

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Workshop

L'ipotiroidismo congenito in Italia

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 16 luglio 2004

RIASSUNTI

A cura di
Mariella Sorcini e Antonella Olivieri
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
04/C2

Istituto Superiore di Sanità

Workshop. L'ipotiroidismo congenito in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 luglio 2004. Riassunti.

A cura di Mariella Sorcini e Antonella Olivieri
2004, iv, 36 p. ISTISAN Congressi 04/C2

Il workshop annuale sull'Ipotiroidismo Congenito (IC), una delle più frequenti endocrinopatie dell'infanzia, rappresenta un aggiornamento sui risultati delle più rilevanti ricerche in corso su questa patologia nel nostro Paese. La giornata di studio è dedicata alle nuove acquisizioni sulle basi molecolari dell'IC e all'ottimizzazione delle strategie applicate allo screening neonatale. Vengono inoltre, presentati e discussi i dati aggiornati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, con particolare riguardo ad uno studio condotto sui gemelli con IC reclutati nel Registro. A conclusione della giornata è prevista una Tavola Rotonda a cui partecipano i responsabili e gli operatori dei Centri di Screening e di Follow-up per l'IC che operano sul territorio nazionale. La tavola rotonda è dedicata alle problematiche più rilevanti riguardanti diagnosi, cura e follow-up dell'IC.

Parole chiave: Ipotiroidismo congenito, Eziopatogenesi, Diagnosi, Cura, Follow-up, Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti

Istituto Superiore di Sanità

Workshop. Congenital hypothyroidism in Italy. Istituto Superiore di Sanità. Rome, 16 July 2004. Abstract book.

Edited by Mariella Sorcini and Antonella Olivieri
2004, iv, 36 p. ISTISAN Congressi 04/C2

This annual workshop on Congenital Hypothyroidism (CH), one of the most frequent endocrine diseases in childhood, represents an up to date on the most relevant ongoing researches in Italy. The main topics of the Workshop are: new insights in molecular basis of CH and optimisation of neonatal screening strategies. Up to dated results of the Italian National Register of Infants with Congenital Hypothyroidism and the study on CH twins recruited in the Register are also discussed. The endocrinologists and paediatricians responsible for the Italian Screening and Follow-up Centres take part in a round table on emerging problems on diagnosis, treatment and follow-up of CH.

Key words: Congenital hypothyroidism, Etiopathogenesis, Diagnosis, Treatment, Follow-up, Italian national register of infants with congenital hypothyroidism

Responsabile scientifico: Mariella Sorcini

Segreteria scientifica: Antonella Olivieri, Simona De Angelis, Viviana Cordeddu

Si ringraziano Francesca Latini e Matilde Bocci per il supporto tecnico.

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

Il rapporto è disponibile online sul sito di questo Istituto: www.iss.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© 2004 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

INDICE

Programma	iii
Lettura di apertura	3
Prima sessione	5
Seconda sessione	9
Terza sessione	13
Tavola rotonda Problematiche emergenti nell'ambito della diagnosi, cura e follow-up dell'ipotiroidismo congenito	19
Indice degli autori	37

PROGRAMMA

Venerdì 16 luglio 2004

8.30 Registrazione dei partecipanti

9.00 Saluto di benvenuto
G. D'Agnolo, M. Sorcini

9.15 Apertura dei lavori
A. Pinchera, G. Saggese, G. Bona

Lettura di apertura

Disordini tiroidei congeniti dovuti a mutazioni del gene codificante il recettore del TSH

P. Beck Peccoz

Prima sessione

Moderatori: **A. Cicognani, L. Chiovato**

10.00 *Patologia subclinica della tiroide e insuccesso gestazionale*
H. Valensise

10.20 *Patologia tiroidea acquisita nell'infanzia e nell'adolescenza*
R. Lorini

10.40 Discussione e intervallo

Seconda sessione

Moderatori: **G.F. Fenzi, R. Di Lauro**

11.15 *Ipotiroidismo congenito: nuovi geni coinvolti nella disormonogenesi*
M. Tonacchera

11.35 *Mutazioni del gene NKX2-5 identificano un nuovo evento molecolare associato a disgenesia tiroidea*
M. Tartaglia

11.55 Discussione

Terza sessione

Moderatori: **L. Tatò, S. Carta**

12.15 *Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti: lo studio sui gemelli*
A. Olivieri

12.35 *Lo screening neonatale in Italia oggi*
R. Cerone

12.55 *Lo screening per l'ipotiroidismo congenito: quale approccio al neonato
"difficile"?*
A. Cassio

13.15 Discussione e intervallo

Tavola rotonda

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

Moderatori: **L. Cavallo, R. Militerni, G. Weber**

14.30 Inizio Tavola rotonda
Partecipano i Responsabili dei Centri di screening e di follow-up

16.00 Discussione e conclusioni
A. Pinchera, M. Sorcini

Lettura di apertura

Paolo Beck Peccoz

DISORDINI TIROIDEI CONGENITI DOVUTI A MUTAZIONI DEL GENE CODIFICANTE IL RECETTORE DEL TSH

Paolo Beck Peccoz

*Istituto di Scienze Endocrine, Università degli Studi di Milano, Ospedale Maggiore IRCCS,
Milano*

I recenti progressi nelle indagini molecolari volte a scoprire l'eziopatogenesi dei vari disordini tiroidei congeniti, ha permesso di scoprire che svariate forme di iper- o di ipotiroidismo congenito possono essere causate da mutazioni del gene che codifica per il recettore del TSH.

Nel caso dell'ipertiroidismo, le mutazioni sono attivanti, in grado quindi di trasmettere il messaggio ormonale in assenza del ligando, e la malattia si trasmette in maniera autosomica dominante. In alcuni casi, la malattia può essere evidente già alla nascita, si presenta grave da un punto di vista clinico (craniosinostosi!) e spesso resistente ai farmaci antitiroidei. In altri casi, l'insorgenza delle manifestazioni tireotossiche avviene in modo progressivo in età infantile o adolescenziale. Il riconoscimento dell'ipertiroidismo da mutazione attivante il recettore del TSH è estremamente importante poiché richiede un atteggiamento terapeutico aggressivo con ablazione totale della tiroide.

Nel caso delle mutazioni inattivanti il recettore del TSH si possono avere da un punto di vista clinico due differenti situazioni: un franco ipotiroidismo o una condizione di apparente eutiroidismo con ipertireotropinemia. Nel primo caso, il TSH è elevatissimo con bassi livelli di ormoni tiroidei circolanti liberi, nel secondo il TSH è più o meno elevato con livelli ormonali nel range di norma. Queste sindromi vanno sotto il nome di resistenza all'azione del TSH e possono essere sia autosomiche recessive (omozigosi) che dominanti (eterozigosi), quest'ultime per un possibile effetto dominante negativo del recettore mutato su quello normale. Il trattamento sostitutivo con L-Tiroxina deve essere instaurato al più presto possibile nel caso di resistenza completa all'azione del TSH, mentre nella resistenza parziale o ipotiroidismo "compensato" ancora si discute sulla effettiva necessità di un trattamento sostitutivo con ormone tiroideo.

Prima sessione

Moderatori

Alessandro Cicognani, Luca Chiovato

PATOLOGIA SUBCLINICA DELLA TIROIDE E INSUCCESSO GESTAZIONALE

Herbert Valensise (a), Natalia Lazzarin (a), Elena Vaquero (a), Donatella Caserta (b)

(a) Clinica Ostetrica e Ginecologica. Università di Roma "Tor Vergata", Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Roma

(b) Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università dell'Aquila, L'Aquila

La funzione tiroidea svolge un ruolo determinante per il successo della gravidanza. È noto, infatti, che l'adattamento alla gravidanza determina mutamenti della funzione tiroidea tra i più significativi osservabili in uno stato fisiologico. In particolare dai moltissimi lavori pubblicati negli ultimi 10 anni emerge chiaramente come la presenza di due anticorpi antitiroide (AT), antitireoperossidasi e antitireoglobulina, la cui prevalenza è aumentata in pazienti con aborto ricorrente (ASR), si associa ad un aumentato rischio di aborto e complicanze ostetriche indipendentemente dalla storia ostetrica precedente. Non è tuttavia chiaro il meccanismo di azione di questi anticorpi, né esistono lavori che propongano possibili strategie terapeutiche. Nei nostri studi abbiamo portato avanti l'ipotesi che la presenza di AT rappresenti un segno di deficit della funzione tiroidea tale da rendere la ghiandola incapace di adattarsi allo stato gravidico, e che quindi sia proprio questa condizione di ipotiroidismo subclinico che ne deriva la causa della cattiva prognosi gestazionale. In un primo studio abbiamo dimostrato che in pazienti con ASR e AT la supplementazione tiroidea determina un miglioramento della prognosi gestazionale significativo rispetto a quello di un simile gruppo di pazienti trattate con immunoglobuline per via endovenosa (81% verso 50% di parti a termine). Tali risultati supportano l'ipotesi che il meccanismo patogenetico attraverso cui agiscono gli AT sia di tipo endocrino piuttosto che immunologico. A conferma di tale dato abbiamo considerato un gruppo di pazienti con ASR che, in assenza di AT, presentavano un ipotiroidismo subclinico svelato da un'alterata risposta al test al TRH per TSH. Anche in queste donne la supplementazione tiroidea ha determinato un significativo miglioramento della prognosi gestazionale (85% di parti a termine). In uno studio più recente abbiamo esplorato la possibilità di una correlazione tra alterazione della funzione tiroidea e fallimento dell'impianto. Abbiamo quindi studiato una popolazione di donne con almeno due fallimenti dell'impianto dopo tecniche di riproduzione assistita con embrioni di buona qualità. Le pazienti sono state sottoposte allo spesso protocollo di screening utilizzato caso di ASR. I risultati sono stati paragonati a quelli ottenuti in un gruppo di donne fertili di simili caratteristiche. In donne con insuccesso dell'impianto la patologia subclinica della tiroide (intesa come presenza di AT e/o alterata risposta al test al TRH per TSH) è risultata la più frequente tra le alterazioni ricercate con un'incidenza superiore rispetto a quella del gruppo di controllo (46% verso 9%). Studi in corso sono volti a chiarire se la supplementazione tiroidea può determinare un miglioramento della prognosi riproduttiva anche in questo gruppo di pazienti. Sulla base di questi dati possiamo concludere che una condizione di ipotiroidismo subclinico è grado compromettere la prognosi riproduttiva e che quindi andrebbe ricercata in tutte le situazioni a rischio.

PATOLOGIA TIROIDEA ACQUISITA NELL'INFANZIA E NELL'ADOLESCENZA

Renata Lorini, Roberto Gastaldi, Cristina Traggiai, Paola Polo Perucchin
Clinica Pediatrica, Università di Genova, IRCCS G. Gaslini, Genova

La patologia tiroidea acquisita nell'infanzia e nell'adolescenza è rappresentata soprattutto da: tiroidite di Hashimoto (TH), noduli, morbo di Basedow (MB) e tumori. Presentiamo la nostra casistica.

TH è stata diagnosticata in 31 femmine (età media 11,2 aa, range 1,5-19), e 13 maschi (età media 11,0 aa, range 4,9-17,9). Segni e sintomi: gozzo in 12 (9 F e 3 M), irregolarità del ciclo mestruale in 6, irritabilità in 6, stipsi in 5, incremento ponderale in 5. Altre patologie erano già presenti in 16 soggetti: sindrome di Down (3), sindrome di Turner (5), celiachia (4), pubertà precoce vera (1), epilessia (1), deficit di GH (2). Alla diagnosi di TH erano presenti uno o più anticorpi antitiroide: antitireoglobulina in 37 pazienti ed antitireoperossidasi in 33; l'ecografia era patologica in 37. La terapia (levotiroxina) è stata iniziata: alla diagnosi in 21 pazienti con ipotiroidismo conclamato o subclinico; durante il follow-up in altri 6 pazienti.

Noduli tiroidei sono stati evidenziati in 5 femmine e 1 maschio (età media 13,8 anni, range 11,5-19). Sintomi: aumento ponderale e cefalea (2), intolleranza al caldo (2), magrezza (1), irregolarità ciclo mestruale con stipsi (1). La funzionalità tiroidea era normale in tutti i pazienti; anticorpi antitiroide erano presenti in 2 casi. La terapia (levotiroxina) è stata iniziata in 2 ragazze con quadro scintigrafico di nodulo freddo, il cui agoaspirato non ha evidenziato cellule atipiche, e in altri 2 pazienti affetti anche da TH.

Tumori della tiroide sono stati riscontrati in 2 ragazze (7,7 aa e 13,6 aa): diagnosi di carcinoma papillare. Terapia: nella prima bambina tiroidectomia totale con asportazione dei linfonodi, cicli di terapia radiometabolica con ¹³¹I e terapia con levotiroxina; nella seconda paziente emitiroidectomia destra e terapia con levotiroxina. Dopo 4 anni nella prima paziente persistono livelli di tireoglobulina e metastasi polmonari; dopo 2 anni l'altra paziente sta bene.

MB è stato diagnosticato in 4 femmine e 2 maschi (età media 12,1 aa, range 9,8-14). Sintomi: gozzo (2), irregolarità ciclo mestruale (2), tachicardia (2), calo ponderale (2), esoftalmo (1), ipertensione arteriosa (1). In tutti i pazienti erano presenti anticorpi anti-recettore del TSH; antitireoglobulina ed antitireoperossidasi in 5 casi; ecografia patologica in 4. In tutti è stata iniziata terapia con metimazolo, continuata per un massimo di 3 anni.

Seconda sessione

Moderatori

Gian Franco Fenzi, Roberto Di Lauro

IPOTIROIDISMO CONGENITO: NUOVI GENI IMPLICATI NELLA DISORMONOGENESI

Massimo Tonacchera, Caterina Di Cosmo, Giuseppina De Marco, Patrizia Agretti,
Elena Gianetti, Anna Perri, Paolo Vitti, Aldo Pinchera
Dipartimento di Endocrinologia, Università degli Studi di Pisa, Pisa

Una minoranza dei bambini affetti da Ipotiroidismo Congenito (IC) hanno una tiroide in sede di normali dimensioni o un gozzo. Recentemente sono stati descritti casi di IC dovute ad anomalie di geni quali il trasportatore sodio-iodio (NIS) e del gene THOX2. Il NIS è deputato alla captazione dello iodio nella cellula follicolare tiroidea e la proteina THOX 2 è una componente del sistema tiroideo di generazione del perossido d'idrogeno. Mutazioni del NIS sono state riscontrate in rari casi di IC associato a gozzo. La caratteristica principale di questi pazienti era la assenza di captazione a livello tiroideo. Mutazioni del gene THOX sono state descritti in casi di IC. Mutazioni eterozigoti sono state ritrovate in casi di IC transitorio, mentre mutazioni omozigoti sono responsabili di casi di IC permanente.

Noi abbiamo ricercato mutazioni del gene THOX2 in 10 bambini con IC, positivi allo screening neonatale, con tiroide in sede di normali dimensioni. In 3 bambini abbiamo identificato una delezione di 4-bp (GTTC) nell'esone 22 in posizione 2895-2898, in eterozigosi. Questa delezione determina un codone di stop e quindi la produzione di una proteina troncata, mancante dei suoi domini funzionali (siti di legame NADPH e FAD). La stessa delezione era presente nei padri dei 3 bambini, che erano eutiroidei e con una normale tiroide all'ecografia. Uno di loro mostrava un lieve difetto di organificazione dopo test al perclorato. La delezione era inoltre presente in 1/50 controlli. In altri due bambini era presente una mutazione puntiforme, in eterozigosi, nell'esone 17, con sostituzione H678R. Uno dei 2 bambini aveva anche una seconda mutazione nello stesso esone, con sostituzione R701Q. La madre aveva le stesse mutazioni ed era eutiroidea. Le stesse mutazioni erano presenti anche in 7/50 controlli (14%). Un altro bambino presentava una mutazione, in eterozigosi, nell'esone 24 che determinava la sostituzione C1052Y ed una mutazione nell'esone 21, determinante la sostituzione S911L. Quest'ultima mutazione era presente anche in 14/50 controlli (28%). Infine in altri 2 bambini abbiamo identificato una mutazione, sempre in eterozigoti, nell'esone 23 che causava la sostituzione P983A.

In conclusione abbiamo identificato 3 delezioni del gene THOX2 in bambini con IC ed una tiroide in sede e di normali dimensioni. Abbiamo inoltre trovato mutazioni puntiformi in 5 bambini con IC, ma le stesse erano presenti anche nei controlli. Queste possono essere dunque considerate come dei polimorfismi.

Lo studio è stato supportato dal Progetto finalizzato 2000 del Ministero della Salute, n. 0AH/F "Basi molecolari dell'ipotiroidismo congenito: predizione, prevenzione ed intervento".

MUTAZIONI NEL GENE *NKX2-5* IDENTIFICANO UN NUOVO EVENTO MOLECOLARE ASSOCIATO A DISGENESIA TIROIDEA

Viviana Cordeddu (a)*, Monica Dentice (b,c)*, Annamaria Rosica (d), Alfonso M. Ferrara (b), Libero Santarpia (c), Domenico Salvatore (b), Luca Chiovato (e), Lidia Moschini (f), Cristina Fazzini (a), Antonella Olivieri (a), Pietro Costa (f), Mariangiola Baserga (g), Vera Stoppioni (h), Gianfranco Fenzi (b), Mariella Sorcini (a), Roberto Di Lauro (c,d), Marco Tartaglia (a) e Paolo E. Macchia (b)

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

(b) *Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Molecolare, Università Federico II, Napoli*

(c) *Dipartimento di Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare, Università Federico II, Napoli*

(d) *Stazione Zoologica A. Dohrn, Napoli*

(e) *Fondazione S. Maugieri, IRCCS, Pavia*

(f) *Dipartimento di Scienze Ginecologiche Perinatologia e Puericoltura, Università "La Sapienza", Roma*

(g) *Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

(h) *Reparto di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale di Fano*

L'ipotiroidismo congenito (IC) è una frequente endocrinopatia caratterizzata da elevati livelli di tireotropina in risposta ad una ridotta funzione tiroidea. Nell'85% dei casi l'IC è associato a difetti nello sviluppo della tiroide (disgenesia tiroidea), con una ghiandola che può essere assente (agenesia), localizzata in sede ectopica e/o ridotta in volume (ipoplasia). Sebbene mutazioni in geni coinvolti nella morfogenesi della tiroide (TTF1, TTF2, PAX8 e TSHR) siano state descritte nel 5% dei casi, le basi molecolari della disgenesia tiroidea sono in larga misura da chiarire.

L'IC si associa spesso ad altri difetti dello sviluppo, in particolare a cardiopatie congenite. Questa osservazione suggerisce che geni implicati nello sviluppo cardiaco possano avere anche un importante ruolo nella organogenesi della tiroide. Recentemente, mutazioni a carico del gene che codifica per il fattore di trascrizione *NKX2-5* sono state identificate in pazienti con malformazioni cardiache. *NKX2-5* è espresso anche durante le fasi iniziali della morfogenesi della tiroide.

Nel presente studio dimostriamo che topi *knock-out* per *NKX2-5* presentano difetti nello sviluppo dell'abbozzo tiroideo. L'analisi molecolare condotta su 200 soggetti con disgenesia tiroidea ha rivelato la presenza di mutazioni missenso (R25C, A119S e R161P) in eterozigosi in tre pazienti con ectopia della tiroide e in uno con agenesia, in assenza di evidenti malformazioni cardiache associate. Tali mutazioni non sono state riscontrate in un campione di 200 individui sani. Studi funzionali hanno dimostrato che le proteine mutate sono caratterizzate da una ridotta capacità transattivante, una minore efficienza di legame a sequenze promotrici e hanno ruolo dominante-negativo sulla proteina WT. Questi risultati suggeriscono il coinvolgimento del gene *NKX2-5* nella patogenesi della disgenesia tiroidea.

Lo studio è stato supportato dal Progetto finalizzato 2000 del Ministero della Salute, n. OAH/F "Basi molecolari dell'ipotiroidismo congenito: predizione, prevenzione ed intervento".

* Viviana Cordeddu e Monica Dentice hanno contribuito in egual misura allo studio.

Terza sessione

Moderatori

Luciano Tatò, Salvatore Carta

IL REGISTRO NAZIONALE DEGLI IPOTIROIDEI CONGENITI: LO STUDIO SUI GEMELLI

Antonella Olivieri (a), Maria Antonietta Stazi (b), Lidia Moschini (c), Pietro Costa (c)
Giovanna Weber (d), Maria Cristina Vigone (d), Alessandra Cassio (e), Milva Bal (e),
Francesca Calaciura (f), Cristina Fazzini (a), Emanuela Medda (b), Simona De Angelis (a),
Viviana Cordeddu (a) e Mariella Sorcini (a)

- (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) *Dipartimento di Scienze Ginecologiche Perinatologia e Puericultura, Università "La Sapienza", Roma*
- (d) *Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano*
- (e) *Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Bologna*
- (f) *Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Università Catania*

Uno studio sistematico sui gemelli con IC potrebbe offrire importanti informazioni sul ruolo della componente genetica nell'eziologia della malattia. A tale scopo è stata studiata la popolazione italiana di bambini con IC reclutati nel Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti (RNIC) tra il 1989 e il 2000 con l'obiettivo di: 1) stimare il rischio di IC nelle gravidanze multiple, dato il notevole incremento di queste ultime quale conseguenza del crescente numero di gravidanze medico-assistite, e 2) valutare l'utilità del follow-up ormonale anche nei co-gemelli di casi con IC risultati negativi allo screening al fine di verificare eventuali alterazioni della funzione tiroidea durante l'accrescimento.

Tra il 1989 e il 2000 sono stati reclutati 2159 bambini con IC diagnosticati allo screening, tra questi 80 erano gemelli con un basso tasso di concordanza per la patologia dovuto solo a 3 coppie (M-M) ed una tripletta (F-F-M) nata a seguito di una gravidanza medico-assistita. Per la valutazione del follow-up nei co-gemelli di casi con IC, sono state seguite per periodi variabili (range follow-up: 1-17anni) 8 coppie (F-F) monozigotiche (MZ) e 8 coppie (3 F-F e 5 F-M) dizigotiche (DZ) tutte discordanti alla nascita per la patologia.

Sulla base dei dati raccolti nel RNIC e di dati ISTAT disponibili per lo stesso periodo, è stato possibile stimare l'incidenza di IC nelle gravidanze singole e multiple. Questa è risultata di 3,2 casi per 10 000 gravidanze singole e di 10,1 casi per 10.000 gravidanze multiple, con un rischio relativo di IC nelle gravidanze multiple di 3,1 (I.C. 95%: 2,5-3,9).

Per ciò che riguarda lo studio dei co-gemelli discordanti, in 2 co-gemelle MZ si è osservata un'ipofunzione tiroidea durante l'accrescimento che ha reso necessaria l'istituzione della terapia con L-tiroxina rispettivamente all'età di 9 mesi e di 12 anni. In altre 2 co-gemelle MZ si è osservato un incremento transitorio del TSH in un caso e l'aumento di un lobo tiroideo all'ecografia nell'altro caso all'età di 8 mesi. Fluttuazioni per lo più transitorie del TSH si sono osservate anche in 3 co-gemelli DZ.

I risultati di questo studio hanno messo in evidenza: 1) un alto rischio di IC nelle gravidanze multiple con un'incidenza della patologia 3 volte superiore nelle gravidanze multiple rispetto alle singole; 2) un aumentato rischio di ipofunzione tiroidea o

ipertireotropinemia transitoria durante le fasi di accrescimento nei co-gemelli di probandi con IC. Tale risultato sottolinea l'utilità del follow-up anche nei co-gemelli discordanti alla nascita e suggerisce la necessità di realizzare studi longitudinali mirati alla valutazione del rischio di ipotiroidismo durante le fasi dello sviluppo nei co-gemelli dei casi con IC.

Lo studio è stato supportato dal Progetto finalizzato 2000 del Ministero Della Salute, n. 0AB/F "Fattori genetici e ambientali nelle malattie multifattoriali: istituzione di un registro nazionale dei gemelli".

LO SCREENING NEONATALE IN ITALIA OGGI

Roberto Cerone

Dipartimento di Pediatria, Centro regionale di riferimento per lo screening neonatale e la diagnosi delle malattie metaboliche, Istituto G. Gaslini, Genova

La legge quadro n. 104/1992 e il DPCM del 9 luglio 1999 hanno sancito l'obbligatorietà per le Regioni di rendere operativo su tutto il territorio nazionale il test di screening per fenilchetonuria (PKU), Ipotiroidismo Congenito (IC) e Fibrosi Cistica (FC). In realtà facendo riferimento all'ultimo Rapporto Tecnico della Società Italiana per lo Screening Neonatale (SISN) relativo agli anni 2001 e 2002 mentre la copertura nazionale per PKU e IC era pienamente soddisfacente, per contro la copertura nazionale per la FC, pur mantenendo un trend positivo rispetto agli anni precedenti, era pari al 71,7 %.

Dei 34 Centri operanti oggi in Italia, 22 eseguono lo screening per PKU, 27 per IC e solamente 13 per la FC; la loro distribuzione sul territorio nazionale, come per gli anni precedenti, è invariata, con la mancanza di un Centro di screening nell'Umbria e nel Molise, i cui neonati vengono esaminati dai Centri di altre Regioni.

L'incidenza, relativa agli anni 2001-2002 è risultata pari a 1:18454 per la PKU (1:6475 per le forme di iperfenilalaninemia che non richiedono trattamento), 1:2959 per l'IC e 1:4020 per la FC. Per quanto riguarda lo screening neonatale per altre malattie nella tabella sono riportati i dati relativi ai Centri italiani che eseguono altri screening, alle malattie sottoposte a screening, alle diagnosi e all'incidenza relative agli anni 2001-2002:

Malattia	Centri <i>n.</i>	Soggetti esaminati <i>n.</i>	Diagnosi	Incidenza
CAH21	4	236194	15	1:15746
Galattosemia	4	321326	12	1:26777
Leucinosi	3	205252	1	1:205252
Def. biotinidasi	2	198237	2	1:99468
Metioninemia	1	68413	0	

Per la particolare incidenza di tale patologia il Centro di Verona esegue, inoltre, lo screening per il deficit di G6PD con un'incidenza per l'anno 2001 pari a 1:1367, mentre il Centro di Torino ha iniziato dal 2003 lo screening per la malattia di Fabry e per la malattia di Gaucher.

In conclusione per quanto riguarda le altre attività di screening si evidenzia un'incidenza di casi di CAH21 e galattosemia non trascurabile, mentre non appare giustificabile una attività di screening mirata per altre malattie metaboliche, utilizzando una metodica specifica per ciascuna patologia. Lo screening di tali patologie potrà essere eventualmente valutato utilizzando nuove sofisticate tecniche analitiche, quali la Tandem Mass Spectrometry che ha rivoluzionato l'approccio analitico di questo settore.

Tutto questo non dimenticando mai che ogni nuovo programma di screening deve essere sperimentato dalla comunità scientifica il tempo necessario per valutarne adeguatamente il peso sociale, i costi, le problematiche ad esso connesse, così come è stato fatto negli anni '60 e '70 per lo screening della fenilchetonuria e dell'IC

LO SCREENING NEONATALE PER L'IPOTIROIDISMO CONGENITO: QUALE APPROCCIO AL NEONATO "DIFFICILE"?

Alessandra Cassio (a), Milva Bal (a), Guido Cocchi (a), Sandro Piazzi (b), Alessandro Cicognani (a), Emanuele Cacciari (a)

(a) *Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Bologna, Bologna*

(b) *Laboratorio Centralizzato, Azienda S. Orsola-Malpighi, Bologna*

Negli ultimi anni il progresso delle tecniche di assistenza e terapia intensiva in neonatologia ed in chirurgia neonatale ha portato indiscussi benefici per la prognosi a lungo termine dei pazienti ma ha altresì proposto nuove specifiche problematiche per i programmi di screening neonatale. I neonati gravemente prematuri (VLBW), infatti, per l'imaturità dei processi di adattamento tiroideo postnatale sono caratterizzati da bassi livelli di tiroxinemia, da una maggior incidenza di ipotiroidismo transitorio e di innalzamenti tardivi del TSH. Questi fenomeni da un lato determinano un incremento spesso ingiustificato di richiami (fino all'8-9% secondo le diverse procedure di screening), dall'altro possono indurre falsi negativi allo screening. Le corrette misure preventive in questi casi sono tuttora controverse. Le linee guida europee sullo screening neonatale consigliano la ripetizione del test di screening in tutti i neonati con età gestazionale inferiore alle 32 settimane. Uno studio recente che riporta l'esperienza del programma di screening delle regioni italiane del nord-est rileva la maggior affidabilità della determinazione combinata di TSH e T4 su spot nel prevenire i falsi negativi da elevazione tardiva del TSH. È comunque opportuno un periodico monitoraggio della funzionalità tiroidea nei neonati VLBW. Un'altra causa frequente di ipotiroidismo transitorio è rappresentata dall'eccesso di iodio nei primi giorni di vita per pratiche diagnostiche o di disinfezione anch'esse più frequenti nei neonati immaturi e/o con patologie d'interesse chirurgico. Un'analisi sistematica dei livelli di TSH su spot nel corso del programma di screening nella nostra regione e l'invio di un questionario sull'impiego di mezzi iodati si sono rivelati un utile "osservatorio" di abitudini sanitarie talora non corrette permettendo l'attuazione di misure preventive quando necessario. Infine recenti dati della letteratura indicano come un altro possibile fattore di rischio sia rappresentato dalla presenza di patologia tiroidea materna, nota o più spesso misconosciuta in gravidanza sia per l'effetto negativo dell'ipotiroxinemia materna sullo sviluppo cerebrale fetale nelle prime fasi di gravidanza che per la possibile comparsa di ipotiroidismo transitorio neonatale da passaggio transplacentare di anticorpi tireoinibenti. Per questi motivi è in atto nel nostro Dipartimento un progetto che coinvolge ostetrici, neonatologi ed endocrinologi pediatri per attuare uno screening precoce della funzionalità tiroidea in tutte le gestanti ed assicurare la corretta segnalazione di eventuali fattori di rischio (eccesso di iodio, patologia ed eventuale terapia materna, ecc.) al momento dell'esecuzione del test di screening; questo permetterebbe all'atto dell'eventuale conferma diagnostica indagini più mirate ed una informazione più corretta alla famiglia.

Tavola rotonda
Problematiche emergenti nell'ambito della diagnosi,
cura e follow-up dell'ipotiroidismo congenito

Moderatori

Luciano Cavallo, Roberto Militerni, Giovanna Weber

BASI GENETICHE E MOLECOLARI DI UN NUOVO MODELLO MURINO DI IPOTIROIDISMO CONGENITO

Elena Amendola (a), Paolo Emidio Macchia (b), Pio D'Adamo (d), Daniela Terracciano (c)
Paolo Gasparini (d), Vincenzo Macchia (c), Mario De Felice (a), Roberto Di Lauro (a,c)

(a) *Stazione Zoologica "A. Dohrn", Napoli*

(b) *Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica, Università Federico II, Napoli*

(c) *Dipartimento di Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare, Facoltà di Medicina, Università Federico II, Napoli*

(d) *TIGEM, Napoli*

Abbiamo recentemente ottenuto un nuovo modello murino di ipotiroidismo congenito con disgenesia tiroidea. Abbiamo incrociato topi *Titf1*^{+/-} con topi *Pax8*^{+/-} per generare animali doppi eterozigoti (DH) per entrambe le mutazioni (*Titf1*^{+/-} e *Pax8*^{+/-}). Mentre nessuno dei singoli topi eterozigoti *Titf1*^{+/-} o *Pax8*^{+/-} mostra un evidente difetto tiroideo, I topi DH hanno una evidente disfunzione tiroidea dal momento che presentano livelli elevati di TSH e ridotti di T4 nel siero. Stiamo ora studiando i meccanismi genetici alla base del fenotipo ipotiroideo del nostro modello.

I topi adulti DH che presentano un alterato livello ormonale, mostrano, nel 30% dei casi emiagenesia della tiroide. L'analisi del fenotipo tiroideo durante lo sviluppo indica che l'ipoplasia o l'emiagenesia della ghiandola è già evidente alla fine dell'organogenesi (E18). A questo stadio i livelli di mRNA di tiroglobulina nelle tiroidi DH sono fortemente ridotti a confronto con tiroidi normali.

I topi DH sono stati generati in uno specifico background genetico, C57BL. È interessante osservare che nessun topo doppio eterozigote *Titf1*^{+/-}, *Pax8*^{+/-} nel background ibrido C57BL x SV129 mostra un fenotipo ipotiroideo. Questo dato indica che altri geni potrebbero essere coinvolti nel fenotipo. L'analisi genetico suggerisce che tali geni sono almeno due e la loro localizzazione cromosomale è stata determinante con un approccio di linkage posizionale.

I nostri risultati dimostra che l'ipotiroidismo congenito con disgenesia può essere anche causato dalla combinazione di deficienze parziali in più di un gene, il che ci permette di annoverare l'ipotiroidismo congenito tra le malattie poligeniche.

Lo studio è stato supportato dal Progetto finalizzato 2000 del Ministero della Salute, n. 0AH/F "Basi molecolari dell' ipotiroidismo congenito: predizione, prevenzione ed intervento".

ANALISI MOLECOLARE DEL GENE PAX-8 IN BAMBINI CON DISGENESIA TIROIDEA: IDENTIFICAZIONE DI UNA NUOVA MUTAZIONE

Paola Gianino (a), Andrea Corrias (b), Patrizia Longo (a), Cristina Brondello (a),
Maria Rita Andreo (b), Gabriella Borgarello (a), Damiano Romagnolo (a),
Mariastella Zannini (a), Tina Di Palma (c), Irma Dianzani (d) e Luisa De Sanctis (a)
(a) *Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino, Torino*
(b) *Divisione di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino*
(c) *Dipartimento di Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare, Università Federico II,
Napoli*
(d) *Dipartimento di Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale, Novara*

Il gene PAX-8, mappato sul cromosoma 2q12-q14 e composto da 11 esoni, codifica per un fattore di trascrizione coinvolto nella proliferazione e nella differenziazione delle cellule tiroidee. Mutazioni in PAX-8 sono state identificate in alcuni soggetti con disgenesi tiroidea: finora in letteratura ne sono state descritte 5 (2 casi sporadici e 3 familiari).

Scopo del nostro studio è stato ricercare mutazioni nel gene PAX-8 in 54 bambini affetti da ipotiroidismo congenito (IC) (34 con ectopia, 16 con agenesia, 4 con ipoplasia).

Il DNA genomico è stato estratto dai leucociti del sangue periferico e ciascun esone del gene è stato amplificato con PCR ed analizzato con DHPLC (*Denaturing High Performance Liquid Chromatography*) con successivo sequenziamento diretto in caso di alterazioni alla cromatografia.

Una nuova mutazione in eterozigosi è stata individuata in una piccola paziente nata a termine (peso neonatale=3100g) da genitori non consanguinei; gravidanza decorsa regolarmente, anamnesi familiare negativa per tireopatie. Risultata positiva allo screening neonatale, l'IC è stato confermato sierologicamente (RIA); la scintigrafia con Tecnezio ha dimostrato un'ipoplasia tiroidea. La mutazione è a carico dell'esone 7 e consiste in una delezione di 4 nucleotidi (ACCC) in posizione 277 che provoca un prematuro codone di stop. La proteina corrispondente risulta mancante della porzione C-terminale e perde la sua capacità di trascrizione. Tale mutazione non è stata trovata in un gruppo di 50 controlli sani.

La stessa mutazione è risultata presente nella madre della probanda, eutiroidea e nel fratello, con un TSH ai limiti superiori della norma. L'espressione fenotipica della nuova mutazione del PAX-8 identificata è quindi eterogenea all'interno della stessa famiglia: questo suggerisce la presenza di altri geni o fattori implicati nella sua modulazione.

Nei rimanenti 53 soggetti non è stata trovata nessuna mutazione causale in PAX-8 (in 17 pazienti è stato riscontrato un nuovo polimorfismo nell'introne 5).

Il risultato del nostro studio amplia lo spettro di mutazioni del PAX-8 nel determinare disgenesi tiroidea; tuttavia, anche nella nostra casistica, esse sono presenti in una minoranza dei casi, in accordo con la letteratura.

UN CASO FAMILIARE DI DIFETTO PARZIALE DELL'ORGANIFICAZIONE DELLO IODIO ASSOCIATO A NUOVE MUTAZIONI DI THOX2

Maria Cristina Vigone (a), Arianna Passoni (a), Ilaria Zamproni (a),
Francesca Cortinovis (a), Giovanna Weber (a), Luca Persani (c), Giuseppe Chiumello (a)
(a) *Unità Operativa Pediatria, Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza,
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano*
(b) *Istituto di Scienze Endocrine, Università degli Studi di Milano, IRCCS Auxologico
Italiano, Milano*

Nel processo di sintesi degli ormoni tiroidei è essenziale il corretto funzionamento del sistema enzimatico di generazione dei perossidi di idrogeno, costituito dalle NADPH-ossidasi tiroidee THOX1 e THOX2. Mutazioni a carico del gene THOX2 sono state recentemente individuate in alcuni pazienti affetti da ipotiroidismo congenito (IC) con difetto dell'organificazione dello iodio (IOD) di grado variabile. Moreno et al. hanno descritto una mutazione nonsense del gene THOX2 in omozigosi in un paziente affetto da IC severo permanente con IOD completo e mutazioni inattivanti in eterozigosi in 3 pazienti con IC lieve transitorio e IOD parziale [NEJM 347(2):95-102].

Descriviamo il caso di 2 fratelli, portatori di alterazione del gene THOX-2 e disfunzione tiroidea. Il primogenito è giunto alla nostra osservazione per positività allo screening neonatale per l'IC (TSH spot 35 mU/L), confermato da un elevato valore serico di TSH (173 mU/L) e bassi livelli di FT3, FT4 e T4. L'ecografia e la scintigrafia tiroidea con Tc99m hanno permesso di evidenziare una ghiandola di dimensioni aumentate ipercaptante. A 12 giorni di vita è stata iniziata la terapia sostitutiva con L-Tiroxina. Alla rivalutazione eziologica, effettuata a 4 anni di età, dopo un mese di sospensione della terapia il dosaggio della funzionalità tiroidea ha dimostrato un quadro di ipotiroidismo subclinico (TSH serico 6.3 mU/L) e la scintigrafia con I-123 con test al perclorato ha evidenziato un quadro di IOD parziale (washout 28%).

Il secondogenito, negativo allo screening neonatale per l'IC, ha presentato un progressivo innalzamento del TSH (9-18 mU/L) che ha richiesto l'inizio della terapia ormonale sostitutiva.

L'analisi genetica per il gene THOX-2 ha evidenziato in entrambi i bambini una doppia mutazione eterozigote, non descritta in letteratura, caratterizzata dalla mutazione puntiforme R376W a carico dell'esone 9 (sostituzione di arginina con triptofano) e dalla mutazione R842X a carico dell'esone 18 (formazione di un codone di stop prematuro). L'analisi molecolare, eseguita a carico dei genitori, che presentavano una normale funzionalità tiroidea, ha dimostrato la presenza della mutazione R376W a carico del gene THOX-2 paterno e la mutazione R842X a carico del gene THOX-2 materno.

In conclusione, riportiamo un caso familiare di difetto parziale dell'organificazione dello iodio, associato ad una nuova mutazione in eterozigosi composta del gene THOX-2. Il significato funzionale di tali mutazioni deve essere ancora dimostrato, ma l'associazione con alterazioni della funzionalità tiroidea suggerisce una disfunzione dell'attività di generazione dei perossidi di idrogeno da parte di THOX-2.

EFFETTO DI INTERFERENTI ENDOCRINI SULLA FUNZIONE DI FATTORI DI TRASCRIZIONE TTF-1 E PAX8

Maria Elena. Banco, A. Dimida, Patrizia Agretti, Giuseppina De Marco,
Caterina Di Cosmo, Anna Perri, M De Servi, Elena Gianetti, PaoloVitti, Aldo Pinchera,
Massimo Tonacchera

Dipartimento di Endocrinologia, Università degli Studi di Pisa, Pisa

Molti composti di origine naturale o sintetica presenti nell'ambiente, *Thyroid Disruptors* (TD), hanno la capacità di alterare l'omeostasi ormonale tiroidea agendo a livello centrale, ghiandolare (sintesi degli ormoni tiroidei) e periferico.

Ai TD appartengono composti naturali, inquinanti di origine industriale, pesticidi e fertilizzanti.

La loro azione antitiroidea è stata rivelata attraverso numerosi saggi condotti sia sugli animali che sull'uomo. Particolarmente dannosa si è rivelata l'esposizione ai TD durante l'età evolutiva in quanto, l'alterazione della sintesi degli ormoni tiroidei può creare ripercussioni sul corretto sviluppo neurologico.

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto di alcuni TD, noti per la loro capacità di ridurre i livelli di T4 in animali in vivo, sul legame dei fattori di trascrizione Pax8 e TTF-1 al promotore della Tg.

Le sostanze testate sono state le seguenti: carbofurano, pentaclorofenolo, l'imidazolinetione, metilcolantrene, pentaclorobenzene, mancozeb e l'esaclorobenzene.

I costrutti hPAX8WT-pcDNAIII, TTF1-pcDNAIII sono stati cotrasfettati nelle cellule Hela insieme al promotore della Tg (Tg-P), che regola la trascrizione del gene della luciferasi. Ciascuna sostanza è stata aggiunta ai costrutti suddetti, a concentrazioni crescenti da 0,1 a 1000 μ M. Dopo 48 ore è stato eseguito il test di vitalità cellulare ed è stata misurata l'attività luciferasica.

Dalle trasfezioni transitorie è risultato che il carbofurano (50-100 μ M), il pentaclorofenolo (0,1-25 μ M), l'imidazolinetione (0,1-1000 μ M) e il metilcolantrene (0,1-10 μ M) diminuiscono l'effetto sinergico di Pax8 e TTF-1 sull'attivazione trascrizionale del gene della luciferasi, mentre il pentaclorobenzene aumenta il sinergismo di azione, in modo dose-dipendente. L'esaclorobenzene e il mancozeb non causano alcun effetto.

In conclusione sostanze chimiche presenti nell'ambiente potrebbero interferire con la funzione dei fattori di trascrizione TTF-1 e Pax8.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO *IN UTERO* DI UN CASO DI GOZZO FETALE

Milva Bal (a), Alessandra Cassio (a), G. Luigi Pilu (b), Guido Cocchi (a),
Alessandro Cicognani (a), Emanuele Cacciari (a)

(a) Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Bologna, Bologna

*(b) Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Università di
degli Studi Bologna, Bologna*

La diagnosi e terapia del gozzo fetale sono importanti sia per ridurre le eventuali complicanze ostetriche che per prevenire possibili alterazioni post natali.

Presentiamo un caso di gozzo fetale in una primipara di 31 anni d'età con ipertiroidismo diagnosticato nel primo trimestre di gravidanza e trattato con propylthiouracile (PTU) alla dose di 150 mg/die a partire dalla 15^a settimana di gestazione.

Il gozzo fetale accompagnato da polidramnios è stato diagnosticato ecograficamente alla 22^a settimana e il PTU è stato ridotto a 50 mg/die per 2 settimane, senza modificazioni ecografiche del gozzo. È stata quindi eseguita una cordocentesi alla 25^a settimana per dosare il TSH confermando in questo modo la presenza d'ipotiroidismo fetale (TSH 20,3 mUI/l – valore normale < 10; FT4 10,7 pg/ml). Il follow-up è stato effettuato dosando il TSH nel liquido amniotico. Dalla 26^a alla 28^a settimana è stata eseguita la terapia con L-Tiroxina tramite iniezioni intramniotiche. In questo modo il gozzo si è ridotto con risoluzione altresì del polidramnios. L'amniocentesi alla 33^a settimana ha confermato un TSH normale e un rapporto L/S di maturità. Alla 35^a settimana, in seguito alla rottura prematura delle membrane, è nato un maschio da parto vaginale (P. N. g 2590, Apgar 8-10 a 1 e 10 minuti rispettivamente). Lo screening neonatale è risultato nella norma e il controllo su siero eseguito alla nascita mostrava: TSH 2.43 mUI/l (v.n. 0,35-4,50), FT3 3.3 pg/ml (v.n. 2,0-4,1), FT4 21 pg/ml (8,0-19,0) anticorpi anti-recettore del TSH 9,8 U/L (< 10). Tutti i successivi controlli eseguiti nei primi mesi di vita hanno evidenziato livelli normali di ormoni tiroidei e di anticorpi anti-recettore del TSH. L'andamento clinico del feto appare correlato all'adeguato controllo della tireotossicosi materna. È necessaria un'attenta gestione del dosaggio di PTU durante la gravidanza.

IL TSH NEONATALE COME INDICATORE DELL'ENDEMIAM GOZZIGENA NELLA REGIONE ABRUZZO

Livia Santarelli, Francesca Monaco, Dominique Cerrone, Ines Bucci, Cesidio Giuliani,
Giorgio Napolitano, Fabrizio Monaco
*Centro Regionale Screening Neonatale delle Malattie Endocrino-Metaboliche Congenite-
Sezione di Endocrinologia, Università "G. d'Annunzio" Chieti*

Il TSH neonatale è uno dei parametri utilizzati per la definizione dell'endemia gozzigena. Nelle zone non endemiche la percentuale di neonati con TSH>5 µU/ml allo screening neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) è inferiore a 3, aumenta fino al 20, 30 e supera il 40% nelle aree a lieve, moderata e grave endemia gozzigena, rispettivamente. I risultati del progetto "Eradicazione del gozzo endemico e dei disordini da carenza iodica nell'Italia meridionale", svolto in Abruzzo nel 1999 e 2000, hanno consentito di definire la nostra come una Regione a lieve-moderata endemia gozzigena. Per integrare tali dati epidemiologici abbiamo valutato, come ulteriore indicatore della carenza iodica, il TSH neonatale allo screening dell'IC. Abbiamo peraltro confrontato i dati del 1996 e del 2002 allo scopo di evidenziare modificazioni di tale parametro quale effetto della campagna di sensibilizzazione alla iodoprofilassi iniziata nel 1999. Abbiamo inoltre valutato il consumo di sale iodato che è passato dal 13,6% del 1996 al 36,7% del 2002. Nel 1996 e nel 2002 sono stati sottoposti a screening 10.881 e 10.627 neonati rispettivamente. Sono stati selezionati, ai fini dello studio, i valori di TSH dei neonati a termine, con peso normale e con prelievo effettuato dopo la 48ª ora. La percentuale di neonati con TSH>5 µU/ml, calcolata sul totale dei campioni, è risultata pari al 7,5% nel 1996 e al 6,6% nel 2002. Si sono, comunque, osservate zone in cui tale percentuale era significativamente superiore alla media (12-36% in alcuni comuni dell'interno della Provincia de L'Aquila). Dal 1996 al 2002 in 3 province su 4 si è osservata una tendenza alla riduzione della percentuale di TSH >5µU/ml (Pescara 6,7% vs 4,1, Chieti 8,7% vs 7,9, L'Aquila 7,2% vs 5,9); nella sola provincia di Teramo si è osservato un aumento significativo (5,6% vs 8,5); tale aumento è peraltro relativo ad un singolo punto nascita con alta natalità ed è verosimilmente dovuto all'uso di disinfettanti iodati. I dati sono in accordo con la presenza, nella regione Abruzzo, di aree a lieve e moderata endemia gozzigena e confermano l'utilità del TSH neonatale nel monitoraggio della carenza iodica. Si evidenzia una tendenza alla riduzione della percentuale di TSH>5 allo screening neonatale che avvalorava l'utilità dei programmi di sensibilizzazione all'uso di sale iodato.

ALTEZZA FINALE IN SOGGETTI AFFETTI DA IPOTIROIDISMO CONGENITO

Anna Perri (a), Catia Di Cosmo (a), Mariella Ciampi (a), Lucia Montanelli (a), Paolo Vitti (a), Aldo Pinchera (a), Luca Chiovato (b), Massimo Tonacchera (a)

(a) *Dipartimento di Endocrinologia, Università degli Studi di Pisa, Pisa*

(b) *Università di Pavia, Fondazione S. Maugeri, IRCCS Pavia*

Lo screening neonatale per l'Ipotiroidismo Congenito (IC) è stato introdotto in Italia negli anni '70. Dal 1978 il Dipartimento di Endocrinologia di Pisa è il centro di screening per l'IC per le province del nord-ovest della Toscana.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare, tramite uno studio retrospettivo, l'altezza finale (FH) di 18 pazienti (14 femmine e 4 maschi) seguiti presso il nostro Centro per IC. Alla nascita i valori medi di TSH su spot erano di 354 ± 235 con un valore medio di T4 su spot di $3,1 \pm 2,5$. La terapia con L-T4 veniva instaurata alla dose di $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ ad un'età media di $31,8 \pm 8$ giorni.

La dose di L-T4 veniva successivamente modificata durante il follow-up (1 volta al mese fino a sei mesi, una volta ogni 3 mesi fino ad un anno, una volta ogni sei mesi fino all'età di 14-16 anni, poi una volta all'anno), al fine di mantenere i valori delle frazioni libere degli ormoni tiroidei ai limiti alti della norma, con TSH nel range di normalità. Per una diagnosi definitiva al compimento del 7° anno di vita veniva eseguita la scintigrafia tiroidea, previa sospensione della terapia con L-T4.

9/18 avevano una ectopia tiroidea, 8/18 avevano una agenesia tiroidea e 1/18 aveva una ipoplasia tiroidea.

Nelle femmine l'FH media era pari a $165 \pm 4,3$ con una altezza target (TH) di $164,4 \pm 6,6$. Nei maschi l'FH media era di $176,1 \pm 4,0$ con un TH di $174 \pm 4,6$. Nelle femmine l'età media di comparsa del menarca era di $13 \pm 2,1$.

Conclusioni: In tutti i pazienti l'FH correlava in maniera significativa con l'TH. Nessuna correlazione significativa veniva osservata tra l'FH e la gravità dell'IC alla nascita e tra l'FH e il tempo di inizio della terapia sostitutiva con L-T4.

MARCATORI METABOLICI CEREBRALI NELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Stefania Bargagna, Guja Astrea, Valentina Perelli, Michela Tosetti, Cristina Bianchi,
Roberta Battini
IRCCS Stella Maris, Calambrone, Pisa

Dati clinici e sperimentali supportano l'ipotesi che l'ipotiroidismo neonatale di origine fetale o postnatale sia curabile con il trattamento sostitutivo precoce. Un'indubbia differenza nel funzionamento neuropsichico dei bambini agenetici o con ipotiroidismo severo alla nascita rispetto agli ectopici, suggerisce che l'effetto della correzione non è totale, probabilmente per la maggior durata dell'ipotiroidismo precoce, non superato né da un inizio precoce del trattamento né dall'adeguatezza della dose.

L'utilizzo di MRS in RM consente di rilevare *marker* metabolici e biochimici di alterazioni presenti nell'encefalo di bambini con ipotiroidismo congenito e l'eventuale reversibilità in corso di trattamento ormonale sostitutivo con Tiroxina. Sono stati valutati 11 bambini (4-15 anni) con ipotiroidismo congenito trattato precocemente (ICP) e 6 con ipotiroidismo congenito trattato tardivamente (ICT) (7 anni - 29 anni). Tutti i soggetti hanno eseguito RM encefalo (SIGNA HORIZON 1,5 T) e ¹H-MRS con *voxel* acquisiti in sostanza bianca e in corteccia [Sequenza STEAM con tempo di Echo (TE) breve: TE=30 ms; TR=2000 ms]. Tra gli 11 bambini ICP, 5 hanno eseguito ¹H-MRS sia in condizioni di eutiroidismo (trattamento sostitutivo con LT4) che di ipotiroidismo transitorio (*off-therapy*).

Nella sostanza bianca sono state evidenziate diverse alterazioni spettrali, in particolare: un incremento del segnale della Colina in tutti i soggetti *off-therapy*, alterazione che ha teso a normalizzarsi con il ripristino della terapia sostitutiva; aumento del segnale della Creatina nella fase di trattamento con LT4 rispetto a quello acquisito in fase di ipotiroidismo da temporanea sospensione della terapia sostitutiva. L'incremento di Creatina dimostra l'induzione dell'enzima AGAT (enzima implicato nel primo step di sintesi della Creatina) da parte della tiroxina. Nel confronto tra ICP e ICT si rileva che negli ICT la concentrazione di colina a livello della sostanza bianca rimane più alta anche *in-therapy* rispetto agli ICP. Nella fase di *off-therapy* gli ICP hanno un aumento della colina che come si è detto si riduce con la ripresa del trattamento; è suggestivo che gli ICT abbiano dei valori di colina simili a quelli del gruppo ICP in fase di *off-therapy*. La diminuzione del livello della colina fa ipotizzare che essa sia implicata come costituente essenziale della mielina matura o nel rimodellamento della struttura trilamellare di membrana, influenzato dai livelli di ormoni tiroidei circolanti; la persistenza di un valore più alto della colina negli ICT in fase di trattamento può essere un segno del danno metabolico precoce che, pur avendo approntato una correzione terapeutica efficace, permane. I dati clinici supportano questa ipotesi in quanto gli ICT hanno, almeno nel nostro campione, sempre sintomi neuropsichici.

PATOLOGIE TIROIDEE E GRAVIDANZA

Baserga Mariangiola, Guzzo Immacolata, Vonella Barbara, Frascogna Annarita,
Viscomi Teresa

Cattedra di Pediatria, Università Magna Graecia di Catanzaro

La gravidanza induce, tra l'altro, rilevanti modificazioni nella tiroide (iperplasia follicoli, iperattività funzionale, modificazioni Tg FT3 FT4) e aumento clearance renale iodio. Questi cambiamenti possono portare a Iper-tiroidismo (0,2%: M. di Graves, gozzo multinodulare tossico, adenoma tossico, iperemesi gravidica e le malattie del trofoblasto), Ipotiroidismo, (0,3-0,7%: tiroidite di Hashimoto con IC transitorio neonatale), disfunzioni tiroidee postpartum.

Scopo del lavoro era valutare l'incidenza delle patologie tiroidee in rapporto alla gravidanza.

A 170 donne, residenti nella provincia di Catanzaro, con figli avuti negli ultimi dieci anni, era somministrato un questionario riguardante la loro funzionalità tiroidea (dosaggi ormonali, esami ecografici o scintigrafici, patologie tiroidee attuali o pregresse, terapia medica e/o chirurgica, chi avesse consigliato l'esecuzione dello screening tireologico e quando, familiarità per patologie tiroidee e autoimmuni).

Campione: 170 donne, fertili, 24 -47 anni (età media 35,2 -mediana 35): 26% una gravidanza, 50,5% due, 19,4% tre, 3,5% quattro, 0,6% cinque, 21,2% aborti; presentavano anche diabete lo 0,6% e celiachia lo 0,6%; la familiarità per patologia tiroidea era il 24% nelle madri e il 13% nei padri(84 familiari affetti).

Screening tireologico eseguito: 47% TSH, FT3, FT4, Tg, 34% ecografia, 12% scintigrafia, di cui dopo la gravidanza 22,3%, durante 3,5%, prima 22,3%; consigliato dal medico curante 29%, da altri 9,4%, dal ginecologo 9%.

Ha eseguito esami della funzionalità tiroidea il 47,6% (80/170): il 35% (28/80) aveva uno o più problemi tiroidei: noduli 21,2%, gozzo 6,2%, cisti 3,6%, tiroidite di Hashimoto 5%, Morbo di Basedow 2,5%, tiroiditi postpartum 3,8%: in particolare il 22,5% faceva terapia medica (1 paziente aveva subito tiroidectomia totale e 1pz tiroidectomia parziale).

Delle 28 pazienti con problemi tiroidei: 39,3% aveva eseguito accertamenti prima della gravidanza, 3,6% durante, 57,1% dopo: di queste ultime 12/16 erano in terapia, in particolare 8/16 avevano familiarità per patologie tiroidee.

È emerso che meno del 50% delle donne ha eseguito indagini tiroidee in relazione alla gravidanza; delle 170 donne, il 35% aveva problemi tiroidei, il 7% era in terapia per patologie tiroidee scoperte dopo la gravidanza: il 4,7% avendo familiarità positiva avrebbe dovuto fare una consulenza tireologica prima del concepimento, il 2,3% pur non avendo familiarità positiva, avrebbe potuto giovare di una terapia più tempestiva.

Confermando la notevole incidenza di patologia tiroidea nelle donne, è necessario studiare la tiroide prima della gravidanza, per ridurre i danni materni e fetali; di questo dovrebbe farsene carico il ginecologo, che nel nostro studio è risultato meno attento rispetto al medico curante, in un periodo delicato come la gravidanza.

EVOLUZIONE NEUROPSICHICA E QUALITÀ DELLA VITA IN UN GRUPPO DI ADOLESCENTI AFFETTI DA IPOTIROIDISMO CONGENITO

Roberto Militerni (a), Mariacarolina Salerno (b), Luana Sergi (a), Alessandro Frolli (a),
Teresa Lettieri (b), Rossella Simeone (b)

(a) *Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Seconda Università di Napoli, Napoli*

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

Introduzione. La possibilità di riconoscere precocemente l'Ipotiroidismo Congenito (IC) ha permesso, attraverso la terapia sostitutiva, di incidere significativamente sulla storia naturale del disturbo. Le indagini longitudinali finora effettuate, anche se talvolta hanno riportato cadute prestazionali in singoli casi, hanno permesso di rilevare nella popolazione generale dei soggetti una prognosi neuropsichica decisamente favorevole. In termini neuropsichici, tuttavia, un giudizio prognostico a lungo termine deve tener conto di una serie di caratteristiche di personalità da cui dipendono l'adattamento emozionale e la riuscita sociale del soggetto. Scopo del presente lavoro è quello di valutare su di un gruppo di adolescenti con IC il livello prestazionale, i tratti di personalità, la qualità della vita e l'influenza, che su tali fattori, può aver avuto l'iter diagnostico-terapeutico.

Metodologia. Il campione è costituito da 18 soggetti di età compresa tra i 18 e i 20 anni, affetti da IC, riconosciuti attraverso screening, trattati con terapia sostitutiva e periodicamente controllati in accordo ai comuni protocolli internazionali. La metodologia adottata ha previsto un colloquio semistrutturato e l'adozione di reattivi mentali di livello e di personalità.

Risultati. Il livello cognitivo ha messo in evidenza una significativa continuità con i valori rilevati nelle valutazioni precedenti. L'indagine psicodiagnostica ha messo in evidenza elementi di ansia e depressione, che in una percentuale rilevante di casi configurava quadri nosograficamente definiti. L'adattamento sociale e, più in generale, la qualità della vita, sono apparsi significativamente correlati, più che con il livello prestazionale, con gli elementi caratterizzanti il profilo affettivo-relazionale.

Conclusioni. Sulla base dei dati rilevati il livello prestazionale (generalmente espresso attraverso il QI), anche se di indiscutibile valore per valutare in itinere la validità del protocollo terapeutico adottato, non sembra porsi come un valido indicatore prognostico in termini di adattamento sociale e qualità della vita. Sotto questo aspetto, viceversa, le caratteristiche di personalità sembrano assumere una valenza decisamente superiore. Peraltro, gli elementi psicopatologici rilevati non sono specifici dell'IC, ma sono comuni ad altre situazioni "patologiche" che richiedono un protocollo diagnostico-terapeutico necessariamente rigido e continuativo (diabete, fenilchetonuria, celiachia, ecc.). Ne deriva che il follow-up neuropsichico dovrebbe prevedere anche un'adeguata gestione degli aspetti affettivo-relazionali, da cui in ultimo dipende la prognosi sociale del soggetto.

SVILUPPO PSICO-INTELLETTIVO IN BAMBINI CON IPOTIROIDISMO CONGENITO TRATTATI CON DOSI DI L-TIROXINA DI 8-10 µg/kg/die

Daniela Leonardi, Nunziata Polizzotti, Anna Carta, Giuseppina Floriddia, Cristina Russo,
Lidia Sava, Francesca Calaciura

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Università Catania, Catania

Il raggiungimento di un normale sviluppo psico-intellettuale rappresenta l'obiettivo principale del trattamento dell'Ipotiroidismo Congenito (IC). I programmi di screening hanno permesso la diagnosi precoce ed il trattamento dell'IC prevenendo il danno neurologico irreversibile sebbene in alcuni soggetti con forme più gravi siano stati descritti lievi deficit neuro-cognitivi.

Sia l'inizio il più precoce possibile della terapia che dosi iniziali di LT4 più elevate hanno contribuito ad ottimizzare lo sviluppo psico-intellettuale dei soggetti con IC. La dose iniziale ottimale rimane comunque controversa: l'utilizzo di alte dosi iniziali di LT4 (10-15 µg/kg/die) può determinare il rischio di sovradosaggio con gli effetti sullo sviluppo neurologico ad esso correlato.

Scopo dello studio è stato valutare l'efficacia di una dose iniziale di LT4 di 8-10 µg/kg/die: 1) sulla rapida normalizzazione della funzione tiroidea; 2) sul successivo sviluppo psico-intellettuale valutato all'età media di 3,5 anni.

42 bambini con IC iniziavano la terapia all'età media di 16 giorni (16 ± 4) con una dose iniziale di LT4 di $9,4 \pm 0,5$ µg/kg/die. In tutti i bambini è stata valutata: la funzione tiroidea (TSH, FT3, FT4) dopo circa due settimane di terapia con LT4; lo sviluppo psico-intellettuale mediante Scala di Griffith all'età media di 3,5 anni (range 2,0-5,5).

Al primo controllo dopo 17 ± 5 giorni di terapia i livelli di FT4 erano normali in 36/42 bambini (86%), di questi 9/36 (25%) presentavano una FT4 elevata ($>2,2$ ng/dl). Il TSH era normale in 30/42 (71,4%). Lo sviluppo psico-intellettuale (QS) era normale in tutti i bambini ($108,1 \pm 13,4$, range 86-136); quelli con IC più grave (età ossea ritardata alla nascita) non presentavano al QS differenze significative rispetto ai soggetti con forma più moderata (età ossea normale alla nascita) (QS 106 ± 17 vs 110 ± 9 , $p = NS$).

Questi dati suggeriscono che il trattamento con una dose iniziale di 8-10 µg/kg/die, iniziato ad un'età media di 15 giorni è adeguato a normalizzare rapidamente i valori degli ormoni tiroidei e del TSH nella maggior parte dei pazienti con IC e ad assicurare un normale sviluppo psico-intellettuale all'età di 3 anni indipendentemente dalla gravità dell'IC. Una precoce valutazione della funzione tiroidea dopo circa due settimane di terapia consente l'eventuale modifica della posologia di LT4.

Con questa dose iniziale di LT4 il 21% dei bambini presenta valori di FT4 superiori alla norma al primo controllo: una dose iniziale più elevata potrebbe, quindi, esporre molti neonati agli effetti dannosi dell'ipertiroidismo iatrogeno.

T4 ALLA NASCITA E SVILUPPO NEUROPSICHICO A SETTE ANNI

Stefania Bargagna, Valentina Perelli
IRCCS Stella Maris, Calambrone, Pisa

In diversi studi recenti e nell'esperienza clinica si rilevano differenze nello sviluppo neuropsichico degli ipotiroidici congeniti precocemente trattati a parità di trattamento (dosaggio ed età di inizio della terapia). Tra le variabili sicuramente importanti per la valutazione dell'ipotiroidismo alla nascita è il dosaggio della T4. Lo scopo di questo lavoro è di valutare se esista una relazione tra valori della T4 alla nascita inferiori o maggiori di 3 µg/dl e lo sviluppo neuropsichico in età successive.

Campione: 52 bambini con ipotiroidismo congenito precocemente trattato, le cui condizioni di adeguatezza terapeutica, *compliance* sono state accertate da colleghi endocrinologi e pediatri, sono stati suddivisi in due gruppi: Gruppo 1 soggetti che presentavano alla nascita valori della T4 maggiore di 3 (26 soggetti, 8 maschi e 18 femmine, età media 7,57 e DS = 3,4) e Gruppo 2 che presentavano valori inferiori di 3 (26 soggetti, 6 maschi e 20 femmine, età media 9,08 e DS = 4,4).

Risultati: non si rilevano differenze statisticamente significative nei punteggi di QI valutati a 3, 5, e 7 (scala Griffiths e WISC-R) tuttavia il Gruppo 1 (T4 >3µg/dl) ottiene punteggi medi alle valutazioni cognitive (QI) sempre più elevati del Gruppo 2 (T4 <3µg/dl). Il Gruppo 1 presenta un QI medio di 107 contro 103 del Gruppo 2. L'analisi condotta su sottogruppi distinti per un valore della T4 maggiore o inferiore a 2 µg/dl conduce agli stessi risultati. Nell'esame motorio condotto a 3 e 5 anni (scala motoria della scala Griffiths) non si rilevano differenze statisticamente significative tra Gruppo 1 e Gruppo 2, tuttavia il primo ottiene punteggi medi sempre superiori rispetto a quelli del secondo (QS motorio di 102 contro un QS di 96). Rispetto all'esame del linguaggio espressivo e recettivo (effettuato con test di comprensione, produzione lessicale e fonologica) è stata calcolata la percentuale di soggetti che ha un'alterazione in almeno un'area linguistica. Nel Gruppo 1 mostra almeno un'alterazione linguistica il 41,7%, contro il 60% del Gruppo 2.

Rispetto ai segni clinici di ipotiroidismo alla nascita i bambini del Gruppo 2 presentavano un numero significativamente maggiore di segni rispetto ai bambini.

Pur non essendo le differenze tra i due gruppi statisticamente significative, in tutte le aree dello sviluppo i bambini con T4 inferiore a 3 hanno punteggi lievemente più bassi e sono quelli con un maggior numero di segni clinici alla nascita. Questi dati potranno essere analizzati rispetto ad altre variabili.

Lo studio è stato supportato dal Progetto finalizzato 1999 del Ministero della Salute, n. ICS090.1/RF99.69 "Predizione e prevenzione del rischio neuropsichico in bambini con ipotiroidismo congenito precocemente trattato".

INDAGINE SULLO SVILUPPO NEUROPSICHICO DEI BAMBINI DEL REGISTRO NAZIONALE PER L'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Stefania Bargagna (a), Guja Astrea (a), Valentina Perelli (a), Vera Stoppioni (b), Antonella Olivieri (c), Cristina Fazzini (c) Lidia Moschini (d), Luca Chiovato (e), Anna Perri (f) Alessandra Cassio (g), Francesca Calaciura (h), Mariangiola Baserga (i), Renata Lorini (g), Mariella Sorcini (c)

(a) IRCCS Stella Maris, Calambrone, Pisa

(b) Neuropsichiatria Infantile, Ospedale di Fano, Fano

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

(d) Dipartimento di Scienze Ginecologiche Perinatologia e Puericoltura, Università "La Sapienza", Roma

(e) Università di Pavia, Fondazione S. Maugeri, IRCCS Pavia

(f) Dipartimento di Endocrinologia, Università degli Studi di Pisa, Pisa

(g) Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Bologna, Bologna

(h) Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Università Catania, Catania

(i) Cattedra di Pediatria, Università Magna Graecia di Catanzaro, Catanzaro

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) è una malattia, cronica, connatale e latente che comporta rischi per lo sviluppo neurologico e mentale; i protocolli di valutazione sono spesso complessi e onerosi sia per il paziente che per il Servizio Sanitario; inoltre allo studio delle capacità cognitive non si associa quello della vita affettiva dei bambini e adolescente malati.

Grazie all'utilizzazione di una scheda catamnestica si ricercano le funzioni maggiormente a rischio nei bambini e adolescenti ipotiroidei congeniti precocemente trattati (ICP) arruolati nel registro dal 1987.

L'indagine ha lo scopo di valutare se lo sviluppo degli ICP risulta significativamente differente da quello di campioni normali. Sono state raccolte 260 schede catamnestiche e 200 schede di controlli sani. È stato elaborato anche un piccolo campione di soggetti patologici arruolati al momento della richiesta di una valutazione diagnostica.

Le aree esplorate sono: l'autonomia personale, lo sviluppo motorio e linguistico, le funzioni primarie, lo sviluppo sociale, il comportamento e l'apprendimento scolastico.

Si nota che nel gruppo totale gli ipotiroidei congeniti hanno punteggi peggiori dei controlli sani con differenze significative, nello sviluppo motorio, sociale e dell'apprendimento scolastico. Il risultato per l'apprendimento viene confermato facendo anche un'analisi settoriale tra gli 11 e i 13 anni, periodo nel quale, nelle aree del comportamento e dell'apprendimento scolastico i bambini ipotiroidei congeniti hanno punteggi più alti. Si deve segnalare anche la presenza di disturbi psicosomatici è significativamente più elevata nei casi IC rispetto ai controlli (26,2% vs 13,5%, $P=0,001$). La stessa differenza rimane significativa se si confrontano casi e controlli nella fascia di età 11-13 anni (29,4% vs 14,5, $P=0,01$).

Le aree maggiormente compromesse corrispondono alle valutazioni effettuate con test di altro tipo; ciò conferma che la popolazione degli ipotiroidei congeniti è da controllare almeno per questi aspetti; la presenza di disturbi psicosomatici può essere indicativa di

disturbi d'ansia e dell'umore più o meno mentalizzati. La griglia ulteriormente validata potrebbe essere utilizzata come mezzo di screening per un invio e per una più precisa valutazione in epoche e modalità stabilite.

Lo studio è stato supportato dal Progetto finalizzato 1999 del Ministero della Salute, n. ICS090.1/RF99.69 "Predizione e prevenzione del rischio neuropsichico in bambini con ipotiroidismo congenito precocemente trattato".

INDICE DEGLI AUTORI

Agretti, P.; 11; 24
Amendola, E.; 21
Andreo, M. R.; 22
Astrea, G.; 28; 33
Bal, M.; 15; 18
Banco, M. E.; 24
Barbara, B.; 29
Bargagna, S.; 28; 32; 33
Baserga, M.; 12; 33
Battini, R.; 28
Beck Peccoz, P.; 3
Bianchi, C.; 28
Borgarello, G.; 22
Brondello, C.; 22
Bucci, I.; 26
Cacciari, E.; 18; 25
Calaciura, F.; 15; 31; 33
Carta, A.; 31
Caserta, D.; 7
Cassio, A.; 15; 18; 25; 33
Cerone, R.; 7
Cerrone, D.; 26
Chiovato, L.; 12; 27; 33
Chiumello, G.; 23
Ciampi, M.; 27
Cicognani, A.; 18; 25
Cocchi, G.; 18; 25
Cordeddu, V.; 12; 15
Corrias, A.; 22
Cortinovis, F.; 23
Costa, P.; 12; 15
D'Adamo, P.; 21
De Angelis, S.; 15
De Felice, M.; 21
De Marco, G.; 11; 24
De Sanctis, L.; 22
De Servi, M.; 24
Dentice, M.; 12
Di Cosmo, C.; 11; 24; 27
Di Lauro, R.; 12; 21
Di Palma, T.; 22
Dianzani, I.; 22
Dimida, A.; 24
Fazzini, C.; 12; 15; 33
Fenzi, G.; 12
Ferrara, A.M.; 12
Floriddia, G.; 31
Frascogna, A.; 29
Frolli, A.; 30
Gasparini, P.; 21
Gastaldi, R.; 8
Gianetti, E.; 11; 24
Gianino, P.; 22
Giuliani, C.; 26
Immacolata, G.; 29
Lazzarin, N.; 7
Leonardi, D.; 31
Lettiero, T.; 30
Lorini, R.; 8; 33
Macchia, P.E.; 12; 21
Macchia, V.; 21
Mariangiola, B.; 29
Medda, E.; 15
Militeri, R.; 30
Monaco, F.; 26
Montanelli, L.; 27
Moschini, L.; 12; 15; 33
Napolitano, G.; 26
Olivieri, A.; 12; 15; 33
Passoni, A.; 23
Perelli, V.; 28; 32; 33
Perri, A.; 11; 24; 27; 33
Persani, L.; 23
Perucchin, P.P.; 8
Piazzi, S.; 18
Pilu, G. L.; 25
Pinchera, A.; 11; 24; 27
Poliziotti, N.; 31
Romagnolo, D.; 22
Rosica, A.; 12
Russo, C.; 31
Salerno, M.; 30
Salvatore, D.; 12
Santarelli, L.; 26
Santarpia, L.; 12
Sava, L.; 31
Sergi, L.; 30
Simeone, R.; 30
Sorcini, M.; 12; 15; 33
Stazi, M.A.; 15
Stoppioni, V.; 12
Tartaglia, M.; 12
Terracciano, D.; 21
Tonacchera, M.; 11; 24; 27

Tosetti, M.; 28
Traggiai, C.; 8
Valensise, H.; 7
Vaquero, E.; 7
Vigone, M.C.; 15; 23

Viscomi, T.; 29
Vitti, P.; 11; 24; 27
Weber, G.; 15; 23
Zamproni, I.; 23
Zannini, M.; 22

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

*Stampato da Ditta Grafiche Chicca & C. snc
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

Roma, giugno 2004 (n. 2)