

Ipotiroidismo congenito

Alessandra Cassio, Antonella Cantasano, Milva Orquidea Bal

Dipartimento di Scienze Mediche-Chirurgiche, UO di Pediatria, Programma di Endocrinologia, Università degli Studi di Bologna

Riassunto

L'ipotiroidismo Congenito rappresenta il più comune disturbo endocrinologico del neonato la cui incidenza appare in aumento nel corso degli ultimi anni. È causato in circa il 70% dei casi da disgenesia tiroidea, la cui etiopatogenesi appare complessa ed ha verosimilmente basi poligeniche e multifattoriali. Nel 30% dei casi è dovuto ad un difetto autosomico recessivo nella biosintesi ormonale associato a ghiandola tiroidea *in situ*.

Lo *screening* neonatale permette l'individuazione precoce della malattia e quindi la prevenzione dell'handicap mentale conseguente. Un test di *screening* patologico deve ritenersi solo il primo passo di un processo che, attraverso conferma diagnostica e *follow-up*, conduce ad una gestione terapeutica e ad un monitoraggio differenziati in base alla severità della patologia. La L-Tiroxina è il trattamento d'elezione con un dosaggio iniziale variabile da 10 a 15 µg/kg/die in rapporto alla gravità e all'etiologia del quadro patologico.

Summary

Congenital hypothyroidism is the most common endocrine disorder in neonatal age and its incidence seems to have increased over the past twenty years. In about 70% of cases congenital hypothyroidism is caused by thyroid dysgenesis, whose etiology is complex and has likely multifactorial and polygenic basis. Thirty per cent of cases are due to an autosomal recessive disorder in hormone biosynthesis associated with thyroid gland in situ.

Newborn screening allows early congenital hypothyroidism detection, thus preventing subsequent mental handicap. Through confirmation of diagnosis and follow-up, pathological screening test is only the first step in a process leading to different management depending on the severity of the disease. L-Thyroxine is the first choice treatment. Its initial dosage ranges from 10 to 15 µg/kg/die, based on severity and etiology of the pathological picture.

Parole chiave: Ipotiroidismo Congenito, *Screening* neonatale, L-Tiroxina, Conferma diagnostica

Key words: Confirmation of diagnosis, Congenital Hypothyroidism, L-Thyroxine, Newborn Screening

Obiettivi del lavoro e metodologia della ricerca bibliografica

Scopo dell'articolo è quello di analizzare gli aspetti epidemiologici, etiopatogenetici e l'approccio diagnostico-terapeutico dell'Ipotiroidismo Congenito (IC). Le conoscenze riguardanti tale endocrinopatia, che è quella di più comune riscontro per il pediatra, si sono profondamente modificate nel corso degli ultimi decenni grazie in particolare all'avvento dei programmi di *screening* neonatale.

Per realizzare questi obiettivi è stata condotta una ricerca bibliografica su Medline, avvalendosi di PubMed come motore di ricerca. Sono state utilizzate le seguenti stringhe di ricerca: ipotiroidismo congenito, epidemiologia, *screening* neonatale, L-tiroxina, conferma diagnostica ed è stata impostata una limitazione temporale agli ultimi 4 anni. Alcune pubblicazioni rilevanti degli anni precedenti, riportate nel lavoro, sono derivate sia dalla conoscenza personale degli autori che dalla bibliografia delle pubblicazioni identificate mediante PubMed.

Epidemiologia

L'incidenza dell'IC appare in aumento nel corso degli ultimi anni secondo i dati della letteratura internazionale (Rastogi e La Franchi, 2010; Olivieri et al., 2013; Donaldson e Jones, 2013) (Fig. 1). I motivi di tale incremento possono essere molteplici e, almeno in parte, riflettono differenze etniche, nell'apporto iodico o nelle modalità dell'accertamento diagnostico nei diversi paesi (Donaldson e Jones, 2013). La riduzione dei livelli di *cut-off* per il TSH attuata in molti

programmi di *screening* ha permesso l'individuazione di un maggior numero di forme "mild" di IC, prevalentemente con tiroide in sede. Studi a lungo termine saranno necessari per valutare l'*outcome* di tali forme per ciò che riguarda il rischio di deficit psicointellettivi e la necessità o meno di terapia sostitutiva (Rabbiosi et al., 2013). Infine

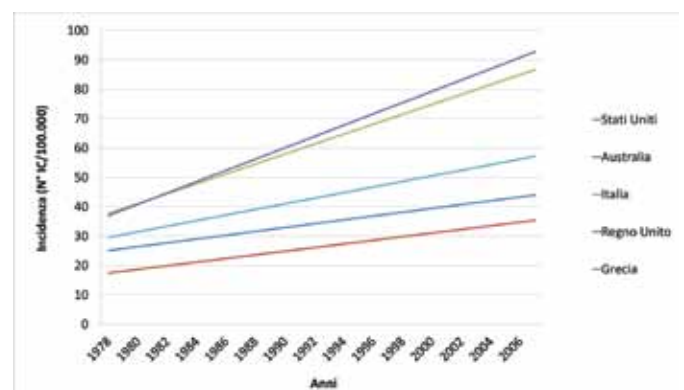


Figura 1.

Aumento dell'incidenza dell'IC nel corso degli ultimi 30 anni segnalata dai vari programmi di *screening* in campo internazionale. In particolare negli Stati Uniti si è passati da un'incidenza di 1:4098 nel 1978 a 1:2370 nel 2005 con una probabilità di diagnosi di IC aumentata del 30% nel corso di un decennio. In Italia secondo i dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti l'incidenza delle forme permanenti di IC è passata da 1:3800 negli anni 1987-1999 a 1:1800 nati vivi nel periodo 2000-2006.

sempre con più frequenza tra i fattori di rischio di insorgenza di IC compaiono la prematurità, il basso peso neonatale e la gemellarità, fattori che nel corso degli ultimi anni vengono favoriti dal crescente impiego delle tecniche di procreazione assistita (Rastogi e La Franchi, 2010).

Etiologia

Grazie in particolare alle conoscenze derivanti dallo *screening* neonatale, l'IC si è rivelata una malattia con un ampio spettro di manifestazioni le cui cause sono riportate nella tabella I (Cassio et al., 2013). La disgenesia tiroidea è la causa più comune di IC primitivo (70% dei casi) ed è dovuta in prevalenza ad ectopia sublinguale. In circa il 30% dei casi l'IC primitivo è dovuto ad un difetto, trasmesso con ereditarietà autosomica recessiva, di uno degli enzimi coinvolti nella sintesi degli ormoni tiroidei e si associa ad una ghiandola tiroidea *in situ* di volume normale o aumentato.

Genetica

La disgenesia tiroidea isolata è in genere una forma sporadica la cui patogenesi è tuttora in buona parte sconosciuta, ma alcune recenti osservazioni suggeriscono una possibile base genetica anche in tali difetti (Montanelli e Tonacchera, 2010). Vi è infatti l'evidenza sperimentale che mutazioni nei fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX 8, FOXE1, NKX2-1, NKX2-5) causano disgenesi tiroidee nei modelli murini e, sia pure in una minoranza di casi, mutazioni analoghe sono state associate a difetti dell'organogenesi tiroidea nell'uomo (De Felice e Di Lauro 2011) (Tab. II).

Inoltre, studi *in vivo* in famiglie di soggetti ipotiroidei congeniti ha evidenziato una frequenza di forme familiari di disgenesia tiroidea (2%) e di minori anomalie morfologiche tiroidee in soggetti eutiroidei (7%) nettamente superiore a quella riscontrata nella popolazione di controllo (0,9%) e difficilmente spiegabile sulla base della sola causalità (Castanet et al., 2001; Leger et al., 2002). Infine un'incidenza elevata di malformazioni congenite extratiroidee è stata riscontrata nei pazienti con IC e mutazioni di alcuni fattori di trascrizione sono state descritte in casi "sindromici" di IC (Olivieri et al., 2007; Montanelli e Tonacchera, 2010; Leger et al., 2013). Tutte queste osservazioni supportano l'ipotesi di un'origine comune di difetti durante le fasi dell'embriogenesi tiroidea, in cui l'interazione fra i diversi fattori di trascrizione ha un ruolo chiave ed è necessaria per l'ulteriore fase di crescita e differenziazione dell'abbozzo tiroideo (Tab. II).

D'altra parte mutazioni in questi geni sono state evidenziate finora in meno del 10% dei pazienti con IC e dai dati del registro nazionale risulta un'elevata discordanza di IC nei gemelli monozigotici (Olivieri et al., 2002). Queste osservazioni sembrano suggerire un possibile ruolo anche di fattori ambientali ed epigenetici nella determinazione dello sviluppo tiroideo. In conclusione, appare evidente dai dati più recenti della letteratura, che la genetica delle disgenesi tiroidee è complessa ed ha verosimilmente basi poligeniche e multifattoriali che non seguono, nella maggior parte dei casi, il *pattern* di ereditarietà di tipo mendeliano (De Felice e Di Lauro, 2011).

Vista la bassa frequenza di mutazioni note nei pazienti con disgenesia tiroidea, un'analisi di biologia molecolare ed una consulenza genetica potrebbero essere proposte ai pazienti con ricorrenza familiare di disgenesia tiroidea o con malformazioni extratiroidee associate e/o forme sindromiche.

L'ipotiroidismo congenito con tiroide in sede o gozzo è causato da mutazioni di uno dei geni che codificano per le proteine responsa-

bili della sintesi degli ormoni tiroidei o del trasporto e captazione dello iodio (Tab. I e II). Questi difetti mostrano una ereditarietà di tipo autosomica recessiva mendeliana in cui la diagnosi molecolare permette il *counseling* genetico e l'identificazione dei portatori asintomatici. Il riscontro di un IC con tiroide in sede normale o ipoplasica può suggerire una mutazione inattivante in eterozigosi del gene del recettore del TSH; tale mutazione in omozigosi può causare forme più severe di IC con ipoplasie gravi o "apparenti" atireosi (Persani et al., 2010).

Tabella I.

Classificazione delle varie forme di Ipotiroidismo Congenito.

IPOTIROIDISMO CENTRALE

- Deficit isolato di TSH (mutazione subunità β del gene del TSH)
- Deficit TRH (isolato, pituitary stalk interruption syndrome-PSIS-, lesioni ipotalamiche)
- Resistenza al TRH (mutazione recettore del TRH)
- Mutazione di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo ipofisario (HESX1, LHX3, LHX4, PROP1, PIT1)

IPOTIROIDISMO PRIMITIVO

Forme Permanenti

Disgenesia tiroidea:

- Ectopia
- Atireosi,
- Ipoplasia
- Emiagenesia

Tiroide *in situ* (di volume normale o aumentato)

- Difetto del trasporto dello iodio (mutazioni NIS)
- Difetti di organificazione dello iodio (mutazioni TPO, DUOX2, DUOXA2, Tg, Pendrina)
- Difetto iodotirosina deiodinasi (mutazioni DEHAL1)
- Resistenza al TSH (mutazioni inattivanti recettore TSH, difetti Proteina G)

Forme Transitorie

- Fattori materni (passaggio transplacentare di farmaci o anticorpi)
- Fattori neonatali (prematurità, IUGR, TIN)
- Difetto o eccesso di iodio
- Mutazioni in eterozigosi di DUOX2 o DUOXA2
- Emangioma epatico congenito

IPOTIROIDISMO SINDROMICO

Mutazioni di:

- Pendrina (Sindrome di Pendred, gozzo e sordomutismo)
- NKX2-1 (Sindrome cervello-polmone-tiroide, variabili disturbi neurologici tipo coreoatetosi e respiratori)
- FOXE-1 (Sindrome di Bamforth-Lazarus, palatoschisi)
- PAX8 (agenesia renale monolaterale, malformazioni genito-urinarie)
- NKX2-5 (cardiopatia congenita)
- GNAS (pseudoipoparatiroidismo tipo 1A)

IPOTIROIDISMO PERIFERICO

- Resistenza agli ormoni tiroidei
- Anormalità del trasporto degli ormoni tiroidei (Sindrome di Allan-Herndon-Dudly: mutazione di MCT8)

Abbreviazioni: NKX2-1 NK2 Homeobox 1 (thyroid transcription factor); FOXE1 Forkhead Box E1 Thyroid Transcription Factor; PAX8 paired box gene 8; GNAS Guanine Nucleotide Binding Protein (G Protein), Alpha Stimulating Activity; TSHR thyroid stimulating hormone receptor; TPO thyroperoxidase; DUOX2 Dual Oxidase 2; DUOXA2 Dual Oxidase Maturation Factor 2; TG thyroglobulin; NIS Sodium/Iodide Symporter; PDS pendrin; DHEAL iodotyrosine deiodinase; MCT8 monocarboxylate transporter-8.

Tabella II.

Principali geni implicati nella organogenesi e nello sviluppo funzionale della tiroide.

Stadi dello sviluppo embriogenetico tiroideo	Fenotipo atteso/fase biosintesi	Geni mutati nell'uomo	Geni mutati nei modelli murini	Altri geni candidati
Specificazione dell'abbozzo tiroideo	Agenesia	Non noti	Non noti	Geni sconosciuti responsabili della specificazione (potrebbero includere anche geni che regolano l'espressione di NKX2-1, FOXE1, PAX8 e HHEX)
Migrazione	Ectopia tiroidea	Non noti	FOXE 1	Geni bersaglio specifici di FOXE1 espressi esclusivamente nelle cellule progenitrici
Sopravvivenza delle cellule progenitrici	Atireosi	FOXE1	FOXE 1, NKX2-1, PAX8, FGF10, FGFR2, HHEX	Geni bersaglio specifici di NKX2-1, FOXE1, PAX8 e HHEX e cofattori espressi esclusivamente nelle cellule progenitrici
Espansione della popolazione cellulare	Ipoplasi	PAX8, NKX2-1 TSHR	TSHR	Geni TSH-indotti
Interazione con le cellule della cresta neurale	Ipoplasi		ET-1, HOXA3 EYA 1 PAX3	Altri HOX geni
Follicologenesi e sintesi ormonale:	Tiroide in sede/ gozzo			
- Ossidazione dello iodio e iodinazione di residui tirosinici		TPO, DUOX2, DUOX2		
- Matrice della sintesi degli ormoni tiroidei		TG		
- Trasporto Sodio/Iodio attraverso la membrana basale dei tireociti		NIS		
- Trasporto dello iodio attraverso la membrana apicale dei tireociti nel lume follicolare		PDS		
- Deiodazione di iodotirosine		DHEAL		

Abbreviazioni: HHEX Hematopoietically Expressed Homeobox; http://www.genenames.org/data/hgnc_data.php?hgnc_id=4901; FGF10 Fibroblast Growth Factor 10; FGFR2 Fibroblast Growth Factor Receptor 2; ET-1 endothelin 1; HOXA3 Homeobox Protein Hox-1E; EYA 1 Eyes Absent Homolog 1; PAX3 paired box gene 3.

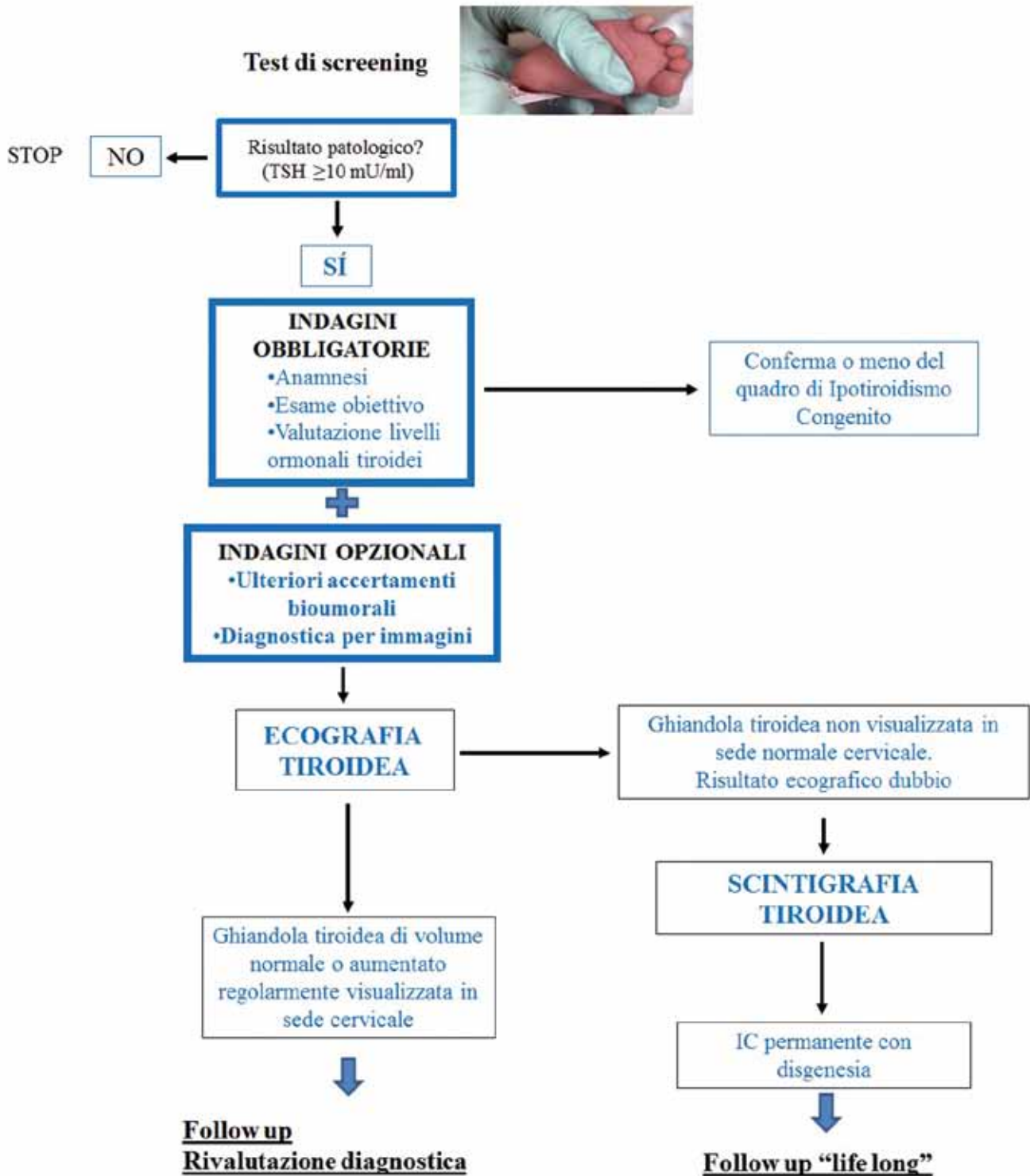
Diagnosi

La rapida estensione dei programmi di *screening* neonatale dalla fine degli anni '70 a molti paesi europei ed extraeuropei ha trasformato radicalmente l'approccio diagnostico all'IC. Secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità il *target* prioritario dello *screening* è la prevenzione dell'handicap mentale attraverso l'individuazione ed il trattamento precoci delle forme severe di IC primitivo. D'altra parte indicazioni più recenti delle società scientifiche nord-americane ed europee (Leger et al., 2013) raccomandano come *target* secondari anche l'individuazione di forme più lievi di IC, nelle quali il rischio di deficit neurointellettivi a lungo termine è tuttora in fase di valutazione ma che potrebbero trarre beneficio da una diagnosi tempestiva. Il dosaggio di TSH su campioni di sangue capillare raccolto su carta bibula dopo le prime 48 ore di vita del neonato rappresenta il *marker* più sensibile per questo scopo ed è quello attualmente applicato nella maggior parte dei programmi di *screening*. Ogni laboratorio deve determinare la propria soglia di richiamo in base agli intervalli di riferimento del TSH che variano in base al metodo e alla popolazione neonatale valutata, anche se un valore di 10 mU/L su sangue intero viene considerato appropriato dalla maggior parte dei laboratori per i neonati a termine. Strategie diverse, come il dosaggio contemporaneo di TSH e T4 o quello sequenziale di TSH e TBG in campioni con livelli di T4 inferiori ad una soglia predeterminata, sono attuate in una mi-

noranza di programmi di *screening* per l'individuazione precoce delle forme di Ipotiroidismo Centrale (Persani, 2012).

Un test di *screening* positivo rappresenta solo il primo passo di un percorso multidisciplinare che conduce alla presa in carico assistenziale di questi pazienti.

Al momento dell'iniziale conferma del sospetto diagnostico è opportuno acquisire i criteri clinici, biologici ed etiologici che determinano la severità prenatale dell'IC. Vi sono infatti molti dati in letteratura che indicano in alcuni pazienti, nonostante il trattamento precoce permesso dallo *screening*, la persistenza di deficit neurocognitivi e disturbi comportamentali che persistono fino all'adolescenza e all'età adulta e che sono correlati alla severità della malattia (Rovet, 2005; Kempers et al., 2006; Leger et al., 2011). La figura 2 mostra l'algoritmo consigliabile per eseguire la conferma diagnostica. Alcune procedure devono ritenersi "obbligatorie" e sono rappresentate da anamnesi, esame obiettivo e controlli ormonali tiroidei. Indagini biomorali opzionali sono rappresentate dal dosaggio degli anticorpi antitiroidei e della Tireoglobulina (Tg) e dalla valutazione della iodiuria. Un altro *marker* della severità dell'IC è rappresentato dal ritardo della maturazione ossea neonatale, valutata mediante radiografia o ecografia dei nuclei delle ginocchia (Cassio et al., Feb 2013). Infine la diagnostica per immagini può fornire informazioni sull'etiologia dell'IC.

**Figura 2.**

Procedure per la conferma diagnostica dopo l'esito positivo del test di *screening*. Fra le indagini "obbligatorie" l'anamnesi riguarda la patologia tiroidea e/o l'uso di farmaci in gravidanza, l'apporto iodico e le caratteristiche del parto e del periodo perinatale, mentre l'esame obiettivo deve tendere a individuare segni clinici suggestivi ed eventuali malformazioni congenite extratiroidee. Il controllo dei livelli serici di TSH ed FT4 deve essere eseguito in tutti i neonati con valori di TSH > 20 mU/L al test di *screening*; per valori fra 10 e 20 mU/L può essere sufficiente la ripetizione di uno "spot" entro 1-2 settimane di vita per confermare o meno la condizione di ipotiroidismo.

La positività anticorpale, in presenza di una anamnesi positiva per patologia tiroidea autoimmune materna può suggerire una forma transitoria di IC per passaggio transplacentare di anticorpi bloccanti il recettore del TSH (TRAB). La presenza di livelli dosabili di Tg conferma la presenza di tessuto tiroideo. La valutazione della ioduria può essere utile quando si sospetta un eccesso di iodio di natura iatrogena. Come indagine di prima scelta l'ecografia seleziona i pazienti in cui non viene visualizzata una ghiandola in sede da sottoporre a scintigrafia tiroidea per l'individuazione di una eventuale disgenesia tiroidea.

L'ecografia è oggi accettata come metodica di prima scelta per verificare la presenza o meno di una ghiandola nella normale posizione cervicale. L'impiego di mezzi più sofisticati migliora la qualità dell'informazione ma al tempo stesso richiede una sempre maggiore esperienza da parte dell'operatore nel riconoscimento di situazioni dubbie che richiedono ulteriori approfondimenti diagnostici (Jones et al., 2013).

La scintigrafia è la tecnica più accurata per determinare le forme disgenetiche (ectopia, atireosi, ipoplasia) fornendo altresì informazioni sulla funzionalità della ghiandola. Sono preferite la scintigrafia con ^{123}I o $^{99\text{Tc}}$ per minimizzare l'esposizione del neonato a sostanze radioattive. L'assenza di captazione è espressione di atireosi solo se confermata dal riscontro ecografico di assenza della ghiandola; infatti, una atireosi "apparente" può essere mimata da mutazioni inattivanti del gene del TSH-recettore o dalla presenza di TRAB.

Trattamento e monitoraggio

La tempestività diagnostica resta l'obiettivo primario dello *screening* neonatale dell'IC, in quanto permette un altrettanto tempestivo inizio dell'intervento terapeutico, che garantisce, in particolare per le forme più severe di IC, un normale *outcome* intellettuale. La L-Tiroxina è il trattamento di scelta per l'IC. La dose giornaliera iniziale raccomandata (AAP, 2006) è di 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$, utilizzando le dosi più elevate nelle forme più severe in cui la rapida normalizzazione ormonale riesce ad evitare deficit neurologici residui nella maggior parte dei casi (Salerno et al., 2002). L'intera dose deve essere assunta la mattina a digiuno per via orale sciolta in pochi millilitri di acqua, avendo cura di evitare la concomitante somministrazione di sostanze che interferiscono con il suo assorbimento (soia, ferro, calcio, fibre).

Sono oggi disponibili, oltre alle formulazioni in compresse, formulazioni liquide più facili da somministrare nei pazienti pediatrici ma la cui bioequivalenza rispetto alle compresse ed i possibili effetti avversi legati all'uso dell'etanolo come eccipiente sono tuttora in fase di valutazione (Cassio et al., Jun 2013). La necessità di un trattamento sostitutivo è tuttora controversa per i soggetti con ipertireotropinemia (valori normali di fT4 e valori di TSH superiori al *cut-off* al momento del richiamo). Nei casi con valori di TSH persistentemente oltre 10 mU/L dopo le prime 2 settimane di vita si raccomanda in genere il trattamento utilizzando dosi ridotte di L-Tiroxina.

La tabella III mostra le modalità ed i tempi per il *follow-up* dei pazienti in trattamento. Il dosaggio della L-Tiroxina deve essere adeguato in modo da mantenere i livelli di TSH nel *range* normale ed i

Tabella III.

Modalità e tempi di monitoraggio nei pazienti ipotiroidei congeniti in trattamento.

FOLLOW-UP

- Valutazione dell'assetto ormonale tiroideo (TSH e fT4)
 - 2 settimane dopo l'inizio della terapia
 - Ogni 1-2 mesi nei primi 6 mesi di vita
 - Ogni 3-6 mesi fino al compimento dei 3 anni
 - Ogni 6-12 mesi fino alla fine dell'accrescimento staturale
 - 4-6 settimane dopo ogni cambio di terapia
- Valutazioni auxologiche ad ogni controllo ormonale nei primi 3 anni di vita, quindi ogni 6-12 mesi
- Valutazione dello sviluppo neuropsichico
 - QS a 12, 18 e 24 mesi di vita
 - QS e valutazione del linguaggio e della coordinazione motoria fino a 36 mesi
 - QI e valutazione dei prerequisiti per lettura/scrittura a 5 anni
 - QI, e valutazione delle capacità di apprendimento e dei deficit di attenzione a 7 anni

RIVALUTAZIONE DELLA DIAGNOSI

- Dopo il compimento dei 3 anni di vita o prima nei casi in cui l'anamnesi e l'andamento clinico sono suggestivi per una forma transitoria.

Abbreviazioni: QS Quoziente di sviluppo psicomotorio; QI Quoziente intellettuale.

livelli di fT4 nei limiti superiori del *range* normale per l'età. I controlli ormonali devono essere più ravvicinati nel tempo fino ai 3 anni, considerando il rapido accrescimento corporeo che caratterizza questo periodo della vita. L'accrescimento e la pubertà si realizzano normalmente nei soggetti con IC trattati precocemente quindi i controlli auxologici devono essere effettuati in linea con i normali bilanci di salute pediatrici (Salerno et al., 2001). Le valutazioni neurocognitive, in particolare nei soggetti con le forme più severe, devono valutare, in epoca prescolare, i piccoli deficit psicomotori, uditivi e del linguaggio per prevenire nell'età scolare possibili disturbi dell'attenzione e dell'apprendimento (Leger et al., 2013). Una rivalutazione della diagnosi dopo sospensione della terapia deve essere eseguita a 2-3 anni di età, per stabilire il carattere transitorio o permanente dell'ipotiroidismo in tutti i pazienti con tiroide *in situ* in cui non è stata stabilita la causa dell'IC all'atto della conferma diagnostica e in tutti i bambini in cui non è stata formulata una diagnosi definitiva prima di iniziare la terapia.

Box di orientamento

Che cosa si sapeva prima

L'approccio al neonato ed al bambino con ipotiroidismo congenito è stato radicalmente modificato dall'introduzione dei programmi di screening neonatale. Prima dell'avvento dello screening, la diagnosi clinica e quindi l'inizio della terapia sostitutiva, in mancanza di segni significativi in epoca neonatale, potevano realizzarsi solo tardivamente quando il ritardo mentale causato dall'ipotiroidismo era ormai irreversibile e non più modificabile dalla terapia. Pur esistendo già una valida e semplice terapia di tipo sostitutivo, l'IC si palesava clinicamente con segni e sintomi importanti che compromettevano lo sviluppo neuro cognitivo del bambino.

Che cosa sappiamo adesso

L'attenzione dei pediatri, nell'era dello screening, deve essere rivolta, nei pazienti ipotiroidici congeniti, alla valutazione di tutti i parametri clinici, di laboratorio e strumentali che costituiscono i criteri di maggiore o minore severità della forma diagnosticata. In particolare nelle forme più severe che richiedono un monitoraggio più attento il pediatra può segnalare tempestivamente allo specialista del centro di screening eventuali problemi di compliance familiare o verosimili piccoli deficit nelle acquisizioni psicomotorie e/o scolastiche.

Quali ricadute sulla pratica clinica

La conoscenza del nuovo più ampio spettro di forme patologiche di ipotiroidismo congenito e delle possibili implicazioni genetiche in alcuni casi permette al pediatra di gestire meglio gli interrogativi che il bambino e la sua famiglia possono porgli, in un settore la cui nosografia sta rapidamente cambiando in questi anni.

Bibliografia

American Academy of Pediatrics, American Thyroid Association, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism*. Pediatrics 2006;117:2290-303.

Cassio A, Corbetta C, Antonozzi I, et al. *The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: actions to improve screening, diagnosis, follow-up, and surveillance*. J Endocrinol Invest. 2013;36(3):195-203.

** Le indicazioni italiane volte ad armonizzare la gestione dei pazienti con IC individuato mediante screening neonatale.

Cassio A, Monti S, Rizzello A, et al. *Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism*. J Pediatr 2013 Jun;162(6):1264-9, 1269.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.070.

Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellié C, et al. *Ten years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors*. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(5):2009-14.

De Felice M, Di Lauro R. *Minireview: Intrinsic and extrinsic factors in thyroid gland development: an update*. Endocrinology 2011;152(8):2948-56.

** La più completa review sulla genetica delle disgenesi tiroidee.

Donaldson M, Jones J. *Optimising outcome in congenital hypothyroidism; current opinions on best practice in initial assessment and subsequent management*. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013.

Jones JH, Attai M, Maroo S, et al. *Heterogeneous tissue in the thyroid fossa on ultrasound in infants with proven thyroid ectopia on isotope scan - a diagnostic trap*. Radiol 2010;40:725-31.

Kempers MJ, Van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, et al. *Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age*. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(3):919-24. Epub 2006 Dec 12.

Leger J, Ecosse E, Roussey M, et al. *Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study*. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1771-82.

Léger J, Marinovic D, Garel C, et al. *Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(2):575-80.

Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. on behalf of ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-ISPAAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. *European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis and management of Congenital Hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab 2013.

** Le più recenti Linee Guida internazionali su screening, diagnosi e management dell'IC.

Montanelli L, Tonacchera M. *Genetics and phenomics of hypothyroidism and thyroid dys-and agenesis due to Pax8 and TTF1 mutations*. Mol Cell Endocrinol 2010;322:64-71.

** Sistematica revisione del rapporto fra genetica e clinica nelle disgenesi tiroidee.

Olivieri A, Medda E, De Angelis S, et al. and Study Group for Congenital Hypothyroidism. *High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies*. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(8):3141-7.

Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al. and Study Group for Congenital Hypothyroidism. *A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998)*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(2):557-62.

Olivieri A, The Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. *Epidemiology of congenital hypothyroidism: what can be deduced from the Italian registry of infants with congenital hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(4):1403-8.

Persani L, Calebiro D, Cordella D, et al. *Genetics and phenomics of hypothyroidism due to TSH resistance*. Mol Cell Endoc 2010;322(1-2):72-82.

** Sistematica revisione del rapporto fra genetica e clinica nelle forme di resistenza al TSH.

Persani L. *Central Hypothyroidism: Pathogenetic, Diagnostic, and Therapeutic Challenges*. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(9):3068-78.

** Revisione sistematica dei più recenti aspetti etiopatogenetici ed assistenziali dell'ipotiroidismo centrale.

Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, et al. *Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation*. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(4):1395-402. doi: 10.1210/jc.2012-3174. Epub 2013 Feb 20.

Rastogi e La Franchi. *Congenital hypothyroidism*. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010;5:17. Pediatrics 2010.

** Review completa degli aspetti etiopatogenetici e clinici dell'ipotiroidismo Congenito.

Rovet JF. *Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ?* Pediatrics 2005;115:e52-57.

Salerno M, Micillo M, Di Maio S, et al. *Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening*. Eur J Endocrinol 2001;14:377-83.

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.

Corrispondenza

Alessandra Cassio, Dipartimento di Scienze Mediche-Chirurgiche, UO di Pediatria, Programma di Endocrinologia, Università degli Studi di Bologna, via Massarenti 11, 40138 Bologna. Tel.: +39 051 636 3 648. E-mail: alessandra.cassio@unibo.it