



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



ATTI DEL CONVEGNO

L'Ipotiroidismo congenito in Italia

**Istituto Superiore di Sanità
Roma, 3 luglio 2012**

A cura di Antonella Olivieri

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

INDICE

Programma	3
Prima sessione	6
Seconda sessione	13
Tavola Rotonda Discussione di problematiche emergenti nell'ambito della diagnosi, cura e <i>follow-up</i> dell'Ipotiroidismo Congenito.....	17
Indice degli autori	21

PROGRAMMA

Martedì 3 luglio 2012

08.30 Registrazione dei partecipanti

09.00 Saluto di benvenuto
A. Olivieri

09.15 Saluto dei Presidenti delle Società Scientifiche:
M. Cappa, R. Cerone, F. Monaco, A. Pinchera, A. Ugazio

I SESSIONE

Moderatori: **G. Radetti, P. Beck Peccoz**

09.30 Nuove acquisizioni molecolari sulla disgenesi tiroidea
R. Di Lauro

10.00 Difetti dei trasportatori degli ormoni tiroidei: nuove sindromi neurologiche
C. Di Cosmo

10.20 Applicazioni cliniche della caratterizzazione molecolare dell'ipotiroidismo congenito
G. Weber

10.40 Epidemiologia dell'ipotiroidismo congenito: l'incidenza è davvero aumentata?
A. Olivieri

11.00 Nuove prospettive per lo screening neonatale dell'ipotiroidismo congenito: il ruolo del TSH
C. Corbetta

11.20 Discussione e intervallo

II SESSIONE

Moderatori: **F. Monaco, S. Bernasconi**

12.00 Funzione tiroidea in gravidanza ed effetti sul neonato: un tema dibattuto
H. Valensise

12.20 La patologia tiroidea nella complessità del neonato pretermine
F. Mosca, S. Ghirardello

12.40 Le Raccomandazioni Italiane per lo screening, la diagnosi, il follow-up e la sorveglianza dell'ipotiroidismo congenito e la Consensus Europea e
A. Cassio

- 13.00 Le nuove formulazioni per la terapia dell'ipotiroidismo in età pediatrica
M. Cappa
- 13.20 Discussione
- 13.40 Intervallo e poster view
- 14.30 **TAVOLA ROTONDA**
DISCUSSIONE DI PROBLEMATICHE EMERGENTI NELL' AMBITO DELLA
DIAGNOSI, CURA E FOLLOW-UP DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO
Moderatori: **L. Cavallo, G. Bona, L. Tatò**
- 16.30 Valutazione 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. 06 49906150 - 2413

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

SIMONA DE ANGELIS, EMANUELA MEDDA

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze,

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: simona.deangelis@iss.it, emanuela.medda@iss.it**Segreteria Tecnica:**

MATILDE BOCCI, MARCO DEL RE, CRISTINA FAZZINI, FRANCESCA LATINI

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. 06 49903677 - 3679

Fax 06 49902619

E-mail: matilde.bocci@iss.it, francesca.latini@iss.it**Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti**Sito Web: [http:// www.iss.it/rnic/](http://www.iss.it/rnic/)E-mail: rnic@iss.it

Prima Sessione

Moderatori

Giorgio Radetti, Paolo Beck Peccoz

DIFETTI DEI TRASPORTATORI DEGLI ORMONI TIROIDEI: NUOVE SINDROMI NEUROLOGICHE

Caterina Di Cosmo

Dipartimento di Endocrinologia, Università di Pisa

Gli ormoni tiroidei (OT) sono importanti regolatori dello sviluppo e delle funzioni cerebrali. Un'insufficienza di OT durante lo sviluppo cerebrale determina deficit neurologici e alterazioni cognitive. La T_4 è l'ormone principale prodotto dalla tiroide, tuttavia è soprattutto la T_3 , il suo metabolita attivo, l'ormone che lega i recettori nucleari ed esercita l'azione genomica degli OT. L'attività biologica della T_3 è funzione della sua concentrazione intracellulare che, a sua volta, dipende dai livelli della T_3 circolante e dall'attività delle desiodasi, che attivano o inattivano l'ormone tiroideo. Il metabolismo e l'azione degli OT sono processi intracellulari e richiedono pertanto il passaggio degli ormoni attraverso le membrane citoplasmatiche. Questo passaggio non avviene per diffusione passiva ma è mediato da trasportatori. L'importanza dei trasportatori è stata chiaramente dimostrata dall'identificazione di mutazioni del gene MCT8 in soggetti affetti da una grave sindrome neurologica. L'MCT8 è un trasportatore specifico degli OT espresso nel cervello ed in molti altri tessuti. Mutazioni inattivanti del MCT8 sono associate ad una forma di ritardo mentale X-linked e grave compromissione neurologica, conosciuta anche come Allan-Herndon-Dudley Syndrome (AHDS). Gli individui affetti da AHDS presentano, a partire dai primi mesi di vita, ipotonia del tronco con scarso controllo del capo e difficoltà nell'assunzione di cibo. Nel tempo compaiono quadriplegia spastica o distonica, riduzione della massa muscolare, assenza di linguaggio e grave ritardo mentale. In alcuni casi sono presenti coreoatetosi, episodi di discinesia parossistica e attacchi epilettici. Recentemente, mutazioni del MCT8 sono state identificate anche in pazienti con un ritardo psicomotorio e difetto della mielina, in cui era stata posta inizialmente diagnosi di malattia Pelizaeus-Merzbacher-Like. Un ritardo da lieve a grave della mielinizzazione è infatti un reperto comune alla RMN dei soggetti affetti da AHDS.

Caratteristica della sindrome è la presenza di una insolita alterazione del profilo tiroideo consistente in alte concentrazioni della T_3 e basse della T_4 e della T_3 inversa, associate a livelli di TSH sierico normali o lievemente elevati.

L'ipotesi corrente per spiegare il fenotipo neurologico è che nei pazienti con mutazioni del MCT8 è ridotto il trasporto della T_3 attraverso la barriera emato-encefalica e/o nei neuroni. Tale ipotesi deriva da studi in topi knockout per il trasportatore (Mct8KO) che presentano, rispetto ai wild type, una netta riduzione della captazione cerebrale della T_3 e una riduzione del 50% della captazione della T_4 , associate a segni di ridotta azione degli OT a livello cerebrale. In aggiunta agli studi negli animali, recenti studi del trascrittoma cerebrale umano hanno mostrato che l'espressione del MCT8 è regione-specifica e si riduce con l'età, suggerendo una sua importanza nello sviluppo cerebrale precoce. Molti punti restano però ancora da chiarire sulla patogenesi delle alterazioni neurologiche della AHDS. I topi Mct8KO, infatti, pur riproducendo fedelmente le anomalie del profilo tiroideo osservate nell'uomo e mostrando segni di ipotiroidismo cerebrale, non presentano alcun ovvia alterazione neurologica. Non è chiaro se questo sia dovuto al minor bisogno di OT per lo sviluppo cerebrale dei topi, alla presenza nei topi di trasportatori alternativi o al fatto che l'MCT8 trasporta nell'uomo un'altra sostanza, non ancora identificata, importante per lo sviluppo del sistema nervoso centrale (SNC). Le possibilità terapeutiche nella AHDS sono ancora molto limitate. Dagli studi nel modello murino è emerso che a seconda della ridondanza di trasportatori, in assenza di MCT8, alcuni tessuti come il cervello manifestano gli effetti della deprivazione di OT, altri come il fegato mostrano le

conseguenze dell'eccesso ormonale causato dagli elevati livelli della T_3 sierica. La coesistenza di deficit e eccesso di OT preclude l'uso di dosi soprafisiologiche di OT, le uniche in grado di garantire nei difetti del MCT8 un adeguato apporto di T_4 al SNC. E' in sperimentazione in alcuni pazienti con AHDS la terapia con un analogo degli OT, che nei topi si è dimostrato essere trasportato nelle cellule indipendentemente dal MCT8.

In conclusione l'identificazione dei difetti del MCT8 ha aperto la strada alle ricerche sui trasportatori degli OT e quindi nuovi difetti a carico di altri trasportatori potrebbero essere scoperti. Oltre ai neuroni, rispondono agli OT gli astrociti, la microglia gli oligodendrociti, di conseguenza trasportatori sono presenti nelle loro membrane. Molti ruoli svolti dagli OT nello sviluppo, funzione e rigenerazione del SNC potrebbero pertanto dipendere dall'espressione spaziotemporale di proteine di trasporto transmembrana.

APPLICAZIONI CLINICHE DELLA CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Giovanna Weber, Maria Cristina Vigone, Sarah Rabbiosi
Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Negli ultimi anni, in seguito alle modificazioni delle strategie di screening, al miglioramento delle tecniche diagnostiche e alla maggior attenzione verso classi particolari di neonati come i prematuri, si è assistito ad un notevole aumento dell'incidenza dell'ipotiroidismo congenito (IC). Nell'anno 2005 nella Regione Lombardia è stata rilevata un'incidenza di tale patologia pari a 1:962 nati con il 71% di ghiandole in sede.

Parallelamente si è registrato un notevole cambiamento dello spettro eziologico dell'IC con un ruolo epidemiologicamente sempre più rilevante delle forme di IC con ghiandola in sede, le quali rappresentano per il clinico una nuova entità di difficile interpretazione. Inoltre è sempre più frequente il riscontro già in epoca neonatale di alterazioni tiroidee lievi ma persistenti; questo ha condotto ad un ampio dibattito circa la loro definizione eziologica, il trattamento e il follow-up.

L'IC con ghiandola in sede può essere distinto in permanente, transitorio o evolvere verso forme di ipertireotropinemia persistente che spesso non necessitano di prosecuzione della terapia sostitutiva. Le cause note costituite dall'interferenza di fattori esterni, quali il deficit o eccesso di iodio o il passaggio transplacentare di anticorpi materni antitiroidei, sono riscontrabili soltanto in una minoranza dei pazienti. E' ipotizzabile che in molti casi sia sotteso un difetto dell'ormonogenesi tiroidea, secondario ad alterazioni qualitative/quantitative delle proteine coinvolte nella biosintesi ormonale. La biologia molecolare ha consentito di riconoscere numerosi geni tessuto-specifici, la cui mutazione è responsabile di quadri clinici di IC con ghiandola in sede. I principali geni coinvolti sono la tireoperossidasi (TPO), che insieme a DUOX è coinvolta nel processo di organificazione dello iodio. Più raramente vi possono essere alterazioni a carico del simporto sodio-iodio (NIS), della tireoglobulina e della iodotirosina deiodinasi. Vi sono inoltre geni che sono responsabili di IC in associazione con quadri sindromici e coinvolgimento di altri organi: ad esempio mutazioni a carico della pendrina (trasportatore dello iodio) determinano sordità neurosensoriale bilaterale, mentre mutazioni del gene NKX2.1 si possono associare a distress respiratorio e coreoatetosi. Mutazioni a carico del recettore del TSH possono spiegare in percentuali variabili (12-22%) uno spettro di alterazioni persistenti della funzionalità tiroidea che variano da forme di ipertireotropinemia persistente a IC conclamato.

In base al difetto genetico è stata evidenziata una notevole variabilità sia nell'entità ed evoluzione a lungo termine della disfunzione tiroidea, che nel quadro ecografico, con eventuale rischio aumentato di formazione di noduli e gozzo. Vi è inoltre una significativa variabilità genotipo-fenotipo, descritta anche in soggetti appartenenti alla stesso nucleo familiare, che suggerisce una forte influenza del restante background genetico e di fattori ambientali. E' infine emerso come alcuni geni, quali DUOX2, possano causare forme di IC transitorio, in cui la disfunzione tiroidea si rende manifesta soltanto in fasi di aumentato fabbisogno di ormoni tiroidei come lo sono i primi mesi di vita.

Attualmente è possibile giungere ad una definizione molecolare solo in una minoranza dei casi di IC con ghiandola in sede, indicando un verosimile coinvolgimento di altri geni non ancora noti e la presenza di meccanismi eziopatogenetici multifattoriali che comprendono alterazioni epigenetiche e fattori ambientali.

Sono necessari ulteriori studi di correlazione fenotipo-genotipo con analisi delle caratteristiche cliniche e strumentali (ecografia ed eventuale scintigrafia tiroidea con Iodio 123 e test al perclorato) dei pazienti affetti, per poter effettuare indagini genetiche maggiormente mirate e impostare conseguentemente un follow-up clinico individualizzato.

Bibliografia

- Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:739-745.
- LaFranchi SH. Increasing incidence of congenital hypothyroidism: some answers, more questions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2395-2397.
- Grasberger H. Defects of thyroidal hydrogen peroxide generation in congenital hypothyroidism. *Mol Cell Endocrinol*. 2010.
- Fugazzola L, Muzza M, Weber G, Beck-Peccoz P, Persani L. DUOX2 defects: Genotype-phenotype correlations. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011;72:82-86.
- Persani L, Calebiro D, Cordella D, et al. Genetics and phenomics of hypothyroidism due to TSH resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;322:72-82.

EPIDEMIOLOGIA DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO: L'INCIDENZA È DAVVERO AUMENTATA?

Antonella Olivieri ^(a), Emanuela Medda ^(b), Cristina Fazzini ^(a), Simona De Angelis ^(a),
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), F. Calaciura (Catania), R. Caldarera (Messina), M. Camilot (Verona), M. Cappa (Roma), MR Casini (Cagliari), A. Cassio (Bologna), L. Cavallo (Bari), G. Cesaretti (Pisa), F. Chiarelli (Chieti), B. Ciannamea (Lecce), R. Ciatti (Fano), P. Civolani (Cagliari), C. Corbetta (Milano), R. Cordova (Potenza), A. Correr (Napoli), P. Costa (Roma), F. Dammacco (Bari), F. De Luca (Messina), C. De Santis (Torino), G. Gallicchio (Potenza), R. Gastaldi (Genova), G. Grasso (Caltanissetta), R. Gurrado (Taranto), A. Lelli (Roma), D. Leonardi (Catania), S. Loche (Cagliari), R. Lorini (Genova), G. Manente (Taranto), F. Monaco (Chieti), G. Minelli (Foggia), P. Narducci (Foggia), N. Oggiano (Ancona), S. Pagliardini (Torino), G. Parlato (Catanzaro), E. Pasquini (Firenze), A. Pinchera (Pisa), M. Pizzolante (Lecce), G. Radetti (Bolzano), F. Righetti (Bologna), A. Rizzo (Lecce), G. Saggese (Pisa), MC. Salerno (Napoli), 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), G. Weber (Milano).*

Negli ultimi anni è stato riportato in letteratura un incremento dell'incidenza di ipotiroidismo congenito (IC) rispetto al passato [Corbetta 2009, Mengreli 2010, Deladoley 2010]. Diverse sono le cause che hanno portato al rilevamento di tale incremento. Tra queste l'aumentato numero dei bambini pretermine e /o di basso peso alla nascita nella popolazione neonatale di tutti i Paesi Occidentali, e l'utilizzo di metodologie sempre più sensibili per il dosaggio del TSH allo screening hanno sicuramente avuto un ruolo importante. In particolare, la sempre più elevata frequenza di gravidanze medicalmente assistite che, come è noto si associano a gravidanze multiple e a nascite pre-termine, ma anche i progressi della medicina neonatale che hanno consentito di ridurre la mortalità di questi neonati, hanno aumentato in maniera significativa il numero di nati con tali caratteristiche che arriva allo screening, alla eventuale diagnosi e all'intervento terapeutico sostitutivo precoce. Anche il miglioramento delle capacità diagnostiche ottenuto negli ultimi anni, grazie all'avanzamento tecnologico dei sistemi di dosaggio del TSH neonatale quale test primario per lo screening dell'IC, la riduzione del cut off del TSH allo screening, ma anche l'attuazione di strategie di screening più sensibili (riduzione del cut off del TSH al 2° cartoncino) implementate in alcuni Paesi, ha sicuramente contribuito ad aumentare l'incidenza della patologia, e soprattutto di forme lievi di IC che in passato venivano misconosciute.

Per ciò che riguarda il nostro Paese, i dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti confermano un trend in aumento dell'incidenza di forme permanenti di IC con un'incidenza media nazionale di 1: 2200 nati vivi stimata nel periodo 2000-2006 (1: 3000 nel periodo 1990-99). Tale incremento, pur essendo maggiormente dovuto all'aumento di diagnosi di difetti funzionali della ghiandola tiroide (1:12.000 periodo 1990-99; 1:4600, periodo 2000-2006), riguarda anche le disgenesi tiroidee (1:4600 periodo 1990-99; 1:3800 periodo 2000-2006). Inoltre i dati del Registro hanno messo in evidenza un trend temporale in aumento anche per ciò che riguarda la frequenza di nati pretermine (11% periodo 1990-99; 16% periodo 2000-2006).

NUOVE PROSPETTIVE PER LO SCREENING NEONATALE DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO: IL RUOLO DEL TSH

Carlo Corbetta, Angela Arenzi, Emanuela Manzoni, Tiziana Mariani, Claudio Tiranti, Monica Sangiovanni

UOC Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale – A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento, Ospedale dei Bambini “V. Buzzi” – Milano

Lo screening neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) rappresenta universalmente uno strumento essenziale di prevenzione di una delle principali cause, insieme alla Fenilchetonuria, di ritardo mentale e danno neurologico dell'età infantile e pediatrica.

In ambito di screening neonatale delle endocrinopatie congenite, il progresso continuo delle metodologie analitiche e delle conoscenze biologiche e molecolari amplia i traguardi clinici che possono e devono essere oggi raggiunti in termini di efficienza del sistema “screening neonatale.

L'estensione delle pratiche di selezione in età neonatale e mediante screening di una vasta coorte di soggetti a rischio per forme utilmente trattabili IC (e non solo per le forme disgenetiche d'IC) rende necessaria l'utilizzazione in laboratorio di assetti organizzativi, metodologie biochimiche, sistemi di sicurezza di qualità estremamente avanzati e con caratteristiche ben definite e conosciute. Essenziale appare la scelta del biomarcatore di patologia utilizzato per la selezione dei casi a rischio: oggi sempre maggiore attenzione e diffusione viene riservata nel mondo alla misura di Tireotropina ematica (b-TSH), ormone di produzione ipofisaria e marcatore indiretto di funzionalità tiroidea, che – per le proprie caratteristiche intrinseche biochimiche e fisiologiche – mostra applicabilità e praticabilità superiori a quelle ottenibili dalla misura ematica di ormoni tiroidei (in particolare di TT4). L'affinamento - in termini di sensibilità funzionale e d'imprecisione analitica - oggi ottenibile in laboratorio con metodi di misura del b-TSH ad alta sensibilità ed elevato livello di automazione analitica, permette l'utilizzazione isolata di questo bio-marcatore per la selezione sia di casi permanenti di IC che di molte condizioni d'ipertireotropinemia neonatale, di possibile interesse e rilievo clinico: questi risultati sono ottenibili anche attraverso una riduzione ragionata dei cosiddetti valori soglia o valori di cut-off applicati nel programma di screening neonatale. A questo si aggiunge l'importanza di una corretta misura nel campione ematico neonatale (Guthrie's card) per intervalli analitici con limiti inferiori assai ridotti (ideale: valori b-TSH pari a 1.0 mU/L WB) e livelli d'imprecisione analitica (espressi come CV%) non differenti o comparabili a quelli oggi ottenuti nel siero, matrice biologica sicuramente caratterizzata da minori interferenze analitiche. Al di fuori dello screening neonatale (ma strettamente correlato ad esso) è l'uso della misura di b-TSH per la valutazione epidemiologica delle aree geografiche a rischio di carenza iodica: la valutazione della percentuale di campioni neonatali con valori di b-TSH > 5.0 mU/ml WB è oggi giudicato da WHO (Organizzazione mondiale della Sanità) parametro di estrema sensibilità. Tuttavia l'affidabilità di b-TSH per tale uso specifico è possibile non solo attraverso una corretta selezione della popolazione campionaria, ma anche e soprattutto in presenza di misure analitiche accurate ed a conosciuto ed accettabile livello d'imprecisione. L'ottimizzazione delle pratiche di laboratorio, l'applicazione di metodologie biochimiche, di puntuali e vasti programmi d'assicurazione qualità, la valutazione continua d'indicatori di processo e di risultato, la correlazione critica con l'outcome clinico definitivo sono i cardini di una buona pratica di laboratorio volta ad assicurare l'efficienza clinica ed epidemiologica di un programma di screening neonatale dell'IC.

Bibliografia essenziale

- “Thyroid Function Testing”, edited by G.A. Brent, Springer Science + Business Media, 2010
- Demers LM, Spencer CA “Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease
- Laboratory Medicine Practice Guidelines, AACC 2002 (<http://www.nacp.org>)

Seconda Sessione

Moderatori

Fabrizio Monaco, Sergio Bernasconi

LA PATOLOGIA TIROIDEA NELLA COMPLESSITÀ DEL NEONATO PRETERMINE

Stefano Ghirardello, Fabio Mosca

NICU, Department of Clinical Sciences and Community Health, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

La funzione tiroidea del neonato, ancor più se prematuro, è tuttora oggetto di vivo interesse da parte del neonatologo e dell'endocrinologo per i numerosi risvolti clinici che una sua alterazione comporta nel delicato sviluppo neurologico di questi pazienti. Alla 12° settimana di vita fetale si completa l'embriogenesi della ghiandola tiroide; fino al termine del II trimestre di gravidanza gli ormoni tiroidei necessari allo sviluppo neurologico fetale sono di origine materna. La secrezione di ormoni tiroidei da parte del feto inizia intorno alla 16° settimana di età gestazionale. La nascita di un feto estremamente prematuro (< 28° settimana di età gestazionale) lo pone in condizione di relativo ipotiroidismo; tale condizione, nota come ipotiroxinemia del pretermine, è caratterizzata da bassi livelli di T4 associati a livelli di TSH normali. Essa è secondaria all'immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisaria, all'improvvisa mancanza di T4 materno, alle limitate riserve ghiandolari, all'incapacità della tiroide del prematuro di aumentare la produzione di ormoni tiroidei, al ridotto apporto di iodio associato ad aumento delle perdite, ed alla condizione definita Euthyroid sick syndrome, tipica del paziente con gravi patologie e caratterizzata da basse concentrazioni di T3, T4 e TSH. L'ipotiroxinemia del prematuro, descritta per la prima volta più di 30 anni fa, interessa il 50% dei neonati di EG tra 24-28 settimane; generalmente a risoluzione spontanea nell'arco di 2-6 settimane, è associata ad un rischio 3,5 volte maggiore di ritardo neurologico a 2 anni di vita, ad un significativo aumento dell'incidenza di paralisi cerebrale infantile ed a ridotte performance visive. Essa presenta una frequenza variabile nei diversi report; ciò è dovuto al diverso cut-off scelto dagli autori; vi è attualmente un agreement nel definire inferiore alla norma la concentrazione di T4 circolante quando questa è < od uguale al 10° percentile del valore di T4 cordonale di soggetti di equivalente età gestazionale rimasti in utero. L'euthyroid sick syndrome è, assieme al ridotto apporto di Iodio, una condizione passibile di interventi attivi che ne possono variare la frequenza e la severità; essa è stata descritta in associazione con la malattia delle membrane jaline, in corso di sepsi, enterocolite necrotizzante, chronic lung disease, emorragia intraventricolare; numerosi farmaci utilizzati in pazienti critici, quali dopamina, oppiacei, desametasone e glucorticoidi in genere, trasfusioni di emoderivati, hanno un effetto sull'asse ipotalamo-ipofisario, inibendo o riducendo la risposta ipofisaria a bassi livelli di ormoni tiroidei o inibendo direttamente la produzione di questi ultimi. L'apporto di iodio al neonato prematuro è stato dimostrato essere ben inferiore a 30 mcg/kg/die raccomandati, sia nei pazienti in nutrizione parenterale che enterale con latte materno o di formula. Il ritardato aumento di tireotropina, definito dalla concomitanza di un primo test di screening normale cui fa seguito un secondo test patologico è associato ad un'umentata incidenza di ipotiroidismo congenito (1:400) nei neonati di peso < 1500 grammi (atipica hypothyroidism), generalmente transitorio, si associa a TT4 circolante significativamente più basso; presenta numerosi punti in comune con l'ipotiroxinemia del prematuro. È una condizione autolimitante e recentemente è stata associata a circonferenza cranica < 10° percentile; il TSH rientra nei limiti della norma in un periodo medio di 55 giorni. Ad oggi gli studi mirati alla correzione farmacologica dei bassi livelli di T4 con somministrazione di L-tiroxina in neonati prematuri non si sono dimostrati chiaramente efficaci nel migliorarne l'outcome neurologico a distanza.

LE RACCOMANDAZIONI ITALIANE PER LO SCREENING, LA DIAGNOSI, IL FOLLOW-UP E LA SORVEGLIANZA DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO E LA CONSENSUS EUROPEA

Alessandra Cassio ^(a), Carlo Corbetta ^(b), Antonella Olivieri ^(c), Italo Antonozzi ^(d), Francesca Calaciura ^(e), Ubaldo Caruso ^(f), Graziano Cesaretti ^(g), Roberto Gastaldi ^(f), Emanuela Medda ^(h), Fabio Mosca ⁽ⁱ⁾, Elisabetta Pasquini ^(l), Maria Carolina Salerno ^(m), Vera Stoppioni ⁽ⁿ⁾, Massimo Tonacchera ^(g), Giovanna Weber ^(o)

(a) *Università degli Studi, Bologna*

(b) *AO Istituti Clinici di Perfezionamento Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano*

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

(d) *Università "La Sapienza", Roma*

(e) *Università degli Studi, Catania*

(f) *Istituto G. Gaslini, Genova*

(g) *Università degli Studi, Pisa*

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

(i) *Università degli Studi, Milano*

(l) *Azienda Ospedaliera A. Meyer, Firenze*

(m) *Università Federico II, Napoli*

(n) *Neuropsichiatria Infantile Ospedale, Fano*

(o) *Università Vita-Salute S. Raffaele, Milano*

Dopo la loro introduzione all'inizio degli anni '70, i programmi di screening neonatale per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) hanno avuto una rapida estensione internazionale rivelandosi un sistema altamente dinamico nel tempo. Infatti l'esperienza maturata nel corso degli anni ha condotto ad un aumento delle conoscenze scientifiche (sono cambiate la nosografia e l'epidemiologia dell'IC) ed ha favorito una evoluzione nelle modalità di approccio diagnostico e terapeutico a questa patologia. L'European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) ha perciò promosso una "consensus" europea, esprimendo in tal modo l'esigenza di realizzare una presa di posizione condivisa sui principali temi dibattuti dell'IC. I settori della metodologia analitica, della diagnosi clinica e dei regimi terapeutici, dell'outcome a lungo termine e del counseling genetico sono stati valutati secondo i criteri del livello di evidenza scientifica e della forza di raccomandazione. In Italia, in parte per le modalità di gestione della sanità pubblica e soprattutto grazie all'azione di monitoraggio delle società scientifiche e di sorveglianza epidemiologica realizzata dall'Istituto Superiore di Sanità attraverso il Registro Nazionale dell'IC (RNIC) il programma di screening si è configurato nel corso degli anni come un sistema integrato di diagnosi neonatale, trattamento e presa in carico dei pazienti favorito da una rete regionale ed interregionale di centri di screening e follow-up. Tale processo ha condotto, agli inizi degli anni '90, alla copertura del 100% della popolazione neonatale del nostro paese mediante il programma di screening neonatale, ma, esprimendo spesso esperienze nate in realtà locali diverse, ha mostrato altresì una notevole variabilità nel modo di realizzare la rete integrata assistenziale. Le fonti principali di disomogeneità sono risultate: gli aspetti analitici (strategie di screening e soglie di richiamo), una efficiente gestione del flusso di comunicazioni tra laboratori, punti nascita e centri clinici, le modalità di approccio terapeutico e di monitoraggio a breve e lungo termine e i criteri per la rivalutazione della diagnosi. Esprimendo questa esigenza di armonizzazione ed ottimizzazione la Società di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, la Società per le Malattie Metaboliche Ereditarie e gli Screening Neonatali e l'Istituto Superiore di

Sanità nel cui contesto si realizza il RNIC hanno promosso queste “Raccomandazioni Italiane”. Esse appaiono sostanzialmente in linea con le conclusioni della Consensus ma esprimono altresì il peculiare approccio italiano alla gestione dell’IC nell’era dello screening neonatale e si configurano quindi come uno strumento operativo, in cui gli “addetti ai lavori” possano trovare le indicazioni pratiche per una corretta diagnosi ed una complessiva presa in carico di questi pazienti.

Tavola Rotonda

Moderatori

Luciano Cavallo, Gianni Bona, Luciano Tatò

RIVALUTAZIONE DEI VALORI DI CUT - OFF PER L'IPOTIROIDISMO CONGENITO IN CAMPANIA

Raffaella Ungaro, Rosaria Di Napoli, Rosanna Azzaro, Domenico Scognamiglio
A.O.R.N. Santobono – Pausilipon “Centro Screening delle Malattie Metaboliche” P.O. SS. Annunziata,
Napoli

Scopo dello studio. Con questo lavoro vogliamo dare il nostro contributo al dibattito nazionale e internazionale in corso sul valore di cut-off per il TSH, proponendo sia una rivalutazione di quello attuale, che è 7mU/L, sia la ricerca di nuove strategie per l'individuazione dei neonati affetti da I.C. e/o da anomalie funzionali della tiroide.

Metodo. Nell'anno 2011 sono stati analizzati 62728 cartoncini: di questi, 2260 sono stati ritestati e 1533 sono stati richiamati per un nuovo prelievo. Essi sono stati suddivisi nelle seguenti fasce: I) affidamento diretto: neonati con valori di TSH così elevati da essere affidati immediatamente ad un centro di follow-up; II) neonati con $TSH > 10$; III) neonati con $7 < TSH < 10$; IV) neonati con $6 < TSH < 7$; V) neonati con $T4 < 4,5$; VI) neonati con $T4 - TSH < 2$ VII) neonati deceduti.

Risultati. Data la evidente validità di alcune fasce, esaminiamo solo quelle di recente introduzione: IV, V, VI. Nella IV, neonati con $6 < TSH < 7$, sono inseriti 336 neonati, la maggior parte di questi è risultata negativa al richiamo, 9 sono stati affidati ai follow-up, 5 sono in terapia.

La V, neonati con $T4 < 4,5$, ha una popolazione analoga alla precedente e vede 4 neonati messi in terapia.

La VI, neonati con $T4 - TSH < 2$, è maturata dall'osservazione che, nei soggetti con TSH che si avvicina al cut-off e T4 che si abbassa verso il suo cut-off, può esserci positività ed infatti sono stati messi in terapia 4 neonati appartenenti a questa fascia.

Conclusioni. Secondo il nostro parere, i risultati ottenuti, nonostante abbiano implicato una notevole mole di lavoro determinata dall'aumento del numero dei falsi positivi, sostengono appieno la validità delle nuove strategie metodologiche adottate, che hanno centrato il nostro obiettivo: produrre il miglioramento della qualità della vita di tutti i neonati posti in terapia, quelli affetti da I.C. e/o da anomalie funzionali della tiroide.

INDICE DI NATALITA' E CARATTERISTICHE DELLA PROLE NELLE PAZIENTI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO PERMANENTE DIAGNOSTICATO MEDIANTE SCREENING NEONATALE

A. Rizzello ^(a), MC Salerno ^(b), T. Aversa ^(c), M.C. Vigone ^(d), S. Monti ^(a), L. De Martino ^(b), G. Weber ^(e), F. De Luca ^(c), M. Bal ^(a), A. Cassio ^(a)

(a) Dipartimento di Pediatria, unità di Endocrinologia, Università di Bologna

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

(c) Dipartimento di Pediatria, Università di Messina

(d) Dipartimento di Pediatria, unità di Endocrinologia, IRCCS San Raffaele Milano

(e) Dipartimento di Pediatria, unità di Endocrinologia, Università Vita Salute San Raffaele, Milano

Introduzione: l'ipotiroidismo congenito interferisce con la fisiologia della riproduzione umana, riduce la probabilità di gravidanza e influenza negativamente la gravidanza e l'esito perinatale. Tuttavia, nei soggetti con IC trattati precocemente, è stata riportata la presenza di un normale sviluppo puberale. Non esistono però studi sistematici sulla fertilità e l'esito della gravidanza nelle adulte affette.

Pazienti e metodi: abbiamo richiamato 155 ragazze con IC permanente nate tra il 1978 e il 1994, in 4 regioni italiane. 69 di esse (44.6%) hanno accettato di partecipare al nostro studio (età media $22,1 \pm 4,4$ anni; 25 (36%) soggetti con agenesia, 32 (47%) con ectopia ghiandola, 12 (17%) con tiroide in sede. La storia ginecologica è stata valutata con un questionario semistrutturato e i risultati sono stati confrontati con i dati ricavati dal registro nazionale di natalità.

Risultati: sono state segnalate 10 gravidanze in 9 pazienti (15%), 3 delle quali conclusesi con un aborto (1 aborto spontaneo: 6° settimana di EG in paziente di 28,4 anni con ectopia; 2 aborti volontari: 4° settimana di EG in paziente di 20.2 anni con ipoplasia; 6° settimana di EG in paziente di 21,3 anni con agenesia). Il tasso di abortività è di 1,45% per quanto riguarda l'aborto spontaneo (0,54% nella popolazione di controllo), 2,9% per l'aborto volontario (0,86% nella popolazione di controllo).

Nelle gravidanze portate a termine l'aumento medio della dose di L-T4 in ogni trimestre è stato rispettivamente del 15% (10% -20%), 15% (10% -20%) e 20% (10% -30%). Valori di TSH > 2.5 mU/L sono stati trovati in 7/7 casi nel 1° trimestre, in 4/7 nel secondo, in 4/7 nel 3°. Tutti i neonati hanno mostrato risultati normali allo screening neonatale e all'ecografia tiroidea.

La tabella mostra i dati dei nati vivi suddivisi in base all'età materna.

	Pazienti	Morfologia gh.	Nati vivi		
	n, %	tiroidea nelle mamme IC	n	%	% controllo
<20 aa	27/69(39%)	-	0/27	0%	0.9%
20-25 aa	26/69(38%)	2 ectopia, 1 agenesia	4/26	15.4%	8%
25-35 aa	16/69(23%)	2 ectopia, 1 agenesia	3/16	18.7%	24.2%

Conclusioni: questi dati preliminari sembrano indicare una normale fertilità nelle pazienti affette da IC. Il tasso di aborto sembra essere superiore a quello della popolazione di controllo. Risulta invece scarso l'adeguamento della dose di L-T4 nelle gravidanze delle nostre pazienti.

LA CORRELAZIONE TRA IODURIA E TSH NEONATALE EVIDENZA UN FATTORE AMBIENTALE NEGATIVO PER LA FUNZIONE TIROIDEA.

Giovanna Scozzafava ^(a), Onorina Marasco ^(a), Elena Urso ^(b), Andzelika Michniewicz ^(b) e Giuseppe Parlato ^(a, b)

(a) Centro Regionale Screening Neonatale, Azienda Ospedaliera Materdomini, Catanzaro

(b) Dipartimento della Scienza della Salute, Università Magna Graecia, Catanzaro

La carenza nutrizionale di iodio costituisce un grave problema di salute pubblica. Il gozzo è la manifestazione morbosa più evidente dovuta a deficit nutrizionale di iodio. Nell'Italia Meridionale tale deficit è particolarmente grave, come risulta da studi epidemiologici in aree circoscritte, i quali riportano che l'incidenza del gozzo nella popolazione scolare è superiore al 20%. Al fine di introdurre strumenti operativi permanenti di prevenzione e iodoprofilassi, la Regione Calabria ha istituito nel 2003 l'Osservatorio Epidemiologico, sezione Gozzo Endemico e Iodoprofilassi (OER), diretto dal Prof. S. Andò, Facoltà di Farmacia e Scienze della Nutrizione, Università della Calabria, Arcavacata di Rende (CS). L'efficacia della iodoprofilassi è valutata mediante l'analisi dei principali indicatori d'impatto: la mediana dei valori della ioduria, la percentuale dei valori TSH neonatale > 5 mU/L e il consumo di sale iodato. OER valuta l'apporto iodico mediante periodici rilevamenti della ioduria nella popolazione giovanile e della vendita di sale iodato. I rilevamenti sono effettuati nelle aree urbane, aree di controllo, delle città capoluogo di provincia (Catanzaro, Cosenza, Crotone, Vibo Valentia e Reggio Calabria) e nelle rispettive aree extraurbane, aree sentinella. Uno studio è stato condotto per verificare la correlazione dei dati di OER con i dati della distribuzione dei valori di TSH neonatale, determinato per lo screening neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito; i dati sono relativi al 2007 e al periodo 1/1/2010-1/8/2011. La correlazione esaminata si riferisce ai dati di questo ultimo periodo. I risultati mostrano un apporto iodico sufficiente nelle aree urbane di Catanzaro (100 $\mu\text{g/l}$) e Cosenza (115 $\mu\text{g/l}$), una lieve iodocarenza in quella di Vibo Valentia (92 $\mu\text{g/l}$), Crotone (95 $\mu\text{g/l}$) e Reggio Calabria (96 $\mu\text{g/l}$), nelle aree sentinelle una lieve iodocarenza con valori tra 92 $\mu\text{g/l}$ e 68 $\mu\text{g/l}$, tranne nell'area sentinella di Reggio Calabria, ove il valore della mediana della ioduria pari a 47 $\mu\text{g/l}$, metà del valore per la iodosufficienza, indica una carenza iodica moderata/grave. Nelle aree sentinelle alla diminuzione della ioduria corrisponde anche un aumento della percentuale dei valori di TSH > 5 mU/L. Tale percentuale risulta tra 1,7 e 7 per le aree urbane, tranne per l'area urbana di Reggio Calabria, per la quale alla ioduria di 96 $\mu\text{g/l}$, indicante un apporto iodico al limite della sufficienza e molto simile a quella di Catanzaro (100 $\mu\text{g/l}$) corrisponde una percentuale dei valori di TSH > 5 mU/L pari a 12, mentre per l'area urbana di Catanzaro tale percentuale è 1,7. I risultati contrastanti inducono ad ipotizzare che nell'area urbana di Reggio Calabria un fattore ambientale o nutrizionale, diverso dalla iodocarenza, agisca negativamente sulla funzione tiroidea. Questa ipotesi è avvalorata dai dati del consumo di sale iodato, che è rimasto costante negli ultimi anni e dalla stessa età media al prelievo (3 giorni dopo la nascita) per tutte le aree.

INDICE DEGLI AUTORI

Altamura, R.; 11
Angeloni, U.; 11
Antonozzi, I.; 11; 15
Arenzi, A.; 12
Aversa, T.; 19
Azzaro, R.; 18
Bal, M.; 19
Baserga, M.; 11
Bernasconi, S.; 11
Bona, G.; 11
Bucci, I.; 11
Calaciura, F.; 11; 15
Caldarera, R.; 11
Camilot, M.; 11
Cappa, M.; 11
Caruso, U.; 15
Casini, MR.; 11
Cassio, A.; 11; 15; 19
Cavallo, L.; 11
Cesaretti, G.; 11; 15
Chiarelli, F.; 11
Ciannamea, B.; 11
Ciatti, R.; 11
Civolani, P.; 11
Corbetta, C.; 11; 12; 15
Cordova, R.; 11
Correra, A.; 11
Costa, P.; 11
Dammacco, F.; 11
De Angelis, S.; 11
De Luca, F.; 11; 19
De Martino, L.; 19
De Santis, C.; 11
Di Cosmo, C.; 7
Di Napoli, R.; 18
Fazzini, C.; 11
Gallicchio, G.; 11
Gastaldi, R.; 11; 15
Ghirardello, S.; 14
Grasso, G.; 11
Gurrado, R.; 11
Leonardi, D.; 11
Loche, S.; 11
Lorini, R.; 11
Manente, G.; 11
Manzoni, E.; 12
Marasco, O.; 20
Mariani, T.; 12
Medda, E.; 11; 15
Michniewicz, A.; 20
Minelli, G.; 11
Monaco, F.; 11
Monti, S.; 19
Mosca, F.; 14; 15
Narducci, P.; 11
Oggiano, N.; 11
Olivieri, A.; 11; 15
Pagliardini, S.; 11
Parlato, G.; 11; 20
Pasquini, E.; 11; 15
Pinchera, A.; 11
Pizzolante, M.; 11
Rabbiosi, S.; 9
Radetti, G.; 11
Righetti, F.; 11
Rizzello, A.; 19
Rizzo, A.; 11
Saggese, G.; 11
Salerno, MC.; 11; 15; 19
Sangiovanni, M.; 12
Sava, L.; 11
Scognamiglio, D.; 11; 18
Scozzafava, G.; 20
Stoppioni, V.; 11; 15
Teofoli, F.; 11
Tiranti, C.; 12
Tonacchera, M.; 11; 15
Ungaro, R.; 18
Urso, E.; 20
Vigneri, R.; 11
Vignola, G.; 11
Vigone, M.C.; 9; 11; 19
Weber, G.; 9; 11; 15; 19

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

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