

## Associazione tra ipotiroidismo e altri difetti congeniti. L'esperienza del Registro Nazionale negli anni 1987-1992

Paolo BALESTRAZZI (a), Mariella SORCINI (b), Michele E. GRANDOLFO (b),  
Maria Elena LORENZETTI (a) e Giorgio GIOVANNELLI (a)

(a) Clinica Pediatrica, Università degli Studi, Parma

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

**Riassunto.** - Questo studio considera i difetti congeniti (DC) osservati nel periodo neonatale in 35/811 bambini ipotiroidici congeniti (IC) diagnosticati allo screening ed inclusi nel Registro Nazionale negli anni 1987-1992. L'incidenza dei DC è risultata più elevata di quella della popolazione generale (4,3% vs 2,5-3%). Questo soprattutto per un'elevata frequenza di cardiopatie congenite (2,1 vs 0,3-0,8%), per di più osservate in prevalenza nelle femmine (rapporto M/F=1/4,7). Entrambi questi riscontri non sembrano essere casuali ma le ragioni del fenomeno restano sconosciute. Le cardiopatie più frequenti sono state i difetti settali e la stenosi valvolare polmonare. Viene inoltre presentato e discusso il confronto tra alcuni altri reperti osservati nei 2 gruppi di pazienti IC, quelli con e quelli senza DC associati. Questi risultati sono un chiaro esempio delle potenzialità di applicazione e di studio del Registro anche per aspetti meno noti dell'IC quali sono i DC ad esso associati.

**Parole chiave:** ipotiroidismo congenito, malformazioni congenite, cardiopatie congenite, Registro Nazionale, screening neonatale.

**Summary** (*Congenital hypothyroidism associated with other birth defects. The Italian National Register experience, 1987-1992*). - This study considers the birth defects (BD) observed from 1987 to 1992 in 35/811 newborns with congenital hypothyroidism (CH) diagnosed by neonatal screening and included in the National Register. The BD incidence was higher than in the general population (4.3 vs 2.5-3%) and especially the one of the congenital heart diseases, (CHD) (2.1 vs 0.3-0.8%). Furthermore the CHD were more frequently observed in females than in males (M/F=1/4.7). These results seem not to be casual but the reasons remain unknown. The most frequent CHD observed were the septal defects and the pulmonary stenosis. Furtherly are presented and discussed the main findings of 2 groups of CH patients (with and without BD). These results are a good instance of the National Register applications, also for less known aspects of the CH like the concomitant BD.

**Key words:** congenital hypothyroidism, birth defects, congenital heart diseases, National Register, neonatal screening.

### Introduzione

I difetti congeniti (DC) sono anomalie strutturali di un organo o di una sua parte, clinicamente classificabili in: difetti singoli e difetti multipli. Questi ultimi comprendono: associazioni, sequenze, complessi e sindromi malformative. La loro incidenza nei nati vivi è mediamente stimata intorno al 2-3% tra cui, quella delle cardiopatie, allo 0,3-0,8% [1].

La letteratura degli ultimi anni riporta un'elevata incidenza di DC ed in particolare di cardiopatie (CC) nei pazienti con ipotiroidismo congenito (IC) [2-6]. Inoltre, nella esperienza di alcuni autori, la presenza di un DC associato ritarda sia la diagnosi di IC che l'inizio della terapia ormonale sostitutiva, con evidente ulteriore danno per il bambino [2].

Queste interessanti osservazioni epidemiologiche e cliniche meritano di essere verificate e approfondite attraverso lo studio di un consistente numero di pazienti IC non selezionati, quale il Registro Nazionale degli IC (RNIC), istituito in Italia nel 1987, è in grado di fornire dopo alcuni anni di attività.

Presentiamo i risultati dei primi 6 anni di esperienza del Registro relativamente ai DC associati all'IC.

### Pazienti e metodi

Questo studio considera i DC, rilevati alla nascita o entro il 1° mese di vita, in 35/811 neonati IC segnalati al Registro Nazionale degli IC negli anni 1987-1992.

Il Registro si avvale della collaborazione dei centri di screening dell'IC incaricati della compilazione e dell'invio di 3 schede contenenti un pool di informazioni (dalla nascita all'inizio della terapia) sui neonati IC diagnosticati allo screening [7, 8]. In particolare le notizie riguardanti i DC sono contenute nella scheda C4, appositamente introdotta nel 1991 ad integrazione di una più generica richiesta di segnalazione già presente nella scheda B.

Ad ogni segnalazione incompleta o dubbia è seguito il contatto telefonico con il reparto di nascita o con il centro di follow-up che ha in cura il paziente per acquisire maggiori o più precisi elementi di conoscenza.

Sono stati esclusi dal novero dei DC le deformazioni e la pervietà del dotto di Botallo (PDA) nel pretermine, poiché in questa circostanza essa è un evento fisiologico.

Allo scopo di confrontare i principali dati familiari, neonatali, scintigrafici e terapeutici all'interno del campione, abbiamo suddiviso i pazienti IC in 2 gruppi: quelli con DC associati (1° gruppo) e quelli senza DC (2° gruppo).

## Risultati

Di 898 neonati IC segnalati al Registro negli anni 1987-1992, 811 (90,3%) sono risultati informativi ai fini dello studio.

Dalle informazioni raccolte su questi 811 neonati IC è emerso che:

a) la percentuale dei DC segnalati è variata negli anni ma, negli ultimi 2, pare essersi attestata su valori abbastanza stabili (Fig. 1);

b) il 4,3% dei pazienti (35/811) associa all'IC anche un altro un DC che: nel 2,1% dei casi (17/811) è una cardiopatia e nel restante 2,2% (18/811) un'altra condizione malformativa (Tab. 1);

c) nei 17 pazienti con cardiopatia sono stati osservati 14 esempi di difetti singoli (5 DIV, 4 stenosi valvolari polmonari, 3 DIA, 1 stenosi sopravvalvolare polmonare, 1 T4F) e 3 esempi di difetti multipli (atresia polmonare + ipoplasia del VD, T4F + CoA, drenaggio venoso anomalo + PDA) (Tab. 2);

d) nei restanti 18 pazienti sono stati osservati 8 esempi di difetti singoli e 5 di difetti multipli, così distribuiti in ordine di frequenza: 3 casi di idrocefalo da stenosi dell'acquedotto, 2 casi di S. di Down, 2 con S. polimalformativa non identificata, e 1 caso di: S. di Holt-Oram, cheiloschisi, atresia esofagea con fistola T-E, atresia duodenale con fistola T-E, ernia iatale, ernia inguinale bilaterale, displasia delle anche di 2°, dismorfie cranio-facciali, cataratta congenita, osteogenesi imperfetta, esadattilia del piede Dx (Tab. 3);

e) le femmine sono state colpite molto più spesso dei maschi solo dalle cardiopatie (sex ratio M/F = 1/4,7). Inoltre, il confronto tra i pazienti del 1° gruppo (con DC = 35 casi) e quelli del 2° (senza DC = 776) ha evidenziato che nel 1° gruppo (Tab. 4 e 5): l'età gestazionale è più bassa ( $37,4 \pm 3,5$  vs  $39,5 \pm 2,7$ ) e, conseguentemente, i parametri di crescita sono ridotti; il momento dello screening è più tardivo ( $\bar{x} = 8,2 \pm 6,4$  vs  $5,8 \pm 8,6$  giorni); la scintigrafia tiroidea mostra più spesso una ghiandola normale (16,6% vs 7,3%), e l'ectopia è meno frequente (33,3% vs 45,7%); il momento di inizio della terapia

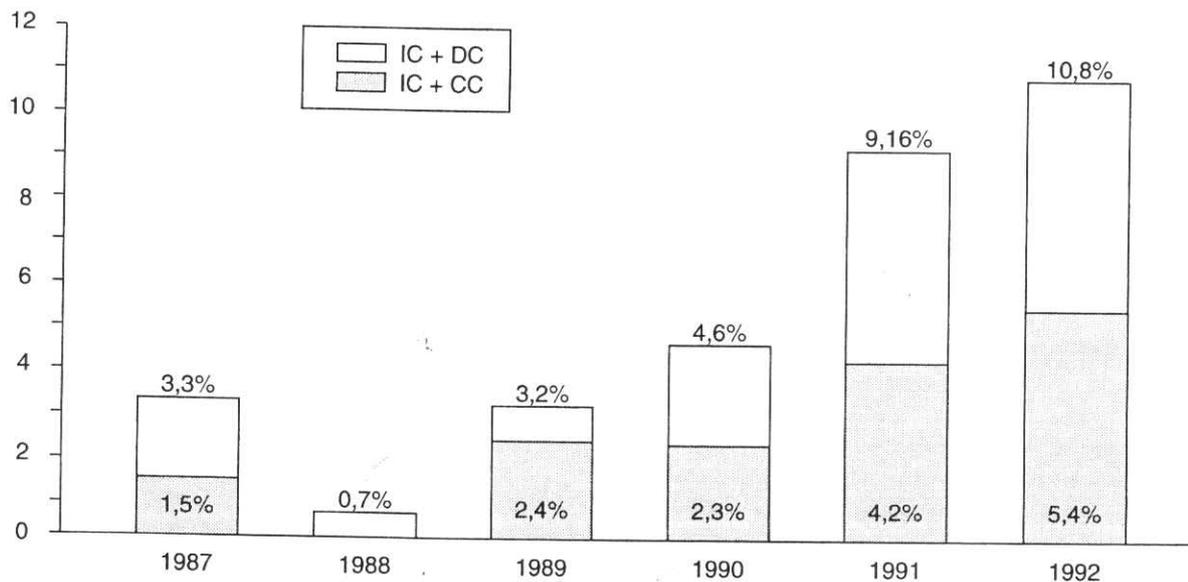


Fig. 1. - Incidenza (%) dei difetti congeniti *in toto* (DC) e delle cardiopatie congenite (CC) in pazienti con IC, suddivisi per anno di attività del Registro.

**Tabella 1.** - Difetti congeniti associati all'ipotiroidismo congenito

	n. casi	(%)
Totale IC	898	
IC informativi	811	90,3
Cardiopatie congenite	17	2,09
Altri difetti congeniti	18	2,22
Totale	35	4,31

**Tabella 2.** - Tipi di difetti congeniti osservati in associazione all'IC e relative percentuali di incidenza sul totale degli IC e nella popolazione generale

	n. casi	IC (%)	Popolazione generale (%)
<b>Cardiopatie</b>	<b>17/811</b>	<b>2,09</b>	<b>0,3-0,8</b>
<i>Singole</i>			
DIV	5	0,63	0,863
St. valv. polm.	4	0,49	
DIA	3	0,37	0,317
St. sopravvalv. polm.	1	0,12	
Tetralogia di Fallot	1	0,12	0,262
<i>Multiple</i>			
Atresia polmonare con ipoplasia ventricolo Dx	1	0,12	0,007
Tetralogia di Fallot e coartazione aortica	1	0,12	
Drenaggio venoso anomalo e PDA	1	0,12	

**Tabella 3.** - Tipi di difetti congeniti osservati in associazione all'IC e relative percentuali di incidenza sul totale degli IC e nella popolazione generale

	n. casi	IC (%)	Popolazione generale (%)
<b>Altri difetti</b>	<b>18/811</b>	<b>2,22</b>	<b>2,2</b>
Idrocefalo cong. da stenosi acquedotto	3	0,37	
S. di Down	2	0,24	0,1
S. malformativa	2	0,24	
S. di Holt-Oram	1	0,12	
Cheiloschisi	1	0,12	
Atresia esofagea con fistola T-E	1	0,12	
Ernia iatale	1	0,12	
Ernia inguinale bilaterale	1	0,12	
Displasia anche II grado	1	0,12	
Cataratta	1	0,12	
Osteogenesi imperfetta	1	0,12	
Dismorfie cranio-facciali	1	0,12	
Esadattilia piede Dx	1	0,12	

ormonale sostitutiva, è più precoce ( $\bar{x} = 30,6 \pm 10,7$  vs  $32,2 \pm 25,9$  giorni); la dose iniziale di L-tiroxina, è più elevata ( $\bar{x} = 8,3 \pm 1,4$  vs  $7,9 \pm 2,3$  mcg/kg/die).

## Discussione

In sei anni di attività (1987-1992), il RNIC ha reclutato in Italia ben 898 pazienti IC, pari al 91% di quelli diagnosticati allo screening neonatale (985) nel corrispondente periodo. Il Registro dispone quindi della casistica più consistente se confrontata con gli altri studi singoli della letteratura [2-5] (Tab. 6).

Nell'arco dei 6 anni, si è registrato un progressivo incremento delle segnalazioni dei DC (Fig. 1). Probabilmente c'è stata una crescente sensibilizzazione degli osservatori nei riguardi del problema oggetto di studio, e non un reale aumento nell'incidenza dei DC di cui, peraltro, non c'è riscontro nei vari Registri delle malformazioni congenite (nazionale e regionali). Non è escluso che a questo positivo trend abbia contribuito l'introduzione, nel 1991, della scheda C4, da compilare verso il 1° mese di vita, quando cioè l'età del paziente consente, di regola, una migliore identificazione e definizione diagnostica dei DC associati.

Su un totale di 811 pazienti informativi, risulta che l'incidenza dei DC *in toto* diagnosticati nel periodo neonatale è la più bassa tra quelle riportate in letteratura, ma è poco più elevata di quella della popolazione generale (4,3% vs 2,5-3,0%).

Invece, in sostanziale accordo con i dati della letteratura, l'incidenza delle cardiopatie è stata molto più elevata di quella attesa (2,1% vs 0,3-0,8%). Ed inoltre, esse sono risultate molto più frequenti nelle femmine rispetto ai maschi.

La discrepanza tra i nostri dati e quelli della letteratura sull'incidenza dei DC *in toto* (Tab. 6) può essere imputata ad alcuni fattori metodologici, tra cui: la diversa consistenza numerica dei campioni, i criteri di inclusione dei pazienti nello studio, la durata del periodo d'osservazione, ed altri ancora.

Per esempio, a differenza di altri autori, noi abbiamo escluso dal computo dei DC le deformazioni e la pervietà isolata del dotto di Botallo (PDA) quando osservata in neonati pretermine. Invece, lo studio di Fernhoff, che si riferisce a soli 100 casi, include tra le cardiopatie 7 pazienti con pervietà del dotto di Botallo, di cui solo 2 nati a termine [2].

Gli studi del New England C.H. Collaborative e di Grant *et al.* [3, 4] considerano le osservazioni del periodo neonatale ed anche quelle effettuate, sullo stesso campione, nel corso di un follow-up durato alcuni anni. Ed è noto che l'incidenza dei DC può triplicare, rispetto a quella neonatale, se si prolunga negli anni l'osservazione del paziente.

**Tabella 4.** - Alcuni confronti tra pazienti IC con e senza difetti congeniti

	IC+DC		IC	
Età materna (anni)	29,9 ± 5,7		28,5 ± 5,1	
Età paterna (anni)	33,3 ± 6,7		32 ± 6,1	
Età gestazionale (settimane)	37,4 ± 3,5		39,5 ± 2,7	
	<b>M</b>	<b>F</b>	<b>M</b>	<b>F</b>
Peso (g)	2645 ± 955,4	2703,1 ± 984,5	3283 ± 719,6	3243 ± 636,9
Lunghezza (cm)	47,23 ± 5,48	47,05 ± 5,04	49,35 ± 3,58	49,26 ± 3,40
Circonferenza cranica (cm)	33,06 ± 3,05	32,68 ± 3,57	34,66 ± 2,33	34,42 ± 2,28
Sex ratio M/F	1/1,5		1/1,84	
nelle cardiopatie	1/4,7			
negli altri DC	1/0,63			

Dal canto nostro, è possibile che un'iniziale scarsa compliance nella segnalazione dei DC abbia contribuito in qualche misura a ridurre la stima di incidenza complessiva. In effetti, il valore medio degli ultimi 2 anni è stato dello 8,6%, decisamente più elevato di quello degli anni precedenti (Fig. 1) e del tutto sovrapponibile a quello della review (8%) di Lazarus e Hughes [6].

In definitiva, al di là di queste considerazioni, ci sembra plausibile ipotizzare l'esistenza di un nesso patogenetico tra l'IC e gli altri eventi malformativi associati, anche se, nella nostra esperienza, questo parrebbe riguardare soprattutto le cardiopatie congenite e, probabilmente, il sesso femminile.

Tra le cardiopatie, spiccano per maggiore frequenza quelle isolate: i difetti settali (DIV e DIA) e la stenosi valvolare polmonare (Tab. 2). Tra gli altri difetti il più rappresentato è l'idrocefalo da stenosi dell'acquedotto, seguito dalla S. di Down (Tab. 3).

Le differenze riscontrate tra i due gruppi di pazienti riguardo l'età gestazionale e i parametri di crescita neonatale (Tab. 4) trovano giustificazione nella presenza di un DC associato all'IC, di regola responsabile di prematurità e di scarsa crescita endouterina.

Se da un lato possiamo confermare, in accordo con l'esperienza di alcuni autori [2], che il momento dello screening è stato un po' più tardivo nel gruppo di pazienti con DC (1°) rispetto a quelli senza (2°), dall'altro abbiamo invece constatato che, sempre nel 1° gruppo, l'inizio della terapia è stato un po' più precoce e la dose di L-tiroxina utilizzata, più vicina a quella mediamente consigliata di 8-10 mcg/kg/die (Tab. 5).

Sotto l'aspetto terapeutico il gruppo di neonati con DC non ha subito quindi un danno aggiuntivo. Piuttosto va detto che in entrambi i gruppi la distanza nascita-terapia è stata in media di 30 giorni, quindi pari al doppio di quella auspicabile.

**Tabella 5.** - Alcuni confronti tra pazienti IC con e senza difetti congeniti

	IC + DC	IC
Distanza nascita/prelievo (giorni)	8,19 ± 6,37	5,78 ± 8,58
Distanza nascita/terapia (giorni)	30,58 ± 10,73	32,21 ± 25,90
Dose iniziale di L-T4 (mcg/kg/die)	8,30 ± 1,43	7,85 ± 2,3
Scintigrafia tiroidea	34,3%	48,9%
Ectopia	33,3%	45,7%
Agenesia	33,3%	35,3%
GH normale	16,6%	7,3%
Ipoplasia	8,4%	6,7%
Iperplasia	8,4%	4,9%

## Conclusioni

Quest'esperienza è un chiaro esempio delle potenzialità di applicazione e di studio del Registro Nazionale per aspetti meno conosciuti dell'IC, quali sono i DC ad esso associati.

Infatti, i risultati ottenuti contribuiscono a puntualizzare alcuni aspetti dell'epidemiologia dei DC ed in particolare delle cardiopatie che, proprio causa la loro elevata incidenza non sembrano associarsi all'IC in maniera casuale. Tuttavia, le ipotesi eziopatogenetiche di questo interessante fenomeno restano sconosciute e meritano ulteriori e approfonditi studi.

Da tutto questo emerge l'importanza pratica di un'attenta valutazione clinica e strumentale dei pazienti IC, con particolare riferimento all'apparato cardiovascolare. Viceversa, è altrettanto evidente l'indicazione a rivalutare nel tempo la funzione tiroidea dei neonati con DC, in particolare di quelli con patologia cardiaca, che per una ben nota serie di ragioni (tecniche e non) potrebbero essere risultati falsamente negativi allo screening neonatale dell'IC [9, 10].

**Tabella 6.** - Incidenza (%) dei difetti congeniti associati all'IC in letteratura e nell'esperienza del Registro

	IC					Popolazione generale
	Fernhoff [2]	New England [3]	Grant [4]	Siebner [5]	RNIC	Centers for disease control [1]
n. casi IC	100	297	493	243	811	
Cardiopatie	13(a)	2,4	1,2	5,8	2,09(b)	0,3-0,8
Trisomie	1	2	0,4		0,24	0,1
Altri DC	9	3	5,7	9,8	1,98	2,1
Totale	23	7,4(c)	7,3(c)	15,6(c)	4,31	2,5-3,0

(a) di cui 7 con pervietà del dotto di Botallo;

(b) esclusi i neonati pretermine con pervietà del dotto di Botallo;

(c) rilievi effettuati alla nascita e dopo alcuni anni di follow-up.

### Appendice

Elenco dei responsabili dei centri di screening dell'ipotiroidismo congenito e di quanti altri hanno contribuito a produrre, negli anni, i risultati oggetto di questa sintesi

U. Angeloni (Roma), I. Antonozzi (Roma), A. Bartolotta (Ancona), M. Baserga (Catanzaro), R. Berardi (Siena), G. Bona (Torino), E. Cacciari (Bologna), A. Capaldo (Lecce), A. Cassio (Bologna), L. Cavallo (Bari), L. Chiovato (Pisa), G. Chiumello (Milano), M. Cohen (Genova), C. Corbetta (Milano), E. Costantini (Verona), M. Cotellessa (Genova), V. Damato (Foggia), F. Dammacco (Bari), R. Del Baglivo (Roma), C. Del Carpio (Palermo), F. De Luca (Messina), C. Fazzini (Roma), G.F. Fenzi (Napoli), G.C. Fiorucci (Torino), A. Fois (Siena), R. Gaudio (Taranto), P.L. Giorgi (Ancona), C. La Cauza (Firenze), A. Lelli (Roma), CL. Lisi (Caltanissetta), D. Lo Jodice (Napoli), E. Medda (Roma), A. Menna (Napoli), F. Monaco (Chieti), G. Morgese, L. Moschini (Roma), G.C. Mussa (Torino), G. Parlato (Catanzaro), E. Pasquini (Firenze), S. Piazza (Bologna), L. Piceni Sereni (Milano), P. Pignero (Napoli), A. Pinchera (Pisa), C. Pintor (Cagliari), A. Pontecorvi (Roma), R. Puggioni (Cagliari), R. Repole (Brindisi), C. Romano (Genova), G. Rondanini (Milano), V. Rossolini (Fano), R. Salti (Firenze), L. Sava (Catania), E. Spoletini (Verona), G. Sprovieri (Bologna), M.A. Stazi (Roma), F. Tancredi (Napoli), L. Tatò (Verona), A. Tenore (Udine), F. Trimarchi (Messina), I. Trimarchi (Messina), R. Vigneri (Catania), C. Volta (Parma), E. Zammarchi (Firenze).

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 14 giugno 1994.

### BIBLIOGRAFIA

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. 1985. *Congenital malformations surveillance*. US Dept. of health and human services, WN, DC. pp. 23-25.
- FERNHOFF, P.M., ELSAS, L.J. & BRAUN, A. 1987. Congenital hypothyroidism: increased risk of neonatal morbidity results in delayed treatment. *Lancet* 1: 490-491.
- NEW ENGLAND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM COLLABORATIVE. 1988. Congenital concomitants of infantile hypothyroidism. *J. Pediatr.* 112: 244-247.
- GRANT, D.B. & SMITH, I. 1988. Survey of neonatal screening for primary hypothyroidism in England, Wales and Northern Ireland 1982-'84. *Br. Med. J.* 296: 1355-1358.
- SIEBNER, R., MERLOB, P., KAISERMAN, I. & SACK, J. 1992. Congenital anomalies concomitants with persistent primary congenital hypothyroidism. *Am. J. Med. Gen.* 44: 57-60.
- LAZARUS, J.H. & HUGHES, I.A. 1988. Congenital abnormalities and congenital hypothyroidism (letter). *Lancet* 2: 52.
- CARTA, M., BALESTRAZZI, P. & GRANDOLFO, M. 1986. Progetto pilota per la realizzazione del Registro nazionale degli ipotiroidici congeniti. In: *Ipotiroidismo congenito: Progetto di Registro Nazionale e screening in Italia nel 1985*. Parma, 15 marzo 1986. G. Giovannelli & P. Balestrazzi (Eds). Tipo-Lito Graphic System, Parma. pp. 81-90.
- BALESTRAZZI, P., CARTA SORCINI, M. & GRANDOLFO, M. 1987. Organizzazione e funzionamento del progetto pilota di Registro Nazionale degli IC. In: *L'ipotiroidismo congenito in Italia*. 6° Workshop su: Il Registro Nazionale e lo Screening nel 1986. Convegno su: Tiroide e radioattività da incidenti nucleari. Parma, 21 marzo 1987. G. Giovannelli & P. Balestrazzi (Eds). Tipo-Lito Graphic System, Parma. pp. 11-22.
- FISHER, D.A. 1987. Effectiveness of newborn screening program for congenital hypothyroidism: prevalence of missed cases. *Ped. Clin. North Am.* 34: 881-890.
- LA FRANCHI, S., HANNA, C.E., KRAINZ, P.L., SKEELS, M.R., MIYARA, R.S. & SESSER, D.E. 1985. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the North West Regional screening program. *Pediatrics* 76: 734-740.