




Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE  
TIROIDITE DI HASHIMOTO**

Revisione 1


<b>STATO</b>	<b>DATA</b>	<b>FIRMA</b>
<b>APPROVATO</b>		
<b>APPLICATO DAL</b>		

 <p data-bbox="172 300 497 403"><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p data-bbox="587 129 1206 192"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</b></p> <p data-bbox="692 226 1101 257"><b>TIROIDITE DI HASHIMOTO</b></p>	<p data-bbox="1305 163 1390 194"><b>Rev.1</b></p> <p data-bbox="1278 226 1417 257"><b>Pag. 2/15</b></p>
--	---	---

## **Sommario**

- 1. Premessa**
  - 1.1 Finalità e obiettivi**
  - 1.2 Criteri di inclusione dei pazienti nel percorso**
  - 1.3 Dati epidemiologici della patologia**
- 2. Riferimenti normativi, bibliografici e documentali**
- 3. Campo di applicazione e responsabilità**
- 4. Descrizione del percorso**
  - 4.1 Approccio diagnostico**
  - 4.2 Follow-up e terapia**
  - 4.3 Flow chart di sintesi del percorso**
- 5. Monitoraggio e indicatori per la valutazione dei risultati**
- 6. Diffusione**
- 7. Implementazione e tempogramma**
- 8. Aggiornamenti**

**Allegati e moduli utilizzati**

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</b></p> <p><b>TIROIDITE DI HASHIMOTO</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 3/15</b></p>
--	---	---

## **1. Premessa**

La tiroidite di Hashimoto (HT) è la più comune malattia endocrina autoimmune in età pediatrica, assieme al diabete di tipo 1. Inoltre è praticamente l'unica forma pediatrica di tiroidite poiché la tiroidite subacuta, la painless thyroiditis e tiroidite di Riedl, sono raramente diagnosticate in questa fascia d'età. La HT è una tipica malattia autoimmune organo-specifica causata da una distruzione immunomediata della tiroide secondaria a diffusa infiltrazione di linfociti B e T con distruzione dei follicoli. Come per altre patologie autoimmuni, è presente spesso una predisposizione familiare, secondaria ad una suscettibilità su base poligenica.

L'azione di tipo autoimmunitario, cellulo-mediata verso la tiroide, caratterizzata da una significativa infiltrazione linfocitica è seguita da una distruzione dei tireociti e dalla produzione di autoanticorpi specifici anti tiroidei quali gli antiperossidasi (TPOAbs) e gli antitireoglobulina (TgAbs).

Gli anticorpi anti tiroidei non sono quindi essi stessi causa di distruzione, ma sono un marker del danno avvenuto. Tuttavia, gli anticorpi TPOAbs possono attivare il complemento e quindi causare ulteriore danno. E' oggetto di discussione, comunque, il reale ruolo giocato da tali anticorpi nella citotossicità.

La presenza di anticorpi anti tiroide è considerata oramai da anni un parametro sufficiente per la diagnosi di HT. Tale considerazione è basata sul fatto che la presenza di tali anticorpi correla con l'infiltrazione linfocitaria della tiroide, riscontrata alle autopsie, in individui in cui non era nota una patologia tiroidea.

La positività dei TPOAbs si ha nel 90-95% dei casi di HT. Vi è infatti un 5-10% di casi in cui la HT viene diagnosticata solo attraverso un quadro ecografico suggestivo, caratterizzato da una più o meno variabile disomogeneità ecostrutturale.


### **1.1 Finalità e obiettivi**

Il presente protocollo ha lo scopo di illustrare i criteri e le modalità esecutive stabilite per la diagnosi ed il trattamento delle tireopatie autoimmuni nel bambino tenendo conto delle linee guida e raccomandazioni pubblicate negli ultimi anni.

### **1.2 Criteri di inclusione dei pazienti nel percorso**

Sono inclusi nel percorso:

- i soggetti in età pediatrica con positività degli anticorpi antitiroide e/o alterazioni ecostrutturali compatibili con la presenza di una tireopatia autoimmune.


 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</b></p> <p><b>TIROIDITE DI HASHIMOTO</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 4/15</b></p>
--	---	---

I criteri diagnostici per la HT si sono modificati negli ultimi anni grazie al miglioramento delle tecniche di imaging e di laboratorio. I criteri tradizionali, secondo Fisher, si basavano sulla presenza di un gozzo, elevati valori di anticorpi anti tiroide, scintigrafia tiroidea con irregolare captazione del tracciante e un test al perclorato positivo. Ad oggi, la presenza di gozzo non è più condizione vincolante per la diagnosi, essendo presente solo nelle forme più severe di malattia, in cui l'infiltrazione linfocitica e/o la stimolazione da parte del TSH è massimale. Nelle forme di tiroidite meno severe, può non essere presente un gozzo.

I TPOAbs sono considerati il miglior marker sierologico per la diagnosi di HT dal momento che essi sono presenti in circa il 95% dei pazienti mentre solo raramente si ritrovano in pazienti sani. Il titolo dei TPOAbs correla molto bene con il numero di linfociti autoreattivi infiltranti la tiroide e conseguentemente con il grado di ipoecogenicità ecografica. I TGAb, diretti contro la più abbondante proteina presente nella ghiandola tiroidea, rispetto ai TPOAbs sono meno sensibili, essendo presenti solo nel 60-80% dei pazienti con HT, e meno specifici, essendo presenti anche in pazienti sani. I TPOAbs e i TGAb rappresentano due differenti aspetti della risposta autoimmune verso la ghiandola tiroidea. I TGAb possono riflettere un tipo di risposta immune più precoce, mentre i TPOAbs possono caratterizzare una risposta immune più tardiva. L'ecografia tiroidea è invece la metodica di imaging più accurata per una corretta diagnosi. Raramente si può avere una ecografia del tutto normale in presenza di anticorpi anti tiroide, poiché studi istologici hanno dimostrato che una positività anticorpale è sempre associata istologicamente a tiroidite, per lo meno in forma lieve e/o focale. Il tipico reperto ecografico di HT è quello di un parenchima eterogeneamente ipoecogenico. In questo caso l'ipoecogenicità è conseguente alle aggregazioni linfocitarie, le quali rappresentano un tessuto omogeneo senza superfici riflettenti. L'unica limitazione dell'esame ecografico è di essere estremamente operatore-dipendente. E' stato proposto anche l'utilizzo di una ecografia computerizzata che identifica le aree di ipoecogenicità confrontando le immagini con una scala di grigi. Sebbene promettente, questa tecnica non è attualmente molto utilizzata. L'agoaspirato non è più utilizzato per la diagnosi. Mantiene comunque il suo ruolo in caso di noduli sospetti. Si discute attualmente se la presenza di HT favorisca la comparsa di un cancro papillare.

### **1.3 Dati epidemiologici della patologia**

Dati sulla reale frequenza della HT in epoca pediatrica sono scarsi, in parte anche perché i criteri diagnostici sono cambiati nel corso del tempo. Ci si deve quindi riferire all'unico studio epidemiologico, pubblicato da Rallison in una popolazione di 5179 bambini nel 1975, in cui veniva riportata una frequenza di 1.2%. La reale frequenza dovrebbe

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</b></p> <p><b>TIROIDITE DI HASHIMOTO</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 5/15</b></p>
--	---	---

comunque essere maggiore poiché in quello studio le diagnosi erano basate unicamente sulla palpazione.

In ogni caso, le diagnosi di HT sono in aumento, ma il quesito è se questo incremento rifletta un reale aumento di malattia o rispecchi unicamente un miglioramento diagnostico.

### **Associazione con altre malattie autoimmuni e/o cromosomopatie**

L'HT è una malattia autoimmunitaria e come tale tende ad associarsi ad altre malattie autoimmuni nello stesso paziente e nell'ambito familiare. E' importante quindi, una volta fatta la diagnosi, ricercare eventuali malattie associate. Alcune di esse, come la vitiligine o l'alopecia sono facilmente riconoscibili, mentre le altre devono essere ricercate in maniera più approfondita.

Alopecia, vitiligine, malattia celiaca ed il diabete insulino-dipendente sono le più comuni. La prevalenza di celiachia in bambini ed adolescenti affetti da HT è variabile tra il 4 e il 10% nei diversi studi presenti in letteratura.

Se sono presenti più malattie autoimmuni, si possono raggruppare nelle cosiddette sindromi poliglandulari autoimmuni (APS) I, APS II (Tabella 1) o APS III (Tabella 2).

E' inoltre da tenere presente che la presenza di una patologia cromosomica, quale ad esempio la sindrome di Down (DS) o la sindrome di Turner (TS), rappresenta di per sé un fattore di rischio per lo sviluppo di una HT, il cui decorso clinico può presentare alcune peculiarità rispetto alla popolazione generale.

Nelle ragazze TS, HT è in assoluto la malattia autoimmune più comune e la sua prevalenza (10-21%) è superiore a quella generalmente riportata nelle ragazze della stessa età senza TS. Anche nei bambini con DS la prevalenza di HT (13-34%) è nettamente superiore a quelli della popolazione pediatrica generale.

## **2 Riferimenti normativi, bibliografici e documentali**

- Alimohammadi M, Dubois N, Sköldbberg F, Hallgren A, Tardivel I, Hedstrand H, Haavik J, Husebye ES, Gustafsson J, Rorsman F, Meloni A, Janson C, Vialettes B, Kajosaari M, Egner W, Sargur R, Pontén F, Amoura Z, Grimfeld A, De Luca F, Betterle C, Perheentupa J, Kämpe O, Carel JC: Pulmonary autoimmunity as a feature of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and identification of KCNRG as a bronchial autoantigen. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106:4396-401
- Aversa T, Lombardo F, Corrias A, Salerno M, De Luca F, Wasniewska M. In young patients with Turner or Down syndrome, Graves' disease presentation is often preceded by Hashimoto's thyroiditis. Thyroid 2014; 24:744-7



**Società Italiana di  
Endocrinologia e  
Diabetologia Pediatrica**

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE**

**TIROIDITE DI HASHIMOTO**

**Rev.1**

**Pag. 6/15**

- Aversa T, Lombardo F, Valenzise M, Messina MF, Sferlazzas C, Salzano G, De Luca F, Wasniewska M. Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. *Ital J Pediatr* 2015; 41: 39
- Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among us adults. *Arch Intern Med* 2008; 168:404-10
- Bleys J, Navas-Acien A, Laclaustra M, Pastor-Barriuso R, Menke A, Ordovas J, Stranges S, Guallar E: Serum selenium and peripheral arterial disease: results from the national health and nutrition examination survey, 2003-2004. *Am J Epidemiol* 2009; 169:996-1003
- Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, Weetman AP, Wiersinga WM: Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 2006; 154:633-7.
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014; 13:391-7
- Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, Improda N, Valenzise M, Bruzzese D, De Luca F, Salerno M. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:591-7
- Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:5180-8
- Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O: Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 2009; 265:514-29. Review
- Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 474-82
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3:76-94
- Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children.; Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). *J Pediatr* 2006; 149:827-32
- Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, Salerno M, Cappa M, Baiocchi M, Gastaldi R, Minerba L, Loche S. The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clin Endocrinol* 2012; 76:394-8
- Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr* 1975; 86:675-82

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</b></p> <p><b>TIROIDITE DI HASHIMOTO</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 7/15</b></p>
--	---	---

- Rother KI, Zimmerman D, Schwenk WF. Effect of thyroid hormone treatment on thyromegaly in children and adolescents with Hashimoto disease. J Pediatr 1994; 124:599-601
- Sheck L, Davies J, Wilson G. Selenium and ocular health in New Zealand. N Z Med J 2010; 123:85-94
- Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. Ann intern Med 2007; 147:217-223
- Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5489-96
- Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B, Lindberg B, Ivarsson SA. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:1729-34
- Volzke H. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. Thyroid 2005; 15:279-85
- Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. BMC Pediatr 2006; 6:12
- Yoshida H, Amino N, Yagawa K, Uemura K, Satoh M, Miyai K, Kumahara Y. Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases. J Clin Endocrinol Metab 1978; 46:859-62

### **3 Campo di applicazione e responsabilità**

Il campo di applicazione del “percorso” si riferisce:

- ai bambini ed adolescenti con alterazioni biochimiche e/o ecografiche compatibili con una diagnosi di HT, con o senza sintomatologia clinica secondaria ad alterata funzionalità tiroidea.

I professionisti destinatari del documento sono: Pediatri con competenze endocrinologiche, Radiologi-Ecografisti, Pediatri di Famiglia (PDF) /Medici di Medicina Generale (MMG), Endocrinologi dell’adulto.

Le responsabilità delle singole figure professionali coinvolte nel percorso sono:

Pediatra con competenze endocrinologiche

- attivare i processi di conferma diagnostica, valutazione clinica e, se necessario, terapia
- comunicare ai genitori la diagnosi e la necessità di un follow-up e di una terapia, ove necessaria

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</b></p> <p><b>TIROIDITE DI HASHIMOTO</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 8/15</b></p>
--	---	---

- eseguire il follow-up auxo-endocrinologico
- 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

Radiologo-Ecografista

- eseguire le procedure ecografiche a fini diagnostici e di follow-up

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 HT per garantire, in continuità con il Centro Clinico Pediatrico di Riferimento, un adeguato follow-up e trattamento, ove necessario
- condividere le informazioni cliniche del paziente con il MMG

## **4 Descrizione del percorso**

### **4.1 Approccio diagnostico**

Il paziente pediatrico viene in genere indirizzato allo specialista pediatra endocrinologo dal curante per il sospetto clinico e/o laboratoristico/strumentale di tireopatia autoimmune. Vista l’aspecificità dei sintomi in età pediatrica, talora il riscontro di segni bioumorali e/o ecografici di tireopatia autoimmune può essere casuale, in corso di accertamenti di screening generali o specifici per determinate popolazioni a rischio.

#### **Dati anamnestici familiari e personali**

I fattori anamnestici di rischio da rilevare sono:

- familiarità per tireopatie autoimmuni e/o altre patologie autoimmuni
- anamnesi positiva per altra patologia autoimmune
- sindromi genetiche/cromosomiche associate a maggior rischio di tireopatia autoimmune (Down, Turner)

#### **Segni e sintomi**

Di seguito i principali segni/sintomi che possono essere presenti all’esordio:

- gozzo
- segni/sintomi riconducibili ad una condizione di ipotiroidismo: astenia, facile stancabilità, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, stipsi, bradicardia, intolleranza al freddo, etc.





- segni/sintomi riconducibili ad una condizione di ipertiroidismo: tachicardia, palpitazioni, disturbi dell'umore/comportamento, irritabilità, riduzione delle performance scolastiche/capacità attentive, tremori fini, aumento dell'appetito, perdita di peso, cefalea, diarrea, etc.

#### **Indagini di laboratorio (funzionalità tiroidea)**

- TPOAbs e TGAb; anticorpi anti-recettore del TSH, se in fase di ipertiroidismo
- esami di funzionalità tiroidea: FT4 e TSH (ev. anche FT3 se in fase di ipertiroidismo)
- ecografia tiroidea

#### **Indagini strumentali e specialistiche**

Ecografia tiroidea: la tiroide può apparire di dimensioni aumentate, normali o ridotte. Può essere presente una asimmetria lobare. In genere nella HT vi è una ridotta ecogenicità, dovuta alla distruzione dei follicoli tiroidei che vengono sostituiti da infiltrato linfocitario. Il parenchima può disorganizzarsi a tal punto da conferire un aspetto pseudonodulare. Ecocolor-doppler e power-doppler possono indicare, ma non sempre, una aumentata vascolarizzazione la cui entità può essere molto variabile.

#### **Indagini aggiuntive**

Alla diagnosi di tireopatia autoimmune è opportuno eseguire uno screening autoanticorpale per la celiachia. Lo screening anticorpale delle altre principali patologie autoimmuni dipende dai sintomi del paziente e dalla familiarità per ulteriori patologie autoimmuni.

#### **La funzione tiroidea alla presentazione**

I pattern di funzionalità tiroidea alla diagnosi possono essere variabili e da questo può dipendere un eventuale trattamento, che non è volto ad influenzare il decorso della tireopatia autoimmune, ma a garantire la presenza di normali livelli di ormoni tiroidei.

In 50% dei casi, alla diagnosi si ha un ipotiroidismo subclinico (caratterizzato da un TSH elevato con FT4 nella norma). In meno del 10% dei casi è presente un ipertiroidismo, di solito lieve, con risoluzione spontanea in un paio di mesi.

#### **Ipertiroidismo**

L'ipertiroidismo iniziale è causato generalmente dallo stato infiammatorio che causa il rilascio di ormoni tiroidei preformati, però se sono presenti gli anticorpi TSHr-Abs stimolanti, allora la fase ipertiroidea può essere più severa e durare molti mesi. Tale situazione, definita Hashitossicosi, deve essere riconosciuta, in quanto l'approccio terapeutico è molto differente. Nel primo caso, in cui vi è unicamente un rilascio di ormoni preformati, il trattamento verte ad alleviare gli eventuali sintomi, quali tachicardia o tremori, mediante l'uso di beta bloccanti. Di solito si usa il propranololo 1-2

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</b></p> <p><b>TIROIDITE DI HASHIMOTO</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 10/15</b></p>
--	---	--

mg/kg/die suddiviso in 3-4 somministrazioni, aggiustando il dosaggio a seconda del quadro clinico. Invece, se sono presenti i TSHr-Abs stimolanti, allora il trattamento dovrà essere diverso, in quanto in aggiunta al rilascio di ormoni preformati ci sono anche gli ormoni tiroidei neoprodotti. Quindi in aggiunta ai farmaci beta bloccanti, si devono impiegare farmaci che blocchino la produzione di nuovi ormoni, come nel morbo di Graves. In epoca pediatrica il farmaco preferito è il metimazolo 0.3-0.5 mg/kg/die somministrato inizialmente tre volte al giorno e quindi, dopo un paio di settimane in una unica somministrazione al mattino. Il propiltiouracile dovrebbe essere evitato a causa della severa epatotossicità descritta in letteratura.

### **Ipotiroidismo franco**

Il trattamento con tiroxina dovrebbe essere iniziato subito in caso di ipotiroidismo franco, cioè quando vi sia un fT4 sotto al range di normalità, un TSH superiore a 10  $\mu$ U/ml e segni e sintomi riferibili a ipotiroidismo. Il dosaggio di tiroxina dovrà essere di 1,5-2  $\mu$ g/kg/die, riservando le dosi maggiori per i pazienti più giovani, iniziando da principio con una dose ridotta che va aumentata gradualmente nelle prime settimane. La funzione tiroidea dovrà essere controllata inizialmente dopo due mesi e quindi ad intervalli di sei mesi.

### **Ipotiroidismo subclinico**

Più difficile è decidere se trattare o meno pazienti che non presentano segni e/o sintomi di ipotiroidismo e che hanno un fT4 nel range di norma ed un TSH elevato, ma sempre sotto la soglia dei 10  $\mu$ U/ml. Tale condizione viene definita come ipotiroidismo subclinico o, forse più correttamente, ipertirotropinemia. Attualmente l'argomento è dibattuto sia tra gli endocrinologi dell'adulto che tra i pediatri endocrinologi. In assenza di conclusioni definitive, è necessario un approccio pragmatico. La secrezione di TSH è pulsatile, presenta un ritmo circadiano con un picco notturno e dipende da diversi fattori quali lo stress, il freddo, la mancanza di sonno nella notte precedente il prelievo, l'assunzione di iodio ed il momento in cui è stato fatto il prelievo. Tutti questi fattori devono quindi essere presi in considerazione prima di definire un certo valore di TSH come significativamente elevato. In ogni caso il valore dovrà essere confermato con un successivo prelievo. Un altro fattore di incertezza è quale valore debba essere considerato come limite superiore della normalità.

E' stato suggerito che tale valore dovesse essere 2.5  $\mu$ U/ml per gli adulti, ma la maggior parte degli autori ritiene che tali limite debba essere mantenuto a 4-5  $\mu$ U/ml.

La maggior parte delle informazioni a nostra disposizione riguardo alla terapia dell'ipotiroidismo subclinico, vengono dalla letteratura dell'adulto. In assenza di linee guida chiare e definitive, la decisione su un eventuale trattamento con levotiroxina deve essere pragmatica e deve basarsi sui pochi dati pediatrici presenti in letteratura.

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</b></p> <p><b>TIROIDITE DI HASHIMOTO</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 11/15</b></p>
--	---	--

Uno studio collaborativo della SIEDP ha messo in evidenza che la funzionalità tiroidea dei pazienti con HT che alla diagnosi presentavano un ipotiroidismo subclinico o un eutiroidismo tende a un progressivo deterioramento. Tuttavia, tra i pazienti con ipotiroidismo subclinico alla diagnosi, ve ne era un 29% che normalizzava il TSH durante il follow-up (figura 1). Per di più, uno stato di ipotiroidismo subclinico non influenza la crescita staturale (figura 2) e neanche la funzione cognitiva.

## **4.2 Follow-up e terapia**

I pazienti affetti da HT, indifferentemente dal loro pattern di funzionalità tiroidea e quindi dalla necessità o meno di una terapia con levotiroxina, devono essere seguiti periodicamente presso il Centro di Pediatria Endocrinologica di riferimento e devono essere sottoposti a:


- ✓ Valutazione auxo-antropometrica semestrale (peso, statura, velocità di crescita)
- ✓ Valutazione della funzionalità tiroidea semestrale (TSH - FT4)
- ✓ Valutazione ecografica tiroidea ogni 2-3 anni, in assenza di nodularità

Dopo la diagnosi, non vi è invece chiara necessità circa l'esecuzione di controlli periodici nel tempo dei livelli di TPOAbs e TGABs, che è lasciata al giudizio del clinico.

Il selenio è stato recentemente proposto come potenziale trattamento in quanto possiede un potere antiossidante, esercita una azione positiva sui linfociti B e T, riduce l'apoptosi Fas mediata ed inoltre è un componente delle iodotironine deiodinasi. Purtroppo i diversi studi sull'utilizzo del selenio nell'HT in età adulta hanno dato risultati discordanti. Complessivamente sembra comunque che il selenio riduca i livelli di TPOAbs e che migliori il reperto ecografico. I migliori risultati erano visti nei soggetti con bassi valori di selenio ed in quelli con elevati valori di TPOAbs. Ulteriori studi sono necessari al fine di comprendere se un trattamento con selenio possa avere una sua validità ed efficacia sul decorso della HT. Nel frattempo bisogna ricordare che un trattamento con selenio è stato associato ad un aumentato rischio di diabete tipo 2, glaucoma, cancro, mortalità per malattie cardiovascolari e alterazioni del sistema arterioso periferico e pertanto una supplementazione con selenio non è attualmente raccomandata.

## **4.3 Flow chart di sintesi del percorso**

Non applicabile

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</b></p> <p><b>TIROIDITE DI HASHIMOTO</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 12/15</b></p>
--	---	--

## 5 Monitoraggio e indicatori per la valutazione dei risultati

I pazienti pediatrici affetti da HT, indipendentemente dalla necessità di praticare terapia sostitutiva con L-T4, devono seguire un preciso programma di follow-up al fine di verificare la regolare crescita staturale-ponderale, il corretto sviluppo puberale, il mantenimento di normali livelli di TSH ed FT4 in modo da garantire un normale sviluppo psicomotorio e cognitivo.

Indicatori generali di processo

- Nuovi pazienti inviati dal pediatra/medico di famiglia: >95%
- Nuovi pazienti di età inferiore a 10 anni inseriti nel percorso /anno: >95%
- Pazienti con HT e riscontro di ipotiroidismo franco in terapia con L-T4: 100%
- Pazienti che seguono il follow up nei primi 3 anni: >95%
- Pazienti che seguono il follow up nei primi 5 anni: >90%

## 6 Diffusione e implementazione

Questo PDTA, approvato dal Consiglio Direttivo della SIEDP il 17 luglio 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)

**Componenti:** Giorgio Radetti, Malgorzata Wasniewska, Maria Street, Giuliana Trifirò, Valentino Cherubini, Maurizio Delvecchio, Tommaso Aversa



Società Italiana di  
Endocrinologia e  
Diabetologia Pediatrica

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE**

**TIROIDITE DI HASHIMOTO**

**Rev.1**

**Pag. 13/15**

**Allegati e moduli utilizzati**

Tabella 1. Le malattie poliglandulari autoimmuni (APS) I e II

	<b>APS I</b>	<b>APS II</b>
Prevalenza	Rara	Comune
Inizio	Infanzia	Adolescenza/età adulta
Ereditarietà	Autosomica recessiva	Poligenica
Sesso	Maschi=femmine	Predominante femmine
Genetica	Gene AIRE; Nessuna associazione con HLA	Associazione con HLA; DR/DQ
Alterazioni endocrine		
Ipoparatiroidismo	77%-89%	No
Candidiasi mucocutanea	73%-100%	No
Displasia ectodermica	77%	No
Morbo di Addison	60%-86%	70%-100%
Diabete tipo 1	4%-18%	41%-52%
Tireopatia autoimmune	8%-40%	70%
Non-endocrine		
Anemia perniziosa	12%-15%	2%-25%
Ipogonadismo		
Femmine	30%-60%	3.5%-10%
Maschi	7%-17%	5%
Vitiligine	4%-13%	4%-5%
Alopecia	27%	2%
Epatite autoimmune	10%-15%	Rare
Malassorbimento	10%-18%	Rare

Tabella 2. Le malattie poliglandulari autoimmuni (APS) III

TIREOPATIA AUTOIMMUNE +			
DM tipo 1 Sindrome di Hirata POF Adenoipofisite Neuroipofisite Ipoparatiroidismo cronico	Gastrite cronica atrofica Anemia perniciosa Malattia celiaca Malattie infiammatorie intestinali Cirrosi biliare primitiva Epatite autoimmune Colangite sclerosante Pancreatite autoimmune	Vitiligine Alopecia Malattie bollose Orticaria cronica idiopatica Miastenia gravis Stiff-person syndrome Sclerosi multipla Anemia autoimmune Trombocitopenia autoimmune	Sindrome di Sjogren Sindrome anti-fosfolipidi Lupus Artrite reumatoide Malattie tessuto connettivale Artriti sieronegative Sclerosi sistemica Dermato/polimiositi Vasculiti
<b>3A</b> <i>Ghiandole endocrine</i>	<b>3B</b> <i>Tratto gastrointestinale e fegato</i>	<b>3C</b> <i>Pelle/muscoli/SN/sistema ematologico</i>	<b>3D</b> <i>malattie reumatiche e vasculiti</i>
<i>Betterle et al. Autoimmune Highlights (2014) 5:27-31</i>			

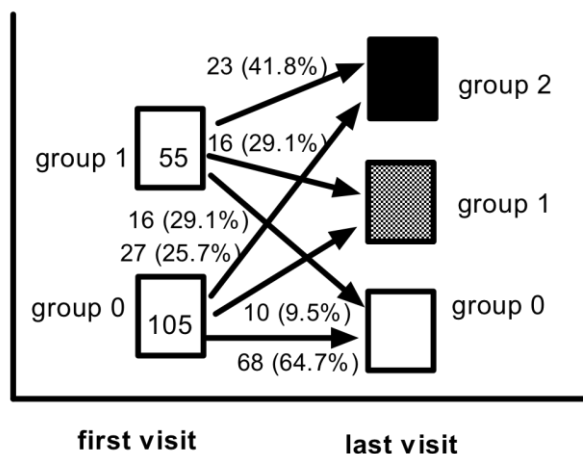


Figura 1. Funzione tiroidea in bambini con HT alla diagnosi ed alla ultima visita. Gruppo 0, soggetti co TSH nel range di normalità. Gruppo 1, soggetti con TSH lievemente elevato, ma sotto i 10  $\mu\text{U/l}$ . Gruppo 2, oggetti con TSH sopra 10  $\mu\text{U/l}$ .

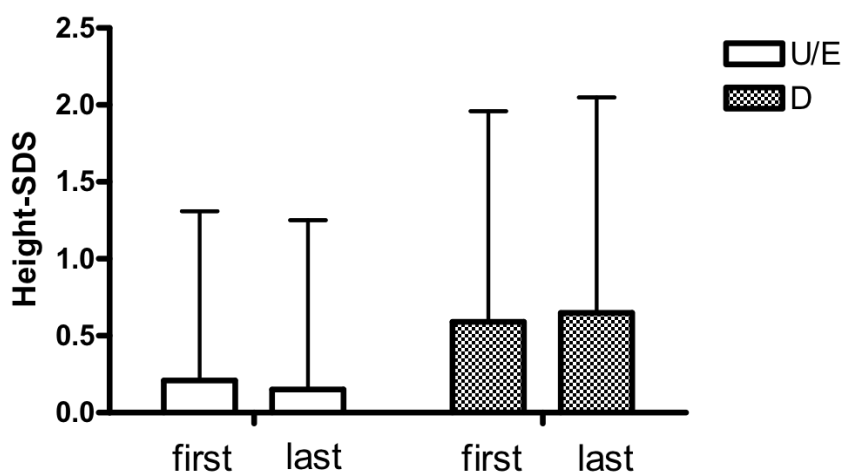


Figura 2. La crescita nei bambini con HT e funzione tiroidea stabile (U)/migliorata (E) o peggiorata (D).