

Il follow-up laboratoristico strumentale e clinico dell'ipotiroidismo congenito

Lidia MOSCHINI, Pietro COSTA e Assunta D'ADDIO

Istituto di Puericoltura, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Riassunto. - Gli autori confermano che nell'ipotiroidismo congenito (IC) diagnosi precoce, tempestivo trattamento sostitutivo con L-tiroxina ed adeguato follow-up intervengono con azione determinante nel prevenire i danni conseguenti alla carenza ormonale. Sulla base dell'esperienza personale e della propria casistica, sottolineano che un rigoroso follow-up, comprendente il monitoraggio terapeutico effettuato con la valutazione di adeguati parametri biochimici, particolari indagini strumentali e rigorosi controlli clinici ed auxologici, può contribuire alla realizzazione di un migliore sviluppo neuropsichico del bambino con IC. Propongono che il follow-up sia prolungato fino all'adolescenza, soprattutto in quei pazienti con estremo grado di severità iniziale della malattia al fine di poter meglio ipotizzare il futuro sviluppo intellettuale in età adulta.

Parole chiave: ipotiroidismo congenito, follow-up.

Summary (*Laboratory instrumental and clinical follow-up of congenital hypothyroidism*). - Early diagnosis, L-tiroxine therapy and adequate follow-up are determinant to remove the damages resulting from hormone deficiency in congenital hypothyroidism (CH). In order to achieve a better intellectual development, the authors suggest some guidelines for a correct follow-up on the basis of their personal experience on a population of 160 children with CH. These guidelines include monitorized therapy, biochemical controls, instrumental investigations, clinical and auxological serial examinations. To better predict the mental outcome of these patients as adults, the authors propose a longer follow-up till adolescents, especially in the children with more severe hypothyroidism at diagnosis.

Key words: congenital hypothyroidism, follow-up.

Introduzione

Nei bambini affetti da ipotiroidismo congenito (IC) la diagnosi precoce mediante screening neonatale ed il conseguente tempestivo trattamento sostitutivo permettono di evitare danni neurologici gravi ed irreversibili [1].

Le osservazioni raccolte nei diversi centri di follow-up confermano che la maggior parte, se non tutte le sequele dell'IC, possono essere prevenute con l'istituzione di un trattamento precoce ed adeguato [1-4].

La precocità di istituzione della terapia sostitutiva è argomento conosciuto; i suoi risultati hanno portato alla conclusione che i bambini ipotiroidei trattati entro le prime settimane di vita presentano un normale sviluppo intellettuale.

Per quanto riguarda la terapia sostitutiva, dal complesso delle osservazioni cliniche e di laboratorio, emerge che un trattamento inadeguato, per dose e modalità di somministrazione, può avere conseguenze negative sullo sviluppo psicofisico. Una dose insufficiente di L-tiroxina può pregiudicare lo sviluppo intellettuale, una dose eccessiva causare craniostenosi, maturazione scheletrica avanzata, iperattività [5].

Sulla base di questi dati il follow-up dei bambini ipotiroidei deve prendere in considerazione due ordini di problemi: uno rivolto ad individuare la dose ottimale,

l'altro alla ricerca dei parametri strumentali, di laboratorio e clinici, più idonei al monitoraggio della terapia sostitutiva [5-7].

Follow-up laboratoristico

Il monitoraggio della terapia sostitutiva deve essere eseguito mediante determinazione dei livelli sierici di T4 e T3 totali e del TSH.

L'osservazione che, durante il primo anno di terapia spesso sono stati rilevati valori di TSH al di sopra dei livelli di riferimento, nonostante condizioni cliniche di eutiroidismo e normali valori di T4 e T3, ha fatto ipotizzare che i bambini con IC presentano una soglia particolarmente elevata per la soppressione del TSH da parte della tiroxina, verosimilmente per rallentata maturazione delle strutture che regolano i meccanismi di feed-back ipotalamo-ipofisi-tiroide [8].

La determinazione degli ormoni tiroidei liberi (FT4-FT3) viene considerata attualmente un indice più sensibile per il monitoraggio della terapia sostitutiva.

Altrettanto si può dire per la tireoglobulina (TG) circolante che può essere utilizzata, sia prima dell'inizio della terapia che nel corso del trattamento, come parame-

tro adeguato per differenziare le forme di IC in cui il tessuto ghiandolare è presente da quelle in cui è del tutto assente [9].

Nei pazienti con tiroide ectopica o disormonogenesi, i livelli di TG circolante possono riflettere le dimensioni e la capacità funzionale del tessuto tiroideo. In essi, la determinazione della TG risulta utile per monitorare la terapia sostitutiva, poiché la sua concentrazione ben si correla con quella del TSH, e rappresenta un indice precoce di terapia inadeguata e di ipotiroidismo subclinico [10, 11].

Durante il primo anno di trattamento sarebbe utile effettuare anche il dosaggio del reverse T3 (rT3) poiché nel corso della terapia si possono osservare livelli di T3 nella norma ed elevati livelli di T4, non associati a segni clinici di tireotossicosi. In questi casi un incremento di rT3, indica la presenza di meccanismi omeostatici periferici, finalizzati alla trasformazione del T4 eccedente in rT3, metabolicamente inattivo [12, 13].

I dati della letteratura e la nostra personale esperienza legittimano la necessità di effettuare il follow-up biochimico, con cadenza mensile dall'inizio della terapia fino alla normalizzazione dei livelli ormonali, e solo successivamente procedere a controlli biochimici ogni 4-6 mesi. E' utile sottolineare che ogni modifica della terapia deve essere controllata a distanza di un mese quando si è realizzata la stabilizzazione dei livelli ormonali tiroidei e tireotropo [8, 11, 14].

Follow-up strumentale

Il follow-up strumentale comprende:

a) valutazione dell'età ossea mediante esame radiografico del ginocchio al momento della diagnosi, per la determinazione della superficie del nucleo della epifisi distale del femore, secondo il metodo di Virtanen-Perheentupa, e successivamente mediante esame radiografico del polso e della mano di sinistra, utilizzando i metodi di Greulich e Pyle o di Tanner Whitehouse [15-17].

b) Controllo cardiologico, effettuato con esami elettrocardiografici ed ecocardiografici ed eseguito sia alla diagnosi che durante il trattamento. Tra i parametri elettrocardiografici, sono espressione del grado di severità della malattia: la durata del tratto PR, l'ampiezza dell'onda R e l'allungamento del QRS in V3 R, il microvoltage del QRS in V5-V6 e l'ampiezza dell'onda T in V6 [18].

All'esame ecocardiografico risultano significativi il rapporto di spessore tra setto interventricolare e parete posteriore del ventricolo sinistro, la presenza di ipertrofie distrettuali, il riscontro di versamento pericardico, il calcolo degli indici di funzionalità ventricolare sinistra sistolica (rapporto tra periodo di pre-eiezione e tempo di eiezione) e diastolica (studio Doppler del flusso trans-

mitralico, studio del rilasciamento ventricolare mediante computerizzazione automatica dell'endocardio) [19, 20].

c) Esame scintigrafico della tiroide, da effettuare preferibilmente con il ^{123}I e in alternativa con il $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Tale indagine se non eseguita alla diagnosi può essere attuata all'epoca della rivalutazione diagnostica (2°-3° anno di vita) secondo le seguenti modalità: sospensione della L-tiroxina 30 giorni prima dell'esame e sostituzione con T3 (2/3 della dose di L-tiroxina) per tre settimane; successivamente sospensione completa del farmaco per una settimana fino all'espletamento della indagine. Infine rivalutazione dei livelli ormonali e ripresa della terapia con L-tiroxina [14].

d) Esame ecografico della tiroide, utile al momento della diagnosi e durante il trattamento. Questa indagine permette di visualizzare la ghiandola nelle disormonogenesi e nella ipoplasia, mentre fallisce in presenza di tiroide ectopica, piccola ed in sede sublinguale [21].

Follow-up clinico

Nel bambino con IC il follow-up clinico prevede periodici controlli della circonferenza cranica (durante i primi due anni), del peso, della statura e della velocità di crescita, attribuendo a questi ultimi due parametri il ruolo di valutare nel tempo l'adeguatezza della terapia. A questi dati è utile associare una valutazione clinica generale per verificare la compliance terapeutica e ricercare eventuali segni di sovra o sottodosaggio.

Ogni anno, almeno per i primi cinque, si ritengono indispensabili l'esame audiometrico e la visita oculistica, per rilevare l'eventuale presenza di una ipoacusia di tipo percettivo o di un deficit della motilità oculare; manifestazioni ormai rare con l'inizio precoce della terapia sostitutiva.

Esperienza dell'Istituto di Puericoltura dell'Università "La Sapienza" di Roma

Dal 1978 al 1992 sono stati osservati longitudinalmente con controlli clinici, auxologici, ormonali e dello sviluppo neuropsichico, 160 bambini nei quali l'IC è stato diagnosticato con screening neonatale.

In questi soggetti, tenendo conto della severità della insufficienza tiroidea nel periodo fetale, abbiamo preso in considerazione parametri idonei per valutare predittivamente lo sviluppo neuropsichico [4].

Trentaquattro pazienti che hanno raggiunto l'età di 10 anni sono stati suddivisi in due gruppi in base ai valori del T4 e della dimensione della superficie del nucleo epifisario distale del femore al momento della diagnosi. Sono stati

Tabella 1. - Parametri clinici e di laboratorio di 34 bambini con IC grave o moderato

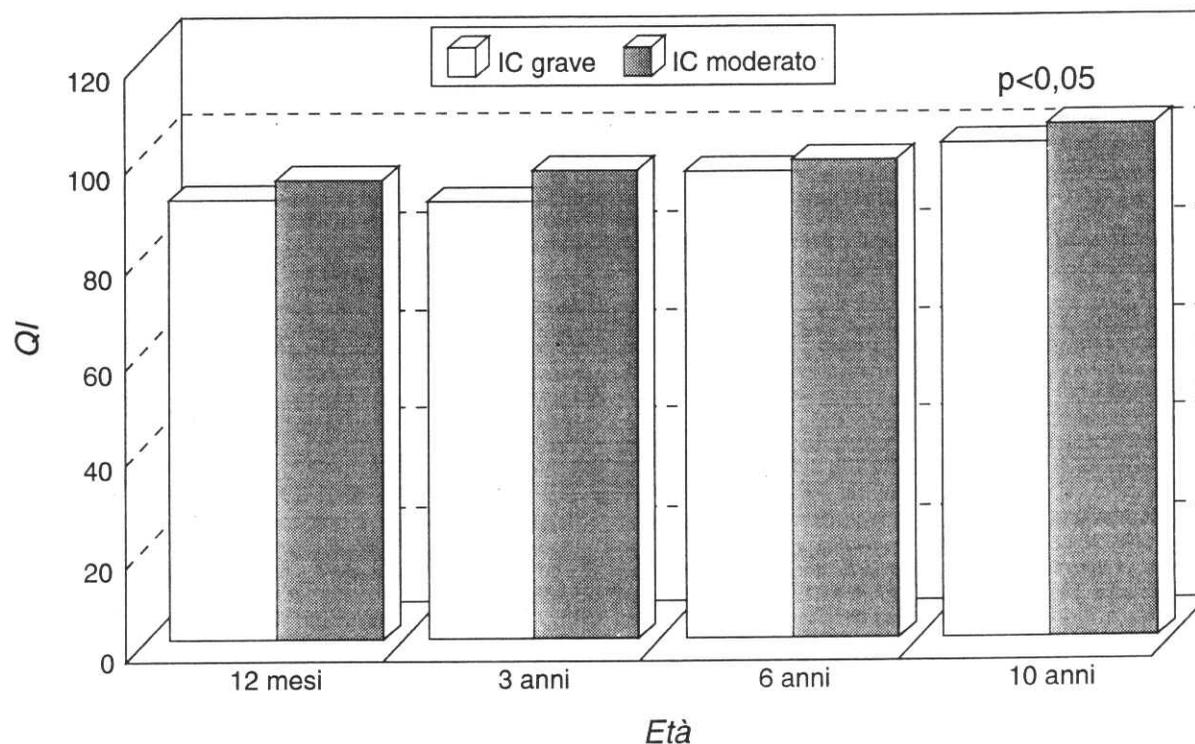
Caratteristiche dei soggetti	IC grave (n. 19)	IC moderato (n. 15)	p
Sesso F/M	16/3	11/4	
Stato socio-economico	2,3 ± 0,8	2,3 ± 0,6	NS
Atireosi	13	6	
Tiroide ectopica	3	9	
Disormonogenesi	3	-	
Valori iniziali:			
T4 (mcg/dl)	1 ± 0,5	3,7 ± 1,6	< 0,001
TSH (mU/l)	485,3 ± 438	322,9 ± 248,5	NS
Superficie nucleo epif. femorale distale (cm ²)	0,018 ± 0,32	0,13 ± 0,06	< 0,001
inizio terapia (giorni)	31,4 ± 9,5	29,2 ± 11,3	NS
L-tiroxina:			
dose media iniziale (mcg/kg/die)	7,3 ± 1,3	8,2 ± 0,9	NS

Tabella 2. - Quoziente di sviluppo (QS) e quoziente di intelligenza (QI) di 34 bambini con IC grave o moderato in terapia sostitutiva

Sviluppo intellettuale	IC grave (n. 19)	IC moderato (n. 15)	p
QS(*) 12 mesi	90,1 ± 7,3	94,7 ± 4,1	NS
QI (**) 3 anni	89,3 ± 1,2	95,9 ± 8,1	NS
QI 6 anni	96,2 ± 7,5	98,4 ± 5	NS
QI 10 anni	101,2 ± 5,4	105,1 ± 4,8	< 0,05

(*) Brunet-Lezine

(**) Therman Merrill

**Fig. 1.** - Sviluppo intellettuale di 34 bambini con IC grave o moderato in terapia sostitutiva (istogramma).

considerati con IC grave i soggetti con T4 < 2 mcg/dl e superficie epifisaria distale del femore < 0,05 cm², con IC moderato quelli con T4 > 2 mcg/dl e superficie epifisaria distale del femore > 0,05 cm² (Tab. 1).

All'età di 10 anni i soggetti di entrambi i gruppi hanno un QI che non differisce da quello di una popolazione normale. E' da segnalare però che dal confronto tra i due gruppi, i soggetti con IC moderato hanno valori di QI più elevati rispetto ai soggetti con IC grave con differenza statisticamente significativa (p < 0,05) (Tab. 2, Fig. 1).

I nostri risultati confermano che l'istituzione precoce della terapia sostitutiva, con una dose ottimale di L-tiroxina nelle prime settimane di vita, è di notevole importanza per un normale sviluppo intellettuale del bambino con IC e sottolineano soprattutto la necessità di prestare particolare attenzione ai soggetti che alla nascita presentano i segni di un severo deficit ormonale.

Per quanto abbiamo rilevato, riteniamo opportuno che il follow-up dei bambini con IC in trattamento sostitutivo vada ulteriormente perfezionato con più adeguati parametri biochimici, più sofisticate indagini strumentali e più rigorosi controlli clinici e auxologici.

Inoltre ci sembra auspicabile che il follow-up debba proseguire fino al periodo dell'adolescenza per una più conforme valutazione predittiva dello sviluppo mentale in età adulta.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 14 giugno 1994.

BIBLIOGRAFIA

1. FISHER, D.A. 1989. Early treatment of congenital hypothyroidism. *Pediatrics* **83**: 785-791.
2. GLORIEUX, J., DUSSAULT, J.H. & MORISSETTE, J. 1985. Follow-up at ages 5 and 7 years on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec screening program. *J. Pediatr.* **107**: 913-915.
3. HEYERDAHL, S., KASE, F. & LIE, S.O. 1991. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J. Pediatr.* **118**: 850-857.
4. GLORIEUX, J., DUSSAULT, J.H. & VAN VLIET, G. 1992. Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J. Pediatr.* **121**: 581-584.
5. FROST, G.J. & PARKIN, I.M. 1985. Management of patients with congenital hypothyroidism. *Br. Med. J.* **290**: 1485-1489.
6. VAN VLIET, G., BARBONI, T.H., KLEES, M., CANTRAINE, F. & WOLTER, R. 1989. Treatment strategy and long term follow-up of congenital hypothyroidism. In: *Research in congenital hypothyroidism*. F. Delange, D.A. Fisher & D. Glinoe (Eds). Plenum Press, New York. pp. 245-252.
7. ROVET, J.F., ERLICH, R.M. & SORBARA, D. 1989. Effect of thyroid hormone level on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. *J. Pediatr.* **114**: 63-68.
8. HODGES, S., O'MALLEY, B.P., NORTHVER, B.N., WOODS, K.L. & SWIFT, P.G.F. 1990. Reappraisal of thyroxine treatment in primary hypothyroidism. *Arch. Dis. Child.* **65**: 1129-1131.
9. LEGER, J. & CZERNICHOK, P. 1990. Secretion of hormones by ectopic thyroid glands after prolonged thyroxine therapy. *J. Pediatr.* **116**: 111-114.
10. CHIOVATO, L., FENZI, G.F. & GIUSTI, L. 1986. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of congenital hypothyroidism. In: *Iodine deficiency disorders and congenital hypothyroidism*. G. Medeiros-Neto, R.M.B. Maciel & A. Halpern (Eds). B. Press, Sao Paulo. pp. 289-296.
11. ILICKI, A., ERICSSON, U.B., LARSSON, A., MORTENSSON, W. & THOREL, 1990. The value of neonatal serum thyroglobulin determinations in the follow-up of patients with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr. Scand.* **79**: 769-775.
12. DESAI, M., IRANI, A.J. & PATIL, K. 1984. The importance of reverse triiodothyronine in hypothyroid children on replacement treatment. *Arch. Dis. Child.* **59**: 30-34.
13. MOSCHINI, L., COSTA, P., MARINELLI, E., MAGGIONI, G., CARTA SORCINI, M., FAZZINI, C., DIODATO, A., GRANDOLFO, M.E., CARTA, S., PORRO, G., PAOLELLA, A., CORDIALE, S. & BRINCIOTTI, M. 1986. Longitudinal assessment of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Helv. Paediatr. Acta* **41**: 415-424.
14. HULSE, J.A., GRANT, D.B., JACKSON, D. & CLAYTON, B.E. 1982. Growth, development and reassessment of hypothyroid infants diagnosed by screening. *Br. Med. J.* **284**: 1435-1437.
15. VIRTANEN, L. & PERHEENTUPA, J. 1989. Bone age at birth, method and effect of hypothyroidism. *Acta Paediatr. Scand.* **78**: 412-418.
16. GREULICH, W.W. & PYLE, S.I. 1959. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2d. ed., Stanford, CA, Stanford University Press.
17. TANNER, J.M., WHITEHOUSE, R.H. & MARSCHALL, W.A. 1975. *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method)*. London, Academic Press.
18. FOURON, J.C., LAPOINTE, J., LETARTE, J., BOURGIN, J.H., DUCHARME, G., DUSSAULT, J.H. & DAVIGNON, A. 1982. Manifestations électrocardiographique néonatales de l'hypotiroidie congénitale. *Arch. Mal. Coeur* **8**: 837-842.
19. FARROKI, Z.Q., HOFFMAN, V.H. & PERRY, B.L. 1983. Myocardial dysfunction in hypothyroid children. *Am. J. Dis. Child.* **137**: 65-69.
20. FOURON, J.C., BOURGIN, J.H., DUSSAULT, J.H., DUCHARME, G. & DAVIGNON, A. 1982. Cardiac dimensions and myocardial function of infants with congenital hypothyroidism. An echocardiographic study. *Br. Heart J.* **47**: 584-587.
21. MUIR, A., DANEMAN, D., DANEMAN, A. & ERLICH, R. 1988. Thyroid scanning, ultra-sound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *Am. J. Dis. Child.* **142**: 214-216.