

Le patologie della tiroide nell'infanzia e nell'adolescenza

FRANCESCO CHIARELLI¹, SERGIO AGOSTINELLI²

¹Professore e Presidente della Società Europea di Endocrinologia Pediatrica, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Clinica Pediatrica, Università di Chieti

Ipotiroidismo congenito, tiroidite autoimmune, malattia di Graves, noduli tiroidei: tutto quello che volevate sapere, per filo e per segno, ultimissima edizione.

L'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Il ritardo mentale, secondario al trattamento non tempestivo dell'ipotiroidismo congenito (IC), è stato debellato nei Paesi sviluppati grazie all'ampio uso di adeguati programmi di screening neonatale. Tuttavia, in molti Paesi in via di sviluppo la malattia viene ancora diagnosticata solo dopo le prime manifestazioni cliniche, incidendo negativamente sulla prognosi neurocognitiva dei bambini^{1,2}.

Epidemiologia

In Italia, l'attuale prevalenza dell'IC è di 1:2400³, dato sovrapponibile a quello recentemente rilevato negli Stati Uniti (1:2370)⁴. Una prevalenza eccezionalmente elevata, la più alta mai registrata fino ad oggi in qualsiasi gruppo etnico, è stata abbastanza recentemente riscontrata nella popolazione greco-cipriota (1:800)⁵.

Il rapporto tra femmine e maschi è di circa 2:1². La malattia mostra una maggior frequenza nei bambini con peso alla nascita compreso tra 1500-2500 g (1:851) e in quelli nati da parti gemellari (1:876) o multipli (1:575)⁴.

Eziopatogenesi

L'IC è causato nel 70-80% dei casi da anomalie dello sviluppo embrionale della tiroide (disgenesie): ectopia (40%), ipoplasia (34%) e agenesia (26%)^{3,6}. Sebbene siano state identificate mutazioni nei geni di alcuni fattori di trascrizione (PAX8, TTF-2, NKX2.1,

THYROID DISORDERS IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

(*Medico e Bambino* 2012;31:157-167)

Key words

Congenital hypothyroidism, Autoimmune thyroiditis, Graves' disease, Thyroid nodules

Summary

Thyroid diseases are the most common endocrinopathies in childhood and adolescence. Congenital hypothyroidism affects infants from birth. The neurocognitive outcome of these patients has been much improved with the newborn screening programmes. Autoimmune thyroiditis is characterized by a wide spectrum of thyroid dysfunctions, ranging from euthyroidism to overt hypothyroidism, with a variable clinical course in childhood. Graves' disease is the most common cause of paediatric hyperthyroidism. To date, its optimal treatment remains a matter of debate. Thyroid nodules in childhood and adolescence are rare, but they are more often malignant compared with those observed in adulthood.

NKX2.5), la grande maggioranza di questi disordini rimane idiopatica^{2,7}.

I difetti del metabolismo tiroideo (disormonogenesi) si osservano, invece, nel 10-20% dei casi⁶. Si tratta di disfunzioni enzimatiche, ereditate prevalentemente con modalità autosomica recessiva, che alterano una delle quattro fasi dell'ormonogenesi tiroidea: la captazione dello iodio, l'organificazione dello iodio, la sintesi della tireoglobulina e la deiodinazione delle iodio-tirosine. Nel rimanente 10% dei pazienti la malattia è legata a mutazioni a carico del recettore per il TSH o alle diverse cause di IC transitorio (carenza o sovraccarico ambientale di iodio, passaggio transplacentare di farmaci antitiroidei o di anticorpi materni bloccanti il recettore del TSH - TRBAbs)^{6,8}.

Sono rare, invece, le forme secondarie (o centrali) dovute al deficit con-

genito di TSH (1:100.000), spesso associate a deficit ipofisari multipli (ipopituitarismo congenito)².

Diagnosi

Alla nascita possono essere presenti segni clinici aspecifici quali ittero fisiologico prolungato, difficoltà della suzione, ritardata emissione di meconio, distensione addominale e ipotermia⁹.

Lo screening neonatale per IC viene effettuato nella 2^a-5^a giornata di vita attraverso il prelievo dal tallone del neonato di una goccia di sangue che viene adsorbita su appositi dischi di carta bibula.

Sebbene il test ideale per il riconoscimento della totalità dei casi di IC preveda la valutazione simultanea del T4 e TSH, attualmente quello più usato è la determinazione singola del TSH (*cutoff*: 15 mU/l per

l'immunofluorimetria)^{10,11}. Questo test comporta il mancato riconoscimento dei pazienti con IC secondario ma, poiché tali forme sono piuttosto rare, la procedura può essere considerata ottimale sia in termini operativi che economici^{10,11}.

Il neonato risultato positivo al test deve essere immediatamente richiamato e sottoposto a prelievo per il dosaggio sierico degli ormoni tiroidei. Bassi livelli di T4 libero (FT4) e T4 totale (T4) (< 10 µg/dl) con elevati livelli di TSH (> 10 mU/l) depongono per un ipotiroidismo primario; bassi livelli di FT4 e T4 con ridotti-normali livelli di TSH, per un ipotiroidismo secondario^{10,11}.

La scintigrafia tiroidea con radionuclide (I-123 o Tc-99), l'ecografia tiroidea, la determinazione ematica della tireoglobulina (proteina tessuto-specifica) e dei TRBAbs materni sono indagini opzionali che aiutano a definire l'eziologia dell'IC (Tabella I). La scintigrafia è il test più accurato nella dimostrazione dell'ectopia tiroidea, sebbene da studi recenti sia emerso che l'ecografia color-doppler, da sola o associata alla valutazione ematica della tireoglobulina, permetta di rilevare la presenza di tessuto tiroideo nel 90% dei bambini con ectopia^{12,13}.

Trattamento

La **L-tiroxina (L-T4)** somministrata per via orale è il trattamento di elezione dell'IC. La terapia deve essere intrapresa il più presto possibile, in quanto anche brevi periodi di ipotiroidismo neonatale possono condizionare negativamente lo sviluppo mentale di questi pazienti¹⁴⁻¹⁹.

Dall'analisi degli studi che hanno

valutato la prognosi neurocognitiva messa in relazione all'epoca di inizio della terapia, il quoziente intellettivo (QI) medio dei pazienti trattati precocemente (12-30 giorni di vita) risulta essere di circa 16 punti superiore rispetto a quello dei pazienti trattati tardivamente (> 30 giorni di vita)¹⁹. Pertanto, la terapia sostitutiva dovrebbe essere iniziata in tutti i bambini con IC non oltre le 4 settimane di vita. In alcuni Paesi (ad esempio la Svizzera) l'ottimizzazione della procedura screening neonatale ha consentito di iniziare il trattamento entro i primi 10-12 giorni di vita²⁰.

Sebbene negli anni '70-'80 con l'introduzione dei primi programmi di screening neonatale venisse raccomandata una dose iniziale di L-T4 pari a 6-8 µg/kg/die, successivamente è apparso sempre più evidente come dosi più elevate normalizzassero i livelli ematici di T4 e TSH in minor tempo^{19,21-23}.

Nell'unico studio randomizzato controllato che abbia valutato nel dettaglio l'influenza della terapia sulla funzionalità tiroidea dei bambini con IC, è emerso che dosi iniziali di 12-17 µg/kg/die consentono una più rapida normalizzazione degli ormoni tiroidei (3 giorni per il T4, 2 settimane per il TSH) rispetto a dosi di 10-15 µg/kg/die (1 settimana per il T4, 12 settimane per il TSH)²¹.

I pazienti che alla nascita hanno assunto dosi elevate di farmaco mostrano a distanza di anni punteggi più elevati in diversi test psicometrici rispetto ai pazienti che hanno ricevuto dosi inferiori^{22,24}. Inoltre, è stato dimostrato che la dose iniziale di L-T4 è un fattore predittivo significativo del QI verbale osservato nei pazienti in età adulta²⁵.

Elevate dosi di L-T4 aumentano sensibilmente il punteggio QI totale dei pazienti con IC severo (T4 alla nascita < 5 µg/dl), annullando il gap neurocognitivo - altrimenti inferiore di circa 20 punti - con i pazienti che presentano IC di grado lieve^{16,22,24,26,27}. Tuttavia, la gravità dell'ipotiroidismo alla nascita correla negativamente con le abilità motorie osservate in età adulta²⁵. Ciò indica che le cellule cerebellari e le loro connessioni subiscono un danno irreversibile già in epoca prenatale²⁵.

Se il trattamento sostitutivo viene intrapreso precocemente, la crescita somatica di questi pazienti appare regolare con il raggiungimento di un'altezza finale adeguata per il proprio target genetico²⁸. Inoltre, a distanza di anni dall'inizio della terapia, non si apprezzano differenze statisticamente significative nelle diverse misure antropometriche (altezza, peso, circonferenza cranica) tra i bambini a cui erano state fatte assumere dosi basse di L-T4 e quelli che avevano assunto dosi elevate^{22,29}.

Alcuni Autori ritengono che i bam-

ESAMI OPZIONALI PER LA DEFINIZIONE EZIOLOGICA DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Difetto	Scintigrafia tiroidea	Ecografia tiroidea	Tireoglobulina (livelli nel sangue)	TRBAbs materni
Agenesia	Assente captazione	Tiroide assente	Bassi	Negativi
Ipoplasia	Ridotta captazione	Tiroide piccola, in sede	Intermedi	Negativi
Ectopia	Ridotta captazione	Tiroide ectopica (ipoplasica)	Intermedi	Negativi
Difetti di captazione dello iodio	Ridotta/assente captazione	Tiroide in sede	Bassi/intermedi	Negativi
Difetti successivi alla captazione dello iodio	Aumentata captazione	Tiroide grande, in sede	Elevati (eccetto difetti di sintesi tireoglobulina)	Negativi
Mutazioni del recettore del TSH	Ridotta captazione	Tiroide in sede	Intermedi/elevati	Negativi
TRBAbs* materni	Ridotta/assente captazione	Tiroide in sede	Bassi/intermedi	Positivi
Deficit congenito del TSH	Assente captazione	Tiroide ectopica (ipoplasica)	Intermedi	Negativi

*TRBAbs, anticorpi bloccanti il recettore del TSH

Tabella I

bini trattati con alte dosi di L-T4 possano sviluppare, in età scolare, disturbi quali ansia, iperattività, scarsa concentrazione e difficoltà nei rapporti sociali^{30,31}, sebbene in uno studio condotto su giovani adulti (età media 20 anni) non sia emersa alcuna differenza in tal senso tra pazienti e controlli sani²⁵.

Alla luce di quanto riportato, attualmente l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) e l'*European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) raccomandano, a seconda della gravità della malattia, una dose iniziale di L-T4 compresa tra 10-15 µg/kg/die, corrispondente **in media a 37,5 µg/die** nel bambino nato a termine^{10,11}. **Secondo la definizione dell'AAP, l'IC è ritenuto grave se i livelli di T4 sono < 5 µg/dl¹⁰**. Durante i primi 3 anni di terapia la concentrazione sierica del T4 dovrebbe essere mantenuta ai limiti alti della norma (10-16 µg/dl) e quella del TSH ai limiti tendenzialmente bassi, ma non soppressi (0,5-2,0 mU/l)¹⁰. In questa fase, variazioni dei livelli ematici del T4 e del TSH influiscono negativamente sulla prognosi neurocognitiva dei pazienti^{27,32}.

Bambini con livelli sierici di T4 < 10 µg/dl e TSH > 15 mU/l durante il primo anno di vita hanno un QI più basso rispetto a quelli che mantengono la concentrazione ematica del T4 costantemente elevata³³. Inoltre, i livelli di T4 nel sangue durante il secondo anno di vita sono significativamente predittivi del QI verbale e delle capacità aritmetiche, osservate all'età di 20 anni²⁵.

È opportuno monitorare di frequente la funzionalità tiroidea, aggiustando la dose di L-T4 fino a ottenere i livelli ematici desiderati¹⁰. L'AAP consiglia l'effettuazione di controlli clinici e laboratoristici a 2 e 4 settimane dall'inizio della terapia; ogni 1-2 mesi nei successivi 6 mesi di vita; ogni 3-4 mesi fino all'età di 3 anni; e ogni 6-12 mesi fino alla conclusione della pubertà¹⁰.

LA TIROIDITE AUTOIMMUNE

La tiroidite autoimmune (TA), descritta negli adulti da Hashimoto nel 1912³⁴, è stata considerata una malattia pediatrica solo nel 1954, quando venne

osservata per la prima volta in sei bambine³⁵. Attualmente, grazie all'ausilio della diagnostica anticorpale, la TA è ritenuta la principale tireopatia infiammatoria dell'infanzia.

Epidemiologia

La TA è la causa più frequente di gozzo e ipotiroidismo acquisito nei bambini e negli adolescenti che vivono in aree geografiche con adeguato apporto iodico^{36,37}. La prevalenza della malattia è risultata dell'1,2% in una coorte di 5000 soggetti di età compresa tra gli 11 e i 18 anni, con un'incidenza annuale di 5 casi per 1000 bambini e 6,5 casi per 1000 adolescenti³⁶.

Si può manifestare a qualsiasi età, sebbene sia rara sotto i 5 anni³⁸. Il rapporto tra femmine e maschi è di circa 4-6:1^{36,39}. La prevalenza di autoanticorpi è elevata nelle famiglie dei bambini affetti^{40,41}. La malattia è particolarmente frequente nei pazienti con sindrome di Turner³⁹, malattia celiaca⁴² e diabete mellito di tipo 1⁴³.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che l'incidenza della malattia è maggiore nelle popolazioni con elevato apporto iodico, soprattutto in quelle precedentemente esposte ad ambienti iodio-privi^{44,45}.

Eziopatogenesi

La malattia è caratterizzata da infiltrazione linfocitaria della tiroide con formazione di centri germinativi e atrofia dei follicoli.

Il meccanismo alla base della distruzione cellulare è principalmente mediato dai linfociti T e dall'immunità umorale attraverso la fissazione del complemento e la citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente⁴⁶. Contribuiscono al danno tissutale anche le citochine, i radicali tossici dell'ossigeno e l'apoptosi Fas-dipendente³⁸.

La suscettibilità genetica alla malattia è legata agli alplotipi HLA-DQA1, DQ2 e DRB1-1404 - ben documentati in età pediatrica^{47,48} - e ai polimorfismi del gene regolatore delle cellule T (CTLA-4)³⁸.

Crescente interesse ha destato la correlazione tra "basso peso alla nascita" e comparsa di autoanticorpi tiroidei in età adulta⁴⁹.

Diagnosi

La malattia viene spesso diagnosticata in bambini apparentemente sani o con gozzo asintomatico, grazie al riscontro di anticorpi anti-tireoperossidasi (Ab anti-TPO) e anti-tireoglobulina (Ab anti-Tg) nel sangue, e all'evidenza ecografica di tiroide disomogenea e/o ipoecogena. **Tuttavia, circa il 15% dei pazienti non presenta anticorpi in circolo (forme sieronegative), anche se questi possono comparire successivamente nel corso della malattia^{50,51}**.

Solitamente all'esordio della TA, **la funzionalità tiroidea è normale (eutiroidismo), sebbene in alcuni pazienti i livelli di TSH siano elevati (di solito entro i 10 mU/l) e quelli di T4 o FT4 normali** (ipotiroidismo subclinico)^{36,52}. Sono, invece, meno frequenti l'ipotiroidismo manifesto (T4 e FT4 bassi con TSH > 20 mU/l; tuttavia per la diagnosi può bastare anche un livello di TSH compreso tra 5 e 20 mU/l, purché l'FT4 sia inferiore ai limiti della norma)⁵², spesso associato a pubertà ritardata e scarso accrescimento³⁶, e l'ipertiroidismo, causato dalla liberazione massiva di ormoni tiroidei in circolo, secondaria al danno tissutale dell'infiammazione (Hashitossicosi)⁵³.

La storia naturale della malattia negli studi condotti su bambini appare alquanto eterogenea, probabilmente a causa della variegata provenienza etnica dei pazienti analizzati (*Tabella II*)^{39,50,51,53-60}.

Da uno studio con follow-up molto lungo (20 anni) emerge che un terzo dei pazienti risolve spontaneamente la malattia, un altro terzo mantiene il quadro sostanzialmente invariato e il rimanente terzo progredisce verso l'ipotiroidismo³⁷. Il trattamento ormonale con L-T4 non ha alcuna influenza sulla progressione della TA^{36,37}.

Il 30% dei bambini con TA sviluppa noduli alla tiroide che, tuttavia, appaiono di natura carcinomatosa solo nel 9,5% dei casi⁶¹. Estremamente rara è, invece, l'encefalopatia di Hashimoto, sindrome caratterizzata da persistenti o fluttuanti deficit neurocognitivi con buona risposta alla terapia steroidea⁶².

A tutt'oggi non esistono chiari para-

STORIA NATURALE DELLA TIROIDITE AUTOIMMUNE IN ETÀ PEDIATRICA

STUDI	ALLA DIAGNOSI		STATO ORMONALE DEI PAZIENTI ALLA FINE DEL FOLLOW-UP			
	Stato ormonale	N.	Eutiroidismo	Ipotiroidismo subclinico	Ipotiroidismo franco	Ipertiroidismo
Mäenpää et al. <i>J Pediatr</i> 1985	Eutiroidismo	24	19	3	2	-
	Ipotiroidismo subclinico	16	9	2	5	-
	Ipotiroidismo manifesto	6	1	1	4	-
Follow-up: 6,5 anni	Totale	46	29	6	11	-
Sklar et al. <i>Am J Dis Child</i> 1986	Eutiroidismo	8	7	-	1	-
	Ipotiroidismo subclinico	4	3	1	-	-
	Ipotiroidismo manifesto	5	1	-	4	-
Follow-up: 33-50 mesi	Totale	17	11	1	5	-
Moore et al. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 1996	Ipotiroidismo subclinico	18	7	10	1	-
Follow-up: 5,8 anni	Totale	18	7	10	1	-
Jaruratanasirikul et al. <i>J Pediatr Endocrinol Metab</i> 2001	Eutiroidismo	28	28	-	-	-
	Ipotiroidismo subclinico	8	4	-	4	-
	Ipotiroidismo manifesto	10	-	-	10	-
Follow-up: 5,9 ± 0,3 anni	Totale	46	32	-	14	-
Nabhan et al. <i>J Pediatr</i> 2005	Ipertiroidismo	8	5	-	3	-
Follow-up: 16,5 mesi al massimo	Totale	8	5	-	3	-
Radetti et al. <i>J Pediatr</i> 2006	Eutiroidismo	105	68	10	27	-
	Ipotiroidismo subclinico	55	16	16	23	-
Follow-up: 5 anni almeno	Totale	160	84	26	50	-
Zois et al. <i>Thyroid</i> 2006	Eutiroidismo	22	18	4	-	-
	Ipotiroidismo subclinico	7	-	7	-	-
Follow-up: 5 anni	Totale	29	18	11	-	-
Wang et al. <i>Eur J Pediatr</i> 2006	Eutiroidismo	25	22	2	1	-
	Ipotiroidismo subclinico	15	8	3	4	-
	Ipotiroidismo manifesto	7	3	-	4	-
Follow-up: 6,4 ± 3,9 anni	Totale	47	33	5	9	-
Gopalakrishnan et al. <i>Pediatrics</i> 2008	Eutiroidismo	24	21	-	3	-
	Ipotiroidismo subclinico	32	7	21	4	-
	Ipotiroidismo manifesto	42	-	-	42	-
Follow-up: 2 anni almeno	Totale	98	28	21	49	-
Demirbilek et al. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 2009	Eutiroidismo	57	44	6	6	1
	Ipotiroidismo subclinico	29	9	9	11	-
	Ipotiroidismo manifesto	30	9	3	18	-
	Ipertiroidismo	13	12	-	1	-
Follow-up: 50 mesi	Totale	129	74	18	36	1
Fava et al. <i>Thyroid</i> 2009	Eutiroidismo	7	7	-	-	-
	Ipotiroidismo subclinico	14	3	10	1	-
	Ipotiroidismo manifesto	2	-	-	2	-
Follow-up: 4,7 anni	Totale	23	10	10	3	-

Tabella II

metri clinici e laboratoristici che possano predire l'evoluzione della malattia. Sebbene al momento della diagnosi il volume della tiroide, i livelli di TSH e degli anticorpi anti-Tg possano essere più elevati nei pazienti che nel tempo presenteranno ipotiroidismo manifesto rispetto ai bambini che manterranno integra la funzionalità ghiandolare, questi parametri non si sono dimostrati utili nel predire l'evoluzione della ma-

lattia nel singolo paziente³⁹. In uno studio recente condotto su bambini è stato dimostrato che all'esordio della malattia minime alterazioni all'ecografia tiroidea (pattern disomogeneo) si associano a lenta progressione della patologia e possibile risoluzione dell'autoimmunità, mentre alterazioni evidenti (pattern ipoecogeno) sono associate a successivo deterioramento funzionale e ipotiroidismo manifesto⁵⁸.

Trattamento

In presenza di ipotiroidismo manifesto è assolutamente necessaria la terapia sostitutiva con L-T4, al fine di prevenire lo scarso accrescimento e la conseguente bassa statura³⁸.

Il dosaggio iniziale è di 25-50 µg/die nelle prime 2-4 settimane; successivamente la dose potrà essere aumentata di 25 µg/die fino alla completa normalizzazione del TSH³⁸. I dosaggi di man-

tenimento adattati per fascia di età sono: 4-6 µg/kg tra 1-5 anni; 3-4 µg/kg tra 6-10 anni; 2-3 µg/kg sopra i 10 anni³⁸.

Sebbene la maggioranza dei pazienti con ipotiroidismo manifesto debba assumere il farmaco per tutta la vita, dopo la pubertà è opportuno sospendere il trattamento e valutare l'eventuale remissione della malattia.

Molto controversa è l'indicazione al trattamento nei bambini con ipotiroidismo subclinico, poiché a tutt'oggi non esistono trial clinici randomizzati e controllati che abbiano confrontato l'efficacia della L-T4 contro placebo, in età pediatrica⁵².

In passato si riteneva che i bambini con ipotiroidismo subclinico non trattato potessero presentare scarso accrescimento⁶³. Più recentemente, invece, non è emersa alcuna differenza tra la velocità di crescita dei pazienti trattati e quella dei pazienti non trattati^{64,65}. Questi ultimi, inoltre, raggiungono un'altezza finale adeguata per il loro target genetico⁵⁴.

L'ipotiroidismo subclinico, tuttavia, si associa a dislipidemia, ridotta performance neurocognitiva e scarsa qualità della vita, sebbene non sia chiaro quali valori di TSH siano predittivi di questi effetti e se il trattamento con L-T4 possa prevenirli^{66,67}. Inoltre, nei pazienti con ipotiroidismo subclinico la terapia con L-T4 potrebbe proteggere il tessuto tiroideo da possibili evoluzioni neoplastiche secondarie all'azione del TSH come fattore di crescita.

Recentemente è stato consigliato di trattare con basse dosi di L-T4 solo i bambini con gozzo e quelli con TSH > 10 mU/l, effettuando un attento follow-up clinico-laboratorio ogni 6-12 mesi in tutti gli altri pazienti, sebbene altri Autori sostengano la necessità del trattamento anche nei bambini con TSH compreso tra 4,5 e 10 mU/l, soprattutto se presente familiarità per TA^{38,52,68}.

Da analisi sistematica degli studi condotti su adulti emerge una scarsa evidenza a favore del trattamento quando il TSH è compreso tra 4,5 e 10 mU/l⁶⁶. Peraltro, in tal caso, il trattamento potrebbe favorire nel tempo l'insorgenza di potenziali effetti colla-

terali sulla mineralizzazione ossea e sull'apparato cardiovascolare⁶⁶. Di parere contrario è, invece, l'ultimo consensus di tre grandi società internazionali (l'*American Association of Clinical Endocrinologists*, l'*American Thyroid Association* e l'*Endocrine Society*) in cui viene affermato che la mancanza di evidenza non implichi necessariamente che la terapia con L-T4 sia inefficace nei pazienti con TSH tra 4,5 e 10 mU/l⁶⁷.

Nei bambini eutiroidei il trattamento profilattico con basse dosi di L-T4 riduce il volume tiroideo prevenendo lo sviluppo del gozzo, ma non modifica i livelli di autoanticorpi nel sangue e l'evoluzione funzionale della malattia⁶⁹⁻⁷¹. Attualmente, pertanto, si preferisce effettuare un follow up clinico-laboratorio ogni 6 mesi, al fine di individuare precocemente quei pazienti con progressione verso l'ipotiroidismo subclinico o manifesto^{38,52}.

LA MALATTIA DI GRAVES

La malattia di Graves (MG) è la causa più frequente di ipertiroidismo in età pediatrica. Il trattamento di questa patologia è un argomento molto dibattuto: pochi bambini ottengono la remissione della malattia con i farmaci antitiroidei e molti di questi presenteranno recrudescenza dell'ipertiroidismo alla sospensione del trattamento.

Epidemiologia

La prevalenza della malattia nell'infanzia è di 1:5000 con un'incidenza annuale di circa 0,1 casi per 100.000 bambini e 3 casi per 100.000 adolescenti^{72,73}. A Hong Kong è stata osservata un'elevata incidenza annuale della malattia (14 casi per 100.000 bambini), senza apparente correlazione con lo stato iodico nutrizionale della popolazione^{74,75}.

La MG rappresenta il 10-15% di tutte le patologie tiroidee in età pediatrica^{73,76}. Il rapporto tra femmine e maschi è di circa 5:1^{72,73,76}. La malattia ha una forte aggregazione familiare ed è spesso associata ad altri disordini autoimmuni⁷⁷.

Eziopatogenesi

Per motivi non ancora completa-

mente chiariti il sistema immunitario determina un'inflammatione del tessuto tiroideo attraverso la disregolazione dei linfociti T, il rilascio di citochine e la produzione di anticorpi che legano e stimolano il recettore del TSH (TRAbs), portando a un'eccessiva sintesi di ormoni tiroidei che vengono riversati nel sangue⁷⁸.

Da studi condotti su gemelli mono- zigoti si evince che circa l'80% della predisposizione alla malattia è legata a fattori genetici^{79,80}, essendo stata dimostrata una forte associazione con i loci genici che codificano per l'HLA, il CTLA-4 e la tirosina fosfatasi linfocitaria^{73,79,80}.

Diagnosi

Il quadro clinico iniziale è spesso subdolo con cambiamenti del comportamento e comparsa di irritabilità, labilità emotiva, fatica, nervosismo, palpitazioni, tremori, insonnia, sudorazione, eccessivo appetito, diarrea e perdita di peso. Talvolta è presente un peggioramento della performance scolastica con deterioramento dell'attenzione⁸¹.

Le dimensioni della tiroide sono variabili; la presenza del gozzo può passare inosservata in molti pazienti. La ghiandola appare liscia e non dolente. Può essere apprezzato un fremito palpabile da aumentato afflusso ematico. I segni obiettivi cardiovascolari più frequenti sono la tachicardia, l'aumento della pressione arteriosa, il fremito precordiale e i soffi sistolici da insufficienza mitralica. Poco comuni sono le crisi tireotossiche e il mixedema pretibiale⁸¹. **Anche se meno frequente in età pediatrica che in quella adulta, occorre ricordare l'esistenza dell'orbitopatia autoimmune associata alla MG, caratterizzata da aumento della componente connettivale dei tessuti orbitali (tessuto adiposo e muscolare) accompagnato da infiltrazione linfocitaria⁸². Inoltre, in corso di tireotossicosi, è possibile osservare la retrazione delle palpebre superiori come diretto effetto della stimolazione simpatica del muscolo di Muller (muscolo tarsale superiore).**

L'aumento della statura e l'avanzamento dell'età ossea, osservati in alcu-

ni pazienti, sono da mettere in relazione alla durata dell'ipertiroidismo. Talvolta è presente una certa riduzione della massa ossea che, tuttavia, viene solitamente recuperata dopo 2 anni di eutiroidismo con la terapia medica⁸³.

La diagnosi viene confermata attraverso la valutazione laboratoristica della funzione tiroidea. Elevati sono i livelli sierici di FT3 e FT4, indosabili quelli del TSH (< 0,3 mU/l). In alcuni pazienti può essere osservato il solo aumento dei livelli di FT3 (T3 tossicosi).

Il TRH test è dirimente nei casi di lieve ipertiroidismo (FT3/FT4 ai limiti superiori della norma): il mancato rilascio del TSH in risposta alla stimolazione con il TRH conferma la diagnosi.

Altamente variabili sono i livelli di TRAbs in circolo che solitamente sono più elevati nei bambini con meno di 5 anni e in quelli con malattia grave all'esordio⁸⁴. Esiste, tuttavia, una correlazione positiva tra i livelli di TRAbs e quelli di FT4⁸⁴. **In circa il 68% dei pazienti in età pediatrica, inoltre, vengono riscontrati in circolo anticorpi anti-TPO e anti-Tg che confermano la presenza di una reazione autoimmune nei confronti degli antigeni tissutali tiroidei⁸¹.**

All'ecografia la tiroide appare diffusamente ingrandita con normale o ridotta ecogenicità, come nella tiroidite autoimmune. Tuttavia, a differenza di quest'ultima, si osserva una diffusa ipervascolarizzazione parenchimale allo studio doppler⁷³.

Trattamento

La maggior parte dei pazienti è inizialmente trattata con farmaci antitiroidei, le tionamidi: il propiltiouracile (PTU) e il metimazolo (MMI; o il carbimazolo che viene convertito in MMI) che inibiscono la perossidasi tiroidea riducendo l'ossidazione e l'organificazione dello iodio.

Il MMI (0,5-1 mg/kg/die per os, inizialmente, in tre somministrazioni e solo successivamente in 1-2 somministrazioni) è più efficace e sicuro del PTU (5-10 mg/kg/die per os in tre somministrazioni)^{85,86}. In età pediatrica il PTU (*non in commercio in Italia*) non è raccomandato come farmaco di prima scelta, in quanto deter-

mina epatiti farmaco-indotte nel 25% dei pazienti e si associa a un rischio aumentato di insufficienza epatica (1 caso ogni 2000 bambini e adolescenti)^{73,87}. Pertanto, si raccomanda di usare tale farmaco solo per brevi periodi e in particolari condizioni, come ad esempio in presenza di una reazione tossica al MMI e nell'impossibilità di attuare un'immediata terapia alternativa⁸⁸.

Sebbene più sicuro del PTU, il MMI determina effetti collaterali nel 20% dei bambini, quali reazioni allergiche (sindrome di Stevens-Johnson) e agranulocitosi⁸⁹. Quest'ultima evenienza è tuttavia molto rara (0,2-0,5%) e può essere scongiurata usando basse dosi di farmaco^{73,88}.

Il propranololo (2 mg/kg/die per os in due somministrazioni) e gli altri beta-bloccanti possono essere utilizzati per il controllo dei sintomi adrenergici, soprattutto negli stadi precoci della malattia⁷³.

Dopo 2-4 settimane di terapia, raggiunto l'eutiroidismo, la dose iniziale deve essere gradualmente ridotta del 30-50%⁷². L'aggiunta in terapia della LT4, mantenendo elevata la dose di farmaco antitiroideo, non solo non migliora il mantenimento dell'eutiroidismo, ma espone il paziente a un maggior numero di effetti collaterali^{73,85,88}.

Solo il 20-30% dei bambini trattati per 1-2 anni con farmaci antitiroidei ottiene la remissione della malattia^{84,90,91}. Una simile percentuale è stata osservata anche nei pazienti sottoposti a trattamenti più lunghi^{92,94}. La probabilità di remissione dopo 2 anni di terapia è bassa nei pazienti di origini non caucasiche⁸⁴, e in quelli che alla diagnosi presentano un gozzo di grandi dimensioni (> 2,5 volte le dimensioni normali)⁹², età < 12 anni^{83,91,95}, titoli elevati di TRAbs e livelli aumentati di FT4 nel sangue (> 4 ng/dl o > 50 pmol/l)⁸⁴. Il 30% dei bambini che vanno in remissione presenteranno recrudescenza dell'ipertiroidismo (TSH < 0,05 mUI/l con FT4 ≥ 21 pmol/l o FT3 ≥ 11 pmol/l) all'interruzione della terapia⁹². Ciò accade prima dei 6 mesi e dopo i 18 dalla sospensione del farmaco, rispettivamente nel 75% e nel 10% di questi pazienti⁹².

È plausibile che la recrudescenza della malattia sia da mettere in relazio-

ne alla persistenza dei TRAbs circolanti, che dopo 2 anni di terapia si normalizzano solo nel 18% dei bambini⁹⁶. Partendo da questo presupposto, in alcuni pazienti sono stati somministrati per brevi periodi anticorpi monoclonali (rituximab) che si sono mostrati efficaci nel ridurre i livelli dei TRAbs nel sangue⁹⁷⁻⁹⁹.

La tiroidectomia (totale o subtotale) e la somministrazione di iodio radioattivo (I-131) sono alternative alla terapia medica in presenza di recrudescenza dell'ipertiroidismo dopo adeguato ciclo terapeutico con farmaci antitiroidei, scarsa compliance e comparsa di tossicità legata ai farmaci¹⁰⁰⁻¹⁰².

L'efficacia e la sicurezza di questi trattamenti radicali nei pazienti in età pediatrica sono state recentemente valutate in letteratura (*Tabella III*)¹⁰⁰.

I NODULI TIROIDEI

Sebbene le patologie nodulari della tiroide in età pediatrica siano varie, la maggior parte degli studi hanno focalizzato la loro attenzione sui noduli a istologia maligna. Poco, invece, si conosce della prevalenza e degli aspetti clinici dei pazienti con lesioni nodulari a istologia benigna.

Epidemiologia

La prevalenza dei noduli tiroidei in età pediatrica è dello 0,05-1,8%¹⁰³⁻¹¹¹. Nel bambino, rispetto all'adulto, è più elevata la frequenza di noduli maligni (25%)¹⁰³⁻¹¹¹.

Il carcinoma della tiroide rappresenta l'1,5% di tutti i tumori dell'infanzia e ha un'incidenza annuale di 0,54 casi per 100.000 bambini¹¹²⁻¹¹⁴. La fascia di età più colpita è quella compresa tra i 15 e i 19 anni^{112,114}. Il rapporto tra femmine e maschi è di oltre 4:1^{112,114}. Particolarmente a rischio sono i bambini esposti a radiazioni ionizzanti ambientali e quelli sottoposti a radioterapie^{106,115-118}.

Eziopatogenesi

Le principali malattie nodulari a istologia benigna dell'infanzia sono il gozzo multinodulare (iperplasia follicolare e/o cisti colloidali), gli adenomi fol-

EFFICACIA E SICUREZZA DEI TRATTAMENTI RADICALI NEI BAMBINI CON MALATTIA DI GRAVES

Trattamento	Remissione della malattia	Incidenza di ipotiroidismo	Recrudescenza della malattia	Incidenza di effetti collaterali*
Iodio radioattivo	49,78%	37,83%	6,33%	1,55%
Chirurgia	61,01%	7,12%	10,02%	13,95%

*Comprende: difetti genetici radio-indotti nella prole dei pazienti, carcinogenesi, leucemia, paralisi delle corde vocali.

Tabella III. Da voce bibliografica 100, modificato.

licolari e i noduli in corso di TA^{61,103,105,119}.

Utilizzando tecniche di biologia molecolare è stato dimostrato come i gozzi multinodulari abbiano un'origine policlonale, indicando una risposta iperplastica di un gruppo di cellule a fattori di crescita e citochine prodotte localmente¹⁰⁴.

Gli adenomi follicolari hanno, invece, un'origine monoclonale. Nei bambini, come negli adulti, sono state individuate mutazioni somatiche dei geni che codificano per il recettore del TSH e la subunità alfa della proteina stimolatrice G¹²⁰. Queste mutazioni aumentano i livelli di AMP ciclico che a loro volta stimolano la proliferazione e la funzione delle cellule follicolari. In alcuni casi l'adenoma è autonomamente funzionante e pertanto viene definito adenoma tossico.

I noduli in corso di TA sono caratterizzati da un infiltrato infiammatorio mononucleato, costituito da piccoli linfociti, plasmacellule e centri germinali che talvolta possono combinarsi con le caratteristiche alterazioni degli adenomi follicolari, del carcinoma papillare e del gozzo multinodulare.

Le lesioni carcinomatose della tiroide in età pediatrica hanno istologia papillare (60%), follicolare a variante papillare (23%), follicolare (9,5%) e midollare (5%)¹¹⁴.

Riarrangiamenti del proto-oncogene RET si osservano in un'alta percentuale di bambini con carcinoma papillare (47-65%), particolarmente in quelli con tumore radio-indotto^{106,121}. La fusione dei geni dei fattori di trascrizione PAX8 e PPAR γ 1, riportata nel 50% dei carcinomi follicolari in età adulta, non è stata sino ad oggi osservata in età pediatrica¹²¹. Poco comuni nell'infanzia

sono, inoltre, le mutazioni puntiformi dei geni RAS e BRAF¹²¹. Il carcinoma midollare dei bambini, quando associato alle sindromi da neoplasie endocrine multiple di tipo 2 (MEN-2), presenta specifiche mutazioni puntiformi missense del proto-oncogene RET¹²².

Diagnosi

Lo scopo principale della valutazione del nodulo tiroideo nel bambino è quello di identificare il sottogruppo di pazienti con lesioni maligne.

In anamnesi è opportuno verificare se il bambino sia stato esposto in passato a radiazioni ionizzanti e se sia presente familiarità per carcinoma tiroideo.

Aspetti clinici suggestivi di malignità sono la fissità del nodulo, la presenza di linfonodi cervicali palpabili e il riscontro di sintomatologia secondaria a compressione delle strutture adiacenti (disagio, disfagia, dolore, ostruzione respiratoria, afonia)^{103,105,115-117,123}.

La maggior parte dei pazienti con noduli tiroidei ha una normale funzionalità ghiandolare¹⁰³. L'ipertiroidismo, quasi sempre associato ad adenoma tossico, viene osservato solo nel 5% dei bambini^{103,110,123}. Elevati livelli di calcitonina nel sangue sono presenti nei pazienti con carcinoma midollare^{103,106,107}.

L'ecografia color-doppler permette di selezionare i pazienti che devono essere sottoposti a biopsia con ago sottile (FNAB). Segni di malignità all'ecografia sono le microcalcificazioni, la vascolarizzazione intranodulare e le alterazioni linfonodali (forma arrotondata protuberante, margini irregolari, aumentate dimensioni, assenza di ecogenicità ilare, pattern eterogeneo, aree cistiche, calcificazioni, diffusa e irrego-

lare vascolarizzazione)^{103,104,106}. Sebbene la maggior parte dei carcinomi sia ipoecogena, questo dato è di scarsa utilità clinica in quanto frequentemente riscontrato anche nelle lesioni a istologia benigna. L'ecografia permette, inoltre, l'identificazione accidentale di noduli non palpabili (incidentalomi) che dovranno essere studiati con la FNAB, in quanto l'incidenza di lesioni maligne è sovrapponibile a quella dei noduli palpabili¹⁰³.

La FNAB possiede un'elevata accuratezza diagnostica (88,7-90,4%) e permette di individuare i pazienti che devono essere sottoposti a intervento chirurgico^{103,123}. Tuttavia, la procedura in età pediatrica si associa a numerosi effetti collaterali: iperplasia endoteliale papillare, emorragia, proliferazione vascolare, trombosi vascolare, fibrosi, degenerazione cistica, infarctimento e ascessi¹²⁴. Per tale motivo, nei bambini con meno di 10 anni dovrebbe essere direttamente consigliata la biopsia escissionale in anestesia generale¹⁰⁴.

La scintigrafia (I-123) non aggiunge nuovi elementi diagnostici nei pazienti eutiroidei con noduli tiroidei: il 94% di questi ha una captazione di tracciante normale o ridotta. Nei pazienti, invece, con ipertiroidismo da adenoma tossico si apprezza una captazione localizzata di tracciante con ridotta captazione nel rimanente parenchima, come conseguenza della compressione dell'attività della ghiandola normale^{103,106,123}.

Le varie fasi dell'algoritmo diagnostico-terapeutico nel bambino con nodulo tiroideo sono riportate in *Figura 1*.

Trattamento

Le recenti linee guida per il trattamento dei noduli benigni consigliano la somministrazione della L-T4, evitando la completa soppressione del TSH (< 0,1 mU/l), nei bambini provenienti da aree iodio-prive che presentano noduli di piccole dimensioni; in alternativa il paziente può essere controllato nel tempo senza effettuare alcuna terapia¹²⁵.

Se durante il trattamento le dimensioni del nodulo crescono bisognerà eseguire una nuova FNAB e valutare l'escissione chirurgica (lobectomia).

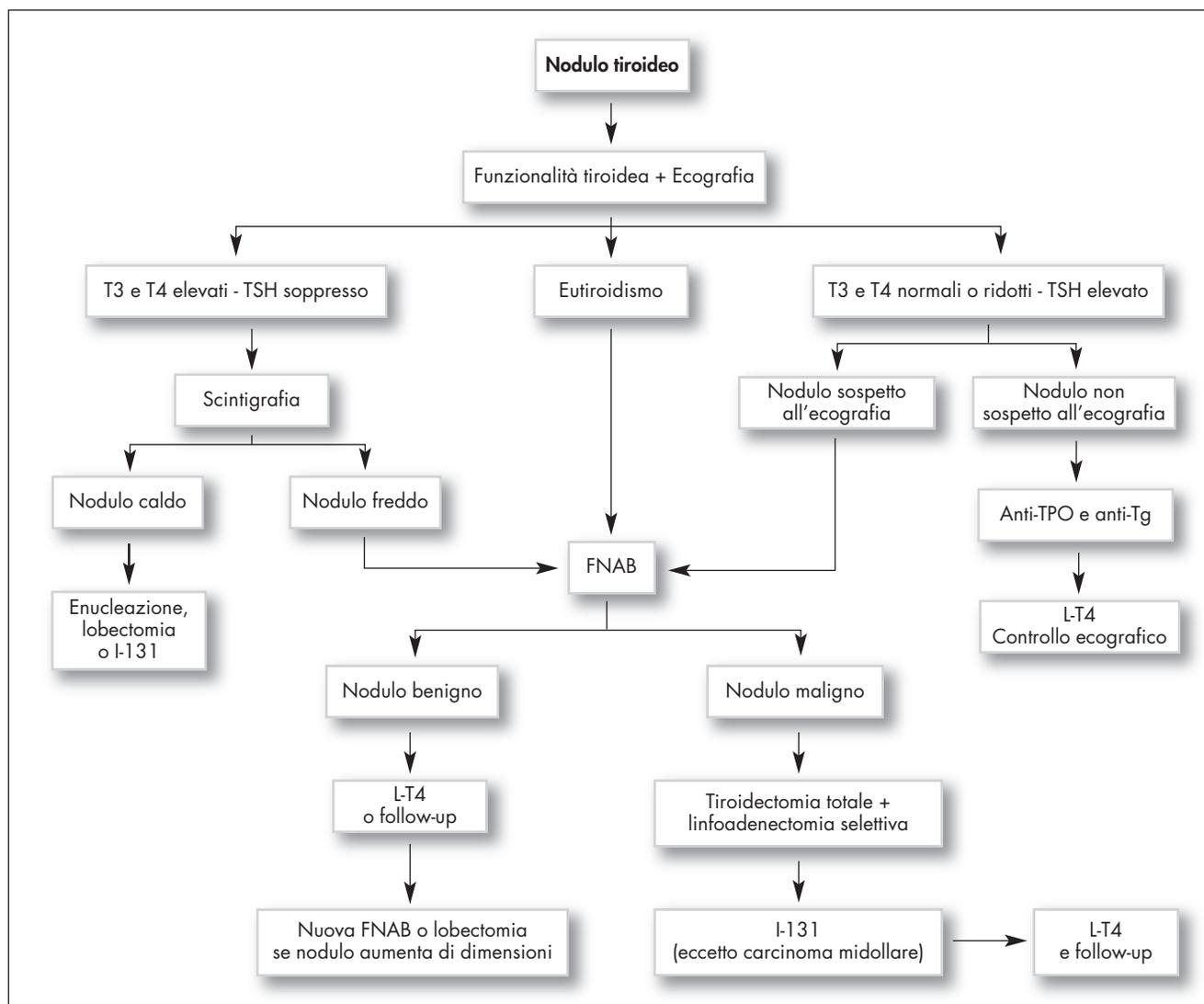


Figura 1. Algoritmo diagnostico-terapeutico nel bambino con nodulo tiroideo.

Diversa è, invece, la gestione dell'adenoma tossico: in tal caso le terapie d'elezione sono l'asportazione chirurgica (enucleazione o lobectomia) e l'ablazione con radioiodio (I-131)¹²⁵.

Il trattamento di scelta nei bambini con carcinoma papillare o follicolare è la tiroidectomia totale (o subtotala) con dissezione selettiva dei linfonodi cervicali e somministrazione postoperatoria di iodio radioattivo (I-131)^{104,106,114,126}. Come negli adulti, anche nell'infanzia è pratica comune effettuare una terapia postoperatoria con L-T4, riducendo inizialmente i livelli di TSH a valori < 0,1 mU/l e aumentandoli successivamente a 0,5 mU/l¹⁰⁶.

Nonostante in questi pazienti, al momento della diagnosi, sia più frequente rispetto agli adulti il riscontro di cancro in stadio avanzato (il 40-80% ha coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali; il 20-30% metastasi a distanza), la sopravvivenza a 30 anni è del 90-99%, in quanto l'istologia dei tumori è altamente differenziata, sono rare le metastasi ossee ed è ottima la risposta clinica alla terapia chirurgica e radioiodica^{106,114}.

La prognosi è, al contrario, infausta nei bambini con carcinoma midollare^{106,114}. Questo tumore ha un'istologia molto aggressiva e non capta lo iodio radioattivo. Il trattamento è principalmente chirurgico; la radioterapia ester-

na e la chemioterapia possono essere considerati approcci palliativi nei pazienti con malattia avanzata^{114,127}.

Importanti implicazioni diagnostiche e terapeutiche ha, peraltro, l'identificazione precoce dei bambini portatori di mutazione germinale del protooncogene RET (test genetico): questi pazienti possono essere sottoposti a tiroidectomia profilattica prima dell'età di 5 anni, in quella che idealmente è la fase premaligna della malattia^{122,127}.

Indirizzo per corrispondenza:

Sergio Agostinelli
e-mail: sergio_agostinelli@yahoo.it

MESSAGGI CHIAVE

□ In Italia, la prevalenza dell'ipotiroidismo congenito è di 1/2400, valore corrispondente a quello medio delle popolazioni occidentali. A questi vanno aggiunti i casi, molto più rari, da difetto specifico dell'ormonogenesi. Il trattamento è concettualmente semplice (L-tiroxina per tutta la vita).

□ La precocità del trattamento (15-30 giorni) e la partenza con dosi elevate di L-tiroxina (in media 37,5 microgrammi/die) rappresentano i due punti essenziali per l'effetto sul SNC (16 punti di QI in più rispetto a quelli trattati più tardivamente).

□ La tiroidite autoimmune è la patologia tiroidea più frequente (1,2%), molto più comune nelle femmine, nella celiachia, nella sindrome di Turner. È una malattia autoanticorpale e la diagnosi di certezza è legata al dosaggio degli autoanticorpi. La sua evoluzione tipica è in ipotiroidismo. La diagnosi di probabilità è clinica (ingrossamento della ghiandola) e basata sul dosaggio degli ormoni tiroidei.

□ Anche la malattia di Graves è una tiroidite autoimmune, da autoanticorpi che legano e stimolano il recettore per TSH con un quadro clinico e di laboratorio di ipertiroidismo.

□ I noduli tiroidei, a tutte le età, possono essere tumorali (adenomi o carcinomi), oppure espressione di tiroidite, o effetto di una povertà di iodio. La diagnosi passa attraverso l'ecografia color-doppler e, su indicazione di questa, attraverso l'agopuntura e la biopsia.

Bibliografia

1. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 1983;102:653-4.
2. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:17.
3. Olivieri A; The Study Group for Congenital Hypothyroidism. The Italian National Register of infants with congenital hypothyroidism: twenty years of surveillance and study of congenital hypothyroidism. *Riv Ital Pediatr* 2009;35:2.
4. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007;91:268-77.
5. Skordis N, Toumba M, Savva SC, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol* 2005;18:453-61.
6. Olney RS, Grosse SD, Vogt RF Jr. Prevalence of congenital hypothyroidism - current trends and

future directions: workshop summary. *Pediatrics* 2010;125:S31-6.

7. Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis-still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4069-71.
8. Parks JS, Lin M, Grosse SD, et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics* 2010;125:S54-63.
9. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chaple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 1992;67:87-90.
10. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290-303.
11. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm Res* 1999;52:49-52.
12. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5145-9.
13. Beltrão CB, Juliano AG, Chammas MC, Watanabe T, Sapienza MT, Marui S. Etiology of congenital hypothyroidism using thyroglobulin and ultrasound combination. *Endocr J* 2010;57:587-93.
14. Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136: 273-4.
15. Rovet JF. In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004;144: 698-700.
16. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:292-7.
17. Song SI, Daneman D, Rovet J. The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr* 2001;22:376-84.
18. Boileau P, Bain P, Rives S, Toubanc JE. Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which as the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res* 2004;61:228-33.
19. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol* 2007;20:559-78.
20. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res* 2009;65:242-8.
21. Selva KA, Mandel SH, Rien L, et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2002;141:786-92.
22. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:45-52.
23. Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ, et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:529-37.
24. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, La Franchi SH. Neurodevelopmental outcomes in

congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr* 2005;147:775-80.

25. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics* 2003;112:923-30.
26. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, et al. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:222-7.
27. Heyerdahl S, Kase BF, Lie SO. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J Pediatr* 1991;118:850-7.
28. Dickerman Z, De Vries L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by the neonatal screening program for CH: A longitudinal study. *Clin Endocrinol* 1997;47:649-54.
29. Jones JH, Gellen G, Paterson WF, Beaton S, Donaldson MD. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. *Arch Dis Child* 2008;93:940-4.
30. Rovet JF, Ehrlich RM. Long term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995;126:380-6.
31. Rovet J, Alvarez M. Thyroid hormone and attention in congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol* 1996;9:63-6.
32. Heyerdahl S. Treatment variables as predictors of intellectual outcome in children with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1996;155: 357-61.
33. Heyerdahl S, Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid* 2003;13:1029-38.
34. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen Ver-änderung der Schilddrüse (Struma Lymphomatos). *Arch Klin Chir* 1912;97:219-48.
35. Gribetz D, Talbot NB, Crawford JD. Goitre due to lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's struma); its occurrence in preadolescent and adolescent girls. *N Engl J Med* 1954;250:555-7.
36. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr* 1975;86:675-82.
37. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991;91:363-70.
38. Gopalakrishnan S, Marwaha RK. Juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:961-70.
39. Radetti G, Gottardi E, Bona G, et al.; Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr* 2006;149:827-32.
40. Desai MP, Karandikar S. Autoimmune thyroid disease in childhood: a study of children and their families. *Ind Pediatr* 1999;36:59-68.
41. Marwaha RK, Sen S, Tandon N, et al. Familial aggregation of autoimmune thyroiditis in first-degree relatives of patients with juvenile autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:299-302.
42. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001;139:738-40.
43. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieslich A, Garbert M, Holl RW. Thyroid

- autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002;25:1346-50.
44. Laurberg P. Iodine intake - What are we aiming at? *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:17-9.
45. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, et al. High prevalence of auto-immune thyroiditis in school-children after elimination of iodine deficiency in Northwestern Greece. *Thyroid* 2003;13:485-9.
46. De Groot LJ, Quintans J. The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev* 1989;10:537-62.
47. Kanga U, Tandon N, Marwaha RK, et al. Immunogenetic association and thyroid autoantibodies in JAT in North India. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:573-9.
48. Segnil M, Pani MA, Pasquino AM, Badenhop K. Familial clustering of juvenile thyroid autoimmunity: higher risk is conferred by human leukocyte antigen DR3-DQ2 and thyroid peroxidase antibody status in fathers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;75:943-6.
49. Phillips DI, Cooper C, Fall C, et al. Fetal growth and autoimmune thyroid disease. *Q J Med* 1993;86:247-53.
50. Mäenpää J, Raatikka M, Räsänen J, Taskinen E, Wager O. Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr* 1985;107:898-904.
51. Zois C, Stavrou I, Svarna E, Seferiadis K, Tsatsoulis A. Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid* 2006;16:289-93.
52. Kaplowitz PB. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:281453.
53. Nabhan ZM, Kreher NC, Eugster EA. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J Pediatr* 2005;146:533-6.
54. Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Khuntigij P, Sriplung H. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:177-84.
55. Sklar CA, Qazi R, David R. Juvenile autoimmune thyroiditis. Hormonal status at presentation and after long-term follow-up. *Am J Dis Child* 1986;140:877-80.
56. Moore DC. Natural course of 'subclinical' hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:293-7.
57. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, et al. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics* 2008;122:e670-4.
58. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid* 2009;19:361-7.
59. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:451-4.
60. Wang SY, Tung YC, Tsai WY, Lee JS, Hsiao PH. Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Pediatr* 2006;165:481-3.
61. Corrias A, Cassio A, Weber G, et al.; Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP/ISPED). Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:526-31.
62. Waterberg N, Greenstein D, Levine AJ. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: pediatric perspective. *J Child Neurol* 2006;21:1-5.
63. Bachrach LK, Foley TP Jr. Thyroiditis in children. *Pediatr Rev* 1989;11:184-91.
64. Zen VL, Czepielewski MA, de Paula LP, Schwarcz JC. Subclinical hypothyroidism prevalence in children evaluated for short stature. In: *Proceedings of the 91st Annual Meeting of the Endocrine Society*. Washington, DC, USA, June 2009.
65. Zen VL, Czepielewski MA, de Paula LP, Schwarcz JC. Thyroxine replacement therapy does not improve growth velocity in children with subclinical hypothyroidism and short stature. In: *Proceedings of the 91st Annual Meeting of the Endocrine Society*. Washington, DC, USA, June 2009.
66. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
67. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus statement: subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:581-5.
68. Kabelitz M, Liesenkötter KP, Stach B, et al. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *Eur J Endocrinol* 2003;148:301-7.
69. Scarpa V, Kousta E, Tertipi A, et al. Treatment with thyroxine reduces thyroid volume in euthyroid children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *Horm Res Paediatr* 2010;73:61-7.
70. Karges B, Muche R, Knerr I, et al. Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1647-52.
71. Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, et al. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1729-34.
72. Lavard L, Ranlov I, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. A nationwide study. *Eur J Endocrinol* 1994;130:565-8.
73. Kagueidou F, Carel JC, Léger J. Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res* 2009;71:310-7.
74. Wong GW, Cheng PS. Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: a follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:547-50.
75. Yang F, Shan Z, Teng X, et al. Chronic iodine excess does not increase the incidence of hyperthyroidism: a prospective community-based epidemiological survey in China. *Eur J Endocrinol* 2007;156:403-8.
76. Zimmerman D, Gan-Gaisano M. Hyperthyroidism in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1273-95.
77. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003;362:459-68.
78. Saitoh O, Nagayama Y. Regulation of Graves' hyperthyroidism with naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells in a mouse model. *Endocrinology* 2006;147:2417-22.
79. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves' disease? A brief review. *Thyroid* 1998;8:727-34.
80. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:930-4.
81. Birrell G, Cheetham T. Juvenile thyrotoxicosis; can we do better? *Arch Dis Child* 2004;89:745-50.
82. Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2001;145:107-18.
83. Lucidarme N, Ruiz JC, Czernichow P, Leger J. Reduced bone mineral density at diagnosis and bone mineral recovery during treatment in children with Graves' disease. *J Pediatr* 2000;137:56-62.
84. Kagueidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Leger J. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3817-26.
85. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905-17.
86. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2157-62.
87. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3260-7.
88. Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: controversies in management. *Horm Res Paediatr* 2010;74:305-11.
89. Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of Graves' disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:176970.
90. Glaser NS, Styne DM. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics* 2008;121:e481-8.
91. Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid* 1997;7:755-60.
92. Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1019-24.
93. Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1719-26.
94. Gruneiro-Papendieck L, Chiesa A, Finkielstein G, Heinrich JJ. Pediatric Graves' disease: outcome and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:1249-55.
95. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3678-82.
96. Smith J, Brown RS. Persistence of thyrotropin receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease treated using antithyroid medication. *Thyroid* 2007;17:1103-7.
97. Wang SH, Baker JR Jr. Targeting B cells in Graves' disease. *Endocrinology* 2006;147:4559-60.
98. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedus L. The rationale for B lymphocyte depletion in Graves' disease. Monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option. *Eur J Endocrinol* 2006;154:623-32.
99. El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, Hasselbalch HC, Hegedus L. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1769-72.
100. Chao M, Jiawei X, Guoming W, et al. Radioiodine treatment for pediatric hyperthyroid Graves' disease. *Eur J Pediatr* 2009;168:1165-9.
101. Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:797-800.
102. Lee JA, Grumbach MM, Clark OH. The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:801-3.

103. Corrias A, Mussa A, Baronio F, et al; Study Group for Thyroid Diseases of Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP/ISPED). Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:714-9.
104. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:427-53.
105. Wiersinga WM. Management of thyroid nodules in children and adolescents. *Hormones (Athens)* 2007;6:194-9.
106. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol* 2008;20:59-65.
107. Dinauer C, Francis GL. Thyroid cancer in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:779-806.
108. Hayles AB, Kennedy RL, Beahrs OH, Woolner LB. Management of the child with thyroidal carcinoma. *JAMA* 1960;173:21-8.
109. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: Clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:707-35.
110. Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents, a 35-year experience. *Horm Res* 1999;52:15-8.
111. Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, Thomas PA, Wakely PE. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics* 1995;95:46-9.
112. Koch CA, Sarlis NJ. The spectrum of thyroid disease in childhood and its evolution during transition to adulthood: natural history, diagnosis, differential diagnosis and management. *J Endocrinol Invest* 2001;24:659-75.
113. Wu XC, Chen VW, Steele B, et al. Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States, 1992-1997. *J Adolesc Health* 2003;32:405-15.
114. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res* 2009;156:167-72.
115. Tronko MD, Bodanova TI, Komissarenko IV, et al. Thyroid carcinoma in children after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics. *Cancer* 1999;86:149-56.
116. Shafford EA, Kingston JE, Healy JC, Webb JA, Plowman PN, Reznek RH. Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1999;80:808-14.
117. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71.
118. Malchoff CD, Malchoff DM. Familial non-medullary thyroid carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1999;16:16-8.
119. Al-Shaikh A, Ngan BM, Daneman A, Daneman D. Fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules in children and adolescents. *J Pediatr* 2001;138:140-2.
120. Schwab KO, Pfarr N, van der Werf-Grohmann N, et al. Autonomous thyroid adenoma: only an adulthood disease? *J Pediatr* 2009;154:931-3.e2.
121. Yamashita S, Saenko V. Mechanisms of disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:422-9.
122. Szinnai G, Meier C, Komminoth P, Zumsteg UW. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics* 2003;111:e132-9.
123. Calkovsky V, Hajtman A. Thyroid diseases in children and adolescents. *Bratisl Lek Listy* 2009;110:31-4.
124. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4644-8.
125. Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, et al; AAACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12:63-102.
126. Jarzab B, Handkiewicz Junak D, et al. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med* 2000;27:833-41.
127. Skinner MA. Management of hereditary thyroid cancer in children. *Surg Oncol* 2003;12:101-4.

Associazione Culturale Pediatri

ARGONAUTI XIII

L'approdo alla Terra delle Sirene

Sorrento (NA), 25-26 maggio 2012

Sala Convegni Azienda Autonoma di Soggiorno e Turismo



Venerdì 25 maggio

- 09.15 *Il benvenuto*
- 09.30 **LE REUMOARTROPATIE CRONICHE**
Modera L. de Seta
CASI CLINICI
- I dolori nel sangue...! (L. Raineri)
 - Una strana zoppia (S. Sabbatino)
 - Le basi molecolari e la clinica (E. Cortis, M. Alessio)
- 11.30 *Intervallo con caffè e biscotti*
- 11.50 **Farmaci vecchi e nuovi** (E. Cortis)
- GRUPPI DI LAVORO**
Impariamo a fare un buon esame osteoarticolare
(E. Cortis, M. Alessio)
- 13.15 *Colazione di lavoro*
- 14.10 **I DISTURBI PERVASIVI DELLO SVILUPPO**
Modera A. Spataro
- Casi clinici tipici e atipici (A. Romano)
 - Il ruolo delle associazioni dei genitori (D. Vivanti)
 - Siamo capaci di sospettare e diagnosticare? (R. Militerni)
 - La genetica ci aiuta a capire meglio (L. Pastore)
- 16.50 *Intervallo con caffè e dolcetti*
- 17.10 • **E dopo la diagnosi...?** (P. Magri)

- **L'intervento precoce: le prime configurazioni interattive**
(G. Gison)

GRUPPI DI LAVORO

Impariamo a usare gli strumenti utili (C. Bravaccio; A. Frolli)

- 21.00 *Cena sociale con la premiazione del concorso fotografico "Pasquale Causa"*

Sabato 26 maggio

- 09.30 **DAL LATTE ... AL COMPANATICO**
Modera S. Auricchio
Esperienze a confronto:
- **Mangiare bene: una ipoteca sulla salute futura**
(A. Iannone, A. Esposito, N. Maresca)
 - **Mi svezzo da solo: dubbi e criticità** (L. Piermarini)
 - **Mangiare con sicurezza, dal dire al fare** (F. Maranghi)
 - **Tiriamo le somme** (S. Auricchio)
- 11.45 *Intervallo con caffè e pasticcini*
- 12.00 **PILLOLE DI NOVITÀ** Modera G. Biasini
- **Neuroni in via di connessione... cresce una rete per il futuro**
(R. Bosio)
 - **I bambini in auto: una serie di errori da evitare**
(A. Fiorentino)
- Questionari ECM e arrivederci al 2013*

A QUESTO CONGRESSO SARANNO ASSEGNATI 13,5 CREDITI FORMATIVI ECM

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: New Congress - Corso Sant'Agata 61/n - 80061 Massa Lubrese (Na)
Tel. PBX 081 8780564 e-mail: info@newcongress.it