

MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Gennaio 2002

numero 1

CASI CLINICI DELLA LETTERATURA

Il neonato con il gozzo

a cura di Giorgio Bartolozzi

Un caso clinico dalla letteratura internazionale, con integrazioni patogenetico-cliniche

Nelle tabelle successive sono riportati 3 neonati, che hanno presentato ingrandimento e disfunzione della tiroide, associata a difficoltà respiratoria. I bambini erano stati esposti durante la gravidanza al propiltiuracile, usato nelle madri per ipertiroidismo insorto in gravidanza; il farmaco è stato continuato fino al parto. La malattia di Graves, che aveva colpito

queste donne, è una malattia autoimmune che costituisce la causa più frequente d'ipertiroidismo in gravidanza e che richiede un preciso trattamento.

In due dei tre bambini l'ingrandimento della tiroide non era stato riscontrato clinicamente, fino a quando, con le immagini, era stato messo in evidenza.

I 3 bambini avevano elevati livelli di TSH e livelli di tiroxina (T4) ai limiti inferiori della norma, alla 48° ora di vita. Solo a un neonato, che aveva un'evidente tumefazione tiroidea con compressione tracheale, venne somministrata L-tiroxina per un breve periodo di tempo.

Parametro	Descrizione
Aspetto del neonato	Femmina di 4.150 g, nata alla 38° settimana, grande massa asimmetrica del collo; difficoltà respiratoria con stridore; fontanella posteriore pervia, ritardo nell'età ossea: TC e RM: massa al collo per ingrandimento della tiroide
Storia prenatale della madre	Donna di 31 anni con ipertiroidismo e ipermesi. Trattata con propiltiuracile 50 mg/die, dalla 12° settimana al parto. Immunoglobuline tiroideo-stimolanti negative. Alla 18° settimana nessun segno di gozzo fetale.
Esami della tiroide, eseguiti nel neonato a 2 giorni di vita	TSH = 62 UI/mL T4 = 3,9 g/dL T4 libera (RIA) = 0,4 ng/dL T3 = 623 ng/dL
Decorso post-natale	E' stata somministrata L-tiroxina; la T4 e il TSH sono tornati al normale entro due settimane; fu necessaria pressione continua positiva nasale per molti giorni. Lo stridore scomparve dopo 2 settimane. Il gozzo si ridusse dopo molti mesi. La L-tiroxina fu sospesa dopo 3 mesi. Lo sviluppo era normale al 6° mese.

Parametro	Descrizione
Aspetto del neonato	Maschio di 3.210, nato a termine; stridore e rientramenti; nessuna massa al collo. Fontanella posteriore pervia. TC e RM: ingrandimento dei lobi tiroidei, anche posteriormente con dislocazione anteriore della trachea
Storia prenatale della madre	Donna di 34 anni, con malattia di Graves al primo trimestre, con palpitazioni. Propiltiuracile 50 mg/die dalla 12° settimana, aumentato alla 32° fino al parto.
Esami della tiroide, eseguiti nel neonato a 2 giorni di vita	TSH alla diagnosi = 0,01 UI/mL T4 libera = 1,59 ng/dL Esami della tiroide, eseguiti nel neonato a 2 giorni di vita TSH = 107 UI/mL T4 = 8,8 g/dL
Decorso post-natale	Al 10° giorno di vita: TSH = 8,89 UI/mL T4 = 14,3 g/dL Immunoglobulina stimolante la tiroide = 414% (VN < 130%). Nessun intervento; la tiroide si ridusse di volume ma è ancora grande dopo mesi. Sviluppo normale a 8 mesi

Parametro	Descrizione
Aspetto del neonato	Maschio di 4.800 g, 41° settimana. Ittero, edema, epatomegalia, tachipnea, grunting, naso piatto, lieve ingrandimento della tiroide, confermato all'ECO.
Storia prenatale della madre	33 anni, ipertiroidismo alla 32° settimana, aumentata sudorazione e palpitazioni. Propiltiuracile 150 mg/die fino al termine.
Esami della tiroide, eseguiti nel neonato a 2 giorni di vita	TSH = 0,07 UI/mL T4 = 12,25 T3 = 143 ng/dL Esami della tiroide, eseguiti nel neonato a 2 giorni di vita TSH = 194 UI/mL T4 = 8,3 g/dL T4 libera (RIA) = 0,9 ng/dL T3 = 266 ng/dL
Decorso post-natale	T4 e TSH normali a 7 giorni di vita T4 = 16,79 g/dL TSH = 4,66 UI/mL Pressione positiva nasale continua per molti giorni. A due mesi tiroide diminuita, ma ancora grande. Sviluppo normale a 3 mesi.

Le conseguenze dell'ipertiroidismo materno sul neonato possono essere diverse.

In primo luogo esse possono essere dovute all'effetto del propiltiuracile somministrato alla madre per il trattamento della malattia; gli effetti sul feto del propiltiuracile sono ben conosciuti. Il più importante di questi è l'**ipotiroidismo neonatale**, che fortunatamente è transitorio e non richiede trattamento. A volte l'ipotiroidismo può essere particolarmente grave e la tiromegalia di volume tale da dare disturbi della respirazione, tanto da rendere necessario il trattamento con ormoni tiroidei (vedi caso n.1).

Il rischio d'**ipertiroidismo neonatale**, al contrario, non è in relazione con l'ipotiroidismo fetale o neonatale da somministrazione di propiltiuracile alla madre. Questo rischio è legato piuttosto al livello degli anticorpi leganti il recettore della tiotropina e al livello delle immunoglobuline inibenti il legame con il recettore del TSH, che riflettono l'equilibrio stimolante e bloccante sulla funzionalità tiroidea: la conoscenza di questi livelli nel sangue della madre può predire il rischio d'ipertiroidismo neonatale.

L'entità dell'ipotiroidismo neonatale, causato dall'esposizione prenatale al propiltiuracile, è più difficile da predire. Alcuni studiosi hanno trovato una correlazione positiva fra dose di propiltiuracile alla madre e alterazione della funzione tiroidea nel bambino, ma in altri studi questa correlazione non è stata messa in evidenza.

Il propiltiuracile fa parte della tionamidi, farmaci antitiroidei, che comprendono anche il carbimazolo e il suo metabolita attivo, il metimazolo. Il propiltiuracile ha un effetto sul metabolismo degli ormoni tiroidei sia all'interno, che all'esterno della tiroide:

- All'interno della tiroide esso inibisce l'ossidazione dello iodio e il suo inserimento nelle molecole organiche, in seguito a un processo di copulazione, per cui la iodotirosina si combina per formare tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4).
- Nei tessuti periferici il propiltiuracile forma un legame covalente con la 5'-deiodinasi tipo I, che diminuisce la deiodinazione del T4 a T3, cioè il passaggio alla forma più attiva.

Il propiltiuracile è più usato del metimazolo per trattare l'ipotiroidismo nella popolazione in generale e nelle donne in

gravidanza. Nonostante che i primi studi abbiano suggerito il contrario, studi più recenti hanno dimostrato che c'è poca differenza nella funzione della tiroide fetale dopo propiltiuracile o dopo metimazolo in gravidanza. Studi in vitro hanno poi dimostrato che non c'è differenza nella cinetica del passaggio attraverso la placenta fra i due farmaci.

Poiché non è stata definita una dose di propiltiuracile sicura per il feto, viene considerato prudente usare le dosi più basse possibili. Al contrario della dose di propiltiuracile, i livelli di T4 libera nella madre si correlano inversamente con il rischio d'ipotiroidismo neonatale, nei feti esposti prima della nascita al propiltiuracile. D'altra parte, se il quadro clinico è controllato, i livelli di T4 libera nella madre possono essere mantenuti ai limiti superiori del normale e il TSH materno ai limiti più bassi del normale.

In generale l'ipotiroidismo della madre va evitato, perché esso può peggiorare lo stato ormonale del feto. Si ritiene comunemente che la placenta sia impermeabile al TSH e relativamente impermeabile agli ormoni tiroidei, ma dal 20 al 30% della concentrazione sierica fetale di T4 è di origine materna. La T4 di origine materna può essere convertita a T3 nel feto e quindi aumentare in modo significativo il livello di T3 nei tessuti fetali, incluso il cervello, nei feti ipotiroidici. La placenta è d'altra parte permeabile all'ormone materno rilasciando il TSH, ma la sua concentrazione in periferia è trascurabile, per cui non ha alcun effetto sull'asse tiroideo del feto.

Non è possibile stabilire il contributo relativo del propiltiuracile, dell'anticorpo stimolante la tiroide o di quello bloccante la tiroide, presenti nella madre, o del possibile ipotiroidismo iatrogeno della madre sull'ingrandimento della tiroide e sull'ipotiroidismo transitorio descritto nei 3 casi precedenti. Tuttavia il risultato netto di questi diversi fattori è stato l'ingrandimento della tiroide e il suo cattivo funzionamento nel periodo neonatale.

I livelli di TSH e di T4 tornano al normale poco dopo la nascita, cioè poco dopo l'interruzione della somministrazione di propiltiuracile. Questa affermazione è vera per i casi 2 e 3, nei quali non venne usata la somministrazione di L-tiroxina, ma anche nel caso 1, nel quale si rese necessaria la somministrazione dell'ormone. Comunque, poiché la situazione d'ipotiroidismo neonatale si risolve spontaneamente in breve tem-

po, il trattamento con tiroxina in queste circostanze rimane controverso.

Era stato notato una ventina di anni fa che il T3 è il solo indice della funzione della tiroide del neonato, non colpita dall'esposizione prenatale al propiltiuracile. Si è ritenuto che questo fatto sia secondario alla secrezione preferenziale di T3 da parte di una ghiandola deficiente di iodio, stimolata dal TSH. Anche nei casi descritti è evidente un mantenimento del T3: nel primo caso che è presente un'esagerazione di questo effetto con una marcata elevazione del T3. Tuttavia nonostante i livelli normali di T3, la combinazione della prova biochimica d'ipotiroidismo con il ritardo dell'età ossea (presente nei due casi in cui venne ricercata) e con l'ingradimento della ghiandola tiroide, tutto concorda per identificare un ambiente ipotiroidico intrauterino.

E' difficile dire se l'ipotiroidismo intrauterino avrà degli effetti a lungo termine sullo sviluppo neurologico del lattante. Tuttavia dei pochi studi pubblicati sullo sviluppo intellettuale

dei pazienti esposti prima della nascita alle tionamidi, nessuno ha mostrato un aumento significativo di alterazioni dello sviluppo intellettuale. Tuttavia questi studi non possono escludere del tutto la presenza di modificazioni particolarmente sottili. I 3 lattanti sopra ricordati hanno avuto uno buono sviluppo neuro-motorio, con mantenimento delle pietre miliari. Essi verranno seguiti accuratamente nel tempo.

I medici che seguono le donne con ipertiroidismo in gravidanza possono ricercare l'incidenza dell'ipotiroidismo neonatale, studiando la funzione tiroidea della donna attraverso la ricerca dei livelli di T4 libera, invece di quelli di T4 totale. Poiché la quantità di globulina legante gli ormoni tiroidei è elevata in gravidanza, il livello di T4 totale non è un accurato riflesso dello stato tiroideo materno. Inoltre le donne con malattia di Graves' mostrano spesso un periodo di remissione nel terzo trimestre di gravidanza, per cui è possibile in questi casi ridurre o sospendere il trattamento con tionamide, durante questo periodo.

Sostanza	Campione	Età	Valore USA	Fattore di correzione	Valore internazionale
Tiroglobulina	Siero	Sangue del cordone Nascita-35 mesi 3-11 anni 12-17 anni	14,7-101,1 g/mL 10,6-92,0 5,6-41,9 2,7-21,9	X 1	14,7-101,1 ng/mL 10,6-92,0 5,6-41,9 2,7-21,9
Anticorpi microsomiali tiroidei	Siero	Assenti o < 1:10			Assenti o < 1:10
Ormone stimolante la tiroide (TSH)	Siero	Prematuri (28-36 s) 1° settimana A term. 0-4 giorni 2-4 settimane 5 mesi-20 anni	0,7-27,0 mUI/L 1.0-38,9 1,7-9,1 0,7-6,4	X 1	0,7-27,0 mUI/L 1.0-38,9 1,7-9,1 0,7-6,4
Captazione tiroidea di I radioattivo	Attività della tiroide	2 ore 6 ore 24 ore	< 6% 3-20% 8-30%	X 0,01	2 ore < 0,06 6 ore 0,03-0,20 24 ore 0,08-0,30
Captazione tiroidea di Tc04 99m	Attività della tiroide	Dopo 24 ore	0,4-3%	X 0,01	0,004-0,03
Ormone liberante la tirotropina (rTSH)	Plasma		5-60 pg/mL	X 2,759	14-165 pmol/L
Globulina legante la tiroxina (TBG)	Siero	Sangue del cordone 1-4 settimane 1-12 mesi 1-5 anni 5-10 anni 10-15 anni Adulto	1,4-94 mg/dL 1-9 2,0-7,6 2,9-5,4 2,5-5,0 2,1-4,6 1,5-3,4	X 10	14-94 mg/L 10-90 20-76 29-54 25-50 21-46 15-34
Tiroxina totale (T4)	Siero Sangue intero	1-3 giorni 1 settimana 1-12 mesi 1-3 anni 3-10 anni 10 anni Screening neonatale	8,2-19,9 mg/dL 6,0-15,9 6,1-14,9 6,8-13,5 5,5-12,8 4,2-13,0 6,2-22 mg/dL	X 12,9	106-256 nmol/L 77-205 79-192 88-174 71-165 54-167 80-283 nmol/L
Tiroxina libera (T4)	Siero	Neonato (3 giorni) Lattante Bambino In pubertà e adulti	2,0-4,9 ng/dL 0,9-2,6 0,8-2,2 0,8-2,3	X 12,9	26-631 pmol/L 12-33 10-28 10-30
Triiodotironina libera (T3)	Siero	Sangue del cordone 1-3 giorni 6 settimane Adulto (20-50 anni)	20-240 pg/dL 200-610 240-560 230-660	X 0,01536	0,3-3,7 pmol/L 3,1-9,4 3,7-8,6 3,5-10,0
Prova della captazione della T3 con resina (T3RU)	Siero	Neonato Successivamente	26-36% 26-35%	X 0,01	0,26-0,36 0,26-0,35
Triiodotironina totale (T3)	Siero	Sangue del cordone Neonato 1-5 anni 5-10 anni 10-15 anni Successivamente	30-70 ng/dL 75-260 100-260 90-240 80-210 115-190	X 0,0154	0,46-1,08 nmol/L 1,126-4,0 1,54-4,0 1,39-3,7 1,23-3,23 1,77-2,93
Triiodotironina reverse (T3)	Siero	1-5 anni 5-10 anni 10-15 anni Adulti	15-71 ng/dL 17-7 19-88 30-80	X 0,0154	0,23-1,1 nmol/L 0,26-1,2 0,29-1,36 0,46-1,23

RICADUTE PRATICHE

Se una donna in gravidanza ha una storia d'ipertiroidismo trattato o non trattato, il pediatra che si farà cura del figlio di questa donna, deve contribuire alla diagnosi e al piano di trattamento. Le dimissioni precoci dopo il parto accentuano l'importanza del pediatra nel seguire accuratamente questi bambini. Il neonato deve essere monitorato accuratamente, valutando i suoi livelli di T4 e di TSH a 48 ore e a 7 giorni di vita. Ogni successiva determinazione ormonale deve essere eseguita sulla base delle condizioni cliniche del bambino e

sui risultati dei precedenti esami di laboratorio.

Ogni bambino che sia stato esposto in utero alle tionamidi (propiltiuracile o metimazolo) e che abbia una massa del collo e sintomi respiratori deve essere sottoposto a un esame ECO del collo per la determinazione del volume della tiroide. Se il paziente richiede una valutazione più approfondita possono essere usate la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata. La prima, pur essendo più costosa e richiedendo la sedazione, evita le radiazioni ionizzanti. Se viene usata la tomografia computerizzata vanno utilizzate le tecniche che

usano le dosi più basse di radiazione.

Una madre che debba continuare l'assunzione di propiltiuracile o di metimazolo per qualche mese dopo il parto, può tranquillamente allattare il proprio figlio?

L'accademia Americana di Pediatria si è espressa per due volte in senso favorevole, cioè i due farmaci, pur passando nel latte, non sono controindicati (Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics, 1994; Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics, 2001. Tuttavia viene comunemente consigliata una valutazione della funzione tiroidea del lattante sia clinica che di laboratorio (Briggs GG et al., 1998).

Bibliografia

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5° ed. Williams & Wilkins, Baltimora, 1998
- Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 93:137-50, 1994
- Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 108:776-89, 2001
- Gallagher MP, Schachner HC, Levine LS et al. Neonatal thyroid enlargement associated with propylthiouracil therapy of Graves' disease during pregnancy: a problem revisited. J Pediatr 139:896-900, 2001
- Marchant B, Brownlie BE, Hart DM et al. The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. J Clin Endocr Metab 45:1187-93, 1977
- Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 82:3633-6, 1997
- Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS et al. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. J Clin Endocr Metab 82:3099-102, 1997
- Wing DA, Millar LK, Koonings PP et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 170:90-5, 1994