

La terapia dell'ipotiroidismo congenito

Luciano TATO', Franco ANTONIAZZI, Emanuela COSTANTINI,
Giorgio ZAMBONI e Chiara BERTOLDI

Clinica Pediatrica, Università degli Studi, Verona

Riassunto. - Nell'ipotiroidismo congenito la diagnosi precoce e la conseguente terapia sostitutiva sono necessarie per prevenire il danno neurologico irreversibile causato dal deficit postnatale di ormone tiroideo. La L-tiroxina sintetica è il farmaco di scelta, che deve essere somministrato a digiuno per avere il migliore assorbimento. Alcuni punti circa il trattamento sono ancora discussi, come il dosaggio iniziale di L-tiroxina, i parametri biochimici di controllo e gli esiti psicotellettivi nei pazienti trattati. La dose media iniziale di L-tiroxina impiegata in Italia è aumentata da $7,5 \pm 2,2 \mu\text{g/kg/die}$ nel periodo 1987-90 a $8,5 \pm 2,5 \mu\text{g/kg/die}$ nel 1991, ad una età media iniziale di 34 e 26 giorni rispettivamente. Quindi la dose viene modulata sulla base dei livelli sierici degli ormoni tiroidei e sui segni clinici. Alcuni pazienti, nonostante un corretto dosaggio di L-tiroxina, mostrano una carente soppressione dei livelli di TSH circolante. Nella nostra esperienza questo fatto è dovuto qualche volta alla non osservanza del digiuno quando il farmaco viene assunto. I pazienti identificati precocemente con lo screening e correttamente trattati hanno una prognosi mentale e staturale buona. In questi pazienti lo sviluppo psicotellettivo è migliore che in quelli diagnosticati più in ritardo clinicamente.

Parole chiave: ipotiroidismo congenito, terapia, L-tiroxina.

Summary (Therapy of congenital hypothyroidism). - In congenital hypothyroidism precocious diagnosis and consequent replacement therapy are necessary to prevent neurological irreversible damage caused by postnatal thyroid hormone deficiency. Synthetic L-thyroxine is the useful drug, that has to be administered in fasting condition to have the best absorption. Some points about the treatment are still discussed, such initial L-thyroxine dosage, biochemical control parameters and psychointellectual outcome in treated patients. The mean initial dosage in Italy increased from $7.5 \pm 2.2 \mu\text{g/kg/day}$ in 1987-90 period to $8.5 \pm 2.5 \mu\text{g/kg/day}$ in 1991, at a mean starting age of 34 and 26 days respectively. Therefore the dosage is modulated on the basis of serum levels of thyroid hormones and clinical signs. Some patients, in spite of a correct dosage of L-thyroxine, show a deficient suppression of TSH circulating level. In our experience this finding is sometimes due to the non-observance of the fasting condition when the drug is administered. Patients precociously identified by neonatal screening and correctly treated have a good mental and statural prognosis. In these patients, the psychointellectual development is better than in those diagnosed later clinically.

Key words: congenital hypothyroidism, therapy, L-thyroxine.

L'ipotiroidismo congenito (IC) è una tra le più frequenti malattie endocrine dell'infanzia; in Italia la sua frequenza è di 1 soggetto ogni 3047 nati vivi [1]. La diagnosi precoce di questa condizione è indispensabile per prevenire con un tempestivo e corretto trattamento sostitutivo il danno neurologico irreversibile causato dalla carenza postnatale di ormone tiroideo.

Gli ormoni tiroidei non riconoscono un singolo organo bersaglio, ma svolgono la loro funzione in modo ubiquitario, promuovendo la crescita e lo sviluppo dei diversi organi ed apparati. Alcuni di questi, come l'encefalo, sono più sensibili alla carenza di ormoni tiroidei e necessitano, per il loro normale sviluppo, di un normale livello ormonale.

Il neonato ipotiroideo è però quasi sempre clinicamente indistinguibile dai suoi coetanei normali e solo dopo qualche tempo insorge la sintomatologia tipica della forma [2]. Si deve pertanto ritenere che il feto non necessiti dell'azione degli ormoni tiroidei o ne sia rifo-

nito dalla madre per via transplacentare, tanto più che la tiroide fetale dà segni di attività solo verso la 8ª settimana di gestazione.

Negli ultimi anni si sono accumulate numerose evidenze sperimentali che dimostrano come nel ratto, in carenza di funzione tiroidea, vi sia un continuo passaggio dalla madre al feto di ormoni tiroidei [3]. Più recentemente è stato dimostrato come, nell'uomo, il T4 materno possa essere fornito al feto per via transplacentare [4]. Nel sangue cordonale di neonati affetti da deficit totale dell'ormonogenesi tiroidea ed in neonati affetti da agenesia tiroidea sono state infatti dimostrate quantità circolanti di T4 varianti tra 2,7 e 5,4 $\mu\text{g/dl}$, cioè tra il 25 e il 50% dei valori normali per l'età.

Il meccanismo attraverso il quale quantità così ridotte di T4 possano assicurare lo sviluppo dell'encefalo in un periodo così delicato della neurogenesi non è ancora ben definito. Questi soggetti mostrano segni di ipotiroidismo, come l'assenza di alcuni centri di ossificazione nor-

malmente presenti alla nascita, ma la maggior parte dei danni al Sistema Nervoso Centrale che essi presentano sono riparabili per mezzo di una pronta terapia sostitutiva con L-tiroxina [5]. Sono in gioco anche altri fattori, come i livelli di T4 circolante nella madre e la permeabilità della placenta.

Malgrado ciò, bisogna ipotizzare una maggior capacità protettiva dell'encefalo rispetto ad altri tessuti e studi condotti su ratti sembrano confermare questo dato [3]. I livelli cerebrali di T3 dipendono dalle concentrazioni circolanti di T4 più che da quelle di T3. Pertanto non vi è relazione tra il riscontro di livelli normali o alti di T3 nel circolo degli ipotiroidici alla nascita e le condizioni del loro encefalo.

Le sequele neurologiche dell'ipotiroidismo congenito in era pre-screening comprendevano: incoordinazione motoria fine e grossolana, atassia, ipo-ipertonia, diminuzione del tempo di attenzione, difficoltà di parola, perdita uditiva neurosensoriale, strabismo. Nel 1972 l'osservazione di Klein *et al.* [6] che i soggetti affetti da ipotiroidismo congenito miglioravano notevolmente la loro prognosi se trattati prima dei tre mesi di vita, con una relazione inversa tra età alla diagnosi e sviluppo psicotellektivo (QI), costituì la base razionale per sostenere la necessità di una procedura che identificasse i soggetti affetti e quindi ne permettesse il rapido trattamento.

Quanto sopra ricordato nell'uomo e nel ratto nulla toglie a questa acuta osservazione che permise a Dussault nel 1974 [7] di dare inizio in Quebec al programma di screening, che poi fu con successo seguito in tutto il mondo ed ha permesso di identificare e curare migliaia di soggetti affetti da ipotiroidismo congenito.

Fatto essenziale è che questa metodica riguardi tutti i neonati del territorio e che, una volta identificati, i soggetti vengano messi il più presto possibile in trattamento alla dose ritenuta adeguata.

Quanto alla tempestività con cui i pazienti identificati mediante screening vengono posti in terapia, in Italia nel 1991 la media si poneva sui 26 giorni di vita con un range tra 15 e 45 giorni, nettamente migliorata rispetto al periodo '87-'90, dove la media si collocava a 34 giorni con un range tra 15 e 65 [1]. Il dato principale, oltre alla grande dispersione dei valori osservata, è che ora il 75% dei soggetti viene trattato prima dei 30 giorni di vita contro il 54% del periodo precedente.

Una volta confermata la diagnosi di IC mediante determinazione della concentrazione serica di T3, T4, FT4 e TSH e, possibilmente, mediante esecuzione della scintigrafia tiroidea, il trattamento sostitutivo prevede l'utilizzo di L-tiroxina sintetica (Eutirox®). La somministrazione del farmaco deve avvenire a digiuno per ottenere quello che è ritenuto essere, nell'adulto, il migliore assorbimento [8].

Esistono alcuni aspetti del problema terapeutico che sono ancora oggetto di discussione. Problematiche non

ancora codificate sono la dose di L-tiroxina da utilizzare all'inizio della terapia e i parametri necessari per valutare l'efficacia e la compliance della terapia stessa, che possono essere: la rapidità di correzione del T4 e TSH, la necessità di evitare il sovradosaggio, la necessità di mantenere il più possibile un eutiroidismo clinico e biochimico e il raggiungimento di un potenziale psicotellektivo simile a quello genetico.

Un problema ancora dibattuto risulta essere quello della dose iniziale di farmaco da somministrare. La dose iniziale di L-tiroxina impiegata in Italia è passata da $7,5 \pm 2,2$ µg/kg/die nel periodo 1987-90 a $8,5 \pm 2,5$ µg/kg/die nel 1991 [1], che si avvicina alla dose iniziale di 8 µg/kg/die, nella nostra esperienza ritenuta sufficiente.

Nei mesi successivi la dose viene poi adeguata a seconda dei livelli di TSH, T3, T4 ed FT4 circolanti. In genere una rapida diminuzione dei livelli di TSH circolanti è indice di un buon controllo terapeutico.

Al fine di ottenere il più rapidamente possibile la normalizzazione del valore di TSH alcuni autori hanno consigliato, in questi ultimi anni, di elevare la dose iniziale a 12-15 µg/kg/die [9] e di utilizzare una dose di mantenimento che permetta di ottenere dei livelli ematici di T4 pari a 120-150 µg/l [10]. Alcuni autori canadesi invece utilizzano correntemente una dose iniziale di 8,8 µg/kg/die [11], mentre alcuni autori francesi usano iniziare con 7,5 µg/kg/die modulando poi la dose a brevissima scadenza in base alla risposta di T4 e TSH a 15 e 30 giorni [12].

Indipendentemente dalla dose utilizzata, qualche volta è difficile ottenere una rapida soppressione dei livelli circolanti di TSH. In effetti da una parte non si possono trasferire *in toto* le leggi sull'assorbimento del farmaco stabilite nell'adulto al piccolo lattante, mentre dall'altra non sempre i genitori sono sufficientemente addestrati ad eseguire correttamente la somministrazione.

Oltre alla cattiva compliance, altri fattori possono intervenire come cause di cattivo controllo terapeutico, quali una terapia insufficiente, elevati valori di soglia di soppressione del TSH [13], una diminuita clearance metabolica del TSH [14], una elevata concentrazione di proteine leganti il TSH [15], una diminuita attività della 5'-deiodinasi II [16].

Soprattutto l'importanza del digiuno o comunque dell'attesa di 30 minuti prima del pasto è stata valutata nella nostra esperienza.

Recentemente abbiamo fatto una prova con una dose esattamente pesata e riaggiustata di volta in volta in base ai risultati del TSH circolante. Malgrado le nostre attenzioni in un certo numero di pazienti non si riusciva ad ottenere una soddisfacente soppressione dei livelli di TSH circolante. Una riconsiderazione accurata delle modalità di somministrazione dimostrò come spesso la norma prescritta di somministrare il farmaco a digiuno o comunque 30' prima di un pasto fosse in questi casi disattesa: anzi spesso la L-tiroxina veniva aggiunta ad

latte o somministrata vicino al pasto. Ai genitori di questi pazienti fu fatto uno speciale addestramento di 4 giorni ripetuto periodicamente per 3-4 mesi; dopo questo addestramento si assistette ad una rapida normalizzazione dei valori circolanti di TSH. La stessa metodica fu applicata prospetticamente a due gruppi di pazienti: da un lato coloro i cui genitori erano stati correttamente addestrati circa la modalità di somministrazione del farmaco; dall'altro quelli senza training. Il dato più interessante è stato constatare come nel gruppo senza training i livelli di TSH circolanti si mantenevano di gran lunga più elevati, nonostante il corretto dosaggio di L-tiroxina, rispetto al gruppo con training terapeutico.

E' pertanto opportuno, tutte le volte che non si raggiunga una soddisfacente diminuzione dei livelli di TSH, domandarsi prima di tutto se sia stata veramente rispettata la regola del digiuno. La vicinanza del pasto infatti diminuisce di circa il 20% l'assorbimento della L-tiroxina come è stato dimostrato nell'adulto [8].

La posologia di mantenimento di L-tiroxina viene modificata nei mesi e negli anni successivi all'inizio del trattamento in base al quadro clinico e biochimico, con una progressiva diminuzione della quantità espressa in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ (Tab. 1) e comunque necessariamente adeguata a seconda dei livelli di T3, T4, FT4 e TSH circolanti.

I parametri di controllo più importanti sembrano essere il T4 (da tenere ai limiti alti della norma per l'età) ed il TSH (da tenere a valori tendenzialmente bassi, quasi di soppressione). Viene utilizzata anche la valutazione del FT4 che sembra essere più vantaggiosa rispetto al dosaggio del T4 totale nel periodo iniziale, quando la TBG è particolarmente elevata [17].

L'adeguatezza terapeutica andrebbe valutata dopo 15 giorni dall'inizio della terapia, dopo 1, 2, 4, 6, 9 e 12 mesi e poi annualmente. Dopo 1 mese di terapia si ottiene in genere la normalizzazione dei valori medi di T4 e FT4, mentre la normalizzazione dei valori medi di TSH si ottiene in media solo dopo i 60 giorni di terapia nella nostra casistica.

Il follow-up di questi bambini comprende una valutazione auxologica completa ad ogni controllo, con valutazione della età ossea ai 12 mesi e poi ogni 2 anni. Ai 12 mesi, specie nei casi che non hanno eseguito una scintigrafia alla diagnosi o nei casi in cui questa abbia

dato un esito di "ghiandola in sede", è possibile eseguire una sospensione della terapia per 1 mese, con controllo degli ormoni tiroidei, del TSH ed una eventuale scintigrafia (se non già eseguita), allo scopo di evidenziare i rari casi di ipotiroidismo transitorio.

La valutazione dello sviluppo neuropsicomotorio viene eseguita alla diagnosi, ai 6 e ai 12 mesi di età e poi annualmente.

La correttezza della terapia viene valutata, oltre che con i dosaggi di T3, T4, FT4 e del TSH, in base alla mancanza di segni clinici di ipotiroidismo, che vanno accuratamente ricercati sia in anamnesi che clinicamente, ad una crescita e sviluppo regolari, all'età ossea adeguata all'età anagrafica.

Un sovradosaggio acuto di L-tiroxina produce sintomi di ipertiroidismo: tachicardia, nervosismo, sonno disturbato, diarrea. Un eccessivo dosaggio per un periodo prolungato può produrre sinostosi prematura delle suture craniche, eccessivo avanzamento della età ossea, osteoporosi, possibilità di ritardo dello sviluppo neurologico.

I pazienti identificati precocemente mediante screening e trattati in modo adeguato mostrano una prognosi senza dubbio migliore rispetto a quelli identificati clinicamente [18]. Nei soggetti correttamente trattati il livello intellettuale finale risulta essere molto soddisfacente [11, 19]. La prognosi staturale è altrettanto buona.

Più presto quindi la diagnosi di ipotiroidismo congenito è raggiunta e la terapia iniziata, migliore è la prognosi intellettuale, che però sembra dipendere in parte anche dalla etiologia dell'ipotiroidismo.

Fattori di rischio per una evoluzione neuropsichica negativa degli ipotiroidi diagnosticati con lo screening neonatale sembrano essere: l'inizio della terapia dopo i 2 mesi di vita, un livello di tiroxinemia neonatale $< 2 \mu\text{g}/\text{dl}$, la assenza o ipoplasia ($< 0,05 \text{ cm}^2$) del nucleo distale del femore, un basso livello socio-economico della famiglia, una certa inadeguatezza della terapia nel primo anno, la presenza di agenesia tiroidea piuttosto che ectopia o disormonogenesi [20].

Comunque, malgrado questi giovani adolescenti abbiano un quoziente di intelligenza nei limiti di norma, mostrano spesso qualche difficoltà nella scuola [11, 19]. Questo fatto difficilmente potrà trovare una spiegazione patogenetica soddisfacente con le attuali tecniche di indagine, poiché può essere attribuito indifferentemente a uno scarso passaggio di ormone in gravidanza in un soggetto con deficit particolarmente grave, alla noxa che ha determinato l'ipotiroidismo, la quale può ad un tempo aver leso l'encefalo oppure anche ad un eccesso di attenzioni da parte dei genitori nel momento educativo.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 14 giugno 1994.

Tabella 1. - Dose raccomandata di L-tiroxina nella terapia dell'IC alle varie età

Età	$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$
0-6 mesi	8-10
6-12 mesi	6-8
1-5 anni	5-6
5-12 anni	4-5
> 12 anni	2-3

BIBLIOGRAFIA

1. SORCINI, M., BALESTRAZZI, P., GRANDOLFO, M.E., CARTA, S. & GIOVANNELLI, G. 1993. The National Register of infants with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Italy. *J. Endocrinol. Invest.* **16**: 573-577.
2. LAFRANCHI, S.H. 1979. Hypothyroidism. *Ped. Clin. N. Am.* **26**: 33-51.
3. CALVO, R., OBREGÓN, M.J., RUIZ DE ONA, C., ESCOBAR DEL REY, F. & MORREALE DE ESCOBAR, G. 1990. Congenital hypothyroidism, as studied in rats—crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of fetal brain. *J. Clin. Invest.* **86**: 889-899.
4. VULSMA, T., GONS, M.H. & VIJLDER, J.M. 1989. Maternal fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N. Engl. J. Med.* **321**: 13-16.
5. GLORIEUX, J. 1989. Mental development of patients with congenital hypothyroidism detected by screening. Quebec experience. In: *Research in congenital hypothyroidism*. F. Delange, D.A. Fisher & D. Glinöer (Eds). NATO ASI Series. Plenum Press, New York. pp. 281-282.
6. KLEIN, A.H., MELTZER, S. & KENNY, F.N. 1972. Improved prognosis of congenital hypothyroidism treated before age of three months. *J. Pediatr.* **81**: 912-915.
7. DUSSAULT, J.H., COLOMBE, P. & LABERGE, C. 1975. Preliminary report on mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J. Pediatr.* **86**: 670-674.
8. WENZEL, K.W. & KIRSHSIEPER, H.E. 1977. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* **26**: 1-8.
9. FISCHER, D.A. & FOLEY, B.L. 1989. Early treatment of congenital hypothyroidism. *Pediatrics* **83**: 785-789.
10. GERMAK, J.A. & FOLEY, T.P. 1990. Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.* **117**: 211-219.
11. ROVET, J.F., EHRLICH, R.M. & SORBARA, D.L. 1992. Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism. Biological and treatment factors affecting outcome. *J. Pediatr. Psychol.* **17**: 187-213.
12. TOUATI, G., LEGER, J. & CZERNICHOW, P. 1991. Hypothyroïdie, stratégie à la phase précoce du traitement. *Arch. Fr. Ped.* **48**: 461-465.
13. SCHULTZ, R.M., GLASSMAN, M.S. & MacGILLIVRAI, M.H. 1980. Elevated threshold for thyrotropin suppression in congenital hypothyroidism. *Am. J. Dis. Child.* **134**: 19-20.
14. CONSTANT, R.B. & WEINTRAUB, D.B. 1986. Differences in the metabolic clearance of pituitary and serum thyrotropin (TSH) derived from euthyroid and hypothyroid rats: effects of chemical deglycosylation of pituitary TSH. *Endocrinology* **119**: 2720-2726.
15. SPIRA, O., GAFNI, M., BEN-DAVID, C., GROSS, J. & GORDON, A. 1987. TSH binding proteins in rat and human serum. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* **115**: 497-502.
16. SILVA, J.E. & MATTHEWS, P. 1984. Thyroid hormone metabolism and the source of plasma triiodothyronine in 2-week-old rats: effects of thyroid status. *Endocrinology* **114**: 2394-2405.
17. FOCARILE, F., RONDANINI, G.F., BOLLATI, A., BARTOLUCCI, A. & CHIUMELLO, G. 1984. Free thyroid hormones in evaluating persistently elevated thyrotropin levels in children with congenital hypothyroidism on replacement therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **59**: 1211-1214.
18. ROVET, J.F., EHRLICH, R.M. & SORBARA, D.L. 1987. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *J. Pediatr.* **110**: 700-704.
19. GRANT, D.B., FUGGLE, P., TOKAR, S. & SMITH, I. 1992. Psychomotor development in infants with congenital hypothyroidism diagnosed by newborn screening. *Acta Med. Austriaca* **19**: 54-58.
20. GLORIEUX, J., DESJARDINS, M., LATARTE, J., MORRISETTE, J. & DUSSAULT, J.H. 1988. Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. *Pediatr. Res.* **24**: 6-8.