



<http://www.iss.it/rnic/>



ATTI DEL CONVEGNO

L'Ipotiroidismo Congenito in Italia

**Istituto Superiore di Sanità
Roma, 2 luglio 2010**

A cura di Antonella Olivieri

*Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze - Istituto Superiore di Sanità*

INDICE

Programma	ii
Prima sessione	1
Seconda sessione	5
Terza sessione	9
Tavola Rotonda Discussione di problematiche emergenti nell'ambito della diagnosi, cura e <i>follow-up</i> dell'Ipotiroidismo Congenito.....	13
Indice degli autori	24

PROGRAMMA

Venerdi' 2 luglio 2010

- 8.30 Registrazione
- 9.00 Saluto di benvenuto
F. Belardelli, A. Olivieri
- 9.15 Apertura dei lavori
R. Cerone, A. Pinchera, G. Radetti, A. Ugazio

I SESSIONE

Moderatori: **C. Corbetta, A. Cicognani**

- 9.30 La conservazione protratta del materiale residuo dello screening neonatale: un dibattito internazionale aperto
G. D'Agnolo
- 9.50 Lo screening neonatale per l'IC: la situazione internazionale
T. Torresani
- 10.20 Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti: un aggiornamento sull'ipotiroidismo congenito in Italia
A. Olivieri
- 10.40 I livelli assistenziali per il bambino con ipotiroidismo congenito: focus su centro clinico di riferimento e follow up
M.C. Salerno
- 11.00 Discussione e intervallo

II SESSIONE

Moderatori: **A. Cassio, S. Bernasconi**

- 11.30 Inizio e dose della terapia per l'ipotiroidismo congenito
L. Tatò
- 11.50 La rivalutazione della diagnosi di ipotiroidismo congenito
G. Weber
- 12.10 Le basi molecolari dell'ipotiroidismo congenito con ghiandola in sede
M. Tonacchera, L. Montanelli
- 12.30 Discussione

III SESSIONE

Moderatori: **H. Valensise, P. Beck Peccoz**

12.40 Gravidanza complicata da patologia tiroidea e salute fetale
E. Cosmi

13.00 Influenza dei farmaci in gravidanza sulla funzionalità tiroidea neonatale
L. Cavallo

13.20 Discussione

13.30 Intervallo

15.00 **TAVOLA ROTONDA**

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

Moderatori: **F. Calaciura, M. Baserga**

16.30 Valutazione evento e chiusura dei lavori

Responsabile Scientifico

ANTONELLA OLIVIERI

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze -Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. 0649902413 - 2324 Fax 0649902619

E-mail: antonella.olivieri@iss.it**Segreteria Scientifica**

SIMONA DE ANGELIS, EMANUELA MEDDA

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze e

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. 0649902413 / 4153 - Fax 0649902619

E-mail: simonade@iss.it, emanuela.medda@iss.it**Segreteria Tecnica**

MATILDE BOCCI, FRANCESCA LATINI, LUCA MARSILI, DANIELA ROTONDI

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze - Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. 0649902413/3677 - Fax 0649902619

E-mail: francesca.latini@iss.it**Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti**Sito Web: <http://www.iss.it/rnic/>E-mail: rnic@iss.it

Prima Sessione

Moderatori

Carlo Corbetta, Alessandro Cicognani

NEONATAL SCREENING FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM: INTERNATIONAL STATUS

T. Torresani

Swiss Neonatal Screening Laboratory

In the mid seventies the adaptation of T4 and TSH assays to the measurement in Dried Blood Spots (DBS) was the starting point for the introduction of neonatal screening for Congenital Hypothyroidism. Today it is firmly established worldwide including numerous developing countries. It is usually the first neonatal screening program to be implemented, often together with screening for PKU.

Generally primary TSH determination is the screening parameter of choice. Only few programs use primary T4, followed by TSH. In some countries, mainly in South-East Asia, cord blood TSH is measured, otherwise all programs rely on DBS TSH analysis with samples taken between 24 and 96 hours after birth, depending on local organization.

Incidence at screening is, in iodine sufficient areas, between 1:3'000 and 1:4'000. Sometimes higher incidences are reported. Incidence of true permanent Congenital Hypothyroidism can only be estimated, most programs lacking adequate procedures for reevaluation of diagnosis at 2-3 years of age. Furthermore during the years the definition of the diagnosis of Congenital Hypothyroidism seems to have changed. There is unfortunately more and more a tendency of "treating numbers" instead of "treating patients".

Early start of treatment with an adequate dose of thyroxine still is the main goal for every program. In most European countries, in the US, Japan, Australia and New Zealand, the start of replacement therapy is achieved within the first or second week of life. In other countries logistic problems in tracing affected babies and lack of appropriate diagnostic facilities sometimes delay the onset of therapy. Concerning the replacement dose at start of therapy, there is now an agreement that it should be between 10 and 15 $\mu\text{g} / \text{Kg}$.

Many studies exist on the outcome of subjects detected at screening. It is undisputed that early detection and treatment have a substantial beneficial effect. On the extent of associated problems and other side effects there is a great variety of opinions. Clearly the influence of the environment in which the children are growing is still the main factor for the outcome and quite often it overshadows all other factors. Nevertheless screening programs for Congenital Hypothyroidism are a great success.

Despite large research efforts the "origin" of Congenital Hypothyroidism is still partly unclear. Many genetic defects have been described, but no real pattern has been discovered. In recent times the influence of environmental factors on thyroid development has been a subject of discussion. Iodine deficiency also is still a relevant factor in impaired thyroid function. On one side a screening program for Congenital Hypothyroidism should only be implemented when the iodine supply of the population is adequate or close to adequate. On the other hand an established program can substantially help in monitoring the iodine supply situation by using the population derived TSH concentrations.

IL REGISTRO NAZIONALE DEGLI IPOTIROIDEI CONGENITI: UN AGGIORNAMENTO DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO IN ITALIA

Antonella Olivieri (a), Emanuela Medda (b), Cristina Fazzini (a), Simona De Angelis (a) e Gruppo di Studio Italiano 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. Camilot (Verona), 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), 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), P. Narducci (Foggia), S. Pagliardini (Torino), L. Palillo (Palermo), G. Parlato (Catanzaro), E. Pasquini (Firenze), A. Pinchera (Pisa), M. Pizzolante (Lecce), F. Righetti (Bologna), A. Rizzo (Lecce), G. Saggese (Pisa), D. Sala (Napoli), C. Salerno (Napoli), R. Salti (Firenze), L. Sava (Catania), D. Scognamiglio (Napoli), V. Stoppioni (Fano), F. Teofoli (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) è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione dei dati relativi ai bambini affetti da ipotiroidismo congenito (IC) identificati mediante screening neonatale nel nostro Paese. L'attività di sorveglianza che scaturisce dall'elaborazione dei dati contenuti nel Registro permette di: a) valutare l'efficienza e l'efficacia del programma di screening per l'IC in Italia; b) analizzare l'incidenza della patologia in termini spazio-temporali e valutarne eventuali fluttuazioni; c) promuovere studi multicentrici di tipo eziologico finalizzati all'individuazione dei fattori di rischio genetici e/o ambientali per l'IC.

Ad oggi sono arruolati nel Registro circa 4200 bambini affetti da forme permanenti di IC. Per ciò che riguarda la diagnosi strumentale (scintigrafia e/o ecografia), questa viene eseguita prima dell'inizio della terapia in circa il 70% dei nati con IC e, considerando solo i casi con forme permanenti, la frequenza dei diversi tipi di diagnosi è la seguente: 40% ectopia, 26% agenesia, 34% ghiandola in sede (21% ghiandola normale, 5% ipoplasia, 8% iperplasia).

L'analisi dell'incidenza della patologia effettuata utilizzando gli ultimi dati disponibili (periodo 1999-2005) ha rilevato un valore pari a 1:2036 nati vivi, confermando un trend in aumento della patologia. Tale andamento può essere spiegato, almeno in parte, dalla riduzione del cut off del TSH allo screening che, come dimostrato recentemente da alcuni Autori (*Clin Endocrinol* 2009, 71:739), ha consentito di effettuare la diagnosi di forme lievi, seppur permanenti, di IC. I dati del Registro inoltre, hanno confermato un rischio di patologia 5 volte superiore nei neonati pretermine rispetto ai neonati a termine (dati 99-2003: OR= 5.02, CI 95%: 3.98-6.31).

E' stata infine, effettuata un'analisi preliminare sui dati di rivalutazione diagnostica pervenuti al Registro. L'analisi dei dati relativi al periodo 1987-2005 ha rilevato che sono stati rivalutati, dopo sospensione della terapia all'età di 2-3 anni, complessivamente 358 bambini su 3745 notificati al Registro. Di questi 358, 256 si sono confermati ipotiroidi permanenti, mentre in 102 sono state accertate forme transitorie di IC (28.5%). Quando la stessa analisi è stata

limitata al più recente periodo 2000-2005, è stato osservato che la frequenza di rivalutazioni complessivamente è scesa al 4.7% (70 rivalutati/1487 notificati al RNIC), anche se si è osservato un notevole aumento delle diagnosi di ipotiroidismo transitorio (67.1%), suggerendo che negli ultimi anni è stata attuata una più accurata e mirata rivalutazione diagnostica nei bambini con IC. Tuttavia, a fronte di un miglioramento delle procedure di rivalutazione osservato globalmente, è stata rilevata una grande variabilità interregionale per ciò che riguarda il numero di rivalutazioni effettuate. Anche questa osservazione, aggiunta alle differenze che ancora permangono sul territorio in termini di diagnosi e cura dei bambini con IC, testimonia la necessità 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.

Seconda Sessione

Moderatori

Alessandra Cassio, Sergio Bernasconi

INIZIO E DOSE DELLA TERAPIA PER L'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Luciano Tatò

Università degli Studi, Verona

Gli ormoni tiroidei sono necessari per lo sviluppo normale dell'encefalo. L'ipotiroidismo congenito non trattato comporta bassi livelli di ormoni tiroidei quando l'encefalo è estremamente vulnerabile alla loro carenza. E' stato deciso il trattamento precoce e questo è reso possibile dalla identificazione dei soggetti affetti mediante screening neonatale. Tuttavia malgrado questo indubbio progresso il follow up compiuto in questi anni dimostra che i risultati non sono sempre soddisfacenti, probabilmente per una azione insufficiente degli ormoni forniti dalla madre durante la gravidanza o per un intervento tal volta tardivo o insufficiente. E' stata presa in considerazione soprattutto quest'ultima situazione e sono state valutate tre differenti dosi iniziali pro kilogrammo: 6-7 µg/Kg, 8-10 e 15. I soggetti con la dose minore mostravano una più tardiva normalizzazione del TSH e quindi una quantità circolante di tiroxina insufficiente. La somministrazione di T3 e T4 non migliorava la situazione. Alcuni autori hanno mostrato la possibilità che la dose più elevata possa comportare dei danni a distanza. In effetti va rilevato che la dose viene aggiustata di volta in volta sulla base della valutazione delle quantità circolanti di TSH e T4, in genere viene adattata al ribasso con l'aumento dell'età del bambino. La terapia consiste della L. Tiroxina sintetica, che è somministrata per bocca sotto forma di sale sodico, è assorbita attraverso la mucosa intestinale a livello del digiuno e dell'ileo. L'assorbimento è in ragione del 62-82% della dose ingerita con un picco di assorbimento tra la prima e la terza ora (rilievi nell'adulto). Nell'adulto l'assorbimento è influenzato da vari fattori: aderenza alla terapia, abitudini dietetiche, cinetica dell'assorbimento, malassorbimento e interferenza di altre terapie. Negli ultimi anni si è dimostrato come sia essenziale per un buon assorbimento la presenza di una normale acidità gastrica, per cui nei soggetti con gastrite da infezione da *Helicobacter pylori* atrofia gastrica del corpo dello stomaco, o entrambe le patologie o soggetti che assumono inibitori della pompa protonica l'assorbimento è carente ed è richiesta una quantità maggiore di ormone. Il neonato ha una acidità variabile ma in genere più basica rispetto alle altre età della vita, infatti è necessaria più di una valutazione per decidere il reale pH in un soggetto con reflusso gastroesofageo e quindi procedere alla corretta terapia. Questa situazione è dovuta alla parziale carenza di gastrina che si incrementa con il crescere dell'età del neonato fino a raggiungere i livelli dell'adulto. Il bolo alimentare tampona anch'esso parzialmente il pH gastrico rendendolo più basico per un certo tempo. Altro fattore è il numero dei pasti del neonato e quindi il tempo relativamente più breve per il ritorno ad un ambiente normalmente acido. Un altro fattore è il tempo di svuotamento gastrico che è sicuramente più rapido nel soggetto a latte materno, che frequentemente fa un pasto notturno e quindi predispone ad una situazione ambientale sfavorevole per l'assunzione della terapia mattinata. Sarebbe pertanto interessante verificare se una acidificazione del contenuto gastrico mediante CocaCola o succo di limone somministrati prima o contemporaneamente al farmaco potesse migliorare l'assorbimento, il tutto naturalmente previa misurazione del pH gastrico effettivo.

LA RIVALUTAZIONE DELLA DIAGNOSI DI IPOTIROIDISMO CONGENITO

Giovanna Weber, Maria Cristina Vigone, Sarah Rabbiosi, Francesca Cortinovia, Arianna Passoni, Marianna Di Frenna, Ilaria Zamproni, Luca Persani, Giuseppe Chiumello
Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università Vita-Salute San Raffaele

Negli ultimi anni i cambiamenti nelle strategie di screening, in particolar modo il progressivo abbassamento del cut-off di TSH, hanno portato ad un' aumentata identificazione di forme di ipotiroidismo congenito (IC) con ghiandola in sede, che sono giunte a costituire ben il 71% dei casi totali di IC diagnosticati in Lombardia. La diagnosi di IC con ghiandola in sede richiede ulteriori accertamenti dopo i due anni di vita per definirne l'eziopatogenesi, e quindi la permanenza o transitorietà del quadro clinico. In letteratura sono attualmente disponibili pochi dati in merito agli esiti delle rivalutazioni dei casi di IC con ghiandola in sede. In considerazione tuttavia del crescente numero di pazienti affetti da tali forme si rende necessario delineare percorsi diagnostici mirati, individuando fattori di rischio ed indicatori prognostici specifici.

A tale scopo sono stati analizzati i dati clinici di 68 pazienti affetti da IC con ghiandola in sede, sottoposti dopo i 2 anni di vita a rivalutazione eziologica. Tutti i pazienti hanno effettuato controllo della funzionalità tiroidea dopo sospensione della terapia con L-tiroxina, dosaggio di tireoglobulina e anticorpi anti tiroide, esecuzione di ecografia tiroidea e scintigrafia con Iodio 123 e test al perclorato; in base all'esito degli accertamenti sono state inoltre effettuate indagini genetiche mirate.

Al momento della rivalutazione nel 41% dei pazienti è stata evidenziata una forma di IC transitoria, nel 28% un IC permanente (TSH > 10 mU/L) e nel 31% un'ipertireotropinemia persistente lieve (TSH 5-10 mU/L). Nel 32% dei casi è stato riscontrato un difetto di organificazione dello iodio. Il campione di pazienti è caratterizzato da una rilevante prevalenza di prematuri (23%), che evolvono principalmente verso forme di IC permanente. Altri fattori di rischio per IC permanente sono costituiti dalla familiarità di I grado per patologia nodulare/gozzo, quadro ecografico di ipoplasia tiroidea alla diagnosi o iperplasia tiroidea alla rivalutazione, fabbisogno elevato di L-tiroxina al momento della rivalutazione (> 2 mcg/Kg/die). I pazienti con disormonogenesi sono caratterizzati da rapido incremento del TSH dallo screening alla conferma su siero alla diagnosi e da valore di tireoglobulina elevato, associati a quadro ecografico di iperplasia della ghiandola tiroidea. Tali fattori non sono tuttavia patognomonici in quanto sono presenti anche in numerosi pazienti con forme di IC transitorio.

I risultati evidenziano anche nelle forme transitorie o borderline la presenza nei primi mesi di vita di quadri di IC conclamato e meritevole di terapia, avvalorando l'importanza dello screening neonatale e la necessità di una rivalutazione eziologica dopo il secondo anno di vita. Alla rivalutazione l'indagine scintigrafica con test al perclorato può essere riservata a casi selezionati caratterizzati da ghiandola tiroidea iperplastica, valore di tireoglobulina francamente aumentato alla diagnosi ed elevato fabbisogno di L-tiroxina durante il follow-up. In questi soggetti può essere poi utile un approfondimento genetico mirato (DUOX2, TPO). Una categoria a rischio per disfunzione tiroidea permanente è costituita dai prematuri, che richiede pertanto strategie di screening e follow-up mirati.

LE BASI MOLECOLARI DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO CON GHIANDOLA IN SEDE

Massimo Tonacchera, Lucia Montanelli

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa

L'ipotiroidismo congenito (IC) è l'endocrinopatia più frequente dell'infanzia con un'incidenza di 1 caso su 3.000-4.000 nati vivi. L'IC è nella maggior parte dei casi primitivo e permanente. I difetti dello sviluppo della tiroide (disgenesia tiroidea) sono la causa più frequente di IC e si manifestano con la completa assenza della tiroide (agenesia), con una ghiandola malformata in sede ectopica o con una tiroide di piccole dimensioni (ipoplasia). Negli ultimi anni sono stati identificati alcuni casi di disgenesia tiroidea causati da mutazioni inattivanti di geni coinvolti nell'organogenesi della tiroide (TTF1/NKX2.1; TTF2/FOXE1/FKHL15; PAX8; TSH-R; GNAS1; NKX2-5). I difetti ereditari dell'ormonogenesi tiroidea sono meno frequenti e causati da mutazioni dei geni che codificano per le proteine responsabili della sintesi degli ormoni tiroidei (Tg; TPO; NIS; PDS/SCL26A4; DUOX2/THOX2; DEHAL1)

La tiroide in sede è presente nel 20% dei casi di IC. L'IC con tiroide in sede può essere permanente o transitorio e comprende un gruppo eterogeneo di condizioni. Negli ultimi anni i casi di IC con tiroide in sede sono stati associati anche alla presenza di difetti genetici. Mutazioni bialleliche inattivanti del gene del TSH-R sono state identificate in bambini con resistenza completa al TSH che provoca ipoplasia tiroidea e ipotiroidismo franco. Mutazioni monoalleliche del gene del TSH-R sono state invece descritte in bambini con ipotiroidismo lieve e tiroide in sede di normali dimensioni. Mutazioni inattivanti di un singolo allele del gene PAX8 sono state descritte in casi di IC con ipoplasia tiroidea, tuttavia alcune mutazioni sono compatibili con lo sviluppo normale della tiroide. Analogamente mutazioni inattivanti in eterozigosi del gene TTF1 sono state associate a IC di vario grado e tiroide ipoplasica o in sede di normali dimensioni. Inoltre alcune mutazioni inattivanti del gene THOX2/DUOX2 sono state associate a casi di IC con tiroide normale. In particolare mutazioni inattivanti monoalleliche sono state identificate in bambini con IC transitorio e difetto parziale di organificazione dello iodio, mentre mutazioni bialleliche sono state descritte in bambini con IC permanente e difetto completo di organificazione.

Terza Sessione

Moderatori

Herbert Valensise, Paolo Beck Peccoz

GRAVIDANZA COMPLICATA DA PATOLOGIA TIROIDEA E SALUTE FETALE

Erich Cosmi (a), Silvia Visentin (a), Anna Parolo (b), Corrado Betterle (b)

(a) *Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana, Università degli Studi di Padova*

(b) *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, U.O. di Endocrinologia Cattedra di Immunologia Clinica ed Allergologia*

Nonostante il manifestarsi di alcune modificazioni dei livelli plasmatici degli ormoni tiroidei T3 e T4 oggi si può affermare che la funzione tiroidea in gravidanza non si modifica in modo significativo; l'aumento del metabolismo basale infatti sembra essere il risultato di una maggiore richiesta e consumo di ossigeno da parte della madre, del feto e della placenta. L'aumento volumetrico della ghiandola tiroidea inoltre sembrerebbe essere conseguenza dell'azione di stimolo che la gonodotropina corionica umana con funzione TSH-stimolante eserciterebbe su di essa, unitamente alla tireotropina corionica placentare, così come un' aumentata escrezione di iodio e un aumento della concentrazione plasmatica della globulina legante la tirossina. Le conseguenze dei fattori fisiologici sopra elencati assumono notevole importanza quando si sommano a condizioni patologiche quali carenze di iodio o malattie autoimmuni della tiroide. L'ipertiroidismo complica la gravidanza in circa il 2% delle gestanti e il morbo di Basedow rappresenta la forma più frequente, mentre l'adenoma tossico risulta coinvolto in solo il 10% delle osservazioni. La crisi tireotossica materna, clinicamente assai pericolosa, sembra comparire come conseguenza dello spostamento dell'equilibrio tra ormone tiroideo inattivo e libero, e nonostante la causa non sia nota, sembra che fattori scatenanti possano essere eventi stressanti quali il travaglio di parto, la gestosi o una semplice infezione urinaria. A causa inoltre di autoanticorpi antitiroidei di tipo stimolante che oltrepassano la placenta, può comparire una tireotossicosi fetale o neonatale in circa l'1% dei casi. La diagnosi di ipertiroidismo viene posta mediante dosaggio del TSH che si attesta a valori inferiori a 0.1-0.05 microU/ml, della tirossina, della triiodotironina e di eventuali anticorpi antitiroidei. In ogni caso, indipendentemente dall'eziologia, il trattamento dell'ipertiroidismo in gravidanza si basa sull'uso di farmaci antitiroidei come il propiltiouracile sino alla tiroidectomia parziale nei casi refrattari alle cure mediche.

Il gozzo semplice o non tossico consiste in un aumento di volume della ghiandola non associato a processi infiammatori, autoimmuni o neoplastici; si distingue una forma endemica, solitamente dovuta a una carenza di iodio, e una sporadica. La migliore azione preventiva consiste nella correzione della carenza iodica con la dieta o nell'utilizzo della tirossina dal momento che in aree endemiche tale condizione può associarsi nel 30% dei casi ad aborto spontaneo o morte perinatale, a cerebropatia congenita jodopriva nel I trimestre o ipotiroidismo neurologico o mixedematoso se dopo il II trimestre di gravidanza.

Le cause più frequenti di ipotiroidismo sono anche in gravidanza la tiroidite di Hashimoto, gli esiti di tiroidectomia chirurgica o di trattamento soppressivo con iodio radioattivo. Si tratta di una condizione che riguarda lo 0.3% delle gestanti e che se non trattata porta a esito sfavorevole della gravidanza quale maggiore tendenza all'aborto, morte tardiva del feto, malformazioni congenite, tendenza alla gestosi ed emorragia post partum. La terapia sostitutiva deve essere eseguita per tutta la gravidanza e il dosaggio risulta adeguato quando la concentrazione di TSH non supera le 5 microunità/ml con valori di tiroxina libera plasmatici nei range di riferimento, anche se in gravidanza sembrano essere necessari dosaggi superiori del 20-30%. Nelle pazienti ipotiroidee infine sembra risultare importante la valutazione degli anticorpi antitiroidei: dal 1990 vari autori hanno descritto infatti un'elevata frequenza di aborti nelle donne affette da malattie autoimmuni tiroidee (MAT), indipendentemente dallo stato della

funzione tiroidea stessa. Le ipotesi proposte a tal proposito vedono gli anticorpi antitiroide come epifenomeno di uno stato materno disimmune che nuoce al benessere dell'unità feto-placentare (*Matalon et al., 2001* ; una disfunzione tiroidea, anche subclinica, in grado di portare alla perdita del prodotto del concepimento (*Vaquero et al., 2000*); al ruolo patogenetico diretto degli autoanticorpi anti-tiroide nel causare l'aborto (*Matalon et al., 2003* ed infine al ruolo TRAbs (anti-recettore del TSH) nel provocare un deficit progestinico relativo tale da indurre l'aborto spontaneo (*Toulis et al., 2009* . Un nostro studio condotto a tal proposito su di un totale di 383 donne affette da Tiroidite cronica e Morbo di Basedow e 6564 controlli ha riscontrato che nella popolazione con malattie autoimmuni tiroidee (MAT) esiste un incremento dell'abortività statisticamente significativo, così come nelle pazienti positive sia per i TPOAbs (antitireoperossidasi) che per i TgAbs (antitireoglobulina), sottolineando l'utilità nelle pazienti a rischio, ossia donne con familiarità per MAT o endocrinopatie autoimmuni o donne affette da altre patologie autoimmuni di effettuare già prima del concepimento o nel primo trimestre di gravidanza uno screening per la presenza di Malattie Autoimmuni Tiroidee mediante dosaggio del TSH e degli anticorpi TPOAbs e TgAbs per instaurare un' eventuale terapia di supporto.

DEI FARMACI IN GRAVIDANZA SULLA FUNZIONALITÀ TIROIDEA NEONATALE

Luciano Cavallo

Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università degli Studi di Bari, Bari

Durante la vita fetale la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi tiroide (AIIT) del feto è strettamente correlata a quella della madre. In particolare a) durante il 1° trimestre di gravidanza, il feto non è in grado di produrre ormoni tiroidei, comunque indispensabili allo sviluppo del suo SNC, e supplisce a tale carenza grazie all'apporto di L-T4 di origine materna; successivamente b) la sintesi di ormoni tiroidei di origine fetale dipende dall'apporto di iodio materno; c) il metabolismo della deiodinasi placentare fornisce al feto un supplemento di iodio, lo protegge da un eccessivo passaggio di iodotironine e consente lo sviluppo dell'AIIT. Poiché numerosi farmaci e sostanze sono in grado di determinare, con differenti modalità, alterazioni della funzione dell'AIIT, abbiamo ritenuto utile riassumere i dati disponibili concernenti l'effetto, sia indiretto (con modifiche dell'AIIT nella madre e, di conseguenza, nel feto) che diretto, di farmaci e sostanze introdotte dalla madre in fase pre-gestazionale e/o gestazionale. A prescindere dai numerosi e ben noti dati concernenti gli effetti negativi della carenza materna di Iodio, in una situazione in cui le necessità di tale elemento risultano aumentate, e l'utilità di supplementare la dieta materna con questo elemento, specie nelle zone a carenza iodica anche se modesta, e dai dati concernenti la necessità di aumentare precocemente la dose della terapia con ormoni tiroidei nelle gestanti con ipotiroidismo in trattamento sostitutivo, pochi sono gli studi sistematici e su ampie casistiche sugli effetti negativi di farmaci e sostanze introdotte dalla gestante. In particolare, a) beta-2 stimolanti (farmaci usati per ritardare il parto prematuro): uno studio, in una casistica limitata, ne ha ipotizzato un effetto favorente la deiodazione epatica fetale e neonatale; b) amiodarone (disritmie materne o fetali): nel 10-20% dei casi determina ipotiroidismo transitorio, generalmente con gozzo e con discutibili effetti a distanza sullo sviluppo del SNC, a causa del suo alto contenuto di Iodio (circa 40%) e dell'elevato passaggio transplacentare del suo principale metabolita (desetilamiodarone) con conseguente effetto di Wolff-Chaikoff nel feto; sono riportati sporadici casi di ipertiroidismo neonatale; l'elevata concentrazione del farmaco nel latte materno non sembra determinare effetti negativi sulla funzionalità tiroidea del lattante; c) antiepilettici e antipsicotici: benché numerosi antiepilettici ed antipsicotici presentino effetti collaterali negativi sulla funzione tiroidea, nei pochi studi effettuati questi farmaci, alcuni dei quali mostrano importanti effetti teratogeni, non sembrano avere effetti negativi sulla funzione tiroidea del feto o del lattante potendo determinare, al massimo, una riduzione delle proteine di trasporto degli ormoni tiroidei; sporadici casi di ipotiroidismo transitorio e gozzo sono descritti in neonati le cui madri assumevano litio in gravidanza; d) endocrine disruptors: benché sia evidente che la tiroide rappresenta un organo bersaglio per molte sostanze tossiche non esistono studi nell'uomo (e sono rari quelli negli animali) che valutino gli effetti sull'AIIT del feto dell'ingestione di tali sostanze da parte della madre durante la gravidanza o prima che questa abbia luogo. Tenuto conto della scarsità di studi sull'argomento sarebbe utile che il registro nazionale dell'ipotiroidismo congenito focalizzasse la sua attenzione sul rapporto farmaci in gravidanza/ipotiroidismo congenito, specie se transitorio.

Tavola Rotonda

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

Moderatori

Francesca Calaciura, Mariangiola Baserga

IPOTIROIDISMO CONGENITO CON TIROIDE “IN SITU” IN CALABRIA (2000-2009)

Mariangiola Baserga (a), Maria Novella Pullano (a), Enrica Caputo (a), Valentina Talarico (a), Barbara Vonella (a), Massimo Barreca (a), Simona Spagnolo (a), Onorina Marasco (b), Giovanna Scozzafava (b), Giuseppe Parlato (b)

(a) *Centro di Conferma diagnostica e follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito. Regione Calabria c/o Pediatria Universitaria. Facoltà di Medicine e Chirurgia, Università degli Studi “Magna Graecia” di Catanzaro*

(b) *Centro Regionale di Screening Neonatali, Cattedra di Chimica Applicata alle Scienze Biomediche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi “Magna Graecia” di Catanzaro.*

Recentemente è stata posta l'attenzione sull'importanza che i fattori ambientali esercitano nella patogenesi dell'Ipotiroidismo Congenito (IC). In particolare la carenza iodica, che sembra essere uno tra i determinanti più importanti per lo sviluppo di forme transitorie di IC, è stata individuata in varie zone della nostra regione. In Calabria la progressiva riduzione del *cut-off* del TSH allo screening neonatale per IC, dal valore di 20 mUI/L a 7 mUI/L, ha portato ad un aumento della quota di IC con tiroide “in situ”, una parte delle quali potrebbe essere di tipo transitorio. Dal 2000 al 2009, sono stati diagnosticati, nella nostra regione, 119 bambini (55% M e 45% F) con IC e tiroide “in situ”, di dimensioni e forma normali. I bambini erano residenti nelle province di :

- Cosenza: 44 (M 45% e F 55%);
- Reggio Calabria: 33 (M 61% e F 39%);
- Catanzaro: 27 (M 52% e F 48%);
- Vibo Valentia: 10 (M 80% e F 20%);
- Crotone: 5 (M 60% e F 40%).

Poiché i fattori ambientali, potrebbero influenzare l'incidenza dell'IC in Calabria, abbiamo valutato la zona di residenza dei bambini, dividendo le zone in entroterra e costa.

I dati ottenuti mostrano che vivono:

- Nell' entroterra: il 61% dei bambini (M 49% e F 51%);
- Nelle aree costiere: il 39% dei bambini (M 63% e F 37%).

Inoltre sono più colpiti i maschi e la provincia più interessata dal problema è quella di Cosenza. I nostri dati sono in accordo con quelli della letteratura relativamente all'ipotesi di deficit enzimatici parziali slatentizzati dalla carenza di iodio. Ulteriori studi riguardanti l'associazione tra IC con tiroide in sede e fattori ambientali sono in corso di elaborazione.

IPOTIROIDISMO CONGENITO TRANSITORIO: LA RIVALUTAZIONE DELLA DIAGNOSI

Mariangiola Baserga, Barbara Vonella, Massimo Barreca, Simona Spagnolo, Valentina Talarico, Maria Novella Pullano

Centro di Conferma diagnostica e follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito. Regione Calabria c/o Pediatria Universitaria. Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi "Magna Graecia" Catanzaro

Obiettivi. L'attuazione del programma di screening neonatale per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) ha permesso di studiare gli aspetti epidemiologici ed eziologici dell'IC e di approfondire le conoscenze sulla fisiopatologia tiroidea, identificando alterazioni con carattere permanente o transitorio.

In Europa l'incidenza dell'IC Transitorio è estremamente variabile, oscilla da 1:700 a 1:10.000, con netta prevalenza nelle zone iodio-carenti.

Tappa cruciale nel programma di follow-up dell'IC è rappresentata dalla rivalutazione della diagnosi, che viene effettuata nei casi di IC con ghiandola *in situ*, normale per forma e dimensione, con funzionalità tiroidea stabilmente buona.

Pazienti e metodi. Presso il Nostro Centro, attualmente vengono seguiti 178 bambini con IC: 54% tiroide "in situ", 32,5% ipoplasia, 9,5% agenesia, 4% ectopia. Dei 96 bambini con tiroide "in situ" 45 sono stati selezionati per la rivalutazione, sulla base dei seguenti criteri: età >2 anni, terapia ormonale sostitutiva imm modificata nel tempo, funzionalità tiroidea nella norma.

La procedura di rivalutazione prevedeva una nuova ecografia tiroidea: in caso di normalità, ogni 4 settimane riduzione scalare con dimezzamento della dose di L-Tiroxina, con controllo ormonale.

Risultati. Dei 45 bambini sottoposti a rivalutazione, in 11 bambini non è stato possibile procedere con la sospensione per un subitaneo innalzamento del TSH; 8 sono tuttora in riduzione scalare; 26 hanno sospeso la terapia, senza ricadute da almeno 18 mesi.

Nei 26 bambini: valore medio di TSH allo screening 10,54 mUI/L; inizio terapia: 22 giorni con 10-12 µg/kd/die di L-tiroxina; età media di inizio sospensione: 35,5 mesi con TSH 2,02 µUI/ml e Ft4 1,7ng/dl; stop terapia: in circa 4,3 mesi dall'inizio della riduzione.

Data l'importanza dei fattori ambientali nelle forme transitorie di IC, abbiamo valutato la residenza dei bambini: il 61,5% residente in zone dell'entroterra, il 38,5% in zone costiere; provincie di residenza: 46,1% Reggio Calabria, 30,8% Catanzaro, 11,5% Cosenza, 7,7% Vibo Valentia, 3,9% Crotone.

Conclusioni. I nostri risultati evidenziano l'importanza della rivalutazione della diagnosi di IC con tiroide "in situ", per il riconoscimento delle forme transitorie.

La riduzione del cut-off di TSH allo screening neonatale ha probabilmente aumentato la quota di bambini con IC Transitorio: in un bambino con tiroide di forma e dimensioni normali, quando il dosaggio della terapia ormonale sostitutiva rimane invariato nel tempo, bisogna sospettare una condizione di transitorietà.

Inoltre è importante valutare il ruolo giocato dai fattori ambientali nel favorire una maggior incidenza di IC Transitorio: in accordo con i dati della letteratura, lo studio evidenzia una maggior prevalenza di forme transitorie nelle zone iodo-carenti, soprattutto dell'entroterra.

DOSE INIZIALE DI L-TIROXINA (L-T4) IN PAZIENTI AFFETTI DA IPOTIROIDISMO CONGENITO (IC): FORMULAZIONE LIQUIDA (GOCCE) E COMPRESSE A CONFRONTO. RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO

Sara Monti, Francesca Righetti, Ilaria Bettocchi, Milva Bal, Daniela D'Angelo, Alessandro Cicognani, Alessandra Cassio

Centro di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale Malattie Endocrino-Metaboliche, Università di Bologna, Bologna

Non vi sono in letteratura dati sull'adeguato dosaggio iniziale della formulazione di L-Tiroxina in gocce rispetto a quella in compresse nel trattamento dell'ipotiroidismo congenito (IC). Abbiamo esaminato 24 neonati IC screenati nel nostro Centro, che sono stati suddivisi, in base ai livelli sierici preterapia di fT4 in forme severe (fT4 $2,8 \pm 1,3$ pg/ml) e moderate-lievi (fT4 $10,6 \pm 3,3$ pg/ml). In ogni sezione i pazienti sono stati assegnati a random alternativamente al trattamento con gocce (Gruppo 1) o compresse (Gruppo 2). La dose media iniziale è stata di $12,9 \pm 0,5$ µgr/Kg/die nelle forme severe e $10,6 \pm 0,6$ µgr/Kg/die nelle forme moderate-lievi. La dose di L-T4 è stata adeguata per mantenere livelli ormonali tiroidei sierici nel range di normalità per l'età per il nostro laboratorio. In questo studio preliminare riportiamo i risultati del primo mese di terapia.

Controllo dopo 15 giorni di terapia Nelle forme severe i livelli di TSH si sono normalizzati in 5/6 casi nel Gruppo 1 e in 4/6 casi nel Gruppo 2. I livelli di fT4 e fT3 sono risultati oltre il limite superiore della norma rispettivamente in 5/6 (range 15,7-39,4 pg/ml) e 3/6 casi (range 3,3-8,0 pg/ml) nel Gruppo 1 e in 3/6 (range 20,0-32,6 pg/ml) e 0/6 casi (range 3,9-5,4 pg/ml) nel Gruppo 2. Nelle forme moderate-lievi i livelli di TSH si sono normalizzati in 3/6 casi sia nel Gruppo 1 che nel Gruppo 2. I livelli di fT4 e fT3 sono risultati oltre il limite superiore della norma rispettivamente in 4/6 (range 15,1-30,2 pg/ml) e 1/6 casi (range 3,6-6,3 pg/ml) nel Gruppo 1 e in 2/6 (range 16,1-29,8 pg/ml) e 0/6 casi (range 4,0-4,9 pg/ml) nel Gruppo 2. Per la comparsa di segni biochimici e/o clinici di ipertiroidismo il dosaggio è stato ridotto nelle forme di IC severo in 3/6 casi del Gruppo 1 e in 2/6 del Gruppo 2; nelle forme moderate-lievi tale riduzione si è verificata rispettivamente in 3/6 casi e in 2/6 casi nel Gruppo 1 e 2.

Controllo dopo 30 giorni di terapia Dopo l'adeguamento del dosaggio terapeutico, livelli di fT3 ancora oltre la norma si sono osservati solo in 1 caso di IC severo nel Gruppo 1.

Questi dati preliminari sembrano mostrare una maggiore biodisponibilità della formulazione liquida di L-T4 rispetto alle compresse, soprattutto nei pazienti con IC severo. E' tuttavia necessario l'arruolamento di altri pazienti e un più lungo follow-up.

SCREENING PER IPOTIROIDISMO CONGENITO: ESPERIENZA PRESSO OSPEDALE DI LECCO

L. Beccaria (a), L. Garini (a), M.L. Carpanelli (b), P. Maggi (a), A. Cogliardi (a), D. Panzeri (a), D. Crosa (a)

(a) *SC Pediatria, Ospedale A:Manzoni - Lecco*

(b) *SC NeuroPsichiatria Infantile, Ospedale A. Manzoni - Lecco*

Lo scopo di tale lavoro è quello di rivalutare la casistica osservata di casi risultati positivi allo screening per ipotiroidismo congenito osservati presso l'Ospedale A. Manzoni di Lecco dal mese di novembre 2000 al mese di marzo 2010.

In tale periodo sono giunti all'osservazione dell'Endocrinologo Pediatra un totale di 15 casi che sono stati seguiti nel tempo e di cui verranno presentati i dati clinici ed endocrinologici e il follow-up neuropsichiatrico (NPI). Sono esclusi dalla seguente presentazione 5 casi di prematuri con basso peso alla nascita (VLBW) attualmente in follow-up (2 casi con sordità neurosensoriale tuttora in terapia; 3 casi con ipotiroidismo transitorio).

I dati clinici dei pazienti osservati sono rappresentati nella tabella seguente:

	Tiroide in sede		Aplasia/ ipoplasia tiroidea
Numero casi osservati	13		2
Numero drop out	1		1
Numero casi seguiti	12		1
Ipotiroidismo	Transitorio 6	Persistente 6 *	Persistente 1
Valore TSH iniziale (μ UI/ml)	60,2 \pm 54	174 \pm 102	272 \pm 145
Valore fT4 iniziale (ng/dl)	0,98 \pm 30	0.44 \pm 0.17	0,45 \pm 0,02
Presenza NED	5/6	1/3	2/2
Età inizio terapia (giorni)	24 (18-30) in 3/6	18 gg (10 -27 gg)	11 (10-12)
Dose L-tiroxina iniziale (μ g/Kg/die)	8 (2-12)	9 (5,5 – 11)	10,8
Normalizzazione TSH	-	2/3 entro 1 mese 3/3 entro 2 m	entro 1 mese
L-tiroxina ultimo dosaggio (μ g/Kg/die)	-	2.6 (1.8 – 3.5)	5,1
Malformazioni associate	1 strabismo, 1 S. Down	1 Sordità neurosensoriale	nessuna

* escluso dalle medie 1 paziente con ipotiroidismo persistente (TSH iniziale 9 μ UI/ml, FT4 normale; tiroide in sede) che ha iniziato terapia con L-tiroxina all'età di 4 mesi (TSH 18 μ UI/ml)

Nel gruppo di pazienti con ipotiroidismo persistente sono stati diagnosticati tramite specifiche analisi molecolari 1 caso con deficit di TPO (valutato per ipotiroidismo grave associato a grave deficit uditivo e familiarità materna per malattia tiroidea) e 2 fratelli con difetto di DUOX2 (valutati per ipotiroidismo grave con evidente familiarità).

I dati del follow-up NPI sono riportati nella tabella sottostante:

	Tiroide in sede			Aplasia/ipoplasia tiroidea
	transitori	Persistenti (basso dosaggio)	Persistenti (causa genetica)	
Numero seguiti	5/6	1/2	3/3	1/1
Scala Griffith	4 normali + 1 patologico (S.Down)	QS 108 con caduta nell'item udito linguaggio (bilingue)	- DUOX: QS 92 (caduta nell'item udito linguaggio) - Deficit TPO: QS 85 (comorbidità ipoacusia)	EC 27m; EM 31 m; QI 116 (verbale 89; performance 131)
Scala WPPSI	QI 92 (verbale 100, performance 93) in 1/5		DUOX2: QI 116 (verbale 120; performance 110)	

I casi descritti permettono le seguenti valutazioni conclusive:

- La terapia è stata iniziata entro i tempi stabiliti in tutti i pazienti tranne 1 (inizio di terapia a 27gg) che ha mostrato comunque adeguato sviluppo neuromotorio
- Sono stati evidenziati 3 casi con alterazioni genetiche (2 casi con mutazione DUOX2, 1 caso con deficit di TPO)
- Il quoziente di sviluppo è risultato nei limiti della norma indipendentemente dalla causa dell'ipotiroidismo in 9 degli 11 pazienti; un valore patologico è stato osservato in 2 pazienti con comorbidità (sindrome di Down, ipoacusia neurosensoriale)

LA CALCITONINA-ORMONE NEL CONTESTO BIOLOGICO-CLINICO DELLO SCREENING DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Rita Cordova, Rosa Lapolla, Giuseppina Vignola, Margherita Medici, Simona Brindisi, Antonio Picerno

Centro Screening IC Regione Basilicata - Azienda Ospedale S. Carlo, Potenza

La Calcitonina (CT), prodotta dalle cellule parafollicolari o cellule C della Tiroide, funziona fisiologicamente come ormone producendo una secrezione regolata dal Calcio e dalla Gastrina.

La Calcitonina è disponibile in diverse forme circolanti con pesi molecolari da 3500 a 60.000 Dalton.

La letteratura (Lipps 2001) descrive i fattori che influiscono sulla concentrazione di CT nel plasma riconducendoli all'ETA' (valori apprezzabili nella prima infanzia) al SESSO (maschi > femmine) e quindi alle DIMENSIONI della tiroide. Il metabolismo è un processo complesso con un turn-over multiesponenziale, breve emivita ed eliminazione in pochi minuti.

Precedentemente la sua valutazione come ormone, qual è la CT, è stata trascurata per le notevoli difficoltà analitiche. Il suo utilizzo come marker-tumorale è stato possibile dati gli alti livelli dosabili.

Oggi disponiamo di immunodosaggi a chemiluminescenza (CLIA) che hanno alta sensibilità ed eccellente riproducibilità. Nell'ultimo decennio si sono aggiornati i valori di normalità della CT che possiamo considerare tra 0 e 10 pg/ml.

Nella nostra ricerca tra Biochimica Ormonale e maturità della tiroide neonatale abbiamo dosato la CT nei richiamati a controllo per lo screening IC per meglio valutare l'evoluzione ormonale della ghiandola. Note le correlazioni tra CT e metabolismo fosfo-calcico abbiamo anche valutato i valori di Calcemia nei neonati in esame reclutando solo i normocalcemici. Si è avuta una variabilità di valori a seconda dei casi presi in esame:

- Nei nati a termine normopeso con valori normali di TSH-neo il valore di CT su siero (su una popolazione di neonati non richiamati) risulta nella norma già nelle prime settimane di vita.
- Nei nati a termine con TSH-neo superiore al cut-off e TSH normale a controllo su prelievo venoso, la CT mostra una variabilità da valori normali a lievi aumenti verso i casi con TSH borderline
- Nei prematuri (35-36 w) con TSH neo aumentato la CT aumenta inversamente alla maturità ed al peso alla nascita, anche nei casi di TSH normale ai controlli successivi.
- Nei prematuri di 33-34 w, nati a basso peso, la CT dosata risulta aumentata (18-20 pg/ml) quando il TSH permane aumentato.
- Negli ipotiroidei, già trattati farmacologicamente, la CT risulta normale e borderline quando i valori di TSH non risultano bassi ai controlli.

Al momento riteniamo che le indicazioni date dalla CT possano rivalutare, insieme ai parametri dello screening, il pattern ormonale tiroideo alla nascita per monitorare i neonati a rischio per IC e con apprezzabili valori di Calcitonina.

PROGRESSIVA RIDUZIONE DEL VOLUME GHIANDOLARE TIROIDEO IN SOGGETTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO CON “GHIANDOLA IN SEDE”

S. Ghione, G. Cesaretti, G. Saggese

Centro per la Diagnosi e il Follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

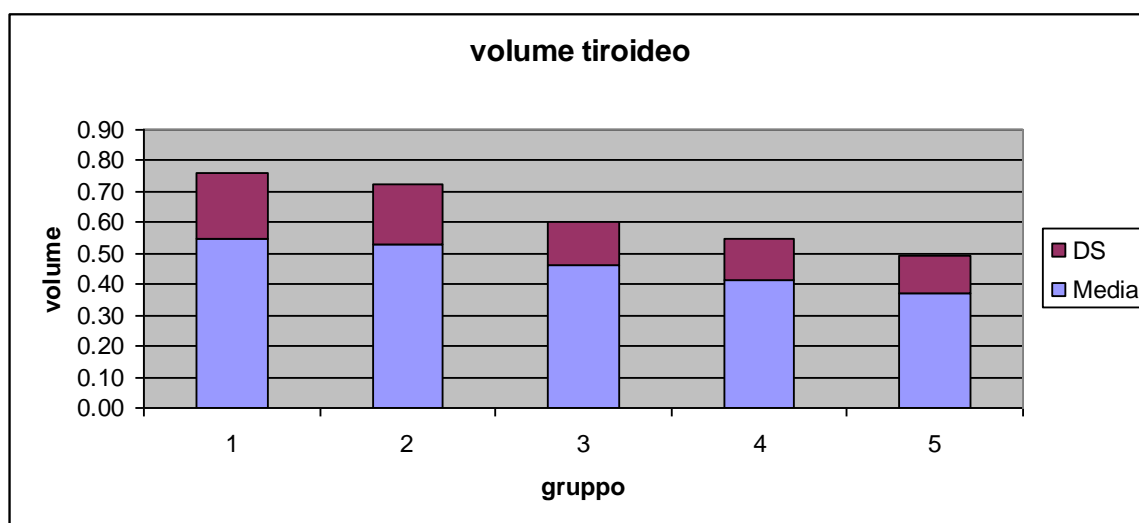
L'ipotiroidismo congenito con “ghiandola in sede” costituisce attualmente una condizione che presenta un progressivo aumento tra le varie cause della malattia.

Sono indicati, in questa condizione, quando possibile:

- l'esecuzione della scintigrafia tiroidea prima dell'inizio del trattamento sostitutivo con levo-tiroxina sodica;
- il monitoraggio ecografico delle dimensioni della ghiandola;
- la eventuale ripetizione della scintigrafia tiroidea, se indicata nel tempo, quando sulla base dei dati clinici ed ecografici, si ritiene di poter sospendere il trattamento con levo-tiroxina al fine di verificare l'eventuale capacità del tessuto tiroideo di garantire una normale funzione ghiandolare.

Abbiamo esaminato in questo studio, per un periodo di due anni, in un gruppo di 8 soggetti, l'andamento delle dimensioni ecografiche della ghiandola tiroidea “non funzionante” nel corso della terapia sostitutiva con levotiroxina sodica, con controlli semestrali.

I risultati sono riportati nella figura.



Commento. Nel corso del periodo di tempo esaminato, corrispondente ai primi due anni di vita, durante il trattamento con levo-tiroxina sodica, le dimensioni del tessuto ghiandolare, valutate con l'indagine ecografica, vanno incontro a progressiva riduzione.

TERAPIA DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO: CONFRONTO TRA L-TIROXINA IN GOCCE E IN COMPRESSE NEL PRIMO TRIMESTRE DI VITA

Maria Cristina Vigone, Sarah Rabbiosi, Lorenzo Bassi, Marianna Di Frenna, Francesca Cortinovis, Arianna Passoni, Giovanna Weber, Giuseppe Chiumello
Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

L'introduzione della terapia ormonale sostitutiva nei neonati con ipotiroidismo congenito (IC) avviene generalmente mediante l'utilizzo di L-tiroxina in compresse solubili in acqua. Da circa un anno è disponibile sul mercato la formulazione di tale ormone in gocce, che può offrire dei vantaggi in termini di semplicità e accuratezza della posologia nei pazienti neonati e lattanti.

Nel 2004 il gruppo tedesco ha descritto l'utilizzo della L-tiroxina in soluzione in età neonatale, ma non vi sono studi comparativi fra le due differenti formulazioni. Abbiamo pertanto confrontato la funzionalità tiroidea, nei primi 3 mesi di terapia ormonale sostitutiva, di 19 pazienti con IC trattati con L-tiroxina in gocce (gruppo A) e 24 pazienti con IC trattati con L-tiroxina in compresse (gruppo B). I due campioni di pazienti sono sovrapponibili per valori di TSH ed FT4 alla diagnosi, età di inizio del trattamento e dosi iniziali di L-Tiroxina espresse in mcg/Kg/die. Sono stati analizzati i valori di TSH, FT4 ed L-Tiroxina a 7-10 giorni, 20-30 giorni e a 2-3 mesi dall'inizio della terapia, mediante test statistici parametrici (T-test) e non parametrici (Mann-Whitney test).

Il controllo della funzionalità tiroidea dopo 7-10 giorni dall'inizio della terapia ormonale sostitutiva ha mostrato valori di TSH significativamente più bassi nei pazienti del gruppo A (TSH 0,62 vs 3,23 mU/L; p 0,009), in presenza di valori di FT4 e dose di L-Tiroxina sovrapponibili. A distanza di 20-30 giorni le differenze tra i valori di TSH nei due campioni di pazienti non sono più evidenziabili, in presenza tuttavia di una posologia di L-tiroxina nel gruppo A significativamente minore rispetto al gruppo B (L-Tiroxina 5,44 vs 6,45 mcg/Kg/die; p 0,021). Tale dato si conferma anche a distanza di 2-3 mesi di terapia: si rilevano infatti valori di TSH sovrapponibili con dosaggi di L-Tiroxina nel gruppo A significativamente minori (L-Tiroxina 4,11 vs 5,61 mcg/Kg/die; p 0,009). Si segnala in questo caso anche il riscontro di valori di FT4 lievemente più bassi nei pazienti del gruppo A (FT4 1,45 vs 1,78 ng/dL; p 0,033), verosimilmente secondari ad una maggiore riduzione maggiore della terapia in funzione dei valori più bassi del TSH.

Questo studio preliminare suggerisce che la posologia di L-Tiroxina in gocce, richiesta per il controllo dell'IC nel primo trimestre di trattamento, sia minore rispetto alla formulazione in compresse, verosimilmente in seguito ad un maggiore assorbimento. In attesa di una conferma di tali risultati su una casistica più ampia e su un follow-up più prolungato, si evidenzia la necessità, in pazienti con tale trattamento, di controlli della funzionalità tiroidea ravvicinati nei primi mesi di vita.

CONFRONTO DEI VALORI DI TSH NEONATALE PER LA CITTA' COSTIERA DI REGGIO CALABRIA E L'AREA URBANA INTERNA DI COSENZA-RENDE

Emiliano Didonna (a), Andzelika Michniewicz (b), Onorina Marasco (c), Giovanna Scozzafava (c) e Giuseppe Parlato (a) (b) (c)

(a) *Scuola di Specializzazione in Biochimica Clinica, Università degli Studi di Catanzaro*

(b) *Cattedra di Chimica Applicata alle Scienze Biomediche, Università degli Studi di Catanzaro*

(c) *Centro Regionale Screening Neonatale, Azienda Ospedaliera Policlinico Materdomini
Università degli Studi di Catanzaro*

Dalla distribuzione dei valori di TSH neonatale si determina: a) al 99esimo percentile il valore soglia (cut-off) dei valori normali per lo screening dell'Ipotiroidismo Congenito (IC); b) la percentuale dei neonati con TSH >5 mU/L. Secondo WHO, ICCIDD, e UNICEF maggiore è questa percentuale, minore è l'apporto iodico nella popolazione. Un corretto cut-off aumenta la specificità, riducendo la percentuale di falsi positivi al secondo test di conferma. In Calabria lo screening neonatale per IC, iniziato nel 1991, ha subito riduzioni graduali del cut-off: da 20 mU/L nel 2002 a 7 mU/L a partire dal 2007. La riduzione del cut-off per la città costiera di Reggio Calabria (RC) ha determinato una minore specificità. I valori di T₄, dosato contemporaneamente al TSH sia nel campione di sangue della 1a settimana di vita che nel prelievo del richiamo, sono risultati normali. In base a queste osservazioni sono state confrontate le distribuzioni dei valori di TSH dei neonati di madri residenti in RC e in Cosenza-Rende (CS-R), area urbana in un territorio interno, a ridosso della Sila, relativamente al 2008 e 2009. Al fine di confrontare un numero simile di dati, sono stati considerati valori di TSH di 2150 neonati di RC nel 2009 e di 1779 neonati di CS-R nel 2008 e 2009. Il valore soglia è risultato 10,5 mU/L e 7,8 mU/L rispettivamente per RC e CS-R. L'adozione di un cut-off di 7 mU/L ha determinato richiami pari al 4,65% e 1,68% per RC e CS-R rispettivamente; un cut-off di 10 mU/L avrebbe determinato i richiami pari al 1,2% per RC. Con questo cut-off sarebbero stati individuati tutti i 9 casi positivi di RC con livelli di TSH tra (10,5-100 mU/L). Il cut-off di 10,5 mU/L non avrebbe consentito di evidenziare uno dei due ipotiroidei di CS-R. L'incidenza dei casi di IC, confermati al follow-up diagnostico, è risultata 1/239 per RC e 1/890 per CS-R. I neonati con valori di TSH maggiori di 5 mU/L sono risultati 9,49 % e 3,3% per RC e CS-R rispettivamente. Il maggiore valore del cut-off, dell'incidenza di IC e della percentuale di neonati con TSH > 5mU/L suggeriscono che per la popolazione di RC, contrariamente alla popolazione dell'area urbana CS-R, potrebbero esserci condizioni ambientali o nutrizionali negative per la funzione tiroidea. Pertanto per RC è opportuno, prioritariamente, verificare l'apporto iodico mediante misura della ioduria in un campione della popolazione e adottare un valore di cut-off specifico.

IPERTIROIDISMO NEONATALE E SCOMPENSO CARDIOCIRCOLATORIO ACUTO IN PRETERMINE VLBW

R. Gurrado (a), G. Manente (b), O. Forleo (a), G. Coccioli (a), R. Conserva (b), V. Vitacco (a).
(a) *Struttura Complessa di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Presidio Ospedaliero "SS. Annunziata", ASL Taranto*
(b) *Struttura Complessa Laboratorio di Patologia Clinica Presidio Ospedaliero "SS. Annunziata", ASL Taranto*

Premessa. L'ipertiroidismo neonatale si associa nell'1% dei casi di malattia di Graves materna per passaggio transplacentare di anticorpi tiro-stimolanti. I sintomi dipendono dalla stimolazione della tiroide fetale e non dall'eccesso di ormoni tiroidei materni poiché la desiodasi tipo III placentare degrada l'eccesso di T3 materna a r-T3 metabolicamente inattiva.

Caso clinico. Descriviamo il caso di PF outborn alla 27^a settimana da taglio cesareo d'emergenza e peso alla nascita di 1290 gr AGA. Dopo rianimazione alla nascita, per la comparsa di grave distress respiratorio, è stata effettuata ventilazione meccanica per 48 ore e successivamente NCPAP per 48 ore. In 12^a giornata per il progressivo ma costante incremento della frequenza cardiaca ha effettuato ECG che ha evidenziato tachicardia sinusale con 165 b/min. In 14^a giornata per la comparsa di polipnea, pallore, torpore, difficoltà di alimentazione, epatomegalia ed incremento della tachicardia ha effettuato ECG che mostrava FC 192 b/min, RX del torace che evidenziava cardiomegalia ed ecocardiografia che svelava i segni di scompenso cardiocircolatorio (SC) acuto. È stata intrapresa assistenza respiratoria con NCPAP per 48 ore e digitalizzazione rapida cui è seguita dose di mantenimento. Gli esami ematochimici rivelavano TSH 0.001 mUI/ml, FT4 4.5 pg/ml, FT3 >30 pg/ml, Ac anti-recettore TSH (AbR-TSH) 15.1 UI/l. L'anamnesi ostetrica inizialmente muta per difficoltà logistiche e linguistiche celava una gravidanza poco monitorata soprattutto rispetto alla condizione di ipertiroidismo materno poco compensato per incostante terapia con metimazolo. In 19^a giornata dopo risoluzione dello SC è stata intrapresa terapia con dosi incrementali di propranololo ev fino a regolarizzazione del ritmo cardiaco. Non è stato somministrato propiltiuracile per la mancanza di decremento ponderale, gozzo, irritabilità o tremori. A 15 settimane di vita il propranololo è stato gradualmente sospeso per la normalizzazione degli ormoni tiroidei.

Conclusioni. L'esordio della tireotossicosi neonatale può essere ritardato per i residui livelli di metimazolo materni e la coesistenza di AbR-TSH bloccanti la cui emivita è più breve degli AbR-TSH stimolanti. La tachicardia può determinare uno SC potenzialmente letale per cui è necessario preventivamente un attento monitoraggio degli ormoni tiroidei materni e neonatali. È utile un costante controllo elettrocardiografico in quanto Trapali¹ ha riportato una ischemia miocardica transitoria in un nato pretermine con ipertiroidismo neonatale. Törnbage² ha evidenziato una maggiore durata della disfunzione tiroidea a causa del passaggio dei TRAb nel latte materno per cui l'allattamento al seno andrebbe sconsigliato. Gaboli³ ha segnalato alterazioni dei General Movements generalmente transitorie correlate alla tireotossicosi per cui il follow-up neurologico e cognitivo in questi neonati è indispensabile.

Bibliografia

1. A unique case of reversible myocardial ischemia in a hyperthyroid neonate. Trapali C, Dellagrammaticas HD, Nika A, Iacovidou N. *Pediatr Cardiol.* 2008 Jan;29(1):180-2.
2. Acquired neonatal thyroid disease due to TSH receptor antibodies in breast milk. Törnbage CJ, Grankvist K. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Jun;19(6):787-94
3. Normal neurological outcome after congenital thyrotoxicosis: prognostic value of observation of general movements. Gaboli M, Aguilera S, Azcona C, Alzina V, Narbona J. *Neuropediatrics.* 2008 Dec;39(6):351-3.

INDICE DEGLI AUTORI

Altamura, R.; 3
Angeloni, U.; 3
Antonozzi, I.; 3
Bal, M.; 16
Barreca, M.; 14; 15
Baserga, M.; 3; 14; 15
Bassi, L.; 21
Beccaria, L.; 17
Bernasconi, S.; 3
Betterle, C.; 10
Bettocchi, I.; 16
Bona, G.; 3
Brindisi, S.; 19
Bucci, I.; 3
Burrioni, M.; 3
Calaciura, F.; 3
Caldarera, R.; 3
Camilot, M.; 3
Cappa, M.; 3
Caputo, E.; 14
Carpanelli, M.L.; 17
Cassio, A.; 3; 16
Cavallo, L.; 3; 12
Cesaretti, G.; 3; 20
Cherubini, V.; 3
Chiarelli, F.; 3
Chiumello, G.; 7; 21
Ciannamea, B.; 3
Cicognani, A.; 16
Coccioli, G.; 23
Cogliardi, A.; 17
Conserva, R.; 23
Corbetta, C.; 3
Cordova, R.; 3; 19
Correra, A.; 3
Cortinovis, F.; 7; 21
Cosmi, E.; 10
Costa, P.; 3
Crosa, D.; 17
D'Angelo, D.; 16
Dammacco, F.; 3
De Angelis, S.; 3
De Luca, F.; 3
De Santis, C.; 3
Di Frenna, M.; 7; 21
Di Maio, S.; 3
Didonna, E.; 22
Fazzini, C.; 3
Forleo, O.; 23
Garini, L.; 17
Gastaldi, R.; 3
Ghione, S.; 20
Grasso, G.; 3
Gurrado, R.; 3; 23
Lapolla, R.; 19
Lelli, A.; 3
Leonardi, D.; 3
Liotta, A.; 3
Loche, S.; 3
Lorini, R.; 3
Maggi, P.; 17
Manente, G.; 3; 23
Marasco, O.; 14; 22
Medda, E.; 3
Medici, M.; 19
Michniewicz, A.; 22
Minelli, G.; 3
Monaco, F.; 3
Montanelli, L.; 8
Monti, S.; 16
Moschini, L.; 3
Narducci, P.; 3
Olivieri, A.; 3
Pagliardini, S.; 3
Palillo, L.; 3
Panzeri, D.; 17
Parlato, G.; 3; 14; 22
Parolo, A.; 10
Pasquini, E.; 3
Passoni, A.; 7; 21
Persani, L.; 7
Picerno, A.; 19
Pinchera, A.; 3
Pizzolante, M.; 3
Pullano, M.N.; 14; 15
Rabbiosi, S.; 7; 21
Righetti, F.; 3; 16
Rizzo, A.; 3

Saggese, G.; 3; 20
Sala, D.; 3
Salerno, C.; 3
Salti, R.; 3
Sava, L.; 3
Scognamiglio, D.; 3
Scozzafava, G.; 14; 22
Spagnolo, S.; 14; 15
Stoppioni, V.; 3
Talarico, V.; 14; 15
Tatò, L.; 6
Teofoli, F.; 3

Tonacchera, M.; 3; 8
Torresani, T.; 2
Vigneri, R.; 3
Vignola, G.; 3; 19
Vigone, M.C.; 3; 7; 21
Visentin, S.; 10
Vitacco, V.; 23
Volta, C.; 3
Vonella, B.; 14; 15
Weber, G.; 3; 7; 21
Zamproni, I.; 7

Si ringrazia la Sig.ra Francesca Latini per il lavoro editoriale

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