

IPOTIROIDISMO CONGENITO: NUOVE LINEE GUIDA DI CONSENSO ESPE/ESE 2021

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

È stato recentemente pubblicato un aggiornamento delle precedenti linee guida (LG) del 2014 sull'ipotiroidismo congenito (CH, *congenital hypothyroidism*), questa volta condivise da *European Society of Pediatric Endocrinology* (ESPE) ed *European Society of Endocrinology* (ESE) all'interno dell'ENDO-European Reference Network.

Le LG riguardano il CH, sia primario che centrale, e la trattazione individua cinque differenti ambiti di interesse, redatti da specifici gruppi di lavoro. Complessivamente sono state redatte ben 88 raccomandazioni, con valutazione GRADE di forza e livello di evidenza.

1. SCREENING NEONATALE

Nonostante in più del 70% dei paesi al mondo non venga ancora eseguito, lo *screening* per CH rappresenta uno dei più rilevanti successi della medicina preventiva e dovrebbe essere pratica clinica universale, dato il ritardo psico-motorio irreversibile (cretinismo endemico) legato alla mancata diagnosi e il conseguente peso umano ed economico della malattia.

La **prevalenza** della malattia si attesta tra 1:2000-3000 nati per le forme primarie e 1:16.000 nati per l'ipotiroidismo centrale.

Il metodo più sensibile per lo *screening* è il dosaggio del **TSH reflex**, anche se il metodo ottimale per diagnosticare anche i pazienti a rischio di ipotiroidismo centrale prevede anche il dosaggio di tiroxina totale (TT4) o libera (fT4), quando economicamente sostenibile.

Alcune categorie di neonati a rischio (nati pre-termine, neonati piccoli per l'età gestazionale, neonati in terapia intensiva neonatale) possono risultare **falsamente negativi al primo test** per CH, perché non in grado di sviluppare un'adeguata risalita del TSH in risposta al deficit ormonale tiroideo per immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisiotiroide, ma possono risultare positivi nelle successive settimane (2°-6° di vita). Vi è pertanto indicazione a ripetere lo *screening* a distanza di circa 10-14 giorni.

Per i pazienti con **s. di Down** (in cui la prevalenza di CH è aumentata di 14-21 volte rispetto alla popolazione generale, sia per la trisomia del cromosoma 21 sia per la possibile sovra-espressione del gene *DYRK1A*) lo *screening* dovrebbe essere eseguito alla 3°-4° settimana di vita perché questi bambini, per concomitanti patologie cardiache o intestinali alla nascita, possono sviluppare inizialmente una forma di malattia non tiroidea, con scarsa salita del TSH e falsi negativi allo *screening*.

Per quanto riguarda i **gemelli**, si consiglia una soglia più bassa del TSH o lo *screening* più tardivo, per la possibile contaminazione con il sangue del gemello dello stesso sesso non affetto; inoltre, viene segnalato un possibile sviluppo di ipotiroidismo anche nel gemello apparentemente non affetto al primo *screening*.

L'aumento dei valori di TSH può essere tardivo anche nei casi di **disormonogenesi da difetto del sistema DUOX**. Per quanto concerne le **forme centrali**, particolare attenzione si dovrebbe avere in caso di familiarità positiva per ipotiroidismo centrale o segni di ipopituitarismo (micro-pene, criptorchidismo, ipoglicemia, ittero prolungato, deficit di suzione inspiegato). In molti di questi casi, il difetto funzionale dell'asse tiroideo è meno grave dei difetti primari, tuttavia lo *screening* può essere giustificato anche dalla possibile diagnosi precoce e prevenzione di una eventuale crisi surrenalica da deficit combinato di ACTH.

2. DIAGNOSI

I neonati con alterazione dei test di *screening* dovrebbero essere **inviati a un centro di riferimento**.

Il test di *screening* dovrebbe essere seguito da un **test di conferma su siero** con dosaggio dei livelli di TSH e fT4.

Quando iniziare il trattamento:

- immediatamente se i valori di fT4 sono sotto il *range* di normalità (fT4 < 5 pmol/L indicativo di forma grave, 5-10 pmol/L di forma moderata, 10-15 pmol/L di forma lieve) con TSH elevato o se il solo TSH è > 20 mU/L (quest'ultima raccomandazione è basata su opinione di esperti);



- se invece i valori di TSH sono compresi tra 6 e 20 mU/L sotto i 21 giorni di vita, con fT4 nel *range* di norma, è possibile sia iniziare la terapia con levo-tiroxina (L-T4) e rivalutare il quadro successivamente, oppure aspettare e ripetere gli esami di funzione tiroidea dopo 1-2 settimane (mancanza di studi randomizzati controllati a riguardo).

Nei paesi dove la conferma su siero non è immediata, valori di TSH allo *screening* su tallone > 40 mU/L richiedono l'immediato inizio della terapia con L-T4, perché indicativi di forma moderata-severa (opinione di esperti).

La **diagnosi di CH centrale** si basa sul rilievo di bassi valori di fT4 con TSH basso, normale o lievemente elevato; in questi pazienti la terapia con L-T4 deve essere iniziata dopo aver escluso un concomitante iposurrenalismo centrale.

La terapia deve essere iniziata prima di eventuali accertamenti di diagnostica per immagini, che comunque è bene eseguire alla diagnosi per capire l'eziologia del CH.

L'**ecografia tiroidea** permette di stabilire se la ghiandola è in sede, le dimensioni e l'ecostruttura. È una procedura poco costosa e non espone alle radiazioni, ma è operatore-dipendente.

La **scintigrafia** può essere più informativa, soprattutto nei casi di disormonogenesi. Può essere eseguita con due diversi radioisotopi:

- Tc-99 è meno costoso, più disponibile e veloce (acquisizione delle immagini 15 minuti dopo la somministrazione);
- I-123 dà immagini di migliore qualità, è associato a minore radio-esposizione e permette di eseguire il test al perclorato.

La combinazione di ecografia e scintigrafia (*dual-imaging*) permette di ottenere la maggior quantità di informazioni, soprattutto nei casi di atireosi/ectopia ghiandola. In Italia l'ecografia tiroidea è molto spesso eseguita alla nascita, mentre la scintigrafia tiroidea viene più spesso eseguita alla rivalutazione diagnostica.

Il **test al perclorato** serve a studiare la capacità iodio-ritentiva della ghiandola. È considerato positivo quando il *discharge* dello iodio supera il 10% della dose somministrata ed è un importante marcatore diagnostico per individuare disormonogenesi, insieme al dosaggio della tireoglobulina sierica.

Molte forme sindromiche possono presentarsi con CH (tabella 1).

Tabella 1 Cause sindromiche di ipotiroidismo congenito primario		
Sindrome	Fenotipo	Gene
Bamfoth-Lazarus	Atireosi/ectopia con ipoplasia + palatoschisi e "spiky hair", eventuale atresia delle coane	FOXE1 (TITF-2)
Brain-Lung-Thyroid	Atireosi/severa ipoplasia + disturbi neurologici variabili (tipo coreo-atetosi) e <i>distress</i> respiratorio	NKX2-1 (TTF-1)
Alagille tipo 1	GIS, malformazioni cardiache	JAG1
Williams-Beuren	GIS o ipoplasia tiroidea con funzionalità residua varia + agenesia renale monolaterale/rene a ferro di cavallo, anomalie testicolari	PAX8
Di George	Ipoplasia tiroidea (50-70%), cardiopatie	TBX1
Kabuki	GIS, bassa statura, difetti cardiaci, gastro-enterici, neurologici, scheletrici, <i>facies</i> tipica	MLL2 o KDM6A
Johanson-Blizzard	GIS, alterazioni pancreas esocrino, sordità neuro-sensoriale	UBR1
Pendred	Gozzo e sordità neuro-sensoriale, predisposizione all'alcalosi	SLC26A4
OMIM #610192	Ipotiroidismo e diabete mellito congeniti, rene policistico e colestasi	GLIS3
OMIM #601614	Ectopia tiroidea, artro-griposi	NTN1
OMIM #609977	Ectopia/emi-agenesia tiroidea	CDC48
OMIM #612901	Disgenesia tiroidea + tendenza alla formazione di macro-aggregati piastrinici	TUBB1

GIS = ghiandola in *situ*

3. TRATTAMENTO

Il trattamento di scelta è la terapia con **L-T4** che deve essere **iniziata entro le 2 settimane di vita o immediatamente dopo il test di conferma su siero.**

Dosaggi di L-T4:

- CH grave (fT4 < 5 pmol/L): iniziare con 10-15 µg/kg/die;
- CH lieve (fT4 > 10 pmol/L ma TSH elevato): trattare inizialmente con la dose minima (circa 10 µg/kg/die), anche inferiore (5-10 µg/kg/die) se fT4 è entro il limite inferiore dell'intervallo di riferimento;
- pazienti con malformazioni cardiache importanti: si raccomanda di iniziare con il 50% della dose *standard* per il rischio di insufficienza cardiaca.

Formulazioni: gli autori raccomandano di utilizzare il *brand* e non il generico e di assumere la terapia insieme al cibo per aumentare la *compliance* (ma sempre alla stessa ora del giorno ed evitando di assumere cibi interferenti, come proteine della soia o fibre vegetali). La biodisponibilità delle formulazioni liquide è maggiore delle compresse e questo è da tenere in considerazione nel passaggio da una formulazione all'altra; inoltre, nel passaggio da formulazione orale a endovenosa, la dose deve essere ridotta dell'80%.

Tempi per il follow-up: il primo controllo deve avvenire 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento, poi ogni 3 mesi fino all'anno, poi ogni 2-4 mesi fino a 3 anni, poi ogni 3-6 mesi fino al completamento della crescita. Eseguire un controllo ematico 4-6 settimane dopo ogni cambio di dose.

Come monitorare la terapia: dosare TSH e fT4, prima dell'assunzione o 4 ore dopo l'ultima dose di L-T4, mantenendo i valori nell'intervallo di riferimento età-specifico. Il dosaggio di L-T4 deve essere ridotto se fT4 è elevato insieme a TSH soppresso (non ridurre sulla base del solo rialzo singolo di fT4) o se ci sono segni di ipertiroidismo (agitazione/tachicardia). La maggior causa di mancato ottenimento del *target* terapeutico è la scarsa *compliance* al trattamento, tuttavia un vero malassorbimento può dipendere da sindrome dell'intestino corto, celiachia, aumento dell'attività deiodinasica di voluminosi emangiomi epatici oppure concomitanti terapie interferenti che possono ridurre l'assorbimento (inibitori di pompa protonica, calcio, ferro) oppure aumentare la metabolizzazione (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, rifampicina).

Ipotiroidismo centrale: subito dopo la diagnosi, la terapia deve essere iniziata alle stesse dosi del primario a seconda della gravità del difetto. L'fT4 deve essere mantenuto nel *range* alto di norma. Il dosaggio di TSH va eseguito in caso di sotto-dosaggio terapeutico (fT4 ai limiti inferiori di riferimento, TSH > 1 mU/L). Il dosaggio di fT3 va eseguito in caso di sospetto sovra-dosaggio, soprattutto se fT4 è sopra il limite superiore di norma in presenza di segni di tireotossicosi.

Rivalutazione diagnostica

Se alla nascita non è stata individuata una causa specifica di CH, è necessaria una rivalutazione a 2-3 anni di vita, soprattutto in caso di GIS o forme isolate di ipotiroidismo centrale. La rivalutazione può essere eseguita già a 6 mesi se il paziente ha una GIS e richiede una dose di LT4 < 3 µg/kg/die.

Per la rivalutazione si sospende la terapia *tout-court*, oppure scalando la dose in 4-6 settimane e misurando dopo 4 settimane i valori di TSH e fT4:

- in caso di CH primario, se TSH > 10 mU/L si conferma la diagnosi e si approfondisce con ulteriori parametri di *imaging*;
- in caso si confermi CH centrale, è necessario rivalutare gli altri ormoni antero-ipofisari;
- se il TSH è sopra il limite superiore di riferimento ma < 10 mU/L, in caso di patologia primaria, o se fT4 è appena al di sotto dell'intervallo di normalità in caso di deficit centrale, si continua senza terapia e si monitora ogni 3-4 settimane.

Monitoraggio delle donne gravide

Obiettivo:

- CH primario: mantenere TSH < 2.5 mU/L;
- CH centrale: mantenere fT4 nella metà superiore del *range* di norma per intervallo di normalità trimestre-specifico.

L'**incremento posologico** di L-T4 nel corso della gravidanza è **di circa il 30%**. Dopo il parto, la posologia di ormone tiroideo dovrebbe tornare a quella pre-concepimento.

Per la valutazione del volume tiroideo fetale si consigliano ecografia tiroide alla 20°-22° settimana di gestazione. Per la **valutazione della funzionalità tiroidea fetale** viene consigliata la **cordocentesi** e non l'amniocentesi. Se la madre è ipotiroidea, è consigliato trattare la madre, mentre se solo il feto è ipotiroideo e ha un associato *iperidramnios*, si consigliano iniezioni intra-amniotiche di L-T4 per ridurre il volume del gozzo fetale.

4. ESITI SUL BAMBINO IN CRESCITA:

Il bambino deve essere monitorato dal punto di vista:

- neuro-psichiatrico: ritardo psico-motorio, deficit dell'udito (anche periodicamente);
- ecografico ogni 2-3 anni per il rischio di sviluppo di gozzo e noduli con potenziale maligno, soprattutto in caso di disormonogenesi, come in caso di mutazione dei geni *TPO*, *SLC5A5/NIS*, *SLC26A4/PDS*, *DUOX*, *TG*.

5. GENETICA

Lo scopo della genetica è perfezionare la diagnosi, il trattamento e la prognosi e deve essere eseguito, quando possibile, con tecniche come l'*array*-CGH (*Comparative Genomic Hybridization*), l'NGS (*Next Generation Sequencing*) o la WES (*Whole Exome Sequencing*). Il *counseling* genetico deve essere orientato in base al fenotipo del paziente e deve includere il rischio di trasmissibilità. È raccomandato per famiglie con almeno un membro affetto. I criteri per cui proporre l'analisi genetica a bambini o donne gravide sono uguali a quelli proposti nel 2014.

I geni implicati nella disormonogenesi del CH primario sono descritti in tabella 2.

Tabella 2		
Geni implicati nella resistenza al TSH o disormonogenesi con GIS		
Gene	Sindrome	Fenotipo tiroideo
<i>TSH-R</i>	Resistenza al TSH	Atireosi/GIS con gozzo, captazione scintigrafica moderata
<i>GNAS</i>	Pseudo-ipoparatiroidismo tipo 1A	Ipoplasia tiroidea, ipotiroidismo moderato
<i>SLC5A5 (NIS)</i>	Deficit di trasporto dello iodio	GIS (volume normale o gozzo), captazione assente alla scintigrafia
<i>SLC26A4 (PDS)</i>	Deficit di pendrina	Gozzo, captazione scintigrafica elevata, test al perclorato negativo
<i>TPO</i>	Deficit di tireo-perossidasi	Difetto di organificazione completo, gozzo, captazione scintigrafica elevata, test al perclorato positivo con <i>discharge</i> totale, ipotiroidismo severo
<i>TG</i>	Deficit di tireoglobulina	Gozzo, captazione scintigrafica presente, risposte variabili al test al perclorato (negativo o positivo), valori di tireoglobulina sierica indosabili
<i>DUOX1/DUOX2</i>	Deficit del sistema di generazione dei perossidi	Difetto di organificazione parziale o completo, gozzo, forme transitorie o permanenti, captazione scintigrafica presente con <i>discharge</i> parziale del perclorato
<i>DUOX2</i>	Deficit della proteina del reticolo endoplasmatico necessaria per la maturazione della proteina DUOX2	Gozzo, difetto di organificazione parziale o completo, talora forme transitorie
<i>IYD (DEHAL1)</i>	Deficit di iodotirosina-deiodinasi	GIS (volume normale o gozzo), captazione presente, test al perclorato negativo, ioduria bassa, ipotiroidismo variabile
<i>SLC26A7</i>	Deficit di trasportatore dei solfati	Gozzo, vari gradi di ipotiroidismo

Per quanto riguarda l'ipotiroidismo centrale, vengono citate le mutazioni di TSH-R (caratterizzate da ipotonia, ittero, ernia ombelicale, macroglossia), TRH-R, *IGSF1*, *TBL1X*, *IRS4*, *PROP1*, *POU1F1*, *HESX1*, *SOX3*, *OTX2*, *LHX3*, *LHX4*, *LEPR*, *SOX2*, *PROKR2*, *NFKB2*, *CHD7*, *FGFR1*, *FGF8*, *FOXA2*.

COMMENTO

Rispetto alle LG del 2014, il documento:

- fa leva sulla necessità di estensione della diagnosi biochimica a tutti i centri-nascita;
- afferma che l'aumento dell'incidenza negli ultimi anni, come l'aumento delle forme con GIS, sia dovuto al miglioramento delle tecniche di *screening* (abbassamento del *cut-off* del TSH, re-test a qualche settimana dopo la nascita per alcune categorie di pazienti);
- mantiene gli stessi *cut-off* per la decisione terapeutica e le stesse modalità di monitoraggio terapeutico (anche se indica un monitoraggio più ravvicinato dai 3 anni fino a fine crescita);
- dichiara che l'analisi genetica non deve essere eseguita in tutti i pazienti ma solo in casi selezionati (anche se, rispetto al 2014, viene ampliato l'elenco dei possibili geni coinvolti, specificando per ciascuno di essi le modalità di trasmissibilità).

Gli elementi innovativi di queste LG rispetto alle precedenti sono:

- viene dato spazio anche al CH centrale, che entra nella diagnosi differenziale delle forme congenite;
- viene rinforzata l'utilità di una diagnosi completa iniziale con *imaging* (anche ecografico), per una miglior definizione diagnostica iniziale e un miglior orientamento sul *timing* dell'eventuale rivalutazione diagnostica. Rispetto alle LG del 2014, viene anche consigliato il monitoraggio ecografico periodico, soprattutto in caso di disormonogenesi;
- viene ampliato il pannello dei geni associati a CH (per le forme primarie, viene incrementato l'elenco dei geni associati a forme sindromiche, tra cui *JAG1*, *TBX1*, *MLL2*, *UBR1*, *GLIS3*, *NTN1*, *CDCA8*, *TUBB1*), includendo anche i geni dell'ipopituitarismo per le forme centrali e viene consigliato l'utilizzo di tecniche di sequenziamento di nuova generazione (NGS) o la ricerca di *Copy Number Variations* con *arrayCGH*;
- per la rivalutazione diagnostica dopo i 3 anni, viene proposta sia la sospensione *tout-court* della terapia e la rivalutazione, sia il lento *decalage* terapeutico. Viene inoltre introdotta la possibilità di una rivalutazione precoce anche a 6 mesi se il paziente ha una GIS e abbia richiesto una dose di L-T4 < 3 µg/kg/die;
- vengono individuati diversi dosaggi terapeutici iniziali di L-T4, a seconda della gravità del quadro iniziale;
- risultano più articolate le indicazioni per la donna gravida, in cui non viene più consigliato un aumento immediato del 25-30% della dose alla diagnosi di gravidanza, ma una tempestiva valutazione del dosaggio di L-T4 più adeguato sulla base dei valori di TSH, monitorato ogni 4-6 settimane, associata a un apporto iodico di almeno 250 µg/die, con indicazione di tornare ai livelli pre-concepimento immediatamente dopo il parto;
- si sottolinea l'importanza della transizione dal pediatra al medico dell'adulto, come variazione del sistema di cure con un coinvolgimento attivo anche della famiglia e del giovane.

BIBLIOGRAFIA

1. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update - An ENDO-European Reference Network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* [2021, 31: 387-419](#).
2. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 363-84](#).
3. Persani L, Rurale G, de Filippis T, et al. Genetics and management of congenital hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2018, 32: 387-96](#).
4. Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism. *Eur Thyroid J* [2018, 7: 225-37](#).
5. Braslavsky D, Méndez MV, Prieto L, et al. Pilot neonatal screening program for central congenital hypothyroidism: evidence of significant detection. *Horm Res Paediatr* [2017, 88: 274-80](#).
6. Cassio A, Corbetta C, Antonozzi I, et al. The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: actions to improve screening, diagnosis, follow-up, and surveillance. *J Endocrinol Invest* [2013, 36: 195-203](#).