

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VIII

Marzo 2005

numero 3

SEMINARI DEGLI SPECIALIZZANDI

L'ipotiroidismo dalla nascita in poi

Irene Berti, Isabella Giuseppin, Rosanna Meneghetti

*Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste***Indirizzo per corrispondenza:** iberti@yahoo.com

LA FISILOGIA TIROIDEA

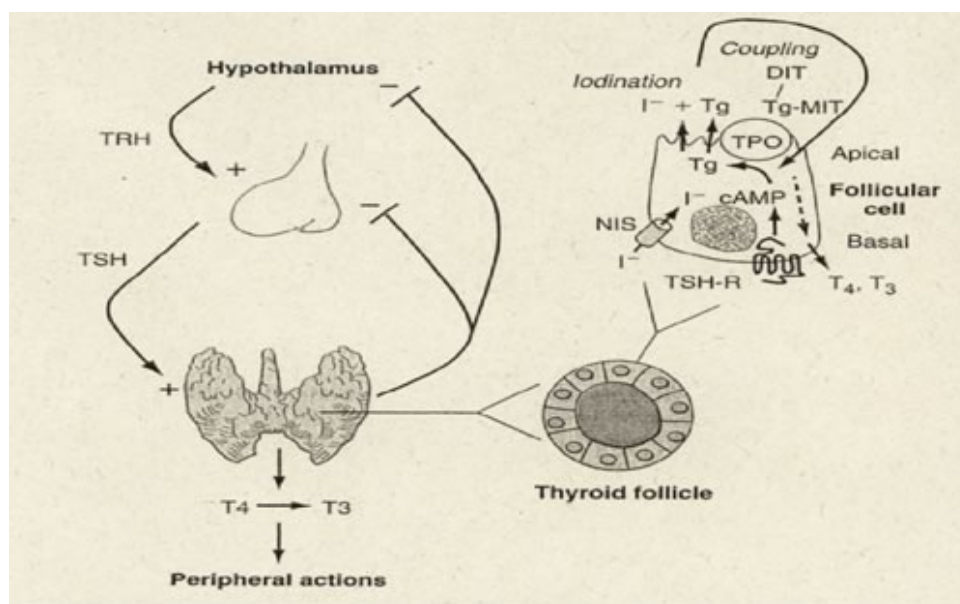
La ghiandola tiroide concentra lo ione ioduro di derivazione alimentare di 20-40 volte rispetto al suo livello ematico; questo ione viene trasportato all'interno del follicolo tiroideo, dove si lega, sotto forma di iodio, ad una proteina di deposito: la tireoglobulina (TG). All'interno delle cellule ghiandolari,

lo ione ioduro viene organificato a formare gli ormoni tiroidei (triiodiotironina o T3 e tetraiodiotironina o T4) che sono rilasciati nel sangue a seguito della stimolazione da parte dell'ormone ipofisario tireotropina o TSH.

A livello ematico gli ormoni tiroidei sono veicolati per oltre il 99% dalle proteine di trasporto (per la maggior parte dalla globulina legante la tiroxina o TBG, poi dall'albumina e dalla prealbumina), mentre solo la quota libera degli ormoni tiroidei (fT3 e fT4) è biologicamente attiva a livello tissutale.

Le funzioni dell'ormone tiroideo sono:

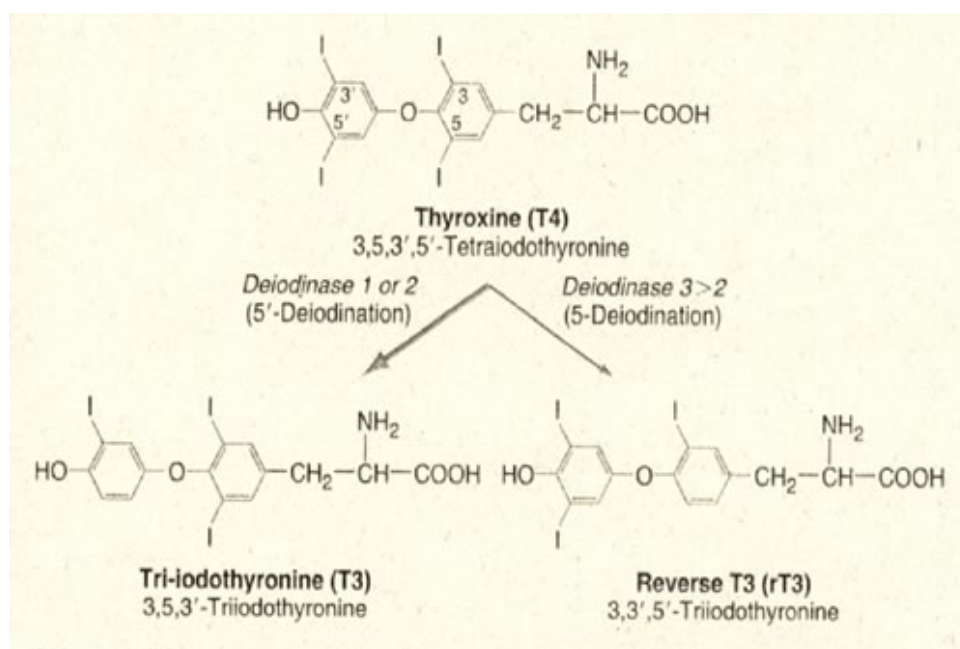
- Favorire lo sviluppo del SNC: a livello cerebrale ci sono 3 isoforme per il recettore degli ormoni tiroidei.
- Stimolare la sintesi delle proteine soprattutto muscolari.
- Agire sulla crescita (stimolando la pulsattilità del GHRH, stimolando la sintesi epatica dell'IGF1, stimolando la sintesi dei recettori del GH)



L'ormone prodotto in quantità maggiore dalla tiroide, cioè il T4, subisce perifericamente una conversione a T3 o alla sua forma biologicamente inattiva, il corrispondente stereoisomero rT3. Il rapporto tra T3 ed rT3 nel siero non è costante e può sensibilmente variare in diverse situazioni.

La regolazione della funzionalità tiroidea ruota attorno alla

stimolazione della tiroide da parte del TSH e al feedback negativo esercitato dagli ormoni tiroidei sulla stessa secrezione di TSH da parte dell'ipofisi. Un feedback negativo è esercitato dagli ormoni tiroidei anche a livello ipotalamico sulla secrezione di TRH e somatostatina, due ormoni che stimolano e inibiscono rispettivamente il rilascio di TSH



Nel feto è presente un abbozzo di tessuto tiroideo già a partire dall'ottava settimana di gestazione, in un quadro di ipotiroidismo relativo fisiologico, spiegato dal concomitante riscontro di basse concentrazioni di ormoni liberi e di TSH, il che suggerisce l'esistenza nel feto di una soglia del TSH inusualmente bassa; inoltre, a livello periferico il T3 risulta basso per la presenza di una maggiore trasformazione del T4 in rT3 inattivo, situazione anche conosciuta col termine "sindrome da basso T3". I livelli ematici di T4 totale aumentano gradualmente durante la gravidanza, parallelamente ad un aumento sia della TBG che dell'fT4, e progressivamente la quota di T3 cresce rispetto alla rT3. La barriera placentare è del tutto impermeabile al TSH, è parzialmente permeabile a T4 e T3, mentre lo è significativamente allo iodio, al TRH, agli anticorpi tireostimolanti e ai farmaci antitiroidei. Gli ormoni materni passano la placenta a partire dalla seconda metà della gravidanza in piccola quantità (30-40% del fabbisogno); questi ormoni tuttavia sono sufficienti per uno sviluppo intrauterino adeguato del SNC anche nell'ipotiroidismo non grave.

Dopo la nascita l'aumento del TSH e degli ormoni T3 e T4 in un primo momento è intenso: nelle prime ore dopo la nascita il neonato si trova in una sorta di ipertiroidismo fisiologico, una situazione indispensabile per l'adattamento alla vita extrauterina e per la produzione di calore in un ambiente termicamente sfavorevole rispetto a quello intrauterino. Nel giro di 3-5 giorni questi valori si normalizzano attraverso un riassetto del feed-back ipofisi-tiroide-ipofisi per poi stabilizzarsi a circa 3-4 settimane di vita (1-3).

L'ipotiroidismo è una delle malattie endocrinologiche di più frequente riscontro. In età pediatrica è sicuramente l'affezione più frequente della tiroide; esistono due forme di ipotiroidismo, una congenita (**IC**) e una acquisita (**IA**) o a insorgenza post-natale.

Inoltre un'altra distinzione può essere fatta in base alla sede del danno patologico in:

- Ipotiroidismo primario, per una disfunzione primitiva della tiroide.

- Ipotiroidismo secondario, dato da un danno a livello ipofisario.

- Ipotiroidismo terziario, per un danno a livello ipotalamico.

Ognuna di queste tre forme di ipotiroidismo riconosce diverse cause.

IPOTIROIDISMO CONGENITO

L'IC ha un'incidenza di 1/4000 casi/anno, il rapporto maschi/femmine è di 2,5/1. La sua patogenesi è poligenica-multifattoriale, sembra implicata anche l'autoimmunità che probabilmente gioca un ruolo importante (di fatto alcuni studi ipotizzano la presenza di anticorpi materni che bloccano la crescita della tiroide fetale). La precocità della diagnosi è sempre stata considerata indispensabile per prevenire un danno neurologico severo ed è per questo che si attua lo screening neonatale della malattia tramite un dosaggio alla nascita del TSH e del fT4.

CLASSIFICAZIONE.

Le forme di ipotiroidismo congenito sono :

1. **IPOTIROIDISMO PRIMITIVO MALFORMATIVO:** conta per il 90% casi (ipo-a-genesia della tiroide, ectopia)

Le agenesie totali sono il 36% dei casi, le ipoplasie sono il 18% dei casi, le ectopie sono il 45% dei casi. Il tessuto tiroideo può localizzarsi a livello sublinguale, lungo il decorso del dotto tireoglossale e in sede intratoracica.

2. **IPOTIROIDISMO PRIMITIVO DA DIFETTO MOLECOLARE:** conta per il 10% casi. Si tratta dei difetti di captazione dello iodio, del difetto di organificazione dello Iodio, del difetto della tireoglobulina, del difetto di deiodinasi della iodotirosina o di difetti di attività del TSH o degli ormoni tiroidei.

3. **IPOTIROIDISMO SECONDARIO/TERZIARIO** da difetto molecolare ipofisario o ipotalamico (sintesi di TSH o TRH o di panipotiroidismo sporadico o familiare). E' un evento raro (1:60000, 1:140000 casi).

4. **IPOTIROIDISMO TRANSITORIO NEONATALE**. E' stato scoperto grazie all'avvio dello screening: i soggetti affetti risultano falsamente positivi a causa di una carenza o di un eccesso di iodio durante la gravidanza, a di una sofferenza neonatale o di un'immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisario.

LA SITUAZIONE CLINICA.

L'ipotiroidismo alla nascita si presenta di peso e di lunghezza normali, ma le dimensioni della testa possono essere leggermente aumentate a causa del mixedema.

Il protrarsi dell'ittero fisiologico del neonato, dovuto alla ritardata maturazione degli enzimi deputati alla glucuronazione della bilirubina, può essere il primissimo segno della malattia. Altri segni presenti durante il primo mese di vita sono

la difficoltà di alimentazione, la scarsa interazione con l'ambiente, la sonnolenza, gli episodi di soffocamento durante l'allattamento. Difficoltà respiratorie dovute in parte alla macroglossia (si possono contare anche episodi asfittici), una respirazione rumorosa, l'ostruzione nasale possono essere altri segni d'accompagnamento. I bambini affetti piangono poco, dormono molto, hanno scarso appetito e sono poco reattivi. Vi può essere stipsi che non risponde al trattamento convenzionale. L'addome è globoso e può essere presente un'ernia ombelicale. Spesso è presente anemia refrattaria al trattamento. Col passare del tempo il piccolo stenta a crescere, gli arti si presentano corti, le fontanelle sono ampie, la dentizione è ritardata. La cute appare secca, squamosa, mixedematosa.

I segni dell'ipotiroidismo congenito si fanno progressivamente più evidenti con il passare dell'età (progressivo deterioramento delle facoltà mentali, caratteristico rallentamento della velocità di crescita staturale) e le percentuali di diagnosi, in assenza di screening neonatale, salgono fino al 100% dopo i 3-4 anni.

SEGN

ITTERO PROTRATTO	90%
FONTANELLA POSTERIORE >0.5 CM	80%
ERNIA OMBELICALE	68%
SUZIONE TORPIDA	65%
ASSENZA DEL NUCLEO DISTALE DEL FEMORE	60%
ASSENZA DEL NUCLEO PROSSIMALE DELLA TIBIA	50%
STIPSI	48%
MACROGLOSSIA	40%
MOVIMENTI SPONTANEI TORPIDI (FLOPPY CHILD)	25%
BRADICARDIA (<100 AL MINUTO)	20%
ASPETTI CLINICI RILEVANTI NELLE FORME CONGENITE NEONATALI E IN QUELLE CONGENITE ED ACQUISITE NELLE ETÀ SUCCESSIVE.	
Nel neonato (forme congenite)	Nelle età successive (forme congenite e acquisite)
ERNIA	

OMBELICALE

PERSISTENZA DELL'ITTERO FISIOLOGICO

PERSISTENZA FONTANELLA POSTERIORE

MACROGLOSSIA

IPOTONIA

SONNOLENZA

DEFICIT DI SUZIONE

BRADICARDIA (<125/M)

IPOTENSIONE

STIPSI

GOZZO (IN CASI PARTICOLARI)

RITARDO DELLA MATURAZIONE OSSEA

MIXEDEMA

CUTE SECCA

CAPELLI RADI

IPOTONIA

SONNOLENZA

PALLORE

GOZZO (SOPRATTUTTO NELLE FM ACQUISITE)

BRADICARDIA

IPOTENSIONE

STIPSI

RITARDO DI ACCRESCIMENTO (EPIFISI DISTALE DEL FEMORE E PROSSIMALE DELLA TIBIA)

RITARDO DELL'ETÀ OSSEA

RITARDO NELL'IDEAZIONE E MENTALE (NELLE FM CONGENITE NON TRATTATE)



LA DIAGNOSI.

Se il piccolo risulta positivo allo screening, i comportamenti sono diversi a seconda del livello di TSH rilevato. Per un valore di TSH < 40 mU/ml con T4 6.5 mcg/dl sarà opportuno ripetere lo screening, se invece il TSH è > 100 mU/ml allora sarà opportuno iniziare da subito la terapia senza aspettare il "rescreening", perché si tratta di un ipotiroidismo certo.

Il quadro ormonale dell'ipotiroidismo primitivo è dato da bassi valori di T4 con TSH elevato, invece l'ipotiroidismo secondario è caratterizzato da livelli bassi sia di T4 che di TSH. Sarà opportuno eseguire anche un dosaggio della tireoglobulina, che risulterà indosabile in un'agenesia totale della tiroide, perché prodotta dalla ghiandola stessa. Tecniche di imaging come l'ecografia tiroidea e la scintigrafia tiroidea con Iodio 123 sono utili per localizzare le possibili ectopie tiroidee e fare diagnosi di difetto di organificazione dello iodio.

LA TERAPIA

La terapia sostitutiva con L-tiroxina sintetica si effettua al mattino, a digiuno, 20 minuti prima di colazione con una dose iniziale nel neonato pari a 10-15 mcg/Kg/die; il fabbisogno ormonale si abbasserà poi nel corso degli anni fino ai 2-3 mcg/Kg/die dell'adolescente. In passato la dose iniziale di terapia non superava i 10 mcg/Kg/die perché alcuni lavori avevano segnalato possibili effetti indesiderati sull'attenzione (4), la memoria e il comportamento, senza in effetti ottenere un miglioramento significativo delle performance intellettive. Molto recentemente sono invece stati pubblicati dati convincenti che dimostrano come le dosi di 10-15 mcg/Kg/die non solo non provochino disturbi, ma anzi favoriscono il raggiungimento di un QI finale più alto, con minore differenza tra i casi di ipotiroidismo grave e moderato (5). Pertanto le raccomandazioni attuali sono quelle relative alle alte dosi.

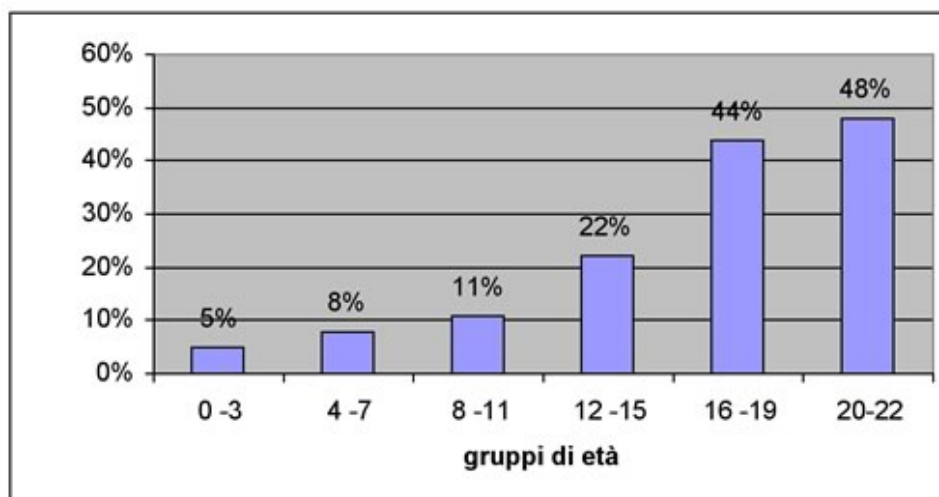
FOLLOW-UP E PROGNOSI

Nel primo anno di vita sarà opportuno un controllo mensile degli ormoni tiroidei, poi nel secondo anno di vita ogni 3-6 mesi. Nel corso del follow-up sarà opportuno un controllo periodico dell'età ossea e della crescita, una valutazione NPI e della funzionalità uditiva e visiva (PEV/PEU). Recentemente si è visto (6) che i pazienti con diagnosi di ipotiroidismo congenito tramite screening neonatale possono avere un QI inferiore rispetto ai fratelli sani alla stessa età (QI 6.2 punti in meno nella scala WISC-R=Wechsler Intelligence Scale for Children). Questo lavoro conferma quanto già detto in precedenti lavori che hanno confrontato ipotiroidi diagnosticati allo screening con coetanei, compagni di scuola sani (7). Questa riduzione del QI si ha negli ipotiroidi da agenesia totale della ghiandola, e in quelli a cui viene data una dose iniziale di L-tiroxina < 8 mcg/Kg/die. Nessuna differenza invece di età ossea tra i gruppi confrontati, mentre sembrano essere ininfluenti i livelli di tiroxina alla diagnosi, o l'età all'inizio del trattamento.

IPOTIROIDISMO ACQUISITO NELL'ETÀ PEDIATRICA

L'IA (insorgenza post-natale) nell'età pediatrica è una patologia generalmente giovanile.

Epidemiologia: La reale incidenza e prevalenza dell'IA nell'età pediatrica in realtà non è ben documentata. Hunter e coll. in uno studio del 2000 hanno calcolato la prevalenza dell'ipotiroidismo in Inghilterra in base alla prescrizione di tiroxina nei diversi gruppi di età, dimostrando che le prescrizioni di ormone tiroideo sostitutivo aumentano in modo sostanzialmente regolare con l'aumentare dell'età, con un picco nella fascia di età tra i 16 e i 19 anni (8).



Nello stesso studio sono state considerate le diagnosi per cui la tiroxina veniva prescritta: tralasciando l'IC (27%), le restanti diagnosi di ipotiroidismo riguardavano la tiroidite linfocitaria presentatasi con ipotiroidismo (49%), quella che si è presentata con ipertiroidismo (8%), l'ipotiroidismo secondario a morbo di Graves (9%), il panipopituitarismo acquisito (4%), l'ipotiroidismo secondario a carcinoma tiroideo (2%), l'ipotiroidismo secondario a nodule caldo (1%) ed infine l'ipotiroidismo secondario a altre neoplasie (6%).

CLASSIFICAZIONE DELL'IPOTIROIDISMO ACQUISITO

LA SITUAZIONE CLINICA

Le caratteristiche cliniche dell'IA nell'età pediatrica non neonatale sono molteplici, ma il quadro può anche essere sfumato e di difficile interpretazione. Si può sospettare un ipotiroidismo in caso di:

- Mixedema, gozzo e voce rauca.
- Diminuzione della velocità di crescita, ritardo della maturazione ossea e dentale, sproporzione tronco-arti.
- Letargia, ipotonia, riflessi torpidi, stipsi, umore depresso.
- Intolleranza al freddo.
- Pelle secca, pallida, perdita di capelli e irsutismo.
- Difficoltà di concentrazione e di memoria.
- Ingrossamento cardiaco (se visto all'Rx può essere spiegato sia dal versamento pericardio che dalla dilatazione cardiaca), bradicardia, ascite.
- Pubertà tardiva, ma a volte pubertà precoce parziale (l'aumento del TSH può causare un aumento per trascinamento anche di PRL e FSH) (9).

In alcuni casi la clinica è così sfumata che solo l'occasionale riscontro di alcuni valori di laboratorio alterati possono indurre il sospetto di ipotiroidismo, come ad esempio:

- Anemia (normo o macrocitica).

• Aumento di Colesterolo e trigliceridi.

• Aumento di CPK.

• Aumento della creatinina (stato ipodinamico) (10).

• Diminuzione di fattore di Von Willerbrand, fattore V e VIII (11).

LA DIAGNOSI

Nell'ipotiroidismo acquisito primario, oltre ovviamente ad una diminuzione dell'fT4, troveremo il TSH aumentato. In caso di ipotiroidismo acquisito secondario o terziario, invece, diminuiscono notevolmente sia l'fT4 che il TSH. Per completare le indagini nel primo caso sarà opportuno eseguire un'ecografia (in questi ultimi anni l'ecografia è ritenuta l'indagine più importante in caso di tiroidine), mentre l'unica situazione in cui la scintigrafia può realmente essere utile riguarda l'ipertiroidismo, perché permette di distinguere una tiroidite di Hashimoto in fase ipertiroidica, in cui la ghiandola è diffusamente ipocaptante, da una tiroidite di Basedow, ipercaptante. Utile nella diagnosi differenziale è anche la ricerca degli autoanticorpi anti-tiroide.

Il test al TRH è utile invece nel distinguere l'ipotiroidismo secondario dal terziario. La cosa prioritaria, in caso di ipotiroidismo secondario o terziario, è però eseguire una RMN cerebrale per verificare la presenza di processi espansivi o infiltrativi che possano essere la causa della disfunzione ipofisaria o ipotalamica.

TIROIDITI

La tiroidite di gran lunga più frequente in età pediatrica è la tiroidite cronica linfocitaria o autoimmune, che viene comunemente chiamata tiroidite di Hashimoto. In verità bisogna precisare che questa ultima definizione si riferisce in modo particolare alla forma di tiroidite ipofunzionante che manifesta il gozzo. Rappresenta circa il 63% di tutti gli ipotiroidismi acquisiti, cioè circa l'1% della popolazione pediatrica (il rapporto femmine/maschi è di 4/1, soprattutto in età adolescenziale). La sua frequenza è maggiore nella sindrome di Turner, di Down e di Klinefelter, inoltre si può notare

un'associazione con altre patologie autoimmunitarie (ricordiamo ad esempio che l'ipotiroidismo rientra nelle poliendocrinopatie tipo I e II, ma anche che si trova con una frequenza del 16,4 % nel diabete mellito tipo I, nella celiachia nelle malattie reumatiche). E' stata provata una predisposizione genetica (associazione con HLA-DR3) e sembra anche che l'esposizione agli estrogeni ne aumenti l'incidenza.

La patogenesi di questa malattia non è ancora del tutto spiegata, in modo particolare non si conoscono le cause che scatenano la risposta autoimmune dell'organismo. In pratica si verifica un'attivazione dei linfociti T CD4+ specifici per gli antigeni tiroidei, che porta ad un'attivazione dei linfociti T CD8+ citotossici e ad un danno parenchimal, caratterizzato da infiltrazione linfocitaria diffusa, presenza di plasmacellule e atrofia follicolare; come epifenomeno si può osservare la comparsa di anticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO) e anti-tireoglobulina (anti-TG). Clinicamente si possono distinguere tre fasi: una fase di ipertiroidismo iniziale (causata da lisi follicolare e auto-anticorpi stimolanti), una fase di eutiroidismo e infine una fase di ipotiroidismo (danno tissutale e auto-anticorpi bloccanti il TSH). La diagnosi si basa su un riscontro di un ipotiroidismo primario e di un danno tissutale all'ecografia (si può notare un aumento dell'ipoecogenicità del parenchima con alterazioni della struttura ghiandolare); gli anticorpi anti-TPO e anti-TG sono solitamente presenti, ma non sono da considerarsi diagnostici perché non sono sempre strettamente correlati.

La terapia si basa, come per l'ipotiroidismo congenito, sull'utilizzo dell'ormone tiroideo sintetico: L-tiroxina 100-60 µg/m2 circa, da iniziare gradualmente per evitare tremori, agitazione e insonnia e da assumere la mattina a digiuno circa mezz'ora prima di colazione (12). Il dosaggio della terapia andrà poi aggiustato e monitorato in base all'fT4, che dovrà essere compreso nei range di normalità e al TSH (che dovrà essere compreso tra 4,5 – 5 e 8 U/ml). Nel 10-15% dei casi si può assistere ad un recupero funzionale, ma la sospensione della terapia dovrà essere cauta poiché spesso vi è una recidiva dell'insufficienza tiroidea, essendo molto frequenti, quasi costanti, i fenomeni di atrofia ghiandolare più o meno marcati.

Un aumento di TSH con fT4 nella norma viene definito ipotiroidismo subclinico. L'opportunità di trattare l'ipotiroidismo subclinico è attualmente controversa. Tutti gli autori sono comunque concordi nell'affermare che non esiste attualmente un trattamento che impedisca l'evoluzione verso l'ipotiroidismo franco. Alcuni giustificano la terapia sostitutiva prima che si instauri un vero e proprio ipotiroidismo al fine di prevenire la formazione del gozzo (13), ma bisogna ricordare che quest'ultimo è causato sia dall'aumento del TSH, sia dall'infiltrazione linfocitaria della ghiandola e da auto-anticorpi stimolanti la crescita e la funzione cellulare. Altri autori preferiscono un atteggiamento di attesa con controllo periodico di fT4 e TSH ogni 6 mesi oppure in occasione dell'insorgenza di sintomi di ipotiroidismo; il motivo di questa scelta è il fatto che alcuni pazienti non sviluppano mai un ipotiroidismo (14).

La seconda forma più comune di infiammazione che causa ipotiroidismo è la tiroidite subacuta di De Quervain, la cui

incidenza non è conosciuta ma è sicuramente sottostimata. E' caratterizzata clinicamente da dolore a livello della ghiandola che si irradia verso il capo, accompagnata da disfagia e febbre. Da un punto di vista laboratoristico si può osservare un aumento di VES e PCR più un modesto e incostante aumento degli anticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO) e anti-tireoglobulina (anti-TG). L'eziologia è probabilmente virale ed è caratterizzata da un ipertiroidismo iniziale seguito da modico ipotiroidismo transitorio (12 mesi). La terapia si basa sull'uso di antinfiammatori (aspirina o cortisonici); nella prima fase ipertiroidea può essere necessario l'uso del Propranololo, mentre nella fase ipotiroidea sono necessari dei controlli ormonali ripetuti, visto che il 10% residua in ipotiroidismo permanente.

Molto rara in età pediatrica, tanto da poter essere considerata quasi una curiosità, è la tiroidite silente. Questa presenta un quadro clinico simile alla tiroidite subacuta ma è, rispetto a questa, più limitata nel tempo; non si manifesta con il gozzo ma causa dolore. Il quadro istologico è simile, però, a quello della tiroidite cronica linfocitaria.

Il deficit di iodio può essere causato da diversi tipi di farmaci (antitiroidei, antiepilettici, litio e interferon α) ma anche da alimenti che inibiscono l'assorbimento di iodio (come ad esempio broccoli, cavoli, crauti, ecc...). Esistono inoltre zone (anche in Italia) con deficit iodico nell'acqua e nel suolo (15), ma bisogna ricordare che anche un eccesso di iodio può causare un blocco tiroideo tramite l'effetto di Wolff-Chaikoff, per cui bisogna fare attenzione a disinfettanti iodurati (soprattutto nei neonati), amiodarone, creme e prodotti orali dimagranti a base di iodio, alghe marine e tiroxina (16).

Altra causa importante di deficit tiroideo è l'irradiazione o la chirurgia tiroidea come cura di un precedente ipertiroidismo intrattabile, a causa di una neoplasia, di un trapianto di midollo osseo o incidenti nucleari (17).

Parlando di ipotiroidismo si può ricordare, forse un po' impropriamente, l'Euthyroid Sick Syndrome, che a dispetto del nome non rappresenta una patologia, ma una situazione di adattamento a stati di carenza energetica; si caratterizza da un'aumentata la produzione di rT3 (forma inattiva della T3) e conseguente diminuzione della forma attiva. Questa condizione è tipica nel pretermine o nei neonati con sofferenza perinatale, ma è caratteristica anche dell'anoressia nervosa, delle malattie croniche, della malnutrizione, etc... Tutto ciò permette una diminuzione del metabolismo basale e non va trattato.

Altra forma rarissima di ipotiroidismo (quasi una curiosità) si può riscontrare nell'ambito della resistenza agli ormoni tiroidei. Questa condizione può essere caratterizzata da aumento di TSH, fT3 e fT4 con gozzo ma resistenza generalizzata a questi ormoni (eu-ipotiroidismo clinico); la resistenza dei recettori può essere invece a livello pituitario, causando perciò un aumento del valore degli ormoni tiroidei (il loro livello viene infatti erroneamente percepito dall'ipofisi come basso, viene perciò stimolata la sintesi di TSH e secondariamente di altri ormoni tiroidei); un'ultima forma è la resistenza dei recettori tiroidei con distribuzione a mosaico: in questo caso possono coesistere organi che sono resistenti agli ormoni tiroidei ed altri che invece rispondono in modo adeguato alla

loro stimolazione. E' importante in questi casi non trattare il paziente in base ai valori ormonali ma basare la terapia solo sui sintomi presentati dai pazienti.

LO SCREENING DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO: LE RAGIONI DEL "SÌ", LE RAGIONI DEL "NO".

Per affrontare il problema dello screening, partiamo da una semplice domanda: è possibile diagnosticare in maniera efficace l'IC senza ricorrere allo screening? La risposta che troviamo in un articolo sull'argomento di Giorgio Tonini e Marzia Lazzerini pubblicato su Medico e Bambino qualche anno fa (1999;18:481-488) (2), è molto perentoria: "lo screening dell'IC è senza possibilità di appello, INDISPENSABILE per la diagnosi precoce di tutti i soggetti potenzialmente affetti".

Nei paragrafi che seguono analizzeremo in maniera approfondita gli elementi che supportano la tesi dello screening e quelli che invece non lo ritengono necessario e vedremo quale sarà la nostra conclusione.

Un buon punto di partenza potrebbe essere la valutazione dei criteri generali di appropriatezza di uno screening secondo Cochrane con un'applicazione nello specifico nei riguardi dell'IC.

Criteri di Cochrane: la malattia da sottoporre a screening deve essere:

1. frequente
2. ad elevata mortalità/morbilità
3. difficile da diagnosticare senza screening
4. deve esserci una terapia efficace e praticabile
5. deve essere disponibile un test sensibile e specifico

L'IC è frequente. La prevalenza attuale si attesta tra 1:2000 e 1:4000, ed è quella rilevata grazie proprio all'introduzione dello screening, che ha permesso di fare più diagnosi e perdere meno casi. Infatti negli anni '70-'80 la prevalenza era compresa tra 1:5000 e 1:10.000.

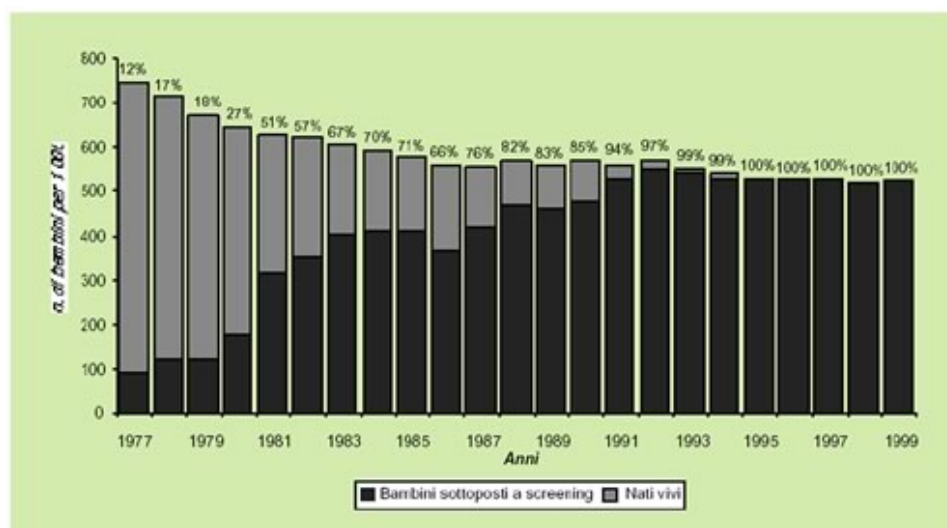


Figura 1 - Tasso di copertura nazionale dello screening per l'IC (1977-1999)

L'IC può sfuggire senza lo screening, perché non sempre i segni e i sintomi presenti alla nascita o nei primi giorni di vita sono così espliciti. La tabella mostra la frequenza delle diagnosi su base clinica in relazione all'età e fa vedere molto chiaramente come solo il 10% dei casi verrebbe diagnosticato entro il primo mese di vita, mentre la totalità dei casi si rilevarebbe solo all'età di 3-4 anni.

FREQUENZA DELLE DIAGNOSI IN BASE AI SEGNI CLINICI

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

L'IC è anche gravato da un'importante **morbilità**. Infatti il trattamento sostitutivo deve essere iniziato il più presto possibile ed è stato descritto un chiaro vantaggio in termini di corretto accrescimento e soprattutto di prevenzione del ri-

tardo mentale legato alla tempestività della diagnosi e del trattamento (18,19). Questo è così vero che non viene considerato sbagliato, in caso di sospetto, iniziare la terapia con L-tiroxina in attesa degli esami per poi eventualmente sospenderla.

D'altra parte molti lavori dimostrano che purtroppo un bambino affetto da IC a prescindere dalla precocità della diagnosi e della terapia avrà comunque un deficit intellettuale misurabile, tanto maggiore quanto più grave era il quadro clinico all'esordio (18,20). Ed è proprio basandosi su queste affermazioni che i difensori dell'inutilità dello screening sostengono la loro tesi, ovvero ritengono che nei casi gravi la diagnosi è ovvia e la terapia, per quanto precoce, probabilmente non sufficiente ad evitare il ritardo mentale, mentre nei casi più lievi, anche un ritardo diagnostico non sarebbe determinante per la prognosi (21).

Continuando la nostra analisi dei 5 punti di Cochrane, per l'IC sicuramente esiste una **terapia efficace e praticabile** ed

infine va valutata la disponibilità di test di screening che abbiano una **buona sensibilità** e un'altrettanta **buona specificità** (22). Ed è proprio questo il punto più dolente. Infatti per cominciare a sostenere le ragioni del NO, potremmo proprio partire dal fatto che la scelta del test è molto importante e ad es. non in tutti i centri italiani si usano gli stessi test.

Quali sono le possibilità:

- *solo TSH*, che ovviamente risulta **alto** in caso di IC: test gravato da un 8-10% di falsi positivi, in grado di identificare sì le forme di IC primario ma non quelle secondarie e terziarie, in cui il TSH è basso o aumenta tardivamente.

- *solo T4*, che al contrario sarà **basso** in caso di IC. Questo approccio è gravato da un 10-20% di falsi negativi ed è in grado di identificare l'IC primario ed anche quello secondario e terziario, ma non vede le forme di IC primario "compensato".

Esiste poi il problema del difetto della globulina legante la tiroxina (TBG), malattia X-linked dominante con una frequenza comparabile a quella dell'IC (1:2400 neonati maschi), in cui il T4 è basso, ma sono normali il TSH e FT4. Per questo, ma anche per i motivi ricordati sopra, sicuramente il test migliore deriva dalla *combinazione del dosaggio di TSH e T4*, che viene attuato nel 50% dei centri italiani.

Le ragioni a sostegno del NO, quindi, si basano non solo sull'idea che la clinica da sola è in grado di identificare i casi più seri, in cui comunque la terapia non sarà del tutto "curativa", ma soprattutto il rischio di errore, legato alla sensibilità molto elevata dei test, ma la loro scarsa specificità. Un problema è quello dei falsi positivi derivanti per lo più dalla condizione di ipotiroidismo transitorio neonatale (frequenza 1:2500-1:4000), che si assesta senza terapia, in cui il TSH è transitoriamente basso in seguito a carenza o eccesso di iodio oppure alla presenza di una tiroidite autoimmune materna. Ma esistono anche i falsi negativi, che invece dipendono da un ritardo nell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario, da considerarsi fisiologico solo nei prematuri. In questi casi il TSH e il T4 sono bassi, di solito non è necessario alcun trattamento, ma secondo alcuni autori sarebbe indicato un "retesting" per evitare di perdere reali IC.

Alla fine delle fini questi inconvenienti sono superabili solo con dei test di conferma (retesting da prelievo venoso, scintigrafia, ecografia). L'approccio migliore rimane probabilmente quello dello screening di massa, con la consapevolezza che lo screening da solo non può bastare a fare la diagnosi di IC.

Prima di chiudere vale la pena sottolineare l'importanza di uno screening nelle donne in gravidanza, in particolare nel I trimestre (23). Situazioni di ipotiroidismo subclinico o conclamato correlano infatti con un ritardo nelle acquisizioni psicomotorie del bambino, assolutamente prevenibile con la terapia sostitutiva alla madre.

Bibliografia

- Giovanelli G, Bona G, Chiorboli E e coll. Patologia tiroidea. In: Bernasconi S, Iughetti L, Ghizzoni L, Endocrinologia Pediatrica. McGraw-Hill, Milano, 2001.
- Tonini G, Lazzerini M. L'ipotiroidismo congenito. Medico e Bambino 1999;18:481-488
- Behrman, Kliegman, Jenson . Nelson Textbook of Pediatrics, 17 Th Edition. Sander ed. Pagg 1872-1878
- Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J et al. Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. NEJM 1987;316:764-770
- Oerbeck B, Sundet K, Kase B F, Heyerdahl S. Congenital Hypothyroidism: no adverse affects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention and behaviour. Arch Dis Child 2005;90:132-137
- Joanne F, Rovet Children With Congenital Hypothyroidism and Their Siblings: Do They Really Differ? Pediatrics 2005 January;115:e52-e57
- Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early-treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. Pediatr Res. 1996;39 :561 -566
- Hunter I, Green SA, MacDonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. Arch Dis Child 2000;83:207-210
- Niedziela M, Korman E. Severe hypothyroidism due to autoimmune atrophic thyroiditis-predicted target height and a plausible mechanism for sexual precocity. J Pediatr Endocrinol Metab 2001 Jul-Aug; 14(7):901-7
- Del-Rio Camacho G, Tapia Cebellos L, Picazo Angelin B et al. Renal failure and acquired hypothyroidism. Pediatr Nefrol 2003 Mar; 18(3):290-2
- Setian N, Tenaka CM, Damiani D, Dichtchekian V, Carneiro JD, D'Amico EA. Hypopituitarismo, deficiency of factor V and VIII and von Willebrand factor: an uncommon association. J Pediatr Endocrinol Metab 2002 Mar; 15(3):331-3
- Syper AH, Swenerton P. Experience with low-dose replacement therapy in the initial management of severe pediatric acquired primary hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 1998;11(4):543-7
- Rother KI, Zimmerman D, Schwenk WF. Effect of thyroid hormone replacement on thyromegaly in children and adolescent with Hashimoto disease. J Pediatr 1994; 124(4):599-601
- Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Khuntigij P, Sriplung H. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescent: 6 years longitudinal follow-up. J Pediatr Endocrinol Metab 2001 Feb;14(2):177-84
- Zimmermann MB, Moretti D, Chaouki N, Torresani T. Introduction of iodized salt to severely iodine-deficient children does not provoke thyroid autoimmunity: a one year prospective trial in northern Morocco. Thyroid. 2003 Feb; 13(2):199-203
- Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-induced hypothyroidism. Thyroid 2001 May; 11(5):501-10
- Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. The Lancet 1998;352:763-66.

18. 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. *et al. Pediatrics* 2003;112:923-930
19. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspective. *Horm Res* 1997;48:51-65
20. Weber G, Mora S. *et al.* Cognitive function and neurophysiological evaluation in early-treated hypothyroid children. *Neurol Sci* 2000 ;21 :307-314
21. Siragusa V, Terenghi A, Rondanini GF, Vigone MC, Galli L, Weber G, Chiumello G. Congenital hypothyroidism: aulogical retrospective study durino the first six years of age. *J Endocrinol Invest* 1996;19:224-229
22. Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and tretaemnt practices in relation to neuropsychologic outcome. *Paediatr Drugs* 2003 ;5:414-149
23. Fliers E, Wiersinga WM. Screening pregnant women for hypothyroidism: as yet only in high risk groups. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1159-1161