

La rivalutazione della diagnosi nell'ipotiroidismo congenito

Pietro COSTA (a), Laura SAMBUCCO (a), Antonella OLIVIERI (b), Cristina FAZZINI (b),
Mariella SORCINI (b), Vincenzo VENDEMMIATI (c), Fabiola VALENTINI (a)
e Lidia MOSCHINI (a)

(a) Istituto di Puericoltura, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

(b) Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(c) Ospedale Civile "Vincenzo Cardarelli", Campobasso

Riassunto. - L'attuazione sistematica dello screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito (IC), oltre a fornire l'opportunità di studiare gli aspetti epidemiologici dell'IC, ha consentito anche di identificare alterazioni della funzione tiroidea a carattere transitorio. In particolare, queste vengono accertate al momento della rivalutazione della diagnosi che viene eseguita, previa sospensione della terapia, entro i 3 anni di vita. In questo studio vengono riportati i risultati relativi alla rivalutazione della diagnosi eseguita su 23 dei 184 bambini con IC seguiti presso il Centro di terapia e follow-up dell'ipotiroidismo congenito dell'Università "La Sapienza" di Roma. Dei 23 bambini rivalutati, 11 sono stati riconosciuti come ipotiroidi transitori, mentre per i rimanenti 12 è stata confermata la diagnosi di IC permanente. Degli 11 bambini con ipotiroidismo transitorio, 4 erano pretermine, 1 presentava alla nascita una elevata positività per anticorpi anti-perossidasi tiroidea, essendo la madre affetta da tiroidite cronica autoimmune, e 2 erano residenti in zone caratterizzate da insufficiente apporto iodico ambientale. Tali risultati evidenziano l'importanza della rivalutazione della diagnosi nel riconoscimento delle forme transitorie di ipotiroidismo e confermano l'origine multifattoriale di tale patologia alla cui eziopatogenesi concorrono fattori neonatali, materni e ambientali.

Parole chiave: ipotiroidismo congenito, ipotiroidismo transitorio, rivalutazione della diagnosi, carenza iodica.

Summary (*Diagnosis reevaluation in congenital hypothyroidism*). - Newborn screening for congenital hypothyroidism (CH) has become routine in Italy. It provided new information regarding the epidemiology, diagnosis and treatment of CH infants and allowed to identify transient disorders of thyroid function in infancy. In fact, when the permanence of hypothyroidism has not been established in the newborn period, a confirmation of the diagnosis at 2-3 years of life should be performed. In this study results regarding the diagnosis reevaluation performed in 23 out of 184 CH children followed at the follow-up center for CH of the University of Rome "La Sapienza", are reported. Eleven of 23 reevaluated children had transient hypothyroidism (TH) and permanent CH was confirmed in the others. Four of the 11 TH children had low gestational age at birth, 1 had high anti-thyroid peroxidase titre due to maternal autoimmune thyroiditis and 2 were resident in iodine deficient areas. Our results show the importance of diagnosis reevaluation to identify transient disorders of thyroid function in infancy and confirm the role of neonatal, maternal and environmental factors in the etiopathogenesis of TH.

Key words: congenital hypothyroidism, transient hypothyroidism, diagnosis reevaluation, iodine deficiency.

Introduzione

L'attuazione sistematica dello screening per l'ipotiroidismo congenito (IC) ha dato l'opportunità di studiare gli aspetti epidemiologici ed eziologici dell'IC, ha permesso di approfondire le conoscenze relative alla fisiopatologia tiroidea in epoca neonatale ed ha consentito di identificare alterazioni della funzione tiroidea che possono avere carattere transitorio e che si manifestano con ipertireotropinemia isolata o associata a bassi livelli di tiroxina [1-3].

Generalmente i neonati ipotiroidi congeniti con tiroide in sede sono definiti come possibili casi di

disormonogenesi, ma non sempre successivamente viene accertato con test appropriati un difetto primario dell'ormonogenesi.

Il follow-up e la valutazione di neonati, in particolare con IC e ghiandola in sede, hanno dimostrato la presenza di casi con ipotiroidismo transitorio (IT) [4].

In Europa l'incidenza dell'IT è estremamente variabile, oscilla da 1:700 a 1:10000, con netta prevalenza nelle zone iodocarenti [5, 6].

In Italia, l'elaborazione dei dati afferenti al Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti, (RNIC) ha messo in evidenza aree con incidenza di IC nettamente superiore (> 1:2000) al valore medio (1:3200) osservato nel nostro paese [7].

La caratterizzazione del gruppo di pazienti con ghiandola in sede, che è risultato percentualmente più numeroso in queste aree geografiche (31% vs 20%) ha fornito elementi che indicano, come possibile causa dell'elevata incidenza di IC, l'incremento delle forme transitorie di ipotiroidismo [8].

La rivalutazione della diagnosi, particolarmente indicata nei casi con ghiandola in sede, offre la possibilità di evidenziare le forme transitorie di ipotiroidismo.

Obiettivo dello studio è stato quello di effettuare la rivalutazione della diagnosi nei bambini con IC diagnosticati, mediante screening neonatale, presso i due centri di screening della regione Lazio dal 1987 al 1996, al fine di accertare l'eventuale presenza di forme transitorie.

Pazienti e metodi

Nell'Istituto di Puericultura dell'Università "La Sapienza" di Roma, sono stati sottoposti a follow-up clinico, auxologico, ormonale e neuromotorio 184 bambini affetti da IC, diagnosticati mediante screening neonatale nel periodo 1987-96 presso i due centri di screening operanti nella regione Lazio. La conferma diagnostica è stata effettuata sulla base dei valori ormonali su siero e, ove possibile, sulla base della scintigrafia della tiroide eseguita con ^{99m}Tc pertecnato. Di questi pazienti, 151 sono residenti nella regione Lazio, 33 in altre regioni del centro-sud. La rivalutazione diagnostica è stata effettuata in 23 bambini (12,5%).

Di questi, 17 nati a termine (EG 37-41 settimane) e 6 pretermine (EG 26-35 settimane).

La rivalutazione della diagnosi è stata eseguita secondo i seguenti criteri: ipertireotropinemia isolata allo screening e alla conferma della diagnosi; accertata presenza di tiroide in sede; durante il follow-up segni biochimici e/o clinici di iperdosaggio o livelli ormonali costantemente nella norma, tali da non richiedere un riadattamento posologico.

L'età media della rivalutazione è stata di circa 27 mesi nei nati a termine, di 14 mesi nei pretermine.

La procedura di rivalutazione prevedeva la sospensione della L-tiroxina per 30 giorni, la somministrazione della triiodotironina per 3 settimane, la sospensione per una settimana di ogni terapia, seguita dal controllo degli ormoni tiroidei, dell'ormone tireotropo e dalla eventuale esecuzione della scintigrafia per conferma diagnostica [9, 10].

Risultati

L'esame scintigrafico della tiroide, eseguito su 12 dei 23 pazienti rivalutati prima dell'inizio della terapia, ha evidenziato: 1 tiroide non captante, 2 emiagenesie e 9 tiroidi in sede. L'indagine scintigrafica eseguita al momento della rivalutazione su 8 bambini ha messo in evidenza: 2 agenesie, 2 ectopie e 4 tiroidi in sede. In 3 pazienti, nati pretermine, è stato eseguito il solo esame ecografico che ha mostrato in tutti e tre i casi tiroide in sede. Undici dei 23 bambini rivalutati sono risultati eutiroidei e sono stati quindi considerati casi di IT. Per 12 bambini è stata invece confermata la diagnosi di IC permanente.

Degli 11 bambini con IT, 5 M e 6 F, 7 erano nati a termine con peso adeguato alla EG e 4 pretermine con EG compresa tra 26 e 35 settimane. Due di questi (casi n. 9 e n. 11) hanno presentato in epoca neonatale distress respiratorio e sepsi. All'esame scintigrafico e/o ecografico tutti hanno presentato tiroide in sede. In un bambino (caso n. 1) figlio di madre con tiroidite autoimmune, che presentava alla nascita una elevata positività per anticorpi antiperoxidasi tiroidea, l'esame scintigrafico eseguito prima dell'inizio della terapia non rilevava tessuto captante, mentre l'esame ecografico mostrava una tiroide in sede (Tab. 1).

I valori ormonali alla conferma, in 3 pazienti evidenziavano ipertireotropinemia isolata (casi n. 1, n. 2 e

Tabella 1. - Rilievi clinici e strumentali in 11 casi con ipotiroidismo transitorio (IT)

n. casi IT	Scintigrafia tiroidea	Sesso	EG (sett.)	Peso (g)	Residenza
1	T. in sede	M	40	3950	Roma
2	T. in sede	F	41	3700	Roma
3	T. in sede	M	41	3600	Campobasso
4	T. in sede	M	39	3600	Roma
5	T. in sede	F	40	3500	Frosinone
6	T. in sede	F	41	3200	Roma
7	T. in sede	F	39	2850	Roma
8	T. in sede	F	35	2300	Roma
9	n.e.	F	30	1480	Roma
10	n.e.	M	27	1050	Roma
11	n.e.	M	26	1000	Roma

n.e.: non eseguita; EG: età gestazionale.

n. 10), mentre i rimanenti 8 presentavano TSH elevato e T4 inferiore alla norma.

Alla rivalutazione il dosaggio degli ormoni tiroidei totali e liberi e del TSH è risultato nella norma (Tab. 2).

Per quanto riguarda la residenza degli 11 bambini con IT, 9 provenivano dalla provincia di Roma e 2 dalle province di Campobasso e Frosinone. Per queste ultime, che sulla base dell'elaborazione dei dati del RNIC risultano aree ad alta incidenza di IC (> 1:2000), è stata accertata carenza iodica ambientale [11].

Nella Fig. 1 sono state riportate le dosi medie di L-tiroxina, somministrate dall'inizio della terapia fino alla rivalutazione, nel gruppo di bambini con IC permanente e nel gruppo con IT. Per ambedue i gruppi sono stati riportati anche i livelli medi di TSH rilevati nello stesso periodo.

Tenendo presente che il criterio generale che viene seguito, nello stabilire la dose di L-tiroxina, è di somministrare la dose minima in grado di sopprimere il TSH e di mantenerlo nel range di normalità, appare evidente che nel gruppo dei bambini con IT il dosaggio della terapia è stato significativamente più basso rispetto all'altro gruppo di pazienti e, soprattutto, dopo il primo anno di vita costante nel tempo. Infatti, nei bambini con IT livelli normali di TSH sono stati raggiunti molto più rapidamente rispetto ai pazienti con IC permanente e sono risultati anch'essi assolutamente costanti.

Conclusioni

I pazienti con IC, sistematicamente diagnosticati con lo screening e sottoposti ad un adeguato follow-up, costituiscono una popolazione di inestimabile valore per lo studio differenziale tra forme permanenti e forme transitorie, non solo per la conduzione di un'adeguata terapia sostitutiva, necessariamente protratta per tutta la vita

nelle forme permanenti, ma anche per la valutazione eziologica dell'IT. Nei casi in cui non sia stato possibile definire con accuratezza, grazie anche alla diagnostica per immagine, l'eziologia della forma di IC prima dell'inizio della terapia sostitutiva, viene consigliata successivamente la rivalutazione della diagnosi.

Tale rivalutazione viene generalmente effettuata non prima del compimento del secondo anno di vita, epoca in cui la sospensione del trattamento ormonale, necessaria per definire la diagnosi, non comporta un rischio per il normale sviluppo del sistema nervoso centrale. Tuttavia, in presenza di segni clinici o biochimici di iperdosaggio o se durante il follow-up i livelli ormonali non richiedono un aggiustamento della dose terapeutica, è possibile eseguire la rivalutazione della diagnosi anche in epoca più precoce. E' soprattutto in base ai risultati della rivalutazione che sarà possibile mettere in evidenza le forme transitorie di IC.

E' consigliabile che i bambini affetti da anomalie transitorie della funzionalità tiroidea siano comunque sottoposti, anche dopo la sospensione della terapia, a controlli clinici periodici essendo stata messa in evidenza in questi soggetti una maggiore incidenza di alterazioni correlabili ad una, sebbene transitoria, ipofunzione tiroidea.

All'eziopatogenesi dell'IT concorrono vari fattori: materni, neonatali ed ambientali.

Il ruolo della autoimmunità tiroidea nella patogenesi dell'IC non è stato ancora completamente chiarito. Il passaggio transplacentare di fattori immunitari materni può determinare uno stato di ipotiroidismo nel feto e nel neonato. In particolare, è stato messo in evidenza che gli anticorpi bloccanti l'azione biologica del TSH, trasmessi al feto da una madre con tiroidite autoimmune, possono provocare una condizione di ipotiroidismo transitorio nel neonato [12-14]. Il blocco funzionale della tiroide si risolve generalmente con la scomparsa delle immunoglobuline materne dal circolo neonatale.

Tabella 2. - Parametri biochimici nei casi con ipotiroidismo transitorio (IT)

n. casi	Conferma su siero		Rivalutazione				
	TSH (0,3-3,8 µU/ml)(*)	T4 (4,5-12 µg/dl)(*)	TSH	T4	T3 (85-195 ng/dl)(*)	FT4 (8-20 ng/dl)(*)	FT3 (2,2- 4,7 pg/ml)(*)
1	49	13,0	1,9	8,7	163	12,0	3,7
2	93	5,9	3,3	9,7	164	n.d.	n.d.
3	240	n.d.	0,6	10,2	184	14,0	4,8
4	166	1,7	1,0	13,7	213	8,0	1,2
5	124	4,5	2,1	15,0	220	10,2	3,7
6	147	4,2	2,7	10,8	220	11,0	4,6
7	331	3,6	1,3	14,0	150	17,0	n.d.
8	88	4,5	2,1	14,2	182	8,2	3,8
9	100	0,4	2,2	10,4	183	18,0	6,0
10	47	8,4	2,7	12,9	183	n.d.	n.d.
11	737	n.d.	2,5	9,6	130	19,0	4,2

(*) Valori normali; n.d.: non determinato.

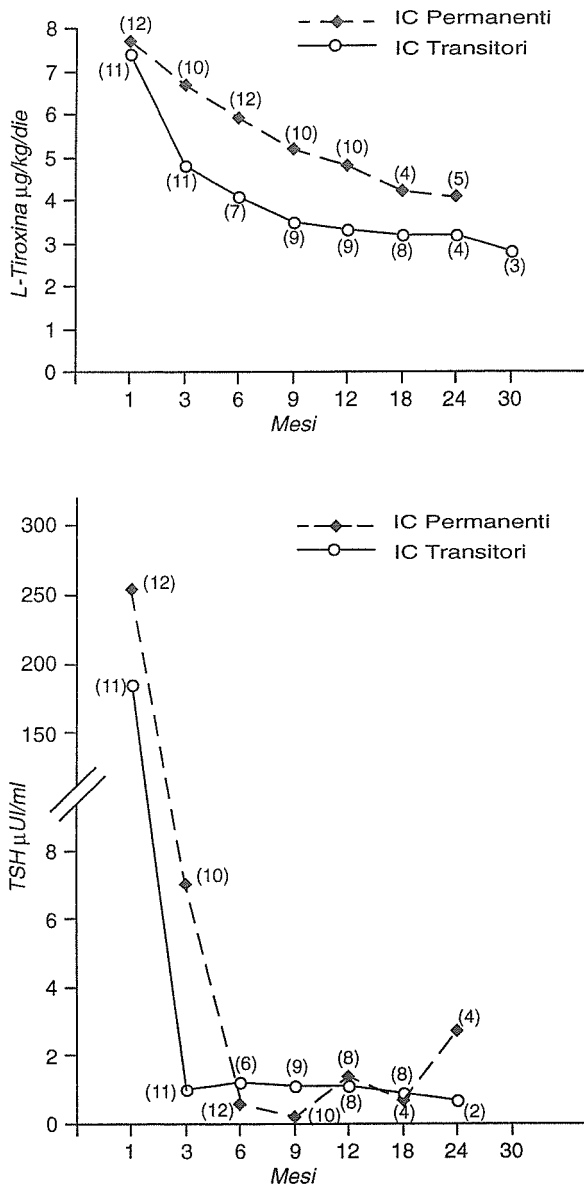


Fig. 1. - Dose media di L-tiroxina e concentrazioni medie di TSH nei bambini con IT e in quelli con IC permanente dall'inizio del trattamento alla rivalutazione della diagnosi. In parentesi è indicato il numero dei bambini ad ogni osservazione.

Tra i fattori materni che comportano un elevato rischio di IT nel neonato vanno ricordati, inoltre, l'assunzione in gravidanza di farmaci antitiroidei, l'impiego di mezzi di contrasto iodati liposolubili o di soluzioni topiche ad elevata concentrazione di tale elemento.

Anche l'esposizione ad elevate concentrazioni di iodio in epoca neonatale rappresenta una causa piuttosto nota e diffusa di IT; per cui in tale periodo dovrebbe essere estremamente limitato l'impiego di disinfettanti topici iodati [15, 16].

Inoltre, i neonati gravemente pretermine e/o di basso peso alla nascita rappresentano categorie a rischio di sviluppare forme transitorie di ipotiroidismo, poiché l'imaturità funzionale della tiroide e dei suoi meccanismi di regolazione non sono in grado di rispondere in modo adeguato alle richieste metaboliche dell'organismo [17]. Tale condizione di insufficienza tiroidea viene amplificata se è presente un ulteriore fattore predisponente rappresentato dalla carenza ambientale di iodio. Nelle popolazioni esposte a carenza alimentare di iodio i neonati sono, infatti, la categoria più a rischio di sviluppare una condizione generalmente transitoria di ipotiroidismo [18].

I risultati del nostro studio confermano la componente multifattoriale nell'eziopatogenesi delle forme congenite di IT. Infatti, vari fattori quali la grave prematurità, il passaggio transplacentare di autoanticorpi materni e la carenza ambientale di iodio hanno svolto un ruolo importante nell'insorgenza di tale patologia nei casi di IT da noi individuati. La rivalutazione della diagnosi, consigliata in particolare per i bambini con ghiandola in sede, è uno strumento estremamente valido per l'individuazione delle forme transitorie di IC e per lo studio dei vari fattori che sono all'origine dei meccanismi patogenetici della ridotta funzionalità tiroidea in epoca neonatale.

Ringraziamenti

Si ringraziano le Sig.re G. Cecere e M. Bocci per l'assistenza tecnica.

Questo studio è stato finanziato dal Progetto di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità: "Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile".

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 24 marzo 1998.

BIBLIOGRAFIA

- TOUBLANC, J.E. 1990. Epidemiological inquiry on congenital hypothyroidism in Europe (1985-1988). *Horm. Res.* 34: 1-3.
- GRUTERS, A., FINKE, R., KRUDE, H. & MEINHOLD, H. 1994. Etiological grouping of permanent hypothyroidism with a thyroid gland *in situ*. *Horm. Res.* 41: 3-9.
- FISHER, D.A. 1990. Euthyroid low thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) states in preterm and sick neonates. *Ped. Clin. N. Am.* 37: 1297-1312.
- DELUCA, F. & WEBER, G. 1996. Ipotiroidismo transitorio, esperienze a confronto. *Riv. It. Ped.* 22: 647-649.
- LARSSON, A., LJUNGREEN, J.G., EKMAN, K., NILSSON, A. & OLIN, P. 1981. Screening for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr.* 70: 147-
- DELANGE, F., BOURDOUX, P., LAURENCE, M., PENEVA, L., WLFISH, P. & WILLGERODT, H. 1993. Neonatal thyroid function in iodine deficiency. In: *Iodine deficiency in Europe. A continuing concern*. F. Delange, J.T. Dunn & D. Glinoe (Eds). Plenum Press, New York. p. 199-207.

7. SORCINI, M., OLIVIERI, A., FAZZINI, C., D'ARCHIVIO, M., MEDDA, E., GRANDOLFO, M.E. & CARTA, S. 1996. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: an indicator of iodine deficient areas in Italy. In: *Proceedings of the third meeting of the international society for neonatal screening*. H.L. Levy, R.J. Hermos & G.F. Grady (Eds). Boston, October 21-24, 1996. Ikon/Map, Watertown, MA. p. 267-270.
8. SORCINI, M., FAZZINI, C., OLIVIERI, A., GRANDOLFO, M.E., MEDDA, E., STAZI, M.A., BALESTRAZZI, P., GIOVANNELLI, G. & CARTA, S. 1994. Lo screening neonatale dell'ipotiroidismo congenito in Italia. Il Registro Nazionale. *Ann. Ist. Super. Sanità* **30**: 309-316.
9. HULSE, J.A., GRANT, D.B., JACKSON, D. & CLAYTON, B. 1982. Growth, development and reassessment of hypothyroid infants diagnosis by screening. *Br. Med. J.* **284**: 1435-1437.
10. MOSCHINI, L., CARTA SORCINI, M., COSTA, P., TOMASELLI, F., FAZZINI, C. & CARTA, S. 1991. Il follow-up laboratoristico e strumentale dell'ipotiroidismo congenito. In: *L'ipotiroidismo congenito in Italia*. G. Giovannelli & P. Balestrazzi (Eds). Editrice CSM, Milano. p. 57-63.
11. *Carenza iodica e gozzo endemico in Italia*. 1994. A. Pinchera, G. Salvatore, G. Faglia & R. Vigneri (Eds). Mediserve, Milano.
12. CHIOVATO, L., LAPI, P., SANTINI, F., BONA, G., WEBER, G., SIRAGUSA, V., CHIUMELLO, G. & PINCHERA, A. 1994. Autoimmunità tiroidea e ipotiroidismo congenito. *Ann. Ist. Super. Sanità* **30**: 317-323.
13. BONA, G., GALLINA, M.R. & ZAFFARONI, M. 1994. Alterazioni transitorie della funzionalità tiroidea in periodo neonatale. *Ann. Ist. Super. Sanità* **30**: 329-333.
14. BROWN, R.S., BELLISARIO, R.L., BOTERO, D., FOURNIER, L., ABRAMS, C.A.L., COWGER, M.L., DAVID, R., FORT, P. & RICHMAN, R.A. 1996. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**: 1147-1151.
15. LIN, C.P., CHEN, W. & WU, K.W. 1994. Povidone-iodine in umbilical cord care interferes with neonatal screening for hypothyroidism. *Eur. J. Pediatr.* **153**: 756-758.
16. L'ALLEMAND, D., GRUTERS, A., BEYER, P. & WEBER, B. 1987. Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm. Res.* **28**: 42-49.
17. FRANK, J.E., FAIX, J.E., HERMOS, R.J., MULLANEY, D.M., ROJAN, D.A., MITCHELL, M.L. & KLAIN, R.Z. 1996. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J. Pediatr.* **128**: 548-554.
18. DELANGE, F., HEIDEMAN, P., LARSSON, A., VIGNERI, R. & KLETT, M. 1986. Regional variants of iodine nutrition and thyroid function during neonatal period in Europe. *Biol. Neonate* **49**: 322-327.