

L'ipotiroidismo congenito

GIORGIO TONINI, MARZIA LAZZERINI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

L'ipotiroidismo malformativo (ipo-agenesia, ectopia) rappresenta il 90% dei casi di ipotiroidismo congenito. La sua incidenza è circa pari a 1/2500 nati, con maggiore presenza al Sud e nelle isole. Le carenze o l'eccesso di iodio alimentare possono essere causa di ipotiroidismo transitorio (e di screening falsamente positivi). Il trattamento è totalmente sostitutivo (soppressione dell'eventuale residua funzione tiroidea, di cui non bisogna curarsi), e può essere fatto seguendo regole standard; non si può però prescindere da un monitoraggio del TSH e del T4, per evitare ipo o iper-trattamento, che vanno mantenuti per tutta la vita.

L'ipotiroidismo congenito (IC) costituisce una causa potenziale di ritardo mentale; l'evidenza di un chiaro vantaggio di una diagnosi e di un trattamento tempestivi hanno portato alla istituzione di uno screening di massa, che oggi intercetta la totalità di casi.

Lo screening per lo IC è una pratica relativamente recente, risalendo agli inizi degli anni Settanta. Può sorprendere che per la fenilchetonuria (malattia in realtà più severa, non curabile, ma anche 4-5 volte meno frequente dello IC) lo screening neonatale di massa sia iniziato circa venti anni prima. Oggi entrambi sono estesi per legge a tutta la popolazione neonatale.

LO SVILUPPO NELL'UOMO DELL'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-TIROIDE

Il feto è relativamente ipotiroideo: la sua risposta T4 è bassa, il feed back con l'ipofisi è ad alta soglia, il T3 viene trasformato in larga misura nella sua forma inattiva rT3.

Già alla 8ª settimana di gestazione è possibile rilevare nel feto tessuto tiroideo, e alla 10ª sono presenti quantità dosabili di tiroxina (T4). Dalla 10ª alla 12ª settimana matura il sistema ipofisi-tiroide, e successivamente, attorno alla 18-24ª settimana, aumenta la secrezione del TSH che, stimolando la ghiandola, incrementa in questa l'accumulo di iodio.

CONGENITAL HYPOTHYROIDISM (Medico e Bambino 18, 481-488, 1999)

Key words

Congenital hypothyroidism, Neonatal screening (hypothyroidism)

Summary

The incidence of Primary Congenital Hypothyroidism (PCH) is about 1:2000. Most cases are due to a dysgenetic/ectopic thyroid. Only in a small minority of cases a defect in the iodine metabolism is present. Congenital hypothyroidism secondary to a defect of hypothalamic (TRH) or pituitary (TSH) function is very rare (1:50.000) and usually associated to other defects of pituitary hormones. Clinical signs may suggest the presence of hypothyroidism in the neonate, but only the neonatal screening (TSH and T4 serum level determination) guarantees a timely diagnosis for all cases. Investigations such as scintigraphy, sonography and X-ray of tibial nucleus are complementary aids for the diagnosis. Treatment (L-tyroxine, 8-10 mg/kg/die) must be started as soon as possible. A careful follow up is needed. A transient neonatal hypothyroidism is possible, especially in premature newborns. Other conditions may cause TNH but, as a rule, no treatment is needed in these cases.

La risposta TSH è ad alta soglia (dunque relativamente bassa); il T3 è in buona parte trasformato in r-T3 inattivo; il feto è in una situazione di ipotiroidismo fisiologico (Figura 1).

Subito dopo il parto, favorito dal cambio di ambiente e da un abbassamento della soglia, aumenta il TSH, la quantità della increzione di T4 e T3, e l'efficienza del sistema per uno shift da rT3 (inattivo) a T3 (attivo). Il neonato è in una situazione di ipertiroidismo secondario. Questo evento è secondario all'aumento della monodeiodinasi di tipo I (localizzata nel fegato), rispetto alla monodeiodinasi di tipo II prevalentemente attiva in epoca prenatale (e localizzata soprattutto

nel cervello, nell'ipofisi e nel tessuto adiposo bruno)^{1,2,3}.

La finalità di questo "adattamento neonatale" dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide è quella di produrre calore per aumentare, e quindi mantenere, la temperatura corporea del neonato, esposto a un ambiente termicamente sfavorevole rispetto a quello in cui era stato fino a poco prima della nascita. Questo aumento è soltanto transitorio, ma può avere un significato per quanto concerne la valutazione dei risultati dello screening, come vedremo successivamente. Nel giro di 3-5 giorni tutto questo si normalizza, attraverso un riassetto del feed-back ipofisi-tiroide-ipofisi.

Gli ormoni materni passano la placenta in piccola quantità (livelli di 30-50% rispetto alla norma); questi ormoni tuttavia sono sufficienti per uno sviluppo intrauterino adeguato del SNC anche nell'ipotiroidismo non gravissimo, che può adeguare le sue risorse ai bisogni.

In passato si pensava non ci fosse passaggio transplacentare di ormoni tiroidei dalla madre al feto, ma in realtà un passaggio significativo avviene a partire dalla seconda metà della gravidanza, col raggiungimento di livelli del 30-50% rispetto alla norma, ma tutto sommato sufficiente anche in una situazione di ipotiroidismo patologico, sia per lo sviluppo auxologico sia per quello del SNC (è essenziale che la sintesi della mielina, dipendente dagli ormoni tiroidei, avvenga normalmente sia in termini quantitativi sia in termini temporali). Come spesso accade, l'organismo è in grado di utilizzare al meglio ciò di cui dispone, e quindi riesce ad adattarsi a situazioni di carenza di substrati (in questo caso gli ormoni tiroidei T4 e T3). Studi sperimentali nel ratto hanno evidenziato la capacità dell'encefalo, in condizione di ipotiroidismo, di aumentare la trasformazione della T4 in T3, di aumentare la captazione degli ormoni tiroidei (T4 e T3) e di ridurre la clearance della T3, mantenendo quindi concentrazioni ormonali soddisfacenti. Questo può verificarsi solo a patto che la funzionalità tiroidea materna sia normale⁴.

LE FORME DI IPOTIROIDISMO CONGENITO

Non si conoscono le cause di ipotiroidismo congenito: si tratta probabilmente di una condizione poligenica multifattoriale.

Si distinguono sostanzialmente tre forme di IC:

- IC permanente primitivo malformativo (a-ipo-genesia, ectopia);
- IC permanente primitivo da difetto molecolare;
- IC permanente secondario/terziario da difetto molecolare ipofisario o ipotalamico.

L'IC permanente primitivo malformativo o disgenetico comprende il 90% dei casi. Le ageniesi totali sono relativamente infrequenti (36%); prevalgono le ectopie (45%); resta un 18% costituito

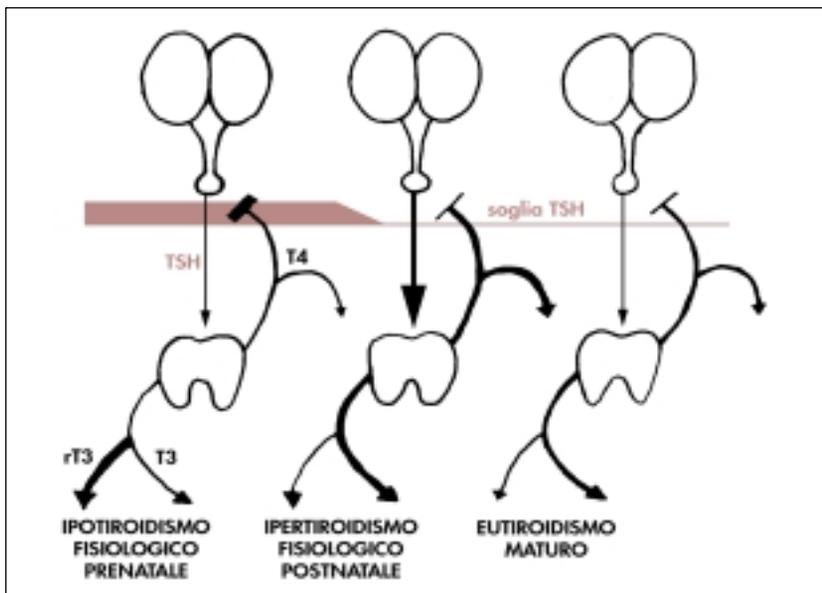


Figura 1. Evoluzione della funzionalità tiroidea prima e dopo la nascita.

ERRORI CONGENITI DELLA BIOSINTESI DEGLI ORMONI TIROIDEI

Difetto di captazione dello iodio	<p>Gozzo o tiroide normale TSH elevato, T3 e T4 bassi, Tg elevata Uptake dello iodio molto basso o assente (¹²³I o ⁹⁹T) Rapporto ¹²³I saliva/siero < 10 (normale > 20) Risposta alla terapia con iodio Ecografia: presenza di ghiandola in sede Scintigrafia: ghiandola non visibile per mancata o scarsa captazione dell'isotopo Escludere eccesso di iodio o autoanticorpi</p>
Difetto di organificazione dello iodio	<p>Gozzo o tiroide normale, TSH elevato, T3 e T4 bassi, Tg elevata</p>
<i>Ossidazione dello iodio</i>	Uptake rapido o normale del ¹²³ I
<i>Iodinazione tirosinica</i>	<p>Dismissione di ¹²³I > 50% alla 2^a ora con perclorato Studio di DNA genomico del gene TPO Possibile difetto neurosensoriale dell'udito (S.di Pendred)</p>
<i>Accoppiamento delle iodotirosine</i>	<p>Uptake rapido di ¹²³I, non dismissione con perclorato Biopsia tiroidea: rapporto levato nel tessuto tra MIT/DIT e T3/T4 Escludere assunzione di sostanze gozzigene o farmaci antitiroidei Escludere difetto di Tg e autoanticorpi</p>
Difetto di tireoglobulina (Tg)	<p>Gozzo o tiroide normale TSH elevato, T3 e T4 bassi Tg non dosabile Uptake rapido del ¹²³I, non dismissione con perclorato Aumentato rapporto serico di T4 legato/iodio Studio di DNA genomico del gene Tg</p>
Difetto di deiodinasi delle iodotirosine	<p>Gozzo o tiroide normale TSH elevato, T3 e T4 bassi, Tg elevata Elevati livelli serici e urinari di iodotirosine (MIT e DIT) Uptake rapido del ¹²³I, mancata dismissione con perclorato Incapacità di deiodinare DIT radioattivo, iniettato Risposta alla somministrazione di iodio</p>

Tabella 1

dalle tiroidi ipoplasiche in sede. La quantità del tessuto tiroideo residuo giustifica la variabilità del quadro clinico finale (che va dal nanismo con grave deficit mentale alla ipostaturalità con QI normale).

Il quadro ormonale è dato da bassi valori di T4 e da un alto livello di TSH.

L'IC permanente primitivo da difetto molecolare comprende il 10% circa dei casi di IC primitivo. I difetti dell'ormonogenesi sono elencati nella *Tabella I, quelli di attività del TSH e degli ormoni tiroidei in Tabella II.*

L'IC permanente secondario-terziario da difetto molecolare ipofisario o ipotalamico è eccezionalmente raro (da 1/60.000 a 1/140.000 nati). Le cause risiedono in un difetto specifico di sintesi di TSH o TRH o di pan-ipotiroidismo sporadico o familiare. Il quadro ormonale è caratterizzato da T4 basso e TSH basso; in questi casi è buona norma testare anche altri ormoni ipofisari.

Una precoce sintomatologia ipoglicemica neonatale, mal controllabile, la presenza di micro-peni, un difettoso accrescimento postnatale possono essere spia di una non frequente condizione di difetto ipofisario-ipotalamico multiplo.

Lo screening sistematico ha permesso di riconoscere, accanto all'IC, anche l'esistenza di un *ipotiroidismo transitorio neonatale* (ITN). Lo ITN è dovuto a cause diverse (carenza o eccesso di iodio, sofferenza neonatale, immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisario), ed è in genere causa di un assetto ormonale intermedio o ambiguo, e di risultati falsamente positivi allo screening.

EPIDEMIOLOGIA

È riconosciuta una prevalenza del sesso femminile per la IC, come del resto per tutte le patologie coinvolgenti la tiroide, con un rapporto F/M = 2,5/1⁵.

L'incidenza dell'IC nei diversi Paesi è mediamente di 1:4000 nati all'anno, con una variabilità negli ultimi anni che ha portato la frequenza, almeno in Italia, da 1:3047 nati nel 1993 a 1:2262 nel 1997. È verosimile che, dato il miglioramento delle condizioni dello screening, sempre meno pazienti sfuggano alla diagnosi. In effetti negli ultimi anni la frequenza dei riscontri di IC si è sostanzialmente stabilizzata⁶.

In Italia peraltro si riscontra una certa diversità di incidenza tra Nord

DIFETTI DI ATTIVITÀ DEL TSH E DEGLI ORMONI TIROIDEI

Mancata risposta al TSH	Tiroide piccola o normale TSH elevato, T3 e T4 bassi, Tg bassa Uptake basso di ¹²³ I o ⁹⁹ Tc Studio in vitro dell'attività del TSH Studio di DNA genomico del recettore del TSH
Difetto di azione degli ormoni tiroidei	Gozzo o tiroide normale TSH elevato, T3 e T4 ft3 e ft4 elevati, TBG normale Uptake normale del ¹²³ I Ridotto binding del T3 ai leucociti Studio di DNA genomico e RNA del gene per il recettore beta per gli ormoni tiroidei Escludere un difetto nel trasporto degli ormoni

Tabella II

(1/2540), Centro (1/2409) e Sud (1/1926). La Sardegna mostra l'incidenza più bassa (1/1744).

EZIOLOGIA

È probabile che entri in causa un fattore genetico (maggiore frequenza di IC nelle femmine rispetto ai maschi; presenza di aggregazioni familiari tra IC e altre patologie tiroidee; ricorrenza di IC tra gemelli omozigoti o tra componenti della stessa famiglia; diverse prevalenze nelle diverse etnie negli USA; associazione frequente tra IC e antigeni di istocompatibilità di classe II, HLA Aw24, Bw44). Sono certamente genetici gli errori congeniti della ormonogenesi, a trasmissione autosomica recessiva, oppure le rare forme da mutazioni del recettore del TSH o di quello della perossidasi tiroidea^{7,8}.

La comparsa dello IC può essere influenzata da fattori ambientali? Questa ipotesi sarebbe suggerita da osservazioni, peraltro non abbastanza convincenti, di una variabilità stagionale di incidenza di IC in Australia⁹. È verosimile che lo IC sia in realtà una malattia a patogenesi poligenica-multifattoriale, in cui l'autoimmunità potrebbe giocare un ruolo non secondario.

Nel 1981 Drexhage, e successivamente Van Der Gaag nel 1985-86, suggerirono l'esistenza di anticorpi (IgG) di origine materna in grado di bloccare la crescita della ghiandola tiroidea nel feto. Il meccanismo non era chiaro, e alcuni fondati dubbi erano basati sulle evidenze che gli anticorpi anti-recettore, di origine materna, sono in grado di passare la placenta in maniera significativa solo a partire dalla 20^a-22^a settimana di gestazione, epoca in cui la tiroide si è già formata (10^a-12^a

settimana)^{10,11}. Il riscontro di anticorpi anti-tiroglobulina e anti-perossidasi in soggetti con IC non sembra essere più frequente di quanto si osserva nella popolazione generale, ed è probabile comunque che questi anticorpi possano soltanto occasionalmente alterare la funzione di una tiroide normosviluppata, non certo alterarne la genesi.

La presenza invece di anticorpi citotossici presenti sia nella madre non affetta, sia nel figlio ipotiroideo, sembra più consistente, anche se sono necessarie ulteriori conferme.

Fattori nutrizionali, soprattutto una ridotta disponibilità di iodio in zone ad alta incidenza gozzigena, e alcuni fattori immunologici, sembrano invece spiegare meglio i casi di IC transitorio.

DIAGNOSI CLINICA

È possibile diagnosticare in maniera efficace l'IC senza ricorrere allo screening?

I dati epidemiologici relativi agli anni che precedettero l'avvio dello screening confrontati con quelli attuali, risultato di una procedura diagnostica di massa, sono eloquenti. La prevalenza delle diagnosi di IC nel primo trimestre di vita, prima degli anni Settanta, andava da 1:5000 a 1:10.000, contro l'attuale frequenza di 1:2000 circa. Quindi la risposta, senza possibilità di appello, è dunque che lo screening dell'IC è indispensabile per la diagnosi precoce di tutti i soggetti potenzialmente affetti. Lo screening dell'IC ha tra l'altro permesso, come si è già detto, di far conoscere condizioni di alterata funzionalità tiroidea, transitorie (ITN), secondarie a fattori nutrizionali, carenza iodica, o secondari a trattamenti farmacologici materni che altrimenti non sarebbero stati rile-

SEGNI CLINICI DI IC E LORO FREQUENZA NEL NEONATO

Ittero protratto	90%
Fontanella posteriore >0,5 cm	80%
Ernia ombelicale	68%
Suzione torpida	65%
Assenza del nucleo distale del femore (n. di Beclard)	60%
Assenza del nucleo prossimale della tibia	50%
Stipsi	48%
Macroglossia	40%
Movimenti spontanei torpidi (floppy child)	25%
Bradycardia (<100 al minuto)	20%

Tabella III

FREQUENZA DELLE DIAGNOSI
IN BASE AI SEGNI CLINICI

10% nel primo mese di vita
35% nei primi 3 mesi di vita
70% nel primo anno di vita
100% solo dopo il 3°-4° anno di vita

Tabella IV

vati o forse solo tardivamente.

I segni e i sintomi principali dell'IC sono esposti nella *Tabella III*. La loro aspecificità (ittero, ernia ombelicale, stipsi), o la loro scarsa rilevanza (suzione torpida, ipotonia, bradicardia), o la non rilevanza all'esame clinico (assenza di nuclei di ossificazione) spiegano il difetto di diagnosi.

È da notare che tra i segni e i sintomi dell'IC mancano quelli che riguardano la crescita. In effetti la lunghezza alla nascita dei bambini ipotiroidici è assolutamente normale, mentre già nelle prime settimane la velocità di crescita diminuisce¹⁰. Questo sottolinea il ruolo non determinante dell'ormone tiroideo nella crescita fetale.

I segni dell'IC si fanno progressivamente più evidenti con il passare dell'età, e le percentuali di diagnosi salgono fino al 100% dopo i 3-4 anni di vita (*Tabella IV*).

LO SCREENING
DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Lo screening può essere basato sul riscontro di T4 basso (10-20% falsi negativi) o di TSH alto (8-10% di falsi positivi con TSH <30). Metà dei centri dosa solo il TSH, l'altra metà sia il TSH che le T4.

Lo screening per l'IC ha ormai preso piede in Italia, e la situazione è quasi ot-

timale. La raccolta del campione viene effettuata dalla 1° alla 6° giornata di vita mediante puntura del tallone e raccolta di spot ematici su carta da filtro.

Esistono due sistemi per valutare i livelli ormonali in epoca neonatale: il dosaggio della T4 o quello del TSH, e in alcuni casi viene effettuata la contemporanea determinazione di T4 e TSH (*Tabella V*).

Molto si è dibattuto sulla scelta dell'uno o dell'altro metodo (T4 o TSH). Il 10-20% dei soggetti con ipotiroidismo ha una T4 bassa nella norma, dunque in una situazione dubbia. Questo comporta un numero troppo alto di falsi negativi; ovvero se si decide per un innalzamento del cut-off fino al 20° centile, un numero troppo alto di falsi positivi.

La European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) in base a queste considerazioni ha raccomandato, come primario, il dosaggio del TSH.

Ma nemmeno questo è esente da inconvenienti. L'8-10% dei soggetti con IC ha livelli di TSH < 50 mU/ml di sangue (o 100 mU/ml di siero), mentre 1/10-1/30 dei bambini ipotiroidici hanno livelli di TSH < 30 mU/ml; questo è dovuto

alla situazione particolare della tiroide nel periodo perinatale (ipotiroidismo fisiologico prenatale, ipertiroidismo fisiologico post-natale), e a un ritardato raggiungimento di un feedback equilibrato.

Il cut-off deve essere dunque portato a 20-30 mU/ml di sangue (o 40-60 mU/ml di siero). Il dosaggio sequenziale dei due ormoni (T4 per primo, e TSH se il valore di T4 è inferiore del 10-20% ai valori normali) è preferito da alcuni. NON risulta però che nessuna delle diverse scelte abbia un'efficacia molto migliore rispetto alle altre¹⁰.

Lo screening dell'ipotiroidismo
congenito in Italia

I centri che si occupano dello screening dell'IC sono 25: Torino, Milano, Verona, Genova, Bologna, Pisa, Siena, Firenze, Fano, Roma (DMS), Roma (CRI), Chieti, Napoli (Osp. SS. Ann.), Napoli (PMP) Foggia, Bari, Brindisi, Lecce, Taranto, Cagliari, Catanzaro, Catania, Messina, Palermo, Caltanissetta. Dodici di questi nel 1997 avevano testato il 100% dei nati nelle aree di competenza, 5 il 99%, 1 il 98%, 1 il 97%, 2 il 96%. La situazione per quanto riguarda lo screening nel complesso del nostro Paese sembra quindi soddisfacente. È invece difficile rilevare la frequenza dell'IC nei diversi centri, e da qui valutare le differenze regionali, perché in molti centri si effettuano dosaggi su prelievi provenienti da altre aree, anche extraregionali.

Undici centri su 25 (44%), corrispondenti al 48% dei soggetti sottoposti a screening, utilizzano i dosaggi di T4 e TSH, 14 su 25 (56%), corrispondenti al 52% dei soggetti sottoposti a screening, utilizzano esclusivamente il dosaggio del TSH.

DETERMINAZIONE DEI LIVELLI ORMONALI IN EPOCA NEONATALE

Il dosaggio della T4	
diagnostico	non diagnostico
ipotiroidismo primario manifesto	ipotiroidismo primario compensato
ipotiroidismo secondario-terziario	
deficit di tiro-binding-globulin (TBG)	
ipertiroxinemia	
Il dosaggio del TSH	
diagnostico	non diagnostico
ipotiroidismo primario manifesto e compensato	ipotiroidismo secondario-terziario (1:70.000)
	ipotiroidismo primario con aumento tardivo del TSH
	ipertiroxinemia

Tabella V

La percentuale di richiami è più alta al Nord (0,93%), e diminuisce scendendo lungo la penisola (Centro 0,46%, Sud 0,11%, Sicilia 0,03%, Sardegna 0,16%), indipendentemente dal metodo di screening utilizzato⁶.

Lo screening viene effettuato in genere tra la 1^a e la 6^a giornata, ma è consigliabile effettuarlo non prima della 4^a-5^a giornata, in modo da non avere un numero troppo elevato di falsi positivi, specialmente se lo screening si effettua con il solo dosaggio del TSH. Infatti livelli elevati di tirotropina potrebbero essere semplicemente l'espressione di una lenta normalizzazione del TSH dopo l'ipertiroidismo fisiologico postnatale ("adattamento neonatale").

Alcuni fattori di disturbo nello screening possono essere ancora la prematurità (ipotiroidismo transitorio fisiologico del pretermine, in cui il difetto è solitamente ipotalamo-ipofisario) per una lenta maturazione dell'asse, o il difetto recessivo X linked di TBG, condizioni che possono dare falsi positivi per il riscontro di bassi livelli di T4 ma con alti livelli di fT4, in quanto la quasi totalità della tiroxina non è legata alla sua proteina di trasporto.

MEZZI DIAGNOSTICI COMPLEMENTARI

In caso di segni clinici precoci inequivocabili, anche prima della risposta del centro deputato allo screening, o in caso di segnalazione di sospetto di IC, è possibile avviare alcune procedure diagnostiche che possono confermare la diagnosi.

Innanzitutto va rinviato al centro di screening un altro campione di sangue su carta da filtro, e contemporaneamente possono essere dosati gli ormoni tiroidei nel proprio laboratorio, se è possibile farlo.

Tutte le procedure (invio del primo campione al centro di screening, invio della risposta dal centro di screening, e conferma della diagnosi) dovrebbero avvenire nel minor tempo possibile, in modo da poter avviare la terapia sostitutiva in maniera tempestiva.

Comunque in caso di sospetto diagnostico, o di chiarimento della diagnosi (disgenesia, ectopia, agenesia ecc), possono essere utili altre pratiche diagnostiche.

Dosaggio della tireoglobulina

La tireoglobulina è prodotta dalla ghiandola tiroide, quindi una agenesia dovrebbe

dare come risultato una Tg indosabile; questo starebbe a indicare che il dosaggio della Tg potrebbe essere la metodica in grado di confermare o meno l'agenesia tiroidea.

C'è in realtà un difetto di sensibilità e specificità, in quanto livelli non dosabili di Tg sono stati riferiti in soggetti con tiroide ectopica, ma presente, d'altra parte livelli dosabili di Tg sono stati riscontrati in pazienti con IC, con diagnosi scintigrafica di agenesia tiroidea. La spiegazione di queste discrepanze potrebbe stare nella rapida perdita di capacità funzionale da parte di una ghiandola residua in caso di disgenesia tiroidea. Il dosaggio della Tg quindi non può sostituire altre metodiche ma può essere ad esse complementari^{11,13}.

Ecografia tiroidea

L'ultrasonografia tiroidea nel neonato con sospetto di IC non è di facile esecuzione, può solo indicare la presenza di una tiroide in sede, quindi definire una condizione di ipoplasia o ancora un difetto congenito dell'ormonogenesi, anomalia questa che sfuggirebbe alla diagnostica scintigrafica.

In alcuni casi la conferma di una tiroide in sede può essere di ausilio per la scelta dell'isotopo da utilizzare per l'effettuazione della scintigrafia tiroidea^{11,12}.

Scintigrafia tiroidea

È un'indagine che ancora oggi è indispensabile per un corretto inquadramento diagnostico dell'IC.

Gli isotopi utilizzabili sono ⁹⁹Tc o ¹²³I. L'uso dell'isotopo dello iodio dà sicuramente garanzie di migliore captazione, quindi è in grado di rilevare ectopie ghiandolari anche di piccole dimensioni, e inoltre permette la diagnosi di difetto di organificazione dello iodio, in caso di IC con gozzo, mediante valutazione della dismissione del tracciante nel corso di un test con perclorato. Punti deboli dell'uso di questo isotopo sono il costo, e il fatto che deve essere disponibile solo poche ore prima dell'esecuzione dell'esame, e non è quindi sempre disponibile nella maggior parte dei laboratori.

Il tecnezio presenta invece lo svantaggio di concentrarsi nelle ghiandole salivari, rischiando quindi di vanificare la ricerca di eventuali ectopie di tiroidi ipoplasiche specialmente in sedi vicine alle ghiandole salivari stesse; a questo inconveniente si può in parte ovviare facendo succhiare un biberon al bambino, e favorendo quindi la contrattilità delle ghiandole salivari con dismissione del tecnezio. I vantaggi del suo impiego consistono nell'ampia disponibilità e nel costo ridotto.

È possibile che per qualche ragione la scintigrafia non possa essere effettuata pre-

cocemente, e quindi è inutile e dannoso attendere prima di avviare la terapia sostitutiva. In tal caso, nel momento in cui si desidera effettuare l'indagine scintigrafica, è necessario sospendere il trattamento, in quanto la somministrazione del tracciante deve essere effettuata quando esistano alti livelli di TSH che stimolano la captazione dell'isotopo da parte della tiroide; il tempo necessario è di circa 30 giorni. Nel corso di questo periodo di sospensione della l-tiroxina (si ricordi che è la T4 ad esercitare il feedback negativo nei confronti del TSH e non la T3) per evitare gli effetti di un prolungato ipotiroidismo in attesa dell'esame, può essere somministrata triiodotironina (T3) dopo due settimane dalla sospensione della T4, sospendendo comunque qualsiasi trattamento 2-3 giorni prima della scintigrafia. Si attendono circa 15 giorni prima di somministrare T3, in quanto l'effetto cumulativo della l-tiroxina non si esaurisce istantaneamente, e i livelli scendono lentamente, nel corso appunto di 10-15 giorni.

Un'ultima considerazione, che però non esclude l'utilizzo di ¹²³I in casi di difficile diagnosi, riguarda la dose radiante: con il ⁹⁹Tc alla dose usuale nel neonato (200 mCi) l'irradiazione della ghiandola è 0,96 rads, con lo ¹²³I alla dose usuale nel neonato (25 mCi) l'irradiazione della ghiandola è di 4 rads.

La captazione del tracciante permette di valutare non solo la sede e le dimensioni della ghiandola, ma anche le sue capacità funzionali; una captazione assente può indicare un difetto del recettore per il TSH, un blocco dello stesso recettore da anticorpi materni, un difetto congenito dell'ormonogenesi ma limitatamente a difetti della captazione dello iodio (nelle altre forme infatti la scintigrafia risulta normale o comunque nei limiti della norma).

L'esame deve essere effettuato prima dell'avvio del trattamento sostitutivo, e comunque non oltre il 4^o-5^o giorno dall'inizio della terapia, quando cioè il TSH è sufficientemente elevato da stimolare un'adeguata captazione del tracciante da parte della tiroide.

Valutazione della maturazione ossea

Un difetto di maturazione ossea è frequente, se non costante. È dimostrata peraltro una correlazione tra ritardo di maturazione ossea ed entità del difetto ormonale. Soprattutto vanno valutati il nucleo distale del femore e quello prossimale della tibia: una loro assenza potrebbe deporre prevalentemente per un'agenesia tiroidea¹⁵; la presenza dei nuclei, ma con densità e di misure ridotte, orienterebbe piuttosto verso un'ipoplasia o un'ectopia con lento esaurimento della ghiandola disgenetica, quando cioè piccole quantità di ormoni tiroidei possono contribuire a un certo grado di maturazione ossea.

Anche la quantità di ormoni materni che passano al feto può contribuire allo sviluppo dei nuclei di ossificazione, così che anche questa indagine non sostituisce quelle precedentemente citate, ma semmai ne rappresenta un utile complemento.

TERAPIA

Quando e come trattare? Il trattamento sostitutivo deve iniziare il più precocemente possibile, non appena posta la diagnosi. Quando i livelli di TSH al richiamo del soggetto sono > 40 mU/ml, e quelli di T4 sono inferiori a 6,5 mg/dl, l'ipotiroidismo è molto probabile, ma si può attendere per una conferma. Con livelli di screening di TSH superiori a 100 mU/ml è invece indicato avviare subito il trattamento, dopo aver effettuato comunque il prelievo per la conferma.

In ogni caso non è sbagliato, in caso di fondato sospetto e indipendentemente dai valori di screening, avviare la terapia con L-tiroxina, anche in attesa della diagnosi definitiva.

Il farmaco di scelta è la L-tiroxina (in Italia Eutirox, cp da 50 e da 100 mg); i dosaggi consigliati variano con l'età e devono essere adattati al peso o alla superficie corporea, e sono riportati nella *Tabella VI*.

Sulla dose iniziale è ancora aperto il dibattito, ma la tendenza è quella di iniziare con dosi relativamente alte, anche di 8-10-12 mg/kg. Sembra infatti che dosi più basse, inferiori a 7,7 mg/kg/die, determinino la persistenza di alcune alterate performance in età adolescenziale, anche in presenza di QI normali. Gli studi più recenti si orientano su una dose di 8,8 mg/kg/die.

Un attento follow-up accrescitivo, della maturazione ossea e dei livelli di TSH, di fT3 e fT4, sono indispensabili per un corretto trattamento; livelli persistentemente superiori alla norma di

TSH (mantenerli < 5 mU/ml) sono indice di scarsa compliance, di terapia inefficace, di rischio di sequele psicointellettive in età adolescenziale.

Anche studi recenti comunque sembrano orientarsi su una dose ottimale di 8,8 mg/kg/die, o di 100 mg/m² di superficie corporea, controllando il livello di T4 (che va mantenuto nella norma per garantire uno sviluppo ottimale del SNC), ma evitando un ipertiroidismo jatrogeno¹⁰.

Anche dosi eccessive, infatti, possono essere dannose, sia in termini di ipertiroidismo clinicamente manifesto con aumentato consumo di ossigeno, accelerato metabolismo, e demineralizzazione dell'osso, sia in termini di danno neurologico con riduzione del QI a distanza, in seguito a una iperproliferazione dendritica delle cellule nervose.

Va tenuto presente il rischio cardiologico da ipertiroidismo jatrogeno, soprattutto a lunga distanza, e quello di una sinostosi precoce delle suture craniche oltre a un avanzamento dell'età ossea¹⁰.

L'effetto della terapia ormonale deve quindi essere seguito con controlli che saranno più frequenti all'inizio del trattamento: mensili nei primi 6 mesi di vita e che potranno successivamente subire una certa dilazione, cioè ogni 3 mesi dai 6 mesi all'anno di vita, per essere effettuati ogni 6 mesi dal primo al secondo anno di vita e in seguito almeno una volta all'anno.

Alcune avvertenze vanno tenute presenti:

- quando si avvia un trattamento con L-tiroxina, l'effetto dell'ormone non è immediato, ma vi è un progressivo accumulo, così che i livelli adeguati di T4 si raggiungono solo entro 1-2 settimane; solo allora all'aumento del T4 corrisponde una progressiva diminuzione del TSH;
- la terapia, è bene saperlo, deve essere somministrata a stomaco vuoto, al-

meno trenta minuti prima del pasto;

- il latte di soia riduce notevolmente l'assorbimento della L-tiroxina, e richiede un aggiustamento verso l'alto della dose^{16,17};

- l'allattamento al seno può influenzare l'espressione clinica dell'ipotiroidismo per la presenza di quantità misurabili di ormone nel latte materno; ma non ce n'è abbastanza per ridurre il dosaggio terapeutico, né per produrre un falso negativo allo screening^{18,19}.

LA CRESCITA NEL SOGGETTO CON IPOTIROIDISMO CONGENITO

Esistono evidenze di interazioni tra ormoni tiroidei e altri ormoni.

Molto brevemente segnaliamo gli effetti degli ormoni tiroidei sull'asse GH-IGF:

- Apparentemente nessuna influenza significativa degli ormoni tiroidei sul GH e le IGF-1 nel feto (i neonati ipotiroidici sono di lunghezza normale).

Dopo la nascita le interazioni tra le due "famiglie" di ormoni si rendono più evidenti:

- Stimolo diretto e mediato attraverso il GHRH della sintesi e la secrezione del GH.
- Stimolo e potenziamento della sintesi di IGF-1.
- Potenziamento dell'attività delle IGF-1 sulla cartilagine di accrescimento, con possibile azione diretta sulla stessa.
- Attività diretta sull'ipofisi (cellule GH secretanti) e sulla regolazione della sintesi e liberazione, agendo in modo indiretto sui mediatori biochimici del sistema neuroendocrino.
- Influenza sulla pulsilità del GHRH e quindi del GH.
- Stimolo della sintesi epatica e in altre sedi di IGF-1 e IGF-2.
- Regolazione della disponibilità dei recettori per il GH (verosimile).

In conclusione, la corretta interazione tra ormoni tiroidei e fattori di crescita sembra indispensabile per un normale accrescimento di un soggetto, pertanto il mantenimento di un trattamento adeguato, ad alta compliance e con controlli periodici dei livelli ormonali, della crescita staturale-ponderale, e della maturazione ossea, sono elementi indispensabili per garantire al paziente con IC un'adeguata situazione auxologica²⁰.

Una trattazione a parte merita l'ipotiroidismo cosiddetto transitorio, presente alla nascita.

DOSAGGI CONSIGLIATI DI L-TIROXINA

Età	Dose L-T4 (mg/die)	Dose L-T4 (mg/kg/die)
0-6 mesi	25-50	8-10
6-12 mesi	50-75	6-8
1-5 anni	75-100	5-6
6-12 anni	100-150	4-5
>12 anni	100-200	2-3

da: Guyda HJ, Treatment of congenital hypothyroidism, Foley TP Jr Sporadic congenital hypothyroidism. In: Dassault JH, Walker P eds. *Congenital hypothyroidism*. New York: Dekker, 1983, 231-59, 386-96.

Tabella VI

IPOTIROIDISMO TRANSITORIO NEONATALE (ITN)

Esistono due condizioni che possono essere rilevate alla nascita con l'effettuazione dello screening di massa dell'IC: l'ipotiroidismo neonatale e l'ipertiroidismo transitorio con ipertiropinemia.

Ipotiroidismo neonatale

Una ipotiroidismo neonatale (T4) interessa il 50% dei soggetti nati pretermine (< 30^a settimana di gravidanza). Questa condizione corrisponde a quella situazione (fisiologica nel feto) di ipotiroidismo da difetto di maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisario, ed è quindi del tipo definito come *ipotiroidismo ipotalamico o terziario*. Non richiede alcun tipo di terapia, ma solo l'attesa della fisiologica maturazione.

Ci sono però osservazioni che suggeriscono che livelli persistentemente bassi di T3 in bambini pretermine possano provocare una diminuzione del QI (6,6 punti) all'età di 7,5-8 anni. Questo non implica che debbano automaticamente essere trattate le ipotiroidemie neonatali, ma forse è utile valutare, nei casi in cui questa persistesse, l'apporto di iodio nella dieta, e prendere eventualmente in considerazione un trattamento sostitutivo solo per i casi di ipotiroidismo persistentemente molto bassa. Sono necessarie ulteriori evidenze a questo riguardo. Ricordiamo ancora che anche l'ipertiroidismo persistente può associarsi ad alterazione del QI¹⁰.

Ipotiroidismo transitorio con TSH alto

Si tratta di un ipotiroidismo lieve, transitorio, primario, espressione di una sofferenza tiroidea da cause esogene (eccesso di carenza di iodio, immaturità, altra noxa).

In Italia la prevalenza di ITN è risultata pari a 1:4800 in Piemonte-Valle d'Aosta e a 1:6600 in Lombardia. In pratica l'incidenza dell'ITN in Italia (1:2700) è molto vicina a quella dell'IC (1:2262; 1997).

ITN da carenza iodica

La carenza iodica severa può essere una causa di ITN, con livelli ormonali sovrapponibili a quelli che si riscontrano nell'IC. Questa forma può interessare fino al 10% dei neonati e può portare, nelle zone con carenza endemica di iodio, a difetto mentale anche importante. In situazioni di grave carenza anche lo IC aumenta fino a 400 volte.

Lievi condizioni di carenza iodica,

più caratteristiche dell'Europa, dove non esiste una sistematica supplementazione di iodio (come avviene invece negli USA), aumentano anche di 8 volte la frequenza dell'ITN, specie nei pretermine. In Belgio, da quando è stata effettuata una supplementazione iodica a tutti i neonati, il fenomeno dell'ITN (1:700, prima della profilassi) è praticamente scomparso. Con adeguati apporti di iodio solo il 3% dei neonati dovrebbe avere valori di TSH superiori ai limiti della norma al momento dello screening^{10,21} (Tabella VII).

ITN da eccesso di iodio

Non soltanto la carenza di iodio è responsabile di ITN, anche l'eccesso di iodio lo può determinare. La tiroide del neonato contiene basse quantità di iodio e quindi il turnover di questo elemento nella ghiandola è particolarmente elevato, questa situazione, associata alla relativa immaturità dei meccanismi deputati alla protezione della ghiandola da parte di un carico di iodio, favorisce l'insorgenza dell'ITN da eccesso iodico, che può derivare da pratiche chirurgiche perinatali: taglio cesareo alla madre, disinfezione dell'ombelico del bambino, in particolare in quelle zone, spesso a carenza iodica, dove si utilizzano disinfettanti iodati; altre cause possono essere farmaci, somministrati alla madre contenenti iodio, mucolitici, antiaritmici (amiodarone) o farmaci antitiroidei (metimazolo, propiltiouracile)^{10,22}.

ITN da meccanismi immunologici

Una madre con patologia tiroidea autoimmune può produrre nel figlio, per passaggio di autoanticorpi, un IC o un ITN.

Immunoglobuline bloccanti il recettore del TSH passerebbero da madre a feto attraverso la placenta, e darebbero origine a un ipotiroidismo transitorio, dal momento che il loro effetto inibente durerebbe non più di 21-28 giorni. In questo caso l'ipotiroidismo del neonato è senza gozzo, poiché viene inibita anche l'azione trofica sulla tiroide del TSH oltre a quella ormonogenetica e di stimolo alla captazione dello iodio. Casi singoli hanno presentato una soppressione tiroidea più prolungata¹⁰.

Non è ancora chiaro se lo ITN debba essere trattato oppure no. Lo sviluppo intellettuale risulterebbe nella norma, ci sarebbe una certa frequenza di ritardo del linguaggio (5%), ma non può essere del tutto esclusa

DOSI RACCOMANDATE DI IODIO NELLE DIVERSE ETÀ

Età	Dose raccomandata (mg/die)
0-6 mesi	35 (8 mg/kg/die) (5 mg/100 ml di latte) (7 mg/100 kcal)
6-12 mesi	45
1-10 anni	60-110
>11 anni	100-115
Gravidanza	125
Allattamento	150

Tabella VII

un'alterazione della funzione tiroidea, anche a lunga scadenza.

Solitamente il trattamento non è indicato, ma è necessario uno stretto controllo clinico; quando non ci sia l'evidenza di una causa, un trattamento sostitutivo prudenziale, con stretto controllo dei livelli ormonali secondo i criteri già esposti, e sospensione a distanza (1 anno?) per la verifica della diagnosi, potrebbe essere la strategia di scelta.

Euthyroid Sick Syndrome

È un ITN tipico dei pretermine o dei neonati con sofferenza perinatale, nei quali prevale la produzione di rT3 (forma inattiva della T3) per una lenta maturazione del sistema di monodeiodinazione della T4. Il rapporto T3/rT3 è ridotto.

Si tratta di un ipotiroidismo funzionale da cause fisiologiche, che non va trattato; è in pratica un adattamento protettivo dell'organismo che riduce il consumo di ossigeno, rallentando il metabolismo basale in condizione particolari di stress²³.

IPOTIROIDISMO FETALE

Può essere sospettato quando la madre abbia ingerito sostanze o farmaci antitiroidei.

Il gozzo fetale può essere evidenziato dall'indagine ecografica, può essere ricercato associato al dosaggio degli ormoni tiroidei su cordocentesi (il dosaggio ormonale su liquido amniotico non è utile per la diagnosi di ipotiroidismo fetale) anche quando si sia a conoscenza di alterazioni ereditarie dell'ormonogenesi tiroidea. Non è chiaro se sia necessario un trattamento, dato che gli ormoni materni dovrebbero proteggere il cervello fetale da danni; se però l'ipotiroidismo è evidente, e il gozzo presente, va presa in considerazione la terapia con somministrazione di 250-500 mg di l-T4 intra-amniotica ogni 7-10 settimane.

Bibliografia

1. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR: Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 331, 1072-78, 1994.
2. Fisher DA, Klein AH: Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 304, 702-12, 1981.
3. Monreale de Escobar G, Obregon MJ, Ruiz de Ona C, Escobar del Rey F: Transfer of thyroxine from the mother to the fetus near term: effect on brain 3,5,3' triiodothyronine deficiency. *Endocrinology* 122, 1521-31, 1988.
4. Ruiz de Ona C, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Monreale de Escobar G: Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatr Res* 24, 588-594, 1988.
5. Sorcini N, Balestrazzi P, Gandolfo ME, Carta S, Giovannelli G: The National Register of infants with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Italy. *J Endocrinol Invest* 16, 573-577, 1993.
6. L'ipotiroidismo congenito in Italia. 16° Workshop su: *La tiroidite cronica autoimmune nell'età evolutiva. Lo screening e il Registro nazionale nel 1996. L'outcome dell'ipotiroidismo congenito*. Parma, 22 marzo 1997. Ed G Giovannelli e C Volta, Editrice CSH srl, Milano 1998.
7. Sunthomthevarakul T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S: Resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med* 322, 155-160, 1995.
8. Bikker H, Waelkens JJJ, Bravenboer B, De Vijlder JJM: Congenital hypothyroidism caused by a premature termination signal in exon 10 of the human thyroid peroxidase gene. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 2076-79, 1996.
9. Root AV: The role of maternal autoimmune thyroid disease in neonatal hypothyroidism. *Am J Dis Child* 146, 1029-30, 1992.
10. Delange F: Neonatal Screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Research* 48, 51-61, 1997.
11. Dammacco F, Dammacco A, Cavallo T: Serum Thyroglobulin and thyroid ultrasound studies in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 56, 242-45, 1985.
12. Delange F: Hypothyroidism: recent developments. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 2, 637-52, 1988.
13. Mitchell ML, Hermos RJ: Measurement of Thyroglobulin in newborn screening specimens from normal and hypothyroid infants. *Clin Endocrinol* 42, 523-527, 1995.
14. Ermans AM, Verelst J, Delange F: Scintigrafia in congenital hypothyroidism. In: Delange F, Fisher DA, Glinoe D (eds), *Research in congenital hypothyroidism*. New York: Plenum Press, 1989.
15. Rocchiccioli P, Dutau G, Despert F, Roge B, Sablayrolles B, Enjaume C: La surface des épiphyses du genou: index d'ancienneté de l'hypothyroidie néonatale. *Arc Fr Pédiatr* 41, 329-32, 1984.
16. Germak JA, Foley TP: Longitudinal Assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 117, 211-19, 1990.
17. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL: Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism. Biological and treatment factors affecting outcome. *J Pediatr Psychol* 17, 187, 1992.
18. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ: Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 340, 424-29, 1999.
19. Toft AD: Thyroid hormone replacement - one hormone or two? *N Engl J Med* 340, 469-70, 1999.
20. Burstein PJ, Draznin B, Johnson CJ, Schalch DS: The effect of hypothyroidism on growth, serum growth hormone, the growth hormone dependent somatomedin insulin like growth factor, and its carrier protein in rats. *Endocrinology* 104, 1107-11, 1979.
21. Sava L, Delange F, Belfiore A, Purello A, Vigneri R: Transient impairment of thyroid function in newborn from area of endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 59(1), 90-5, 1987.
22. Harada S, Ichihara N, Honma H, Matsura N, Fujieda K: Influence of iodine excess due to iodine-containing antiseptics on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Hokkaido prefecture, Japan. *Screening* 3, 115-23, 1994.
23. Fisher DA: Euthyroid low thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) states in premature and sick neonates. *Ped Clin N Am* 37 (6), 1297-312, 1990.



CONFRONTI IN PEDIATRIA IL DOLORE E LA SUA TERAPIA

Trieste, 3 e 4 dicembre 1999 - Centro Congressi Stazione Marittima

FANS: quali, quando, perché - Il dolore nel neonato - Mal d'orecchi - Mal di denti - Il grande dolore fisico - Il prurito
La colica renale - Le terapie alternative del dolore (agopuntura, ipnosi) - Mal di schiena, mal di gambe
Mal di pancia (coliche del lattante, DAR, dolore chirurgico, dolore mestruale) - Gli antileucotrieni: un anno dopo
Il piccolo dolore (prelievi e altre procedure diagnostico-terapeutiche) - Novità verso il 2000: le letture che ci hanno cambiato
Il bambino nel dramma (guerra, disastro sociale, lutto)

CONTRARIAMENTE A QUANTO È STATO ERRONEAMENTE SEGNALATO
LE ISCRIZIONI AL CONGRESSO SONO ANCORA APERTE