende fondamentale l'individuazione dei fattori di rischio ambientali che, agendo su un *background* genetico suscettibile, contribuiscono in maniera importante all'eziologia della patologia.

Sulla base di una precedente analisi condotta sui dati del Registro e che aveva messo in evidenza aree geografiche ad alta incidenza di IC sul territorio nazionale (*hot spots*),

obiettivo di questo studio è stato quello di identificare sul territorio aggregati comunali (*cluster*) con eccessi significativi di IC e MC, al fine di identificare fattori di rischio di carattere ambientale comuni ai due eventi patologici. La distribuzione spaziale dei casi con IC è stata realizzata utilizzando i dati raccolti dal RNIC. L'analisi è stata ristretta ai soli casi di IC permanente rilevati tra il 1995 e il 2003 che avessero l'informazione del Comune di residenza della famiglia (4,6% di valori mancanti). Poiché attualmente non sono disponibili dati nazionali relativi alle MC diagnosticate alla nascita, sono stati utilizzati i dati raccolti dal Registro Toscano Difetti Congeniti (RTDC) e dal Registro dell'Emilia-Romagna (Indagine Malformazioni congenite Emilia-Romagna - IMER). Entrambi i registri presentano una copertura della sorveglianza delle nascite regionali quasi totale (95%) e rappresentano un valido modello di studio idoneo alla verifica delle nostre ipotesi. L'analisi delle MC è stata effettuata sia per il totale dei casi malformati sia per gruppi selezionati di MC: casi multipli, sistema nervoso centrale, cardiopatie congenite, schisi oro-facciali, apparato genitale esterno, apparato urogenitale interno, muscolo-scheletriche e tessuto connettivo, arti, cromosomiche. Il periodo di osservazione è lo stesso utilizzato per la selezione dei casi di IC. L'analisi di *clustering* per identificare aggregati comunali sia di IC che di MC è stata effettuata mediante la tecnica *Spatial Scan Statistic* di Kulldorff.

L'analisi bayesiana condotta sui casi di IC ha permesso di identificare pattern spaziali nel territorio italiano dovuti ad una forte eterogeneità non casuale. Inoltre, i risultati ottenuti con l'analisi di *clustering* hanno messo in evidenza che in Toscana sono presenti 12 aggregati di comuni con eccessi di MC tra i diversi gruppi selezionati, posizionati in diverse province della regione. Tra questi *cluster* si evidenzia un aggregato di 20 comuni con un eccesso di cardiopatie congenite statisticamente significativo (234 casi a fronte di 175 attesi, $p=0,007$) nella stessa zona dove è stato identificato un *cluster* di IC. In particolare, si nota un eccesso sia di IC che di MC statisticamente significativo nel comune di Prato. Anche in Emilia-Romagna si osservano numerosi cluster con eccessi di MC; tra questi *cluster* si evidenzia un primo aggregato di comuni con un eccesso di schisi orali statisticamente significativo (12 casi a fronte di 1,48 attesi, $p=0,006$) contenuto nella stessa zona dove è stato identificato un *cluster* di IC e un secondo aggregato con un eccesso di MC del sistema nervoso centrale, anche se non statisticamente significativo, contenuto nella stessa zona dove è stato identificato un *cluster* di IC (10 casi a fronte di 1,8 attesi, $p>0,05$).

In conclusione, la sovrapposizione di alcuni *cluster* per IC e MC individuata nelle due regioni analizzate supporta l'ipotesi che fattori di rischio ambientali comuni possano svolgere un ruolo nell'eziologia dei due eventi patologici considerati. A supporto di quest'analisi osservazionale, l'individuazione dei fattori di rischio ambientali maggiormente coinvolti e legati alle aree *cluster* identificate (carenza iodica, interferenti tiroidei) consentirà di realizzare studi analitici mirati alla definizione di un rapporto di causa/effetto tra fattore di rischio ambientale e fenotipi patologici.

Il lavoro è stato effettuato nell'ambito del progetto "Development of an epidemiological and molecular integrated approach for the prevention of Congenital Hypothyroidism: a model for other rare diseases" (fasc.7HR1) - Programma di collaborazione ISS-NIH, Area Malattie Rare.

IL TRATTAMENTO INIZIALE CON L-T4 INFLUENZA L'ADIPOSITY REBOUND NEI BAMBINI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Daniela Leonardi, Rossella Gelsomino, Roberta Reale, Rossella Strano, Lidia Sava, Francesca Calaciura

Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica-Endocrinologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Catania

Nell'Ipotiroidismo Congenito (IC) una precoce ed adeguata terapia sostitutiva con L-Tiroxina ha modificato la prognosi dello sviluppo psico-intellettuale e ha favorito una normale crescita lineare. Alcune recenti evidenze indicano che i bambini con IC possono avere un BMI più elevato durante l'infanzia ed un più precoce *Adiposity Rebound* (AR), indice significativamente associato ad un più elevato BMI durante la vita adulta. È stato ipotizzato che questo fattore possa essere geneticamente determinato. Per verificare l'ipotesi che un inadeguato trattamento può influenzare il peso e l'AR di questi bambini, abbiamo determinato il *timing* dell'AR in bambini con IC trattati con differenti dosi iniziali di L-T4, valutando il BMI e i valori di TSH, dalla nascita fino alla seconda infanzia, in gruppo di 89 bambini con IC permanente, diagnosticati presso il nostro Centro dal 1991 al 2002. In base alla dose iniziale di L-T4 somministrata i pazienti sono stati divisi in due gruppi: 37 bambini trattati ad un'età media di 23,6±9,3 giorni, con una dose iniziale di 6-8 mcg/kg (Gruppo 1) e 52 pazienti trattati ad un'età media di 15,8±3,1 giorni, con una dose iniziale di 9-10 mcg/kg (Gruppo 2). Nei due gruppi sono stati valutati il *timing* dell'AR, l'età di normalizzazione del TSH e i valori medi di TSH nei primi 24 mesi di vita. Il *timing* dell'AR è stato comparato con le curve della popolazione normale. L'età media dell'AR, nell'intero gruppo di pazienti, era di 4,5 anni ed il BMI era di 16,3 kg/m². Un più precoce AR si osservava nel Gruppo 1 (età media 3,5 anni) rispetto al Gruppo 2 (età media 5,5 anni). I valori medi del TSH non differivano significativamente nei due gruppi dai 6 ai 24 mesi di vita (Gruppo 1: TSH 3,9±2,4 mcU/ml; Gruppo 2: TSH 3,8±3,0 mcU/ml). I valori medi di TSH, nei primi 6 mesi di vita erano, invece, significativamente più elevati nel Gruppo 1 rispetto al Gruppo 2 (TSH 15,8±28 mcU/ml vs 3,0±5,8 mcU/ml; p<0,0002). L'età di normalizzazione del TSH, dopo l'inizio della terapia, era significativamente più tardiva nel Gruppo 1 rispetto al Gruppo 2 (6,3±4,5 vs 2,2±1,3 mesi di vita; p<0,0001). Nella nostra casistica abbiamo evidenziato un più precoce AR solo nel gruppo trattato con dosi più basse di L-T4 e con una più tardiva normalizzazione del TSH durante i primi mesi di vita, nonostante i valori di TSH successivi si mantenessero entro il *range* della norma. I bambini trattati con una dose più elevata presentavano, invece, un AR sovrapponibile a quello della popolazione normale indicando che la tendenza ad un più precoce AR nell'IC può rappresentare la conseguenza di un inadeguato trattamento iniziale con L-Tiroxina. Questi dati mostrano come l'adeguatezza della terapia con L-T4 influenzi non solo lo sviluppo psico-intellettuale ma anche la curva del BMI e l'AR dei soggetti con IC.

ANDAMENTO DEL *BODY MASS INDEX* (BMI) NEI PRIMI 6 ANNI DI VITA IN PAZIENTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Elena Poggi, Michela Mocchi, Silvia Federici, Roberto Gastaldi, Renata Lorini
Clinica Pediatrica, IRCCS G. Gaslini, Università degli Studi, Genova

Il *Body Mass Index* (BMI) aumenta nei primi mesi di vita con un picco entro il primo anno, successivamente diminuisce fino a raggiungere il nadir intorno ai 6 anni, quando si ha un nuovo incremento (*Adiposity Rebound*, AR). Con il termine *Early Adiposity Rebound* (EAR) si definisce invece l'aumento del valore del BMI di almeno 0,1 punti rilevato per 2 volte consecutive fra 1 e 6 anni. È stata dimostrata un'associazione tra EAR e rischio di sindrome metabolica in età adulta e fra EAR e pubertà anticipata in età evolutiva.

Abbiamo valutato ogni 6 mesi l'andamento del BMI (centili di *Rolland Cachera*) dalla nascita fino a 6 anni e mezzo in 34 pazienti (15 maschi, 19 femmine) affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC) diagnosticato ad una età media di 20±9 giorni e trattati con L-Tiroxina. Abbiamo suddiviso i pazienti in 3 gruppi in base all'eziologia: 1=agenesia tiroidea (8 pazienti), 2=ectopia tiroidea (10 pazienti), 3=tiroide *in situ* (16 pazienti).

Abbiamo riscontrato nel 26,5% dei pazienti (9/34) EAR prima dei 6 anni, il 5,9% lo presentava entro i 4 anni, il restante 20,6% dei pazienti evidenziavano EAR tra i 4 anni e mezzo ed i 5 anni e mezzo. Non si sono riscontrate significative differenze nei tre gruppi: infatti l'EAR è risultato presente nel 25% dei pazienti del gruppo 1, nel 30% del gruppo 2 e nel 25% del gruppo 3.

I nostri risultati, pur ottenuti su un limitato numero di pazienti, differiscono dai dati di Wong, i quali hanno evidenziato in pazienti con IC (53 soggetti), seguiti dalla nascita fino ai 10 anni di età, EAR a 4 anni nel 54,7%, contro il 21,4% della popolazione sana di controllo, ma non hanno dimostrato correlazione con l'aumentato rischio di obesità a 10 anni.

I nostri dati sembrano pertanto suggerire che l'IC non rivesta *ex se* un ruolo diretto nella comparsa di EAR.

FIGLI DI MADRI CON PATOLOGIA TIROIDEA: RISCHIO DI FALSI NEGATIVI ALLO SCREENING NEONATALE PER L'IPOTORIODISMO CONGENITO

Milva Bal, Alessandra Cassio, Francesca Parata, Ilaria Bettocchi, Alessandro Cicognani
Centro Clinico Regionale di Riferimento Screening Neonatale Malattie Endocrino-Metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna

I programmi di screening neonatale hanno permesso la diagnosi ed il trattamento precoci dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) prevenendo il danno neurologico irreversibile. La disfunzione tiroidea materna in gravidanza può essere causa dell'IC e la gravità del danno neurologico è correlata al *deficit* di ormoni tiroidei durante lo sviluppo cerebrale.

Nella Regione Emilia-Romagna durante il periodo 2006-2008 sono stati screenati 118.517 neonati mediante il dosaggio di TSH su *spot* (*cut-off* <12 mcg/ml fino al 1° ottobre 2007 e successivo *cut-off* <10 mcg/ml): sono stati diagnosticati 72 neonati affetti da IC (1:1.646 neonati) e in 11 casi (15,27%) la madre ha mostrato una disfunzione tiroidea (6 madri con ipotiroidismo o ipotiroxinemia, 3 madri con tiroidite autoimmune e 2 madri con morbo di Graves).

Nello stesso periodo sono stati esaminati 20 nati da madre con patologia tiroidea, risultati tutti normali allo screening neonatale (9 madri con ipotiroidismo o ipotiroxinemia, 4 madri con tiroidite autoimmune e 7 madri con morbo di Graves): 6 neonati hanno iniziato la terapia sostitutiva con L-tiroxina. Questo gruppo è stato esaminato per la presenza di una patologia tiroidea materna durante la gravidanza che spesso rimane misconosciuta.

Sebbene il programma di screening per l'IC ha modificato radicalmente la storia naturale della malattia bisogna sempre considerare i possibili falsi negativi. Infatti i nati da madri con patologia tiroidea dovrebbero essere monitorati attentamente nelle prime settimane di vita anche quando sono risultati normali al test di screening. Questo studio sottolinea l'importanza di una valutazione della funzionalità tiroidea durante la gravidanza. Attualmente non è previsto in Italia lo screening tiroideo materno in gravidanza e quindi il numero di falsi negativi potrebbe essere maggiore.

FUNZIONALITÀ TIROIDEA E SUOI RAPPORTI CON IL SISTEMA IGF, CITOCHINE E SENSIBILITÀ INSULINICA IN SOGGETTI OBESI PREPUBERI

Maria Elisabeth Street (a), Cecilia Volta (a), Maria Angela Ziveri (a), Arianna Smerieri (a), Lorenzo Iughetti (b), Barbara Predieri (b), Elisa Favaro (a), Sergio Bernasconi (a)

(a) *Dipartimento dell'Età Evolutiva, Università degli Studi, Parma*

(b) *Dipartimento Integrato Materno-Infantile, Università degli Studi, Modena*

Abbiamo in passato dimostrato un'interazione tra IL-6, sistema IGF e tolleranza glucidica in bambini obesi con effetti più evidenti nei soggetti con eccesso ponderale più elevato. Date le ripetute segnalazioni riportate in letteratura di una frequente elevazione del TSH associato all'obesità, la cui causa non è chiara, abbiamo voluto valutare in un gruppo di soggetti obesi prepuberi la funzionalità tiroidea e rapportarla con il sistema IGF, l'IL-6 e il metabolismo glucidico.

All'inclusione sono stati considerati: età gestazionale, peso alla nascita, familiarità per obesità e/o diabete, dati auxologici (peso, altezza, stadio puberale pari ad 1 di Tanner, target genetico, altezza, BMI), assenza di malattia celiaca ed epatopatia. I dati auxologici sono stati trasformati in SDS utilizzando i riferimenti italiani ed analizzati come tali. Glicemia, insulina, IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3 e IL-6, FT4, FT3 e TSH sono stati dosati utilizzando specifici kit commerciali. I prelievi sono stati effettuati il mattino a digiuno. I dati sono stati espressi come media \pm SEM.

Sono stati reclutati 33 soggetti obesi prepuberi (20M, 13F; EC: $9,5\pm 0,47$ anni; HtSDS: $0,94\pm 0,2$; BMISDS: $3,48\pm 0,24$).

I livelli di FT4 e di FT3 sono risultati tutti nella norma (FT4: $1,26\pm 0,36$ ng/dl e FT3: $3,65\pm 1,44$ pg/ml). I livelli di TSH sono risultati $3,32\pm 0,36$ UI/L, ma 7 su 31 pazienti (pari al 22,6%) avevano concentrazioni al di sopra dei limiti della norma. Analizzando separatamente i due sottogruppi, il gruppo con valori di TSH $>4,5$ UI/L avevano concentrazioni di IGFBP2 e del rapporto IGF1/IGFBP2 significativamente più basse del gruppo con TSH normale ($6,94\pm 1,08$ vs $12,72\pm 1,32$ nmol/L e $0,59\pm 0,59$ vs $2,54\pm 0,45$ rispettivamente).

Il TSH inoltre correla positivamente con il BMISDS ($p=0,021$) e negativamente con IGFBP2 ($p=0,03$) e rapporto molare IGF1/IGFBP2 ($p=0,021$).

In conclusione non si sono riscontrati rapporti fra funzionalità tiroidea e indici di insulino-resistenza e citochine. Si conferma il rapporto del TSH con l'eccesso ponderale e per la prima volta segnaliamo una relazione con il sistema IGF. Tale dato potrebbe essere dovuto all'influenza della disregolazione del TSH sull'asse GH-IGF1.

INDICE DEGLI AUTORI

Astolfi, G.; 24
Azzaro, R.; 20
Bal, M.; 9; 28
Barreca, M.; 21
Baserga, M.; 21; 23
Bernasconi, S.; 29
Bettocchi, I.; 28
Bianchi, F.; 24
Bismuto, R.; 20
Calaciura, F.; 26
Calzolari, E.; 24
Cassio, A.; 9; 28
Castellano, G.; 20
Cerbone, M.; 15
Chiumello, G.; 10
Cicognani, A.; 9; 28
Cioffi, D.; 15
Cocchi, G.; 9
Correra, A.; 20
Cortinovis, F.; 10
De Angelis, S.; 13
De Felice, E.; 5
De Felice, M.; 5
De Leonibus, C.; 15
De Luca, P.; 5
Di Lauro, R.; 5
Di Napoli, R.; 20
Fagman, H.; 5
Favaro, E.; 29
Fazzini, C.; 13
Federici, S.; 27
Fuiano, L.; 23
Gastaldi, R.; 27
Gelsomino, R.; 26
Genovese, R.; 23
Giancotti, L.; 23
Gruppo di Studio per l'Ipotiroidismo
 Congenito; 13; 24
Iughetti, L.; 29
Leonardi, D.; 26
Lettiero, T.; 15
Lorini, R.; 27
Maina, L.; 10
Mantovani, A.; 4
Martino, L.; 19
Medda, E.; 13; 24
Michniewicz, A.; 19
Minichilli, F.; 24
Mocchi, M.; 27
Olivieri, A.; 13; 24
Orlacchio, A.; 5
Parata, F.; 28
Parlato, G.; 19
Passoni, A.; 10
Pierini, A.; 24
Poggi, E.; 27
Porreca, I.; 5
Predieri, B.; 29
Pullano, M.N.; 21; 23
Rabbiosi, S.; 10
Reale, R.; 26
Righetti, F.; 9
Rotondi, D.; 24
Saiaci, C.; 19
Sala, D.; 20
Salerno, M.; 15
Sava, L.; 26
Scognamiglio, D.; 20
Smerieri, A.; 29
Sordino, P.; 5
Spagnuolo, A.; 5
Stajano, L.; 5
Stazi, M.A.; 13
Strano, R.; 26
Street, M.E.; 29
Talarico, V.; 23
Tarantino, D.; 21
Taruscio, D.; 24
Van Vliet, G.; 3
Vigone, M.C.; 10
Volta, C.; 29
Vonella, B.; 21
Weber, G.; 10
Ziveri, M.A.; 29

*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.*

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

Roma, aprile-giugno 2009 (n.2) 8° Suppl.