




Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
ASSISTENZIALE**

Ipotiroidismo Congenito Primario

Revisione 1

| STATO | DATA | FIRMA |
|---------------|------|-------|
| APPROVATO | | |
| APPLICATO DAL | | |

| | | |
|---|---|---|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 2/29</p> |
|---|---|---|

Sommarrio

- 1. Premessa**
 - 1.1 Finalità, obiettivi e target del percorso**
 - 1.2 Criteri di inclusione dei pazienti nel percorso**
 - 1.3 Inquadramento epidemiologico della patologia**
- 2. Riferimenti normativi, bibliografici e documentali**
- 3. Campo di applicazione e responsabilità**
- 4. Descrizione del percorso**
 - 4.1 Flow chart di sintesi del percorso**
 - 4.2 Conferma diagnostica**
 - 4.3 Terapia**
 - 4.4 Rivalutazione diagnostica**
 - 4.5 Genetic counseling**
 - 4.6 QoL**
 - 4.7 Follow-up e outcome neurocognitivo**
 - 4.8 Transizione all'assistenza in età adulta**
 - 4.9 Interazione tra Centro Clinico Pediatrico di Riferimento e rete assistenziale territoriale (MMG e PDF)**
- 5. Monitoraggio e indicatori per la valutazione dei risultati**
 - 5.1 Valutazione della funzionalità tiroidea**
 - 5.2 Valutazione Auxologica e Clinica**
- 6. Diffusione e Implementazione**
- 7. Aggiornamenti**

Allegati e moduli utilizzati


Flow chart di sintesi del PDTA

Tabella 1 - Possibili sintomi e segni neonatali di Ipotiroidismo Congenito

Tabella 2 - Cause di Ipotiroidismo Congenito Primario

Tabella 3 - Strumenti consigliati per la valutazione dello sviluppo neuropsichico nel bambino con Ipotiroidismo Congenito

Figura 1 - Diagramma riassuntivo della rivalutazione diagnostica

| | | |
|--|---|---|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 3/29</p> |
|--|---|---|

1. Premessa

Per la stesura di questo documento si è fatto riferimento alle linee guida internazionali (*Leger et al 2014*) promosse dalla European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE), alle quali hanno partecipato diversi componenti di questo Gruppo di Lavoro, e al documento di consenso sull'Ipotiroidismo Congenito Primario (IC) pubblicato nel 2013 (*Cassio et al. 2013a*) siglato congiuntamente da Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) - Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale (SIMMESN) - Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il documento è stato anche approvato dalle seguenti società scientifiche: Associazione Italiana della Tiroide (AIT), Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana di Neonatologia (SIN), Società Italiana di Endocrinologia (SIE), Associazione Medici Endocrinologi (AME).

1.1 Finalità, obiettivi e target del percorso

Il documento ha il duplice obiettivo di implementare il processo di diagnosi e cura del paziente in età neonatale e pediatrica con IC, in aderenza alle linee guida internazionali e ai documenti di consenso di carattere nazionale disponibili, e di individuare modalità operative che, secondo una strategia multidisciplinare e in relazione alle risorse organizzative, professionali e tecnologiche disponibili, consentano di migliorare la qualità dell'assistenza per il paziente affetto dalla patologia.

Con questo documento si intende anche offrire un modello operativo che favorisca la sinergia ed il coordinamento fra strutture ospedaliere e territoriali coinvolte nella gestione del paziente con IC e che sia facilmente applicabile nei contesti locali.


In sintesi, i target del percorso sono:

- migliorare la qualità della diagnosi, delle cure e dei tempi di intervento per la presa in carico del paziente con IC in età neonatale e pediatrica
- favorire l'aderenza alle linee guida internazionali per l'IC
- ridurre le diseguaglianze nell'approccio al paziente con IC tra i diversi Centri Clinici Pediatrici di Riferimento
- favorire l'interazione tra Centro Clinico Pediatrico di Riferimento e strutture territoriali di assistenza (Medici di Medicina Generale-MMG, Pediatri di Famiglia-PDF) per una gestione integrata del bambino con IC.

1.2 Criteri di inclusione dei pazienti nel percorso

Sono inclusi nel percorso:

- i soggetti in età neonatale con positività al test di screening confermato da corrette procedure diagnostiche
- i soggetti di qualsiasi età pediatrica con sintomatologia clinica e/o alterazioni biochimiche compatibili con un quadro di IC (ad esempio eventuali rari casi di falsi negativi allo screening, oppure bambini migranti e adottati provenienti da Paesi non coperti da screening neonatale per l'IC).

| | | |
|--|---|---|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 4/29</p> |
|--|---|---|

- i soggetti con IC in età di transizione all'endocrinologo dell'adulto

1.3 Inquadramento epidemiologico della patologia

L'IC è la più frequente causa prevenibile di ritardo mentale. Poiché la sintomatologia alla nascita è sfumata o spesso assente, in tutti i Paesi ad elevato standard socio-sanitario sono stati introdotti programmi di screening neonatale per l'IC, al fine di ottenere una diagnosi precoce e la tempestiva introduzione della terapia sostitutiva. Questa strategia di prevenzione ha permesso di cambiare radicalmente il destino dei bambini affetti da questa patologia.


In epoca pre-screening l'incidenza di IC era di circa 1:7.000-10.000 nati vivi. Con l'introduzione dello screening neonatale l'incidenza è diventata 1:3000-4000 nati vivi. Negli ultimi 10-15 anni l'incidenza è ulteriormente aumentata ed oggi si attesta intorno a 1:2000-2500 nati vivi (*Rastogi and LaFranchi 2010; Donaldson and Jones, 2013; Olivieri et al 2015*). La progressiva riduzione del *cut off* del TSH, adottata dalla maggior parte dei programmi di screening in tutto il mondo, è stata la causa principale di questo incremento (*Olivieri et al 2013*), poiché ha consentito l'individuazione di un maggior numero di forme "mild" di IC (con lieve innalzamento del TSH alla nascita), prevalentemente con tiroide in sede. Tuttavia, anche il crescente numero di neonati pretermine e di basso peso, dovuto all'impiego delle tecniche di procreazione assistita (*Rastogi and LaFranchi 2010*), nonché il maggior tasso di sopravvivenza di questi neonati, ottenuto grazie ai progressi della medicina pre- e perinatale, hanno contribuito all'aumento dell'incidenza osservato negli ultimi anni. Infine, poiché neonati pretermine, con basso peso, gemelli o ricoverati in TIN possono avere un ritardato innalzamento del TSH, la progressiva adozione da parte di molti programmi di screening di procedure speciali (retest a 2 settimane, oppure a 2 e 4 settimane di vita) ha certamente aumentato la possibilità, per questi neonati, di ricevere un test di screening e, quindi, una diagnosi di IC.

L'IC si distingue in forme permanenti (da cause primitive, secondarie o periferiche) e transitorie. L'IC primario è dovuto a difetti dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea (disgenesia) in circa il 60% dei casi, mentre nel rimanente 40% la causa è rappresentata da difetti funzionali della tiroide che possono anche essere modulati dalla carenza nutrizionale di iodio (*Tylek-Lemanska et al 2003, Olivieri et al 2015a*). Nei neonati con IC si osservano malformazioni extratiroidee, soprattutto cardiache, con una frequenza significativamente maggiore (8.4%) rispetto a quella osservata nei neonati della popolazione generale (2.0%) (*Olivieri et al 2002*).

2. Riferimenti normativi, bibliografici e documentali

Riferimenti normativi

In Italia il programma di screening per l'IC è iniziato negli anni '70 come progetto pilota in aree limitate del Paese, quindi è stato introdotto per legge nel 1992 (*Legge nazionale*

| | | |
|--|---|---|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 5/29</p> |
|--|---|---|


n°104 del 5/2/1992) estendendosi progressivamente a tutto il territorio nazionale e raggiungendo velocemente livelli eccellenti di copertura della popolazione neonatale. Successivamente l'emanazione del *DPCM del 9/7/1999* ne ha definito i criteri organizzativi a livello nazionale per cui, a partire da allora, la totalità dei nati in Italia viene sottoposta a screening neonatale grazie all'esistenza di 20 Laboratori di Screening regionali o interregionali dislocati su tutto il territorio nazionale. Il Decreto sopra menzionato ha anche istituito un Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti (www.iss.it/rnic), il cui coordinamento è stato affidato all'Istituto Superiore di Sanità, per l'attuazione della sorveglianza su scala nazionale della patologia.

Riferimenti bibliografici

- American Academy of Pediatrics, Rose SR** 2006. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 117:2290-303.
- Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB et al** 2013. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab* 98:4499-506.
- Cassio A, Corbetta C, Antonozzi I et al** 2013a. The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: actions to improve screening, diagnosis, follow-up, and surveillance. *J Endocrinol Invest* 36:195-203.
- Cassio A, Monti S, Rizzello A et al** 2013b. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 162:1264-9.
- Donaldson M, Jones J** 2013 Optimising outcome in congenital hypothyroidism; current opinions on best practice in initial assessment and subsequent management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 5 Suppl 1:13-22.
- Ford G, LaFranchi SH** 2014 Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 28:175-87.
- Jones JH, Attaie M, Maroo S, et al** 2010 Heterogeneous tissue in the thyroid fossa on ultrasound in infants with proven thyroid ectopia on isotope scan-a diagnostic trap. *Pediatr Radiol* 40:725-31.
- Leger J, Ecosse E, Roussey M, et al** 2011 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* 96: 1771-82.
- Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al** 2014 European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 99:363-84.
- Leger J** 2015 Congenital hypothyroidism: a clinical update of long term outcome in young adults. *Eur J Endocrinol* 172: R67-77.



- Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al** 2002 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* 87:557–562.
- Olivieri A, Corbetta C, Weber G, et al** 2013 Congenital hypothyroidism due to defects of thyroid development and mild increase of TSH at screening: data from the Italian National Registry of Infants with Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 1403–1408.
- Olivieri A, Fazzini C, Medda E, et al** 2015 Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr* 83:86–93.
- Olivieri A, Radetti G, Medda E, et al** 2015a Incidence of congenital hypothyroidism in the Autonomous Province of Bolzano: benefit of increased iodine intake. *J Endocrinol Invest* 38:185-1877.
- Peroni E, Vigone MC, Mora S, et al** 2014 Congenital hypothyroidism treatment in infants: a comparative study between liquid and tablet formulations of levothyroxine. *Horm Res Paediatr* 81:50-54.
- Rastogi MV, LaFranchi SH** 2010 Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* Jun 10;5:17.
- Rosenthal NA, Bezar E, Mann S, et al** 2017 Primary care provider management of congenital hypothyroidism identified through newborn screening. *Ann Thyroid Res* 3:95-101.
- Scratch SE, Hunt RW, Thompson DK, et al** 2014 Free thyroxine levels after very preterm birth and neurodevelopmental outcomes at age 7 years. *Pediatrics* 133:e955-63.
- Tylek-Lemanska D, Rybakova M, Kumorowicz-Kopiec M, et al** 2003 Iodine deficiency disorders incidence in neonates based on the experience with mass screening for congenital hypothyroidism in southeast Poland in the years 1985–2000. *J Endocrinol Inves* 26:32–38.
- Uchiyama A, Kushima R, Watanabe T, Kusuda S.** 2017 Effect of L-thyroxine supplementation on very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 3 years of age. *J Perinatol* 37:602-605.
- Vaidyanathan P, Pathak M, Kaplowitz PB.** 2012 In congenital hypothyroidism, an initial L-thyroxine dose of 10-12 µg/kg/day is sufficient and sometimes excessive based on thyroid tests 1 month later. *J Ped Metab* 25: 849-52.
- Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M et al** 2014 Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 164:1296-30.
- Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, Corbetta C, Chiumello G, Weber G. 2013** Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 98(4):1395-402.

| | | |
|--|---|---|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p>.....</p> | <p>Rev.1</p> <p>Pag. 7/29</p> |
|--|---|---|

Wassner AJ, Brown RS 2015 Congenital hypothyroidism: recent advances. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 22:407-12.

3. Campo di applicazione e responsabilità

Il campo di applicazione del "percorso" si riferisce:

- ai nati con test di screening positivo in campione DBS (Dried Blood Spot o spot ematico) confermato da corrette procedure laboratoristiche
- ai soggetti con sintomatologia clinica e/o alterazioni biochimiche compatibili con un quadro di IC (ad esempio eventuali rari casi di falsi negativi allo screening, oppure bambini migranti e adottati provenienti da Paesi non coperti da screening neonatale per l'IC)
- ai soggetti con IC in età di transizione all'endocrinologo dell'adulto

I professionisti destinatari del documento sono: Neonatologi, Pediatri con competenze endocrinologiche, Neuropsichiatri Infantili, Psicologi, Medici di Medicina Nucleare, Radiologi-Ecografisti, Pediatri di Famiglia (PDF) /Medici di Medicina Generale (MMG), Endocrinologi dell'adulto, Ginecologi.

Le responsabilità delle singole figure professionali coinvolte nel percorso sono:


Neonatologo

- Assicurare che ogni bambino con test di screening positivo abbia il corretto percorso informativo e di conferma diagnostica in collaborazione con il Centro Clinico Pediatrico di Riferimento e con il Laboratorio di Screening.

Team multidisciplinare presso il Centro Clinico Pediatrico di Riferimento

Pediatra con competenze endocrinologiche

- attivare i processi di conferma diagnostica, valutazione clinica e, se necessario, start terapia
- comunicare ai genitori la diagnosi e la necessità di una corretta adesione al programma terapeutico
- eseguire il follow-up auxo-endocrinologico e la valutazione dello sviluppo psicomotorio in condivisione, se necessario, con il Neuropsichiatra Infantile
- condividere con i PDF/MMG le informazioni cliniche dei pazienti e la gestione sanitaria in età pediatrica del binomio "paziente – famiglia"
- condividere con l'Endocrinologo dell'adulto informazioni cliniche dei pazienti in età di transizione

| | | |
|--|---|---|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 8/29</p> |
|--|---|---|

- indicare, in casi selezionati e se necessario in collaborazione con un genetista, l'esecuzione dell'analisi genetica al fine di un corretto inquadramento diagnostico
Medico di Medicina Nucleare/Radiologo-Ecografista
- eseguire le procedure ecografiche ed eventualmente scintigrafiche a fini diagnostici e di follow-up
Psicologo/Neuropsichiatra Infantile
- eseguire il follow-up neuropsichico al raggiungimento delle tappe critiche dello sviluppo

PDF/MMG

- condividere con il Centro Clinico Pediatrico di Riferimento il percorso di cura dei pazienti ed il monitoraggio terapeutico

Endocrinologo dell'adulto

- effettuare la presa in carico del giovane adulto con IC per garantire, in continuità con il Centro Clinico Pediatrico di Riferimento, la terapia ed il monitoraggio della patologia
- condividere le informazioni cliniche del paziente con il MMG

Ginecologo

- assicurare un corretto monitoraggio della gravidanza nelle donne affette da IC
- assicurare un corretto monitoraggio della gravidanza a rischio fetale di IC (carenza iodica, gozzo fetale, ecc....)

4. Descrizione del percorso


La costruzione di questo "percorso" definisce gli elementi chiave dell'assistenza al bambino con IC, esplicitando i ruoli e gli ambiti d'intervento degli operatori sanitari coinvolti, al fine di migliorare la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate.

4.1 Flow chart di sintesi del percorso

Vedi allegato

4.2 Conferma diagnostica

L'obiettivo prioritario del programma di screening è quello di individuare precocemente tutte le forme di IC, sia severe che moderate-lievi, ed il test più sensibile per realizzare


| | | |
|--|---|---|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 9/29</p> |
|--|---|---|

questo obiettivo è il dosaggio di TSH su campioni di sangue capillare raccolto dopo le 48 ore di vita del neonato.

Vi sono alcune categorie particolari di neonati (pretermine, LBW e VLBW, gemelli, neonati critici ricoverati in TIN) nei quali l'IC può essere mascherato da valori inizialmente ridotti di TSH al test di screening per immaturità ipotalamo-ipofisaria, trasfusioni di sangue fetale, discordanza di IC nei gemelli, malattie e trattamenti farmacologici neonatali. In queste categorie di neonati è fortemente raccomandata una strategia specifica di screening, con ripetizione routinaria del TSH su spot a 2 settimane, oppure a 2 e 4 settimane di vita, secondo protocolli messi a punto in collaborazione con i reparti di neonatologia.

Un test di screening "positivo" rappresenta solo il primo passo di un percorso multidisciplinare volto a confermare o meno la condizione di IC, ad iniziare tempestivamente (possibilmente entro 7-14 giorni di vita) la terapia sostitutiva nei casi che lo richiedono e ad impostare una presa in carico assistenziale di questi bambini.

Al momento dell'iniziale conferma del sospetto diagnostico alcune procedure sono da ritenersi "obbligatorie" e sono rappresentate da anamnesi, esame obiettivo e controlli ormonali tiroidei. L'anamnesi deve riguardare una eventuale patologia tiroidea e/o l'uso di farmaci in gravidanza, l'apporto iodico (in particolare un eccesso iodico iatrogeno), le caratteristiche del parto e del periodo perinatale. L'esame obiettivo, oltre a valutare la presenza di segni clinici suggestivi (Tabella 1, vedi Allegato), deve evidenziare eventuali malformazioni congenite extratiroidee, soprattutto di tipo cardiaco, che sono più frequenti nei soggetti con IC. Il controllo dei livelli sierici di TSH (sTSH) e FT4 (sFT4) deve essere eseguito in tutti i neonati con valori di TSH ≥ 20 mU/L al test di screening, mentre per valori tra 6 e 20 mU/L può essere sufficiente la ripetizione di uno spot, tenendo comunque sempre presenti eventuali fattori di rischio evidenziati all'anamnesi e all'esame obiettivo. Al momento dell'iniziale conferma diagnostica, senza incidere sulla tempestività dell'intervento, è opportuno altresì acquisire ulteriori informazioni sulla etiologia (Tabella 2, vedi Allegato) e sulla severità prenatale dell'IC spesso correlata all'etiologia. Indagini biomorali utili in questo senso sono rappresentate dal dosaggio degli anticorpi anti-tiroide: la positività anticorpale, con anamnesi positiva per una patologia tiroidea autoimmune materna, può suggerire una forma transitoria di IC per passaggio transplacentare di anticorpi bloccanti il recettore del TSH (TRAB). La valutazione della ioduria può essere utile nel singolo caso quando si sospetti un eccessivo apporto iodico di natura iatrogena. Anche il dosaggio sierico della Tireoglobulina (Tg) può essere di ausilio in associazione con la diagnostica per immagini: livelli elevati in presenza di una tiroide normale o di un gozzo sono suggestivi di disormonogenesi, livelli indosabili in presenza di tiroide in sede suggeriscono un difetto nella sintesi di Tg, mentre, in assenza di immagini ecografiche di una tiroide in sede cervicale, livelli dosabili di Tg fanno ipotizzare la presenza di tessuto tiroideo (ipoplastico o ectopico) e livelli indosabili di Tg suggeriscono una atireosi. 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, 2013a).

| | | |
|--|---|--|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 10/29</p> |
|--|---|--|


Le maggiori informazioni sull'etiologia dell'IC vengono fornite dalla diagnostica per immagini. L'ecografia è oggi accettata come metodica di prima scelta per verificare la presenza o meno di una ghiandola nella normale posizione cervicale, mentre difficilmente riesce a dare, in età neonatale, informazioni su una eventuale localizzazione ectopica. L'impiego di tecniche ecografiche più sofisticate migliora la qualità dell'informazione, ma al tempo stesso richiede una sempre maggiore esperienza da parte dell'operatore nel riconoscimento di quadri dubbi richiedenti ulteriori approfondimenti diagnostici (*Jones et al, 2010*). La scintigrafia tiroidea con ^{123}I resta la tecnica più accurata sia per determinare le forme disgenetiche di IC (ectopia, ipoplasia, atireosi) che per fornire informazioni sulla funzionalità della ghiandola. In epoca neonatale viene più frequentemente utilizzato il ^{99}Tc , più facilmente e rapidamente disponibile, ma non in grado di fornire informazioni funzionali adeguate come lo ^{123}I . La diagnosi di atireosi "vera" deve essere confermata sempre anche dal riscontro ecografico, in quanto una atireosi "apparente" può essere mimata da mutazioni inattivanti del gene del TSH-recettore o del trasportatore dello iodio (NIS) o dalla presenza di TRAB (Tabella 2, vedi Allegato),

In tutti i neonati con IC confermato la comunicazione della diagnosi rappresenta una tappa cruciale che richiede un dialogo approfondito con la famiglia da parte di operatori sanitari esperti e formati (la presenza di uno psicologo e di un mediatore culturale, nei casi necessari, è raccomandata). In questa fase, oltre al beneficio derivante dalla diagnosi precoce, deve essere sottolineata l'importanza di una corretta aderenza alla terapia sostitutiva e di un regolare follow-up. L'uso di "depliant" informativi può essere di ausilio ma non deve sostituire questa fase di confronto con le famiglie. L'acquisizione, fin dall'iniziale conferma diagnostica, di informazioni sulla severità ed eziologia dell'IC migliora notevolmente la qualità di informazione alla famiglia, in particolare per ciò che riguarda la necessità di terapia sostitutiva "life-long" nelle forme permanenti, o la necessità di una rivalutazione della diagnosi negli altri casi.

4.2.1 Diagnosi clinica

Il pediatra deve mantenere viva una vigilanza sulla possibile comparsa di segni clinici evolutivi anche nell'era della diagnostica precoce permessa dai programmi di screening neonatale. Infatti vi è sempre la possibilità, anche se rara, di un falso negativo al test di screening o della provenienza di un bambino da paesi in cui il programma di screening non si realizza. Segni clinici che possono comparire nei mesi successivi all'epoca neonatale sono rappresentati da un ritardo nella dentizione, nel ritmo accrescitivo e nella chiusura delle fontanelle, nonché da una accentuazione di segni come stipsi, distensione addominale e eccesso ponderale. Naturalmente una particolare attenzione dovrà essere posta anche all'eventuale ritardo nell'acquisizione delle principali tappe di sviluppo psicomotorio.

4.3 Terapia

| | | |
|--|---|--|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 11/29</p> |
|--|---|--|

Scopo della terapia dell'IC è assicurare una normale crescita e un normale sviluppo neuro-cognitivo in armonia con il potenziale genetico. La terapia con levotiroxina (L-T4) è il trattamento di scelta. Sebbene la T3 sia la forma biologicamente attiva, la maggior parte della T3 nel cervello deriva dalla deiodinazione della T4, pertanto al momento la somministrazione della T3 in aggiunta alla terapia con L-T4 non trova alcuna indicazione nel trattamento dell'IC.


Diversi studi hanno dimostrato come l'età di inizio della terapia, un trattamento ottimale e una corretta aderenza al programma terapeutico siano cruciali per un adeguato sviluppo psicomotorio e cognitivo, soprattutto nei primi 3 anni di vita. La terapia va iniziata entro le prime due settimane di vita, o comunque immediatamente dopo la conferma su siero dei valori di TSH ed FT4 (sTSH, sFT4). Se i risultati non sono disponibili in tempi rapidi è indicato iniziare comunque il trattamento nei casi con elevato TSH al cartoncino (>40mU/L) (*Leger et al 2014*).

Il trattamento è indicato per valori di sTSH superiori a 20 mU/L, indipendentemente dai valori di sFT4, o per valori di sFT4 inferiori all'intervallo di riferimento (età correlati) indipendentemente dai valori di sTSH.

Nei casi di ipertireotropinemia con valori di sTSH tra 6 e 20 mU/L e valori di sFT4 entro i limiti di riferimento, è utile ricontrollare il livello di sTSH a distanza di 2 settimane. Se il valore di sTSH è >20 mU/L, è indicato iniziare la terapia. Se il valore di sTSH è stabilmente compreso tra 6 e 20 mU/L e la tiroide è in sede, è possibile sia iniziare la terapia sostitutiva che continuare il solo monitoraggio dei valori di sTSH ogni 2 settimane, valutando le condizioni cliniche (*Leger et al 2014*). E' opportuno in questi casi discutere con la famiglia e coinvolgerla nella decisione. Anche in assenza di trattamento questi pazienti vanno seguiti nel tempo in quanto l'ipertireotropinemia neonatale può essere comunque espressione di una lieve anomalia tiroidea.

Obiettivo della terapia è riportare rapidamente i livelli di sFT4 e sTSH nel range degli intervalli di riferimento per la fascia d'età, pertanto l'Accademia Americana di Pediatria (2006), le linee di indirizzo italiane (*Cassio et al 2013a*) e la recente Consensus Europea sull'IC (*Leger J et al 2014*) suggeriscono una dose iniziale di L-T4 tra 10 e 15 mcg/kg/die. Nell'ambito di questo intervallo terapeutico è consigliabile usare dosi più alte nei neonati con ipotiroidismo più severo e dosi più basse nei soggetti con ipotiroidismo lieve o moderato (*Leger J et al 2014; Rastogi and LaFranchi 2010*). La terapia va somministrata per os e se in casi eccezionali non è possibile, allora può essere somministrata e.v. e la posologia non deve superare l'80% della dose calcolata come dose orale (terapia non disponibile nel prontuario sanitario nazionale).

Successivi aggiustamenti della dose vanno effettuati in base ai livelli sierici di FT4 e TSH mantenendo il sTSH nell'intervallo di riferimento per la fascia d'età e il sFT4 nel range alto-normale (*Ford and LaFranchi 2014*). Attenzione va posta nei soggetti con insufficienza cardiaca in cui la terapia con L-T4 va introdotta molto gradualmente iniziando con la metà della dose, aumentando gradualmente ogni 2 settimane e monitorando i livelli di sFT4 (*Leger 2014*).

| | | |
|--|---|--|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 12/29</p> |
|--|---|--|

Va sottolineato che il trattamento con dosi iniziali elevate, se non adeguatamente monitorato, può determinare periodi di sovra-trattamento con possibili effetti avversi transitori o anche a lungo termine sull'outcome neurocognitivo (*Bongers-Schokking et al 2013*). L'incidenza di sovra-trattamento e di sintomatologia ad esso correlata è rara, tuttavia un attento monitoraggio dei livelli di sFT4 e sTSH e di eventuali segni e sintomi quali irrequietezza, agitazione, disturbi del sonno, tremori, tachicardia, vomito, diarrea, calo ponderale, può minimizzare il rischio.

Attenzione deve essere posta alla concomitante assunzione di alcune sostanze che possono interferire con l'assorbimento della L-T4 quali: formule contenenti proteine della soia, fibre, medicinali a base di ferro o carbonato di calcio, colestiramina, antiacidi a base di alluminio e sucralfato. Inoltre barbiturici, rifampicina, carbamazepina, fenitoina e altri induttori degli enzimi epatici possono aumentare la clearance epatica della levotiroxina, mentre glucocorticoidi e beta-simpaticolitici inibiscono la conversione periferica di T4 a T3. Anche la presenza di emangiomi di grandi dimensioni può interferire con la terapia a causa di un'elevata attività della deiodinasi che può aumentare la degradazione della T4. In tutti questi casi è raccomandato uno stretto monitoraggio di sFT4 e sTSH nel caso sia necessario un aggiustamento della terapia.


Nel caso della formulazione in compresse la terapia andrebbe somministrata a digiuno lontano dai pasti, al fine di ottenere un migliore assorbimento e una più sicura assunzione (rigurgiti abituali nel lattante), ma questo non è sempre possibile nel neonato e nel bambino. Per tale motivo va raccomandato ai genitori di avere una regolarità nelle modalità di somministrazione in modo tale che il medico possa adattare correttamente la terapia in base ai valori di sFT4 e sTSH.

Il prelievo per il monitoraggio di sFT4 e sTSH va effettuato prima di assumere la terapia o almeno 4 ore dopo l'assunzione (*Leger J et al 2014*).

4.3.1 Terapia nel neonato prematuro

La gestione del neonato pretermine e dell'ipotiroidismo transitorio del pretermine è a tutt'oggi controversa. Per quanto riguarda il pretermine con diagnosi di IC non vi sono al momento chiare indicazioni in letteratura sulla dose di L-T4 da utilizzare. E' necessario tuttavia considerare che: 1) in alcuni casi si tratta di neonati in precarie condizioni di salute, spesso di peso molto basso e talora affetti da forme transitorie con tiroide in sede, 2) studi recenti evidenziano come una condizione di *over treatment* nelle prime settimane/mesi di vita possa risultare in una riduzione delle abilità neurocognitive in età successive (*Scratch et al 2014, Bongers-Schokking et al 2013*), 3) la Consensus Europea del 2014 suggerisce di graduare la dose iniziale di L-T4 sulla base della gravità dell'ipotiroidismo utilizzando dosi più basse (ad esempio 10 mcg/kg/die) in caso di ipotiroidismo meno severo, come spesso succede nei casi con tiroide in sede.

Alla luce di queste considerazioni è consigliabile nel pretermine, soprattutto nei gravi prematuri o in quelli di peso molto basso, iniziare la terapia con L-T4 con dosaggi lievemente più bassi di quelli suggeriti nel neonato a termine, 8-10 mcg/kg/die da

| | | |
|--|---|--|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 13/29</p> |
|--|---|--|

graduare comunque in base alla severità dell'ipotiroidismo ed alle condizioni cliniche del paziente (*Vigone et al 2014; Vaidyanathan et al 2012*). Inoltre è opportuno programmare controlli di sTSH e sFT4 ravvicinati, ogni 10 giorni, fino a normalizzazione della funzione tiroidea.

La gestione terapeutica nell'ipotiroidismo del pretermine è ancora controversa e non vi sono al momento chiare evidenze che un trattamento con L-T4 sia associato ad un miglioramento dell'outcome generale e neurocognitivo (*Uchiyama et al 2017; Wassner and Brown 2015*).

4.3.2 Formulazioni di L-T4

In Italia sono presenti diverse formulazioni di L-T4: compresse, gocce, flaconcini orali e capsule molli.

La tabella riassume le principali formulazioni di levotiroxina:

| Formulazione | Dosaggi (mcg) |
|---------------------|--|
| comprese | 25-50-75-88-100-112-125-137-150-175-200 |
| gocce | 3.57/1ggtt |
| soluzione orale | 25-50-75-100 |
| capsule molli | 13-25-50-75-88-100-112-125-137-150-175-200 |


Esistono anche formulazioni generiche il cui uso non è suggerito nei primi anni di trattamento in quanto il farmaco generico e il brand non sono equivalenti (*Leger et al 2014*).

Il vantaggio delle formulazioni liquide è rappresentato dal minor tempo che è necessario attendere prima dell'assunzione del cibo. Le capsule molli, a carico dell'assistito, sono invece utili nel bambino più grande (dopo i 6 anni di età e comunque in grado di deglutire le capsule) e nell'adolescente. Va infatti sottolineato che la dose iniziale attualmente suggerita di 10-15 mcg/kg/die è indicata per la formulazione in compresse.

Due recenti studi (*Cassio et al 2013b; Peroni et al 2014*) suggeriscono che l'utilizzo della formulazione liquida sia più efficace nel consentire una rapida normalizzazione dei livelli di sTSH, verosimilmente legata ad un migliore assorbimento del farmaco. Pertanto, per evitare il rischio di sovra-trattamento alle dosi attualmente suggerite, è consigliabile un monitoraggio clinico ed ormonale molto ravvicinato.

Nonostante diverse perplessità suscitate dalla presenza di etanolo come eccipiente della formulazione liquida, le dosi di L-T4 utilizzate nel trattamento dell'IC non sembrano associarsi ad un aumento eccessivo del tasso ematico di etanolo nel sangue (*Peroni et al 2014*).

4.4 Rivalutazione diagnostica

| | | |
|--|---|--|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="center">Rev.1</p> <p align="center">Pag. 14/29</p> |
|--|---|--|

La rivalutazione diagnostica è una procedura utile in tutti i casi di IC con ghiandola in sede o in cui non sia stata effettuata all'esordio una completa definizione diagnostica ed è finalizzata a confermare la permanenza della condizione di ipotiroidismo.

Per una corretta rivalutazione si consiglia la sospensione della terapia generalmente ad un'età di 36 mesi o superiore. Deve essere valutata l'utilità di anticipare la sospensione a 12-24 mesi di età nei figli di madre con tireopatia autoimmune o nei pazienti che, durante il trattamento terapeutico nel primo anno di vita, non abbiano richiesto un aumento della dose terapeutica o nel caso in cui vi sia stata una anamnesi positiva per esposizione documentata ad eccesso di iodio.

L'approccio corretto per effettuare la rivalutazione consiste nella completa sospensione della terapia con L-T4 che può essere graduale o in unica soluzione; in ogni caso è necessario che la rivalutazione della funzionalità tiroidea (sTSH e sFT4) venga effettuata dopo 30 giorni dalla completa sospensione della terapia con L-T4; è possibile anticipare il controllo dopo soli 15-20 giorni di sospensione in presenza di forme severe di IC alla diagnosi.


In letteratura è riportata una seconda modalità di conferma della diagnosi di ipotiroidismo permanente che però non permette una diagnosi appropriata. Tale modalità consiste nel dimezzare la dose di terapia con L-T4 con controllo della funzionalità tiroidea dopo 30 giorni e ripresa della terapia con L-T4 se sTSH >10 mU/L e/o FT4 inferiore alla norma.

La procedura di rivalutazione diagnostica prevede:

- misura serica di TSH, FT4 , eventuale di Tg
- misura serica di anticorpi anti-tireoperossidasi (TPO), anticorpi anti-Tg, anticorpi anti-recettore TSH, se presente familiarità per patologia autoimmune
- esecuzione di ecografia tiroidea per studio morfologico e dimensionale
- esecuzione di scintigrafia con ⁹⁹Tc (qualora non eseguita alla diagnosi e in caso di tiroide non visualizzabile ecograficamente); l'eventuale esecuzione di scintigrafia con ¹²³I associata a perclorato permette di distinguere tra difetti completi o parziali di organificazione dello iodio e deve essere effettuata solo in casi selezionati.

Schematicamente, dopo la sospensione della terapia si possono presentare quadri bioumorali differenti, che prevedono azioni di follow-up diversificate (Figura 1):

- valori di sTSH <5 mU/L e di sFT4 entro i limiti di riferimento per la fascia d'età: utile ricontrollare i livelli di sTSH e sFT4 dopo 3 mesi e dopo 6 mesi. Successivamente se la funzionalità tiroidea è normale effettuare esami solo in presenza di sintomi/segni di ipotiroidismo.
- valori di sTSH compreso tra 5 e 10 mU/L e sFT4 entro i limiti di riferimento per la fascia d'età: proseguire il follow-up trimestrale/semestrale nell'anno successivo, senza intraprendere terapia. Follow-up successivo annuale dal PDF.
- valori di sTSH compreso tra 10 e 20 mU/L: utile controllare sTSH e sFT4 dopo 7-15 giorni (Figura 1 vedi Allegato)

| | | |
|--|---|--|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 15/29</p> |
|--|---|--|

- valori di sTSH >20 mU/L e/o di sFT4 inferiore ai limiti di riferimento per la fascia d'età: riprendere la terapia al medesimo dosaggio pre-sospensione
- E' utile una ulteriore rivalutazione di sTSH e sFT4 alla pubertà nelle forme borderline.

4.5 Genetic counselling

Alla presa in carico del neonato e/o del paziente pediatrico a rischio di IC, il pediatra del Centro Clinico Pediatrico di Riferimento deve fornire a tutti i genitori, in forma chiara e comprensibile, informazioni circa quadro clinico, epidemiologia e percorso diagnostico-terapeutico dell'IC nelle sue differenti forme; in alcuni casi a tale profilo informativo deve essere associata un'azione di consulenza genetica (genetic counselling), definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come processo di informazione e conoscenza circa gli aspetti genetici ed eredo-familiari della malattia.


In ambito di IC, il genetic counselling dovrebbe essere offerto in modo appropriato, se necessario in collaborazione con un genetista, e selezionato solo in alcuni contesti clinici, quali:

- consanguineità dei genitori
- quadri di ipotiroidismo persistente con ghiandola in sede e familiarità per tireopatia
- quadro di IC con associazione di almeno una tra le seguenti caratteristiche:
 - cromosomopatie
 - cardiopatia congenita sia isolata che associata a note sindromiche
 - altre malformazioni associate
 - sordità
 - segni neurologici quali ipotonia, coreoatetosi, ritardo intellettivo
 - distress respiratorio neonatale
 - segni di osteodistrofia di Albright/alterazioni del metabolismo calcico

In alcuni casi la presenza di alcune malformazioni o segni clinici può orientare verso una specifica sindrome, come ad esempio:

- "Pendred syndrome"
- "Bamforth-Lazarus syndrome"
- "lung-brain-thyroid syndrome"

Sono attualmente note mutazioni geniche (causative) associate a quadri clinici di IC (Tabella 2, vedi Allegato). Tuttavia ad oggi non ci sono indicazioni per effettuare analisi genetiche in tutti i pazienti affetti da IC, azione che deve essere riservata solo a casi selezionati. In tali casi, l'analisi genetica permette di definire gli aspetti patogenetici di alcuni quadri di IC evidenziando, nel paziente e/o nel contesto familiare, mutazioni e/o varianti genetiche che possono completare la definizione diagnostica del singolo caso ed il relativo follow-up. Ad esempio, la presenza della mutazione DUOX2 in eterozigosi semplice si associa a quadri di ipotiroidismo transitorio dopo i primi anni di vita; la presenza di mutazione del recettore del TSH in eterozigosi semplice si associa generalmente a quadri

| | | |
|--|---|--|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="center">Rev.1</p> <p align="center">Pag. 16/29</p> |
|--|---|--|

di IC che non necessitano di terapia sostitutiva con L-Tiroxina; la presenza di mutazione dei geni TG o TPO identifica casi in cui la terapia deve essere individualizzata e che necessitano di una attenta sorveglianza per il rischio di insorgenza di tumori tiroidei nell'ambito di una condizione di gozzo in età adulta.

Infine, devono essere valutate attentamente lo sviluppo neuromotorio in caso di presenza di mutazione FOXE1, l'apparato urinario in caso di presenza di mutazione PAX8, l'udito in caso di presenza di mutazione SLC26A4/PDS.

4.6 QoL

L'IC come tutte le malattie croniche può avere un impatto sulla qualità della vita, cioè sulla percezione del proprio benessere psicofisico e sociale. Se confrontati con coetanei sani, i soggetti con IC riportano una frequenza significativamente superiore di altre malattie croniche, deficit uditivi ed eccesso ponderale, nonché livelli inferiori di qualità di vita percepita, in particolare evidenziando come fonte di svantaggio sociale limitazioni fisiche e mentali nella realizzazione del proprio ruolo. La severità dell'IC e l'adeguatezza del trattamento a lungo termine risultano le principali determinanti di queste difficoltà (*Leger et al 2011*). Tali evidenze sottolineano a) l'importanza della determinazione precoce della severità di questa patologia con conseguente monitoraggio più attento dei casi severi e b) la necessità di curare la compliance terapeutica non solo in età evolutiva ma anche nelle età successive.

4.7 Follow-up e outcome neurocognitivo


Il follow-up neuropsicomotorio e neurocognitivo dell'IC deve essere effettuato per riconoscere disturbi specifici in ambito motorio, linguistico, comportamentale, dell'interazione, dell'attenzione, di apprendimento, ed eventuali deficit cognitivi.

Prevede due livelli:

- **pediatrico/psicologico.** Valutazioni a tutti i pazienti affetti da IC da effettuare presso il Centro Clinico Pediatrico di Riferimento in collaborazione con lo psicologo ed eventualmente in collaborazione con il pediatra di famiglia che segue il bambino.
- **specialistico (NPI).** La valutazione specialistica è necessaria in tutte le situazioni di IC in terapia nelle quali la valutazione pediatrica/psicologica ha evidenziato aree di fragilità. Tale tipo di valutazione deve essere effettuata in un Servizio Specialistico di Neuropsichiatria Infantile (NPI).

Le aree che necessitano approfondimento con utilizzo di strumenti testologici specifici sono:

- sviluppo intellettuale a tutte le età
- sviluppo psicologico, psicomotorio e del linguaggio, intersoggettività e skills socio-comunicativi nei primi 3 anni

| | | |
|--|---|--|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="center">Rev.1</p> <p align="center">Pag. 17/29</p> |
|--|---|--|

- prerequisiti dell'apprendimento in epoca prescolastica
- abilità di apprendimento, di attenzione, di memoria, abilità sociali, a 8 anni
- funzioni esecutive ed eventuale presenza di sintomi psichiatrici a 14 anni.

Età nelle quali può essere effettuata valutazione:


- 3-6 12-18 mesi per anomalie della postura e dei primi "atti sociali" (sorriso sociale, sguardo, vocalizzo)
- 2 anni: per ritardo di linguaggio, disturbo dell'interazione e della comunicazione
- 5 anni: per deficit dei prerequisiti della letto-scrittura e del calcolo
- 8 anni: per Disturbi specifici dell'apprendimento
- 14 anni: per disturbi emotivo-comportamentali.

I controlli sopra indicati si ritengono molto indicati fino a 8 anni, il controllo dei 14 anni può essere riservato ai soggetti che hanno presentato fragilità evolutive precedenti.

Gli eventuali strumenti consigliati per la valutazione dello sviluppo neuropsicomotorio e neurocognitivo sono riportati nella Tabella 3 (vedi Allegato).

4.8 Transizione all'assistenza in età adulta

I bambini affetti da IC dovrebbero essere seguiti presso Centri di Endocrinologia dell'adulto al compimento del diciottesimo anno di età o comunque dopo il completamento della crescita. La valutazione clinica e biochimica dovrebbe essere fatta ogni 12 mesi fino al completamento della crescita o più frequentemente se il controllo biochimico (misura di sFT4 e sTSH) non è adeguato per cattiva aderenza alla terapia sostitutiva. Considerando che la terapia sostitutiva deve essere proseguita per tutta la vita, è assolutamente necessario evitare sia fasi di sovradosaggio con ipertiroidismo franco o ipertiroidismo subclinico che periodi con ipotiroidismo franco o ipotiroidismo subclinico per gli effetti deleteri sull'apparato cardiovascolare o sul tessuto osseo. I giovani adulti affetti da IC possono presentare più frequentemente rispetto ai soggetti della popolazione generale delle malformazioni cardiache (soprattutto i difetti del setto). Inoltre vari studi hanno mostrato un incremento del rischio cardiovascolare nel giovane adulto con IC con disfunzione diastolica, ridotta capacità allo sforzo, ispessimento della intima dei vasi imputabili a non corretta terapia sostitutiva con ormoni tiroidei. In caso di trattamento non adeguato con ipertiroidismo subclinico di lunga durata si possono avere tachicardia, ridotta capacità a svolgere attività fisica e, nel lungo periodo, un aumento della massa ventricolare sinistra mentre nei soggetti più anziani aritmie come la fibrillazione atriale. Anche periodi prolungati di ipotiroidismo possono provocare disfunzione diastolica e ridotta funzione vascolare, aumentando il rischio aterosclerotico. Inoltre, è stato rilevato un aumento della adiposità nei bambini con IC ed una maggior proporzione di bambini con IC è affetto da obesità rispetto ai controlli; l'incremento del peso corporeo che si può protrarre nella vita adulta si può associare ad un aumento del rischio cardiovascolare. Per


| | | |
|--|---|--|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="center">Rev.1</p> <p align="center">Pag. 18/29</p> |
|--|---|--|

tale motivo questi giovani adulti con IC dovrebbero essere istruiti per adeguata alimentazione e regolare e costante attività fisica.

Gli ormoni tiroidei hanno effetti sulla fisiologia dell'osso. Il trattamento con ormone tiroideo deve essere ben calibrato anche dopo i 18 anni quando la mineralizzazione ossea non è ancora completata. I pazienti non ben trattati con tiroxina (soprattutto quelli con tireotossicosi medicamentosa) hanno un maggior riassorbimento osseo con perdita di massa ossea; tuttavia i pochi dati a disposizione relativi a giovani adulti con IC hanno mostrato livelli di massa ossea nel range di normalità per l'età studiata. L'ipertiroidismo subclinico non modifica la densità minerale ossea nelle giovani donne prima della menopausa, mentre in post menopausa potrebbe accelerare la perdita di massa ossea; in questi casi sarebbe opportuno eseguire integrazione con calcio e vitamina D.

Le giovani adulte con IC trattate con tiroxina dovrebbero essere attentamente valutate nel periodo del concepimento (sia il lieve iper- che ipotiroidismo riducono la fertilità e possono determinare alterazioni del ritmo del flusso mestruale). Inoltre la richiesta di tiroxina aumenta durante la gravidanza. Nella maggior parte delle giovani adulte con IC è opportuno aumentare la dose di tiroxina soprattutto nelle prime settimane di gravidanza e questo garantisce un adeguato andamento della gravidanza e un normale sviluppo neuropsichico nel bambino. In questi casi è opportuno ripetere gli esami di funzione tiroidea ogni 4-6 settimane per tutto il periodo della gravidanza. Nella maggior parte delle giovani adulte la terapia con tiroxina deve essere ridotta nel periodo post- gravidico.

Nel giovane adulto con IC è importante la valutazione neuropsicologica perché possibili disturbi della funzione cognitiva e motoria in età neonatale o durante l'infanzia possono essere ancora presenti nella età di transizione o nella età adulta con implicazioni nella vita sociale di relazione, nella autostima, e nella labilità emozionale (*Leger 2015*). Grazie al riconoscimento della patologia in epoca neonatale e all'istituzione precoce della terapia sostitutiva le alterazioni neuropsicologiche più gravi non sono più riportate ed il quoziente intellettivo dei bambini con IC adeguatamente trattati è di circa 20 punti superiore rispetto ai bambini dell'epoca pre-screening. Tuttavia alcuni studi hanno rilevato che bambini con IC, sia pur adeguatamente trattati, possono presentare dei lievi disturbi neuropsicologici che possono essere ancora presenti in età adulta. Ci possono essere lievi disturbi della psicomotricità, ridotta capacità nei movimenti fini, ridotti tempi di reazione, deficit della memoria e dell'attenzione. Infine, dal punto di vista comportamentale sono state descritte poche differenze fra giovani adulti con IC e controlli, fra queste ridotta maturità (ritardo nel lasciare la casa dei genitori) e ridotta autonomia; questi ultimi problemi potrebbero essere imputati alla cronicità della condizione clinica indipendentemente dalla adeguatezza del trattamento. Giovani adulti con IC possono avere piccoli difetti dell'udito e, se non diagnosticati, possono portare a problemi dello sviluppo del linguaggio, interazione sociale, rendimento scolastico anche in età adulta. E' importante che sia i genitori che i medici specialisti preposti a seguire il giovane adulto con IC incoraggino il giovane adulto a continuare e implementare le proprie attività sociali, le attività ludico-sportive, stimolare le attività motorie e neuropsichiche, aumentare la propria autostima.

| | | |
|--|---|--|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 19/29</p> |
|--|---|--|

4.9 Interazione tra Centro Clinico Pediatrico di Riferimento e rete assistenziale territoriale (MMG e PDF)

L'implementazione di questo percorso non può prescindere dall'esistenza di un'efficiente *rete operativa regionale per l'IC*, basata su una stretta interazione tra Laboratorio di Screening Neonatale, Centro Clinico Pediatrico di Riferimento e rete territoriale di assistenza (MMG e PDF). In particolare, data la frequenza della patologia (1:2000-2500 nati vivi) e per assicurare un'adeguata continuità assistenziale al bambino con IC, è necessaria una costante ed efficace interazione tra team multispecialistico afferente al Centro Clinico di Riferimento e PDF/MMG. Il ruolo di questi ultimi si esplicita attraverso la condivisione con il Centro Clinico Pediatrico di Riferimento del percorso diagnostico-terapeutico del soggetto con IC, in particolare nel paziente con età superiore ai 5 anni e senza gravi fattori di rischio; il Centro Clinico Pediatrico di Riferimento ha la responsabilità della presa in carico di tutti i pazienti con IC, ma per i pazienti da 5 a 18 anni senza fattori di rischio vi può essere una gestione delle cure condivisa con il PDF/ MMG.


Il ruolo proattivo di PDF e MMG di fatto introduce una semplificazione del percorso e offre un sicuro vantaggio per il paziente e la sua famiglia i quali, rivolgendosi al proprio medico, beneficiano di una più semplice gestione delle cure. Allo stesso tempo la riduzione degli accessi alla medicina specialistica permette al Pediatra del Centro Clinico di Riferimento di poter dedicare maggior tempo alla presa in carico di casi a maggiore complessità, con conseguente ottimizzazione delle risorse disponibili.

5. Monitoraggio e indicatori per la valutazione dei risultati

I neonati ed i pazienti pediatrici affetti da IC in terapia sostitutiva con L-T4 devono seguire un preciso programma di follow-up al fine di verificare la regolare crescita staturponderale, il corretto sviluppo puberale, il mantenimento di livelli di sTSH ed sFT4 nell'intervallo di riferimento per la fascia d'età, evitando sovra o sottodosaggi di farmaco, l'assenza di problematiche d'organo/apparato e, soprattutto, il corretto sviluppo psicomotorio e cognitivo.

Al fine di raggiungere un risultato ottimale in termini di crescita e sviluppo è essenziale che la terapia venga condotta secondo quanto stabilito dalle linee guida e ne sia verificata l'aderenza insieme al paziente ed alla famiglia. Il follow-up dovrà essere particolarmente attento nelle forme severe di IC

5.1 Valutazione della funzionalità tiroidea

| | | |
|--|---|--|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 20/29</p> |
|--|---|--|

La determinazione sierica di FT4 e TSH dovrebbe essere eseguita almeno 4 ore dopo l'ultima somministrazione della terapia con L-T4.

Nel programma di follow-up la prima determinazione di sFT4 e sTSH deve essere eseguita fra il settimo ed il quattordicesimo giorno dall'avvio della terapia con L-T4 in funzione della severità dell'IC, della dose e della formulazione (liquida o in compresse) utilizzata.

Successivamente:


- ogni 2 settimane fino a normalizzazione del TSH
- ogni 1-3 mesi fino all'età di 12 mesi
- ogni 2-4 mesi dai 12 ai 36 mesi
- ogni 6 mesi dai 3 anni al termine dello sviluppo puberale
- una volta all'anno successivamente

Controlli del sTSH e di sFT4 più ravvicinati sono indicati nei casi di scarsa aderenza alla terapia e qualora si rilevino valori alterati di sFT4 e sTSH. In caso di variazioni significative della posologia della L-T4, oppure se vi è stato passaggio dalla formulazione liquida alle compresse o viceversa, è raccomandato un controllo di sFT4 e sTSH dopo 4-6 settimane. Di solito il valore di sFT4 si normalizza entro due settimane dall'avvio della terapia sostitutiva, mentre il sTSH raggiunge valori compresi nel range di normalità entro il primo mese. L'utilizzo della formulazione liquida di L-T4 può determinare un picco di sFT4 nella prima settimana dall'avvio del trattamento, per questo motivo si raccomanda un monitoraggio più stretto della funzionalità tiroidea qualora venga utilizzata la formulazione liquida. La normalizzazione degli ormoni tiroidei entro le prime due settimane di terapia ed il mantenimento di un valore di sFT4 al quartile superiore del range di normalità durante il primo anno di vita sono correlati ad un migliore outcome intellettuale.

5.2 Valutazione auxologica e clinica

Deve essere eseguita in occasione dei controlli programmati per la valutazione della funzionalità tiroidea, occorre misurare lunghezza/statura, peso, rapporto peso e altezza nei primi 2 anni o BMI dopo i 2 anni di età, circonferenza cranica (nei primi 2-3 anni) e stadio di sviluppo puberale. La stima dell'età ossea si esegue in caso di anomalie della velocità di crescita staturale e/o del normale sviluppo puberale. In questi casi sarà inoltre necessario un approfondimento endocrinologico mirato.

Il trattamento ottimale con L-T4 è essenziale per il corretto funzionamento dell'apparato cardiovascolare e la mineralizzazione dell'osso.


| | | |
|--|--|---------------------------------------|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE | Rev.1 Pag. 21/29 |
|--|--|---------------------------------------|

INDICATORI DI PROCESSO

| INDICATORE | STANDARD | REFERENTE |
|---|---|--|
| Percentuale di diagnosi in epoca neonatale | > 99 % | Pediatra del Centro Clinico di Riferimento |
| Tempo medio di attesa fra comunicazione positività allo screening e presa in carico da parte del Pediatra del Centro Clinico di Riferimento | Sempre <5 giorni e <4 giorni nell'80% dei casi | Laboratorio di Screening e/o Neonatologo in base ai protocolli operativi |
| Avvio della terapia sostitutiva con L-T4 | Entro i primi 15 giorni di vita | Pediatra del Centro Clinico di Riferimento |
| Valutazione clinica ed auxologia, controlli di laboratorio | > 95% dei controlli previsti secondo la tempistica delle raccomandazioni cliniche | Pediatra del Centro Clinico di Riferimento |
| Presa in carico da parte del Neuropsichiatra Infantile | 99% bambini in terapia con valutazione pediatrica/psicologica che ha evidenziato aree di fragilità neuropsicologica | Neuropsichiatra Infantile di un Servizio Specialistico |

INDICATORI DI ESITO

| INDICATORE | STANDARD |
|--|--|
| Terapia sostitutiva con L-T4 (parametri auxologici e biochimici) | Normalizzazione sFT4 entro le prime due settimane di vita, successivamente TSH nel range di normalità con FT4 al quartile superiore della norma. Assenza di segni clinici di sovra o sottodosaggio. Crescita ponderale regolare, BMI nel range di normalità per sesso ed età. Regolare velocità di crescita, statura compresa nel target genetico familiare. Circonferenza cranica compresa nei percentili di normalità per sesso ed età. |

| | | |
|--|---|--|
|  <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p> | <p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">.....</p> | <p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 22/29</p> |
|--|---|--|

| | |
|--|--|
| Terapia sostitutiva con L-T4 (sviluppo psicomotorio e cognitivo) | Progressione delle prestazioni cognitive e di apprendimento, anche in seguito a trattamenti riabilitativi specifici. |
|--|--|

6. Diffusione e implementazione

Questo PDTA, approvato dal Consiglio Direttivo della SIEDP il 18/6/2018, sarà trasmesso attraverso i referenti regionali della SIEDP alle Regioni e Province autonome e a tutti i centri di riferimento della patologia riconosciuti dalla legge. Ogni Regione ne implementerà la sua applicazione, attraverso l'istituzione locale di gruppi di lavoro multi-professionali, con la partecipazione dei referenti regionali della SIEDP e, ove presenti, delle Associazioni dei pazienti.

7. Aggiornamenti

Il presente PDTA sarà revisionato alla luce delle nuove evidenze scientifiche che dovessero rendersi disponibili e comunque entro il tempo massimo di 5 anni.

REDAZIONE

Gruppo di Studio SIEDP: "Malattie della tiroide"

Coordinatore

Maria Cristina Vigone (biennio 2015-2017)

Coordinatore PDTA: Antonella Olivieri

Componenti

Alessandra Cassio, Graziano Cesaretti, Carlo Corbetta, Roberto Gastaldi, Antonella Olivieri, Mariacarolina Salerno, Vera Stoppioni, Massimo Tonacchera, Giovanna Weber



**Società Italiana di
Endocrinologia e
Diabetologia Pediatrica**

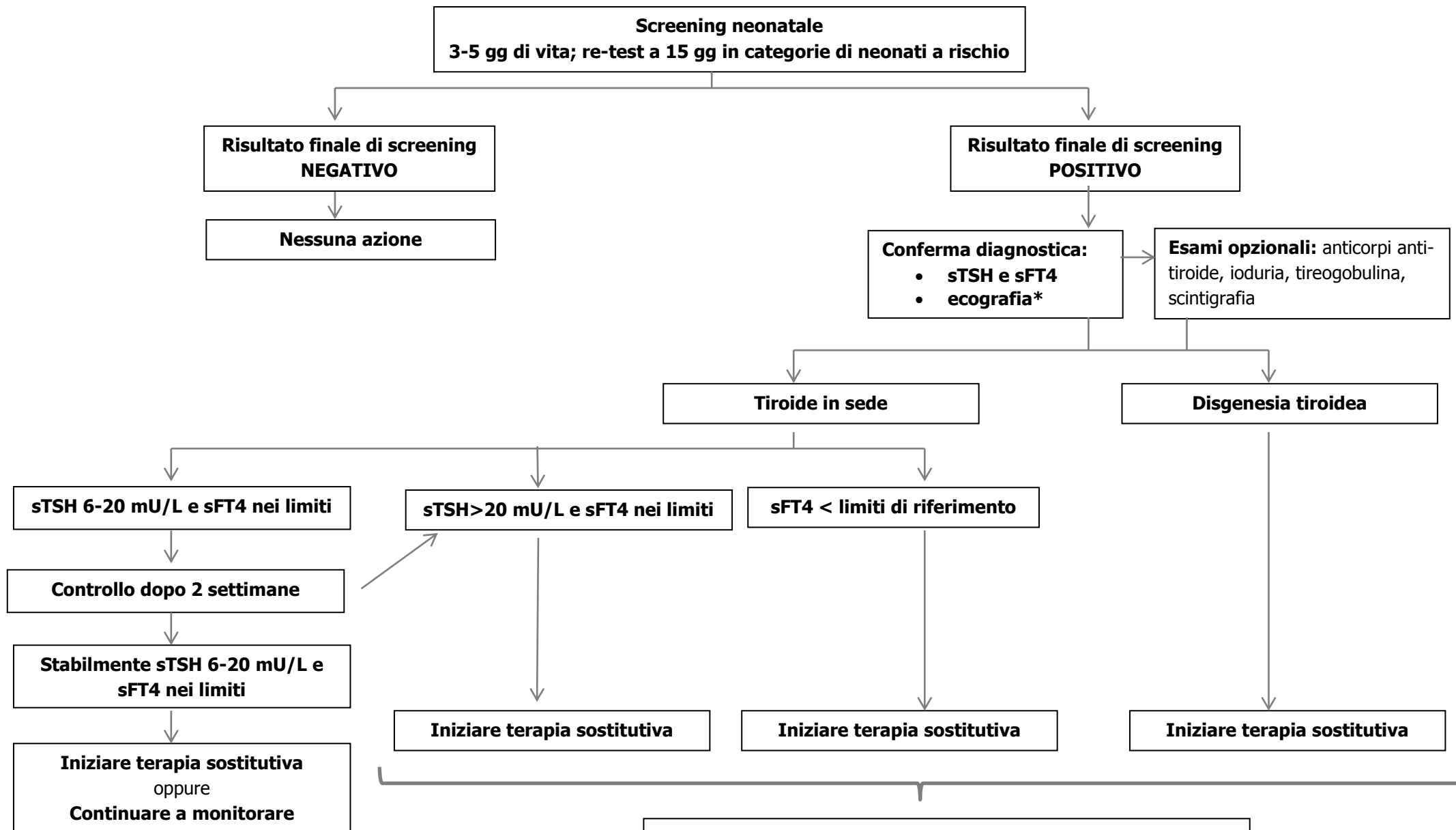
**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
ASSISTENZIALE**

.....

Rev.1

Pag. 23/29

Flow chart di sintesi del PDTA dell'Ipotiroidismo Congenito



Controllo clinico e biochimico (sTSH e sFT4):

- tra 7-14 giorni dopo l'inizio della terapia
- quindi ogni 2 settimane fino a normalizzazione del TSH
- fino a 12 mesi: ogni 1-3 mesi
- da 12 a 36 mesi: ogni 2-4 mesi
- dai 36 mesi: ogni 6 mesi
- se modifica terapia: dopo 4-6 settimane

*in caso di impossibilità o ritardo nell'eseguire l'ecografia la terapia va comunque iniziata

Tabella 1 – Possibili sintomi e segni neonatali di Ipotiroidismo Congenito

Ittero prolungato

Fontanella anteriore ampia, fontanella posteriore > 0.5 cm

Distensione addominale con ernia ombelicale

Deficit di suzione

Sonnolenza

Ipotonia

Stipsi

Macroglossia

Cute marezzata

Pianto roco

Facies tipica

Gozzo (in rari casi)

Tabella 2 – Cause di Ipotiroidismo Congenito Primario

FORME PERMANENTI

Disgenesia tiroidea

- Ectopia
- Atireosi
- Ipoplasia
- Emiagenesia

Tiroide *in situ* (volume normale o aumentato)

- Difetto di trasporto dello iodio (mutazione NIS)
- Difetto di organificazione dello iodio (mutazioni di TPO, DUOX2, DUOXA2, Tg)
- Difetto di iodotirosina deiodinasi (mutazioni DEHAL1)
- Resistenza al TSH (mutazioni inattivanti recettore TSH)
- Carenza di iodio

FORME TRANSITORIE

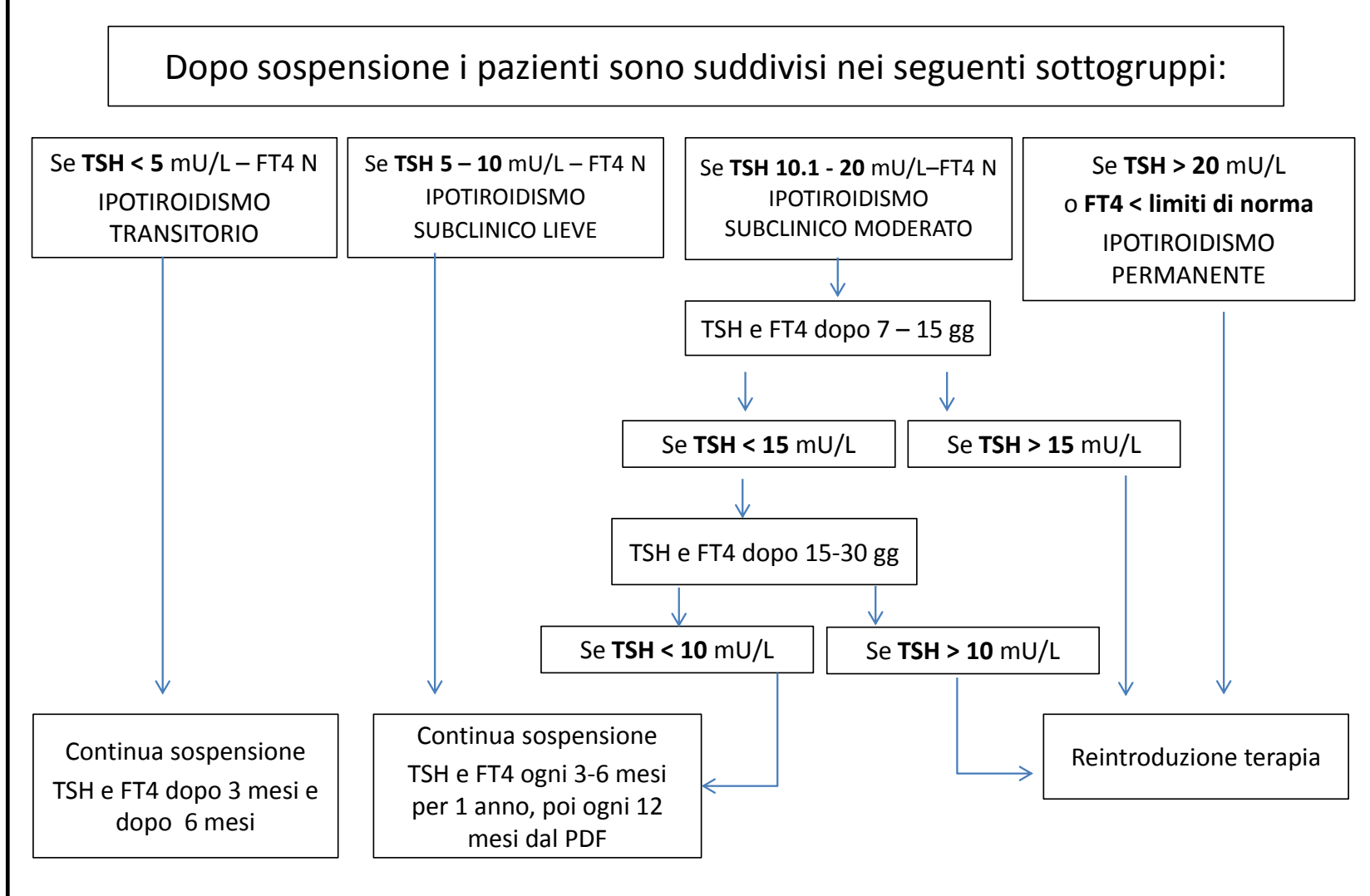
- Fattori materni (passaggio transplacentare di farmaci o anticorpi)
- Fattori neonatali (prematurità, gemellarità, TIN)
- Carenza o eccesso di iodio
- Mutazioni in eterozigosi di DUOX o DUOXA2
- Emangioma epatico congenito

FORME SINDROMICHE

IC associato a mutazioni di:

- Pendrina (Sindrome di Pendred): gozzo e sordità neurosensoriale
- NKX2.1 (Sindrome cervello-polmone-tiroide: variabili disturbi neurologici tipo coreoatetosi e distress respiratorio)
- FOXE-1 (Sindrome di Bamforth-Lazarus: atresia delle coane, palatoschisi, "spiky hair")
- PAX8 (Agenesia renale monolaterale, malformazioni genito-urinarie)
- NKX2-5 (Cardiopatía congenita)
- GNAS (Pseudoipoparatiroidismo 1A)

Figura 1 – Diagramma riassuntivo della rivalutazione diagnostica



| Età | Strumenti |
|----------------|---|
| 3-6-12-18 mesi | questionario per i genitori del test M-P-R (Merril-Palmer-Revised Scales of Development); questionario McArthur-Bates CDI (forma breve); Griffiths III; TPL (per comprensione e produzione lessicale e sintattica); eventualmente ADOS II |
| 2 anni | questionario per i genitori del test M-P-R (Merril-Palmer-Revised Scales of Development); questionario McArthur-Bates CDI gesti e parole (forma breve); Griffiths III; TPL (per comprensione e produzione lessicale e sintattica) eventualmente ADOS II |

Tabella 3 – Strumenti consigliati per la valutazione dello sviluppo neuropsichico nel bambino con IC

| | |
|---------|---|
| 3 anni | questionario per i genitori del test M-P-R (Merril-Palmer-Revised Scales of Development); questionario McArthur-Bates parole e frasi (forma breve); Griffiths III; WPPSI III; TPL test (Test Primo Linguaggio - Axia) |
| 5 anni | questionario per i genitori del test M-P-R (Merril-Palmer-Revised Scales of Development); questionario IPDA da consegnare ai genitori per gli insegnanti (Terreni, Corcella, Cornoldi, Tressoldi); WPPSI III (Scale Wechsler); Peabody per comprensione lessicale; TROG2 per comprensione morfosintattica, TOR per comprensione narrativa; BUS STORY TEST (I-BST) per pianificazione narrativa; TFL per produzione lessicale; PFLI per aspetti fonetico-fonologici e morfosintattici in produzione; CMF (Marotta, Trasciani, Tucci) per competenze metafonologiche; eventualmente ADOS II |
| 8 anni | CBCL (Child Behavior Checklist. Thomas M. Achenbach) questionario sul comportamento del bambino; prove di rapidità e correttezza della lettura in base ai parametri dell'MT; WISC IV per intelligenza; MT-3 per lettura; BVSCO per la scrittura; ACMT → BDE 2 per la matematica; test di barrage e test Torre di Londra per attenzione e funzioni esecutive; K-SADS-PL (Erikson) Intervista diagnostica per la valutazione dei disturbi psicopatologici in bambini e adolescenti (genitori e bambino) |
| 14 anni | CBCL (Child Behavior Checklist. Thomas M. Achenbach) questionario sul comportamento del bambino; WISC IV per intelligenza; MMPI-A (S.R.Hathaway e J.C.McKinley) per disturbi emotivo-comportamentali |