

## Ipotiroidismo congenito transitorio in aree iodocarenti

Antonella OLIVIERI (a), Cristina FAZZINI (a), Michele E. GRANDOLFO (b),  
Emanuela MEDDA (b), Maria Antonietta STAZI (b), Massimo D'ARCHIVIO (a),  
Simona De ANGELIS (a), Mariella SORCINI (a) e il Gruppo di Studio per il Registro Nazionale  
degli Ipotiroidi Congeniti (\*)

(a) Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica, (b) Laboratorio di Epidemiologia  
e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Riassunto.** - Sulla base delle informazioni raccolte nel Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti (RNIC) è stata realizzata una mappa dell'incidenza di IC per provincia di residenza del nucleo familiare, da cui risulta che gran parte del territorio nazionale è caratterizzato da un'incidenza di IC superiore al valore medio nazionale (1:3200). E' stato quindi ipotizzato che l'aumentata incidenza di IC sia dovuta ad un'aumentata prevalenza di forme transitorie di ipotiroidismo, spesso correlate a carenza iodica ambientale. Infatti, nelle aree a più alta incidenza (> 1:2000) è stata osservata una elevata presenza di ghiandole in sede e valori di TSH alla conferma significativamente meno elevati di quelli osservati nei bambini con IC nati nelle rimanenti zone del territorio nazionale. Infine, i risultati preliminari della rivalutazione della diagnosi hanno dimostrato una crescente prevalenza di forme transitorie di ipotiroidismo man mano che si passa da aree con incidenza simile al valore medio nazionale ad aree con più alta incidenza (> 1:2000), le quali includono province storicamente riconosciute come iodocarenti. L'elaborazione dei dati contenuti nel Registro ha, quindi, messo in evidenza che gradi variabili di carenza iodica sono ancora presenti su tutto il territorio nazionale ed ha ulteriormente sottolineato la necessità di attuare un adeguato e sistematico intervento di iodoprofilassi.

**Parole chiave:** ipotiroidismo congenito, ipotiroidismo transitorio, Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti, incidenza, deficienza iodica.

**Summary** (*Transient congenital hypothyroidism in iodine deficient areas*). - On the basis of data collected in the National Register of infants with congenital hypothyroidism (CH), a mean incidence of 1 case of CH to 3200 live births has been estimated in Italy. Nevertheless a higher incidence (> 1:2000) than national mean value has been observed in several districts of our country. The aim of this study was to verify a possible occurrence of transient hypothyroidism (TH) in these areas. Results of our study showed that the proportion of infants with thyroid *in situ* was significantly higher in the areas with very high CH incidence than in the remaining parts of the country. Also serum TSH levels at confirmation showed a less severe hypothyroidism in infants of these areas when compared with the other CH infants. Furthermore, preliminary results of diagnosis reevaluation showed 58% of TH in the areas with CH incidence > 1:2000. Lower percentages of TH have been observed in the other areas in relation to the decreasing of CH incidence. Most of the high CH incidence areas are historically affected by iodine deficiency. This observation supports the hypothesis that iodine deficiency can contribute to the occurrence of transient disorders of thyroid function in our population and stresses the need of promoting diffusion of an adequate iodine prophylaxis.

**Key words:** congenital hypothyroidism, transient hypothyroidism, Italian Register, incidence, iodine deficiency.

### Introduzione

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti (RNIC) è stato istituito in Italia nel 1987, a seguito dell'attuazione su scala nazionale del programma di prevenzione per l'ipotiroidismo congenito (IC), e come risposta alla necessità di realizzare forme di coordinamento nazionale dello screening e delle altre attività connesse all'IC. Oltre al censimento di tutti i bambini con IC diagnosticati mediante screening neonatale, il RNIC si

propone di verificare l'efficienza e l'efficacia dello screening e di individuare possibili fattori di rischio, familiari e/o ambientali, favorenti l'insorgenza della malattia. Dal 1987 ad oggi sono stati arruolati nel RNIC circa 1600 ipotiroidi congeniti ed è stata stimata un'incidenza media nazionale di 1 caso di IC su 3200 nati, con minime fluttuazioni nel corso degli anni. Tale incidenza si colloca tra i più elevati valori di incidenza stimati in Europa in cui è stato riportato un valore medio di 1 caso di IC su 3800 nati [1].

Sebbene l'incidenza media nazionale si sia confermata piuttosto stabile nel corso degli anni, tuttavia è stata da tempo accertata sul territorio nazionale la presenza di aree con incidenza di IC nettamente superiore (>1:2000) al valore medio stimato [2].

(\*) I componenti del Gruppo di Studio sono elencati prima della bibliografia.

L'obiettivo di questo studio è quello di verificare la possibile presenza di forme transitorie di ipotiroidismo in quelle aree dove l'incidenza di IC è più elevata, nonché caratterizzare da un punto di vista clinico e strumentale i bambini con IC nati nelle aree a più alta incidenza al fine di studiare l'eventuale ruolo svolto da possibili fattori di rischio ambientale e/o familiare sull'aumentata insorgenza di IC in tali aree.

### Pazienti e metodi

Sono stati considerati per lo studio i dati relativi ai casi di IC ( $n = 1113$ ) notificati nel periodo 1989-95. La raccolta delle informazioni anonime relative ai casi notificati si avvale della compilazione, da parte dei Centri di screening e follow-up operanti sul territorio nazionale, di schede informatizzate. Queste contengono il risultato dei test di screening, l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita, l'anamnesi familiare, l'anamnesi materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pretrattamento, l'inizio e la dose della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate. La scintigrafia con  $^{99}\text{Tc}$ , o più raramente con  $^{131}\text{I}$ , è stata eseguita prima dell'inizio della terapia in circa il 60% dei bambini arruolati nel periodo di tempo considerato.

Dal 1993 vengono raccolte, inoltre, informazioni relative al follow-up a un anno di vita e informazioni relative alla rivalutazione della diagnosi entro i tre anni di vita, eseguita dopo un periodo di sospensione della terapia al fine di accertare l'eventuale presenza di forme transitorie di ipotiroidismo.

Tutti i dati sono raccolti in un "data base" ed elaborati con l'impiego del software statistico Biomedical Data Processing (BMDP) [3].

### Risultati

Grazie alle informazioni raccolte nel RNIC e relative alla provincia di residenza del nucleo familiare del caso notificato, è stato possibile realizzare una mappa dell'incidenza di IC per provincia di residenza. Nella Fig. 1 si può osservare come gran parte del territorio nazionale sia caratterizzato da un'incidenza di IC superiore al valore medio stimato (1:3200).

Il confronto della scintigrafia, eseguita nei bambini con IC nati su tutto il territorio nazionale e in quelli nati nelle aree a più alta incidenza, ha messo in evidenza un notevole aumento della prevalenza di ghiandole in sede nelle aree a più alta incidenza ( $> 1:2000$ ) rispetto a quella osservata nell'intera popolazione di IC (33% vs 21%,  $p = 0,03$ ), con una parallela riduzione della prevalenza di ectopia in tali aree (38% e 47% rispettivamente). Per ciò che riguarda la prevalenza di agenesia, questa ha mostrato nelle aree ad alta incidenza valori confrontabili con quelli osservati nell'intera popolazione di IC (29% e 32% rispettivamente).

Sono state inoltre messe a confronto le distribuzioni percentuali cumulative del TSH alla conferma ottenute nei bambini con IC nati nelle aree a più alta incidenza e in quelli nati nel resto del territorio nazionale. Nel gruppo relativo alle zone a più alta incidenza si è osservata una curva sensibilmente spostata verso valori meno elevati di TSH che dimostra, in tale gruppo, un deficit tiroideo meno grave rispetto a quello osservato nelle rimanenti aree del territorio nazionale ( $p < 0,01$ ).

La Tab. 1 mostra i risultati relativi alla rivalutazione della diagnosi eseguita su 113 dei 1113 bambini nati con IC nel periodo di tempo considerato. La rivalutazione ha messo in evidenza un'elevata prevalenza di forme transitorie di ipotiroidismo (58%) nella fascia a più alta incidenza ( $> 1:2000$ ). Si è osservato, inoltre, un trend decrescente di ipotiroidismo transitorio (IT) in relazione alla diminuzione dell'incidenza di IC (1:2000-2999 = 39,5%;  $\leq 1:3000 = 10,3\%$ ).

Si è voluto, infine, confrontare le caratteristiche neonatali e quelle relative alla gravidanza e all'anamnesi materna rilevate nei bambini con IC permanente e in quelli con IT. Dei 113 bambini rivalutati nell'intervallo di tempo considerato, 83 (73,5%) hanno avuto la conferma della diagnosi di IC permanente, mentre 30 (26,5%) sono risultati casi di IT. Il confronto delle caratteristiche neonatali nei due gruppi (Tab. 2) ha messo in evidenza una prevalenza di bambini pretermine e/o di basso peso alla nascita significativamente più elevata nel gruppo dei transitori rispetto al gruppo con diagnosi di IC permanente ( $p = 0,04$ ). Per ciò che riguarda il rapporto maschio/femmina (M/F), che nella popolazione degli IC è generalmente 1M/2F, nel gruppo di bambini con IT è risultato invertito (M = 68%; F = 32%). Nel gruppo con IT si è osservata inoltre, una prevalenza di gozzo e ipotiroidismo nella madre durante la gravidanza più elevata rispetto a quella osservata nel gruppo con IC permanente (gozzo: 16,6% e 6,7%; ipotiroidismo: 6,6% e 2,2% rispettivamente). Anche l'esposizione all'eccesso di iodio durante la gravidanza, dovuto essenzialmente all'uso di lavande vaginali contenenti iodio, sembra essere più frequente nel gruppo di bambini con IT rispetto al gruppo con IC permanente (8,0% vs 3,7%).

Al fine di studiare la distribuzione sul territorio dell'incidenza di IC in relazione a possibili fattori di rischio ambientale, è stata realizzata un'analisi preliminare della distribuzione dei casi di IC per comune relativamente alla provincia di Macerata e Ascoli Piceno. Per queste province infatti, è stato documentato un insufficiente apporto iodico ambientale [4]. Nella Fig. 2 è stata riportata, per le due province, la distribuzione dei comuni nei quali è stato accertato almeno 1 caso di IC nel periodo di tempo considerato. Si può osservare come la localizzazione di questi comuni sia preferenzialmente nella parte orientale costiera dei 2 territori provinciali. Inoltre, la dimensione della popolazione residente riportata in figura per ogni comune consente di quantificare, seppure non in maniera precisa, l'elevata occorrenza di IC in questi comuni. Dei 23 casi di IC rilevati nelle due

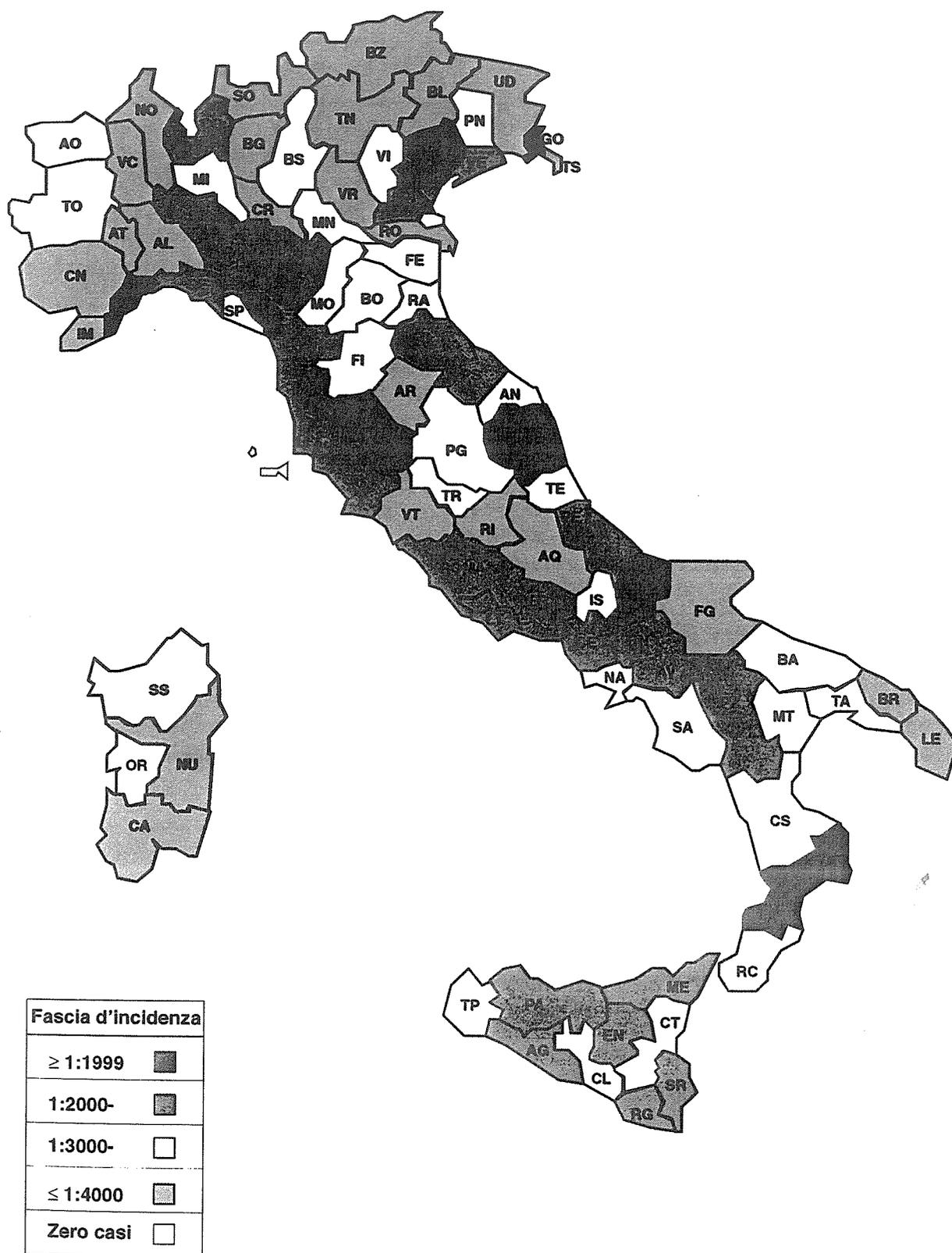


Fig. 1. - Incidenza di ipotiroidismo congenito (IC) per provincia di residenza (1989-95).

Tabella 1. - Rivalutazione della diagnosi di ipotiroidismo congenito (IC) per fascia di incidenza

Fasce di incidenza	IC	Rivalutati		Diagnosi alla rivalutazione		
				n.	(%)	IC permanenti
		n.	(%)	n.	n.	(%)
> 1:2000	84	12	(14,3)	5	7	(58)
1:2000-2999	476	43	(9,03)	26	17	(39,5)
≤ 1:3000	553	58	(10,5)	52	6	(10,3)
<b>Tot.</b>	<b>1113</b>	<b>113</b>	<b>(10,1)</b>	<b>83</b>	<b>30</b>	<b>(26,5)</b>

Tabella 2. - Confronto tra ipotiroidismo congenito (IC) permanente e transitorio: caratteristiche neonatali, relative alla gravidanza e all'anamnesi materna

	Settimane di gestazione (≤ 37 sett.) (%)	Peso alla nascita (≤ 2500 g) (%)	Sesso (%)	Eccesso di iodio in gravidanza (%)	Ipotiroidismo nella madre (%)	Gozzo nella madre (%)
IC perm. (n = 83)	8,4	11	57 F 43 M	3,7	2,2	6,7
IC trans. (n = 30)	23,3	26	32 F 68 M	8,0	6,6	16,6
	p = 0,04	p = 0,04				

province, 7 sono stati rivalutati. Di questi, 5 sono risultati transitori mentre per 2 è stata confermata la diagnosi di IC permanente.

### Conclusioni

Le informazioni raccolte nel RNIC relative alla residenza dei casi notificati hanno consentito di realizzare una mappa dell'incidenza di IC per provincia. Questa ha permesso di identificare un'incidenza di IC superiore all'incidenza media stimata per il nostro paese su gran parte del territorio nazionale. E' stato quindi ipotizzato che l'aumentata incidenza di IC in tali aree sia dovuta ad un'aumentata prevalenza di forme transitorie di ipotiroidismo, spesso correlate ad un insufficiente apporto iodico ambientale. E' stato, infatti, riportato come forme transitorie di ipotiroidismo, che si manifestano con ipertireotropinemia isolata o associata a bassi valori di T4 allo screening e alla conferma, siano maggiormente frequenti in zone iodocarenti [5] rispetto a zone iodosufficienti quali, ad esempio, il Giappone o il Nord America dove da anni è attiva la iodoprofilassi [6-8].

Nel nostro studio i risultati preliminari della rivalutazione della diagnosi, eseguita preferenzialmente nei casi con ghiandola in sede, hanno dimostrato una crescente prevalenza di forme transitorie di ipotiroidismo man mano che si passa da aree con incidenza simile al valore medio nazionale ad aree con più alta incidenza (> 1:2000), le quali includono province storicamente riconosciute come iodocarenti [4]. Tra i casi riconosciuti come transitori è stata osservata, quale possibile espressione degli effetti della iodocarenza, un'elevata prevalenza di gozzo (16,6%) e ipotiroidismo nella madre (6,6%); è stata inoltre osservata una alta prevalenza di bambini pretermine. E' noto infatti che i pretermine sono particolarmente sensibili alla carenza iodica ambientale dato che, in condizioni di insufficiente apporto iodico, questi presentano un più basso contenuto tiroideo di iodio che non consente di far fronte alla produzione giornaliera di tiroxina richiesta dall'organismo [5].

Da un punto di vista eziopatogenetico non solo la carenza iodica ambientale concorre all'aumento dell'insorgenza di forme transitorie di ipotiroidismo, ma anche l'esposizione ad un eccesso di iodio durante la vita fetale e/o perinatale. E' stato osservato infatti, che la somministrazione durante la gravidanza di farmaci anti-

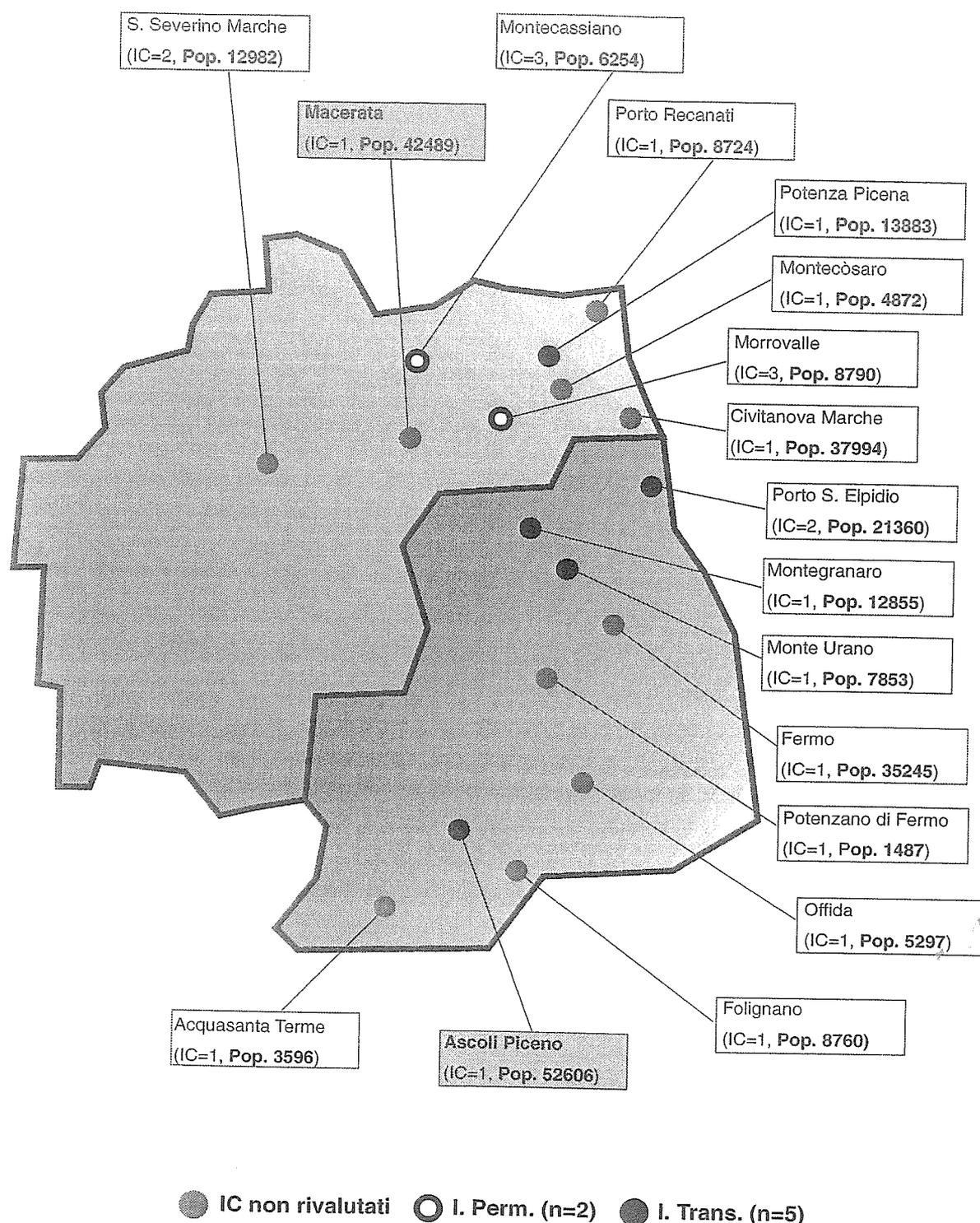


Fig. 2. - Distribuzione sul territorio provinciale di Macerata e Ascoli Piceno dei comuni in cui sono stati diagnosticati casi di ipotiroidismo congenito (IC).

tiroidei per la terapia dell'ipertiroidismo [9], o l'impiego di disinfettanti topici iodati impiegati nei reparti di nascita durante il parto [10] o per la disinfezione del cordone ombelicale [11-13], possono essere associati ad IT. Anche nel nostro studio, sebbene il numero delle

segnalazioni sull'eccesso di iodio durante la gravidanza pervenute al Registro sia stato estremamente ridotto, è stata osservata una maggiore frequenza dell'esposizione all'eccesso di iodio in gravidanza tra i bambini con IT rispetto al gruppo con IC permanente.

Al fine di studiare più dettagliatamente l'associazione tra prevalenza di IT e carenza iodica ambientale, è stata realizzata un'analisi della distribuzione di 23 casi di IC rilevati tra il 1989 e il 1995 nei comuni appartenenti alle province di Macerata e Ascoli Piceno (Fig. 2), storicamente riconosciute come zone iodocarenti [4]. Tale analisi ha consentito di evidenziare una distribuzione preferenziale sul territorio dei comuni in cui si è verificato almeno un caso di IC, lasciando supporre il ruolo di una possibile componente ambientale nella distribuzione dei casi osservati. Inoltre, i risultati della rivalutazione della diagnosi, eseguita su 7 dei 23 casi di IC notificati, hanno evidenziato 5 casi di IT (71,4%). Tale risultato supporta ulteriormente il ruolo svolto dall'insufficiente apporto iodico sull'aumentata prevalenza di IT in alcune zone del territorio nazionale. Infine, la ridotta dimensione della popolazione residente in alcuni di questi comuni offre l'opportunità di studiare, in popolazioni omogeneamente esposte a possibili fattori di rischio ambientale, il ruolo di un'eventuale componente familiare nell'eziopatogenesi dell'IC.

In conclusione, i risultati di questo studio hanno ulteriormente dimostrato come il RNIC, oltre a costituire uno strumento di sorveglianza dell'evento patologico, rappresenti anche un potente mezzo per lo studio dell'eziopatogenesi delle forme di ipotiroidismo congenito. In particolare, l'elaborazione dei dati contenuti nel Registro, ha messo in evidenza che gradi variabili di carenza iodica sono ancora presenti su tutto il territorio nazionale ed ha ulteriormente sottolineato la necessità di attuare un adeguato e sistematico intervento di iodoprofilassi.

#### Ringraziamenti

Si ringraziano le Sig.re G. Cecere, S. Andreozzi, M.C. Petrassi e P. Patrignani per l'assistenza tecnica.

Questo studio è stato finanziato dal Progetto di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità: "Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile".

Il Gruppo di Studio per il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti è composto da:

R. Altamura (Brindisi), U. Angeloni (Roma), I. Antonozzi (Roma), M. Baserga (Catanzaro), R. Berardi (Siena), G. Bona (Torino), A. Bartolotta (Ancona), E. Cacciari (Bologna), S. Carta (Roma), A. Cassio (Bologna), L. Cavallo (Bari), L. Chiovato (Pisa), G. Chiumello (Milano), B. Ciannamea (Lecce), A. Cohen (Genova), C. Corbetta (Milano), V. D'Amato (Foggia), F. Dammacco (Bari), F. De Luca (Messina), F. Del Carpio (Palermo), G.F. Fenzi (Napoli), G.C. Fiorucci (Torino), A. Fois (Siena), R. Gaudio (Taranto), P.L. Giorgi (Ancona), G. Giovannelli (Parma), C. La Cauza (Firenze), D. Larizza (Pavia), A. Lelli (Roma), S. Lisi (Caltanissetta), D. Lojodice (Napoli), F. Monaco (Chieti), G. Morgese (Chieti), L. Moschini (Roma), G.C. Mussa (Torino), S. Pagliardini (Torino), G. Parlato (Catanzaro), S. Piazza (Bologna), P. Pignero (Napoli), A. Pinchera (Pisa), C. Pintor (Cagliari), R. Principi (Fano), R. Puggioni (Cagliari), G. Rondanini (Milano), D.

Sala (Napoli), R. Salti (Firenze), L. Sava (Catania), F. Severi (Pavia), G. Sprovieri (Bologna), F. Tancredi (Napoli), L. Tatò (Verona), F. Trimarchi (Messina), I. Trimarchi (Messina), R. Vigneri (Catania), E. Vinci (Brindisi), C. Volta (Parma), G. Weber (Milano), E. Zammarchi (Firenze).

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 24 marzo 1998.

#### BIBLIOGRAFIA

- TOUBLANC, J.E. 1992. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm. Res.* **38**: 230-235.
- SORCINI, M., FAZZINI, C., OLIVIERI, A., GRANDOLFO, M.E., MEDDA, E., STAZI, M.A., BALESTRAZZI, P., GIOVANNELLI, G. & CARTA, S. 1994. Lo screening neonatale dell'ipotiroidismo congenito in Italia. Il Registro Nazionale. *Ann. Ist. Super. Sanità* **30**: 275-287.
- DIXON, W.Y. 1990. *BMDP statistical software*. University of California Press, Berkeley CA.
- Carenza iodica e gozzo endemico in Italia*. 1994. A. Pinchera, G. Salvatore, G. Faglia & R. Vigneri (Eds). Mediserve, Milano.
- CHIOVATO, L., LAPI, P., SANTINI, F., FIORE, E., VITTI, P., AGHINI-LOMBARDI, F. & PINCHERA, A. 1994. Ipotiroidismo neonatale transitorio e carenza iodica. *Ann. Ist. Super. Sanità* **30**: 309-316.
- BONA, G. & GALLINA, M.R. 1994. La carenza iodica ed il gozzo nel neonato e nel primo anno di vita. *Riv. It. Pediatr.* **20**: 79-88.
- DELANGE, F., HEIDEMAN, P., LARSSON, A., VIGNERI, R. & KLETT, M. 1986. Regional variants of iodine nutrition and thyroid function during neonatal period in Europe. *Biol. Neonate* **49**: 322-324.
- DUNN, J.T. 1992. Iodine deficiency. The next target of elimination? *N. Engl. J. Med.* **326**: 267-268.
- VAN LOON, A.J., DERKSEN, J.T.M., BOS, A.F. & RONWÉ, C.W. 1995. In utero diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism, caused by maternal use of propylthiouracil. *Prenat. Diagn.* **15**: 599-604.
- NOVAES, M. Jr., BIANCALAMA, M.M., GARCIA, S.A., RASSI, I. & ROMALDINI, J.H. 1994. Elevation of cord blood TSH concentration in newborn infants of mothers exposed to acute povidone iodine during delivery. *J. Endocrinol. Invest.* **17**: 805-808.
- LIN, C.P., CHEN, W. & WU, K.W. 1994. Povidone-iodine in umbilical cord care interferes with neonatal screening for hypothyroidism. *Eur. J. Pediatr.* **153**: 756-758.
- HARADA, S., ICHIHARA, N., ARAI, J., HONMA, H., MATSUURA, N. & FUYIEDA, K. 1994. Influence of iodine excess due to iodine-containing antiseptics on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Hokkaido prefecture, Japan. *Screening* **3**: 115-123.
- PARRAVICINI, E., FONTANA, C., PATERLINI, G.L., TAGLIABUE, P., ROVELLI, F., LEUNG, K. & STARK, R. 1996. Iodine thyroid function and very low birth weight infants. *Pediatrics* **98**: 730-734.