

Con il Patrocinio di:



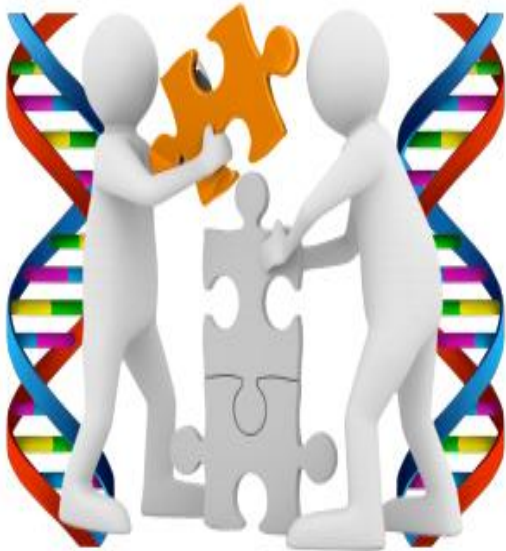
Società Italiana di
Endocrinologia e
Diabetologia Pediatrica

NOVITA' IN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA
Dalla clinica alla genetica

Cagliari, 14 maggio 2016

Aula Thun

Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao"



IPOTIROIDISMO CONGENITO LA CLINICA

Anastasia Ibba

SSD Endocrinologia Pediatrica

Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao"

AO Brotzu Cagliari

IPOTIROIDISMO CONGENITO

- ◉ Deficit di ormoni tiroidei dalla nascita
- ◉ Più comune disturbo endocrinologico del neonato

Incidenza: 1:1800 in Italia
1:3000/4000 nel mondo
> Ispanici e asiatici
F:M 2:1

Causa più comune di deficit
neurointellettivo prevenibile

SCREENING

- ◉ Prima dello screening la diagnosi era clinica e l'incidenza era 1:7000-10000
- ◉ Inizio terapia sostitutiva tardivo, quando il danno neurologico era ormai irreversibile e non più modificabile dalla terapia
- ◉ Rapida estensione dei programmi di screening dal 1970 (1/3 del mondo)
- ◉ Target prioritario OMS è prevenzione dell'handicap mentale nelle forme severe
- ◉ Tempestività nell'individuazione precoce anche di forme lievi perché il rischio di esiti neurointellettivi è ancora in fase di valutazione (Leger et al. 2013)

SCREENING

Esecuzione tra i 2 e 5 gg di vita

- ◉ Dosaggio TSH
- ◉ Dosaggio TSH+T4
- ◉ Dosaggio sequenziale TSH+TBG se T4 ↓

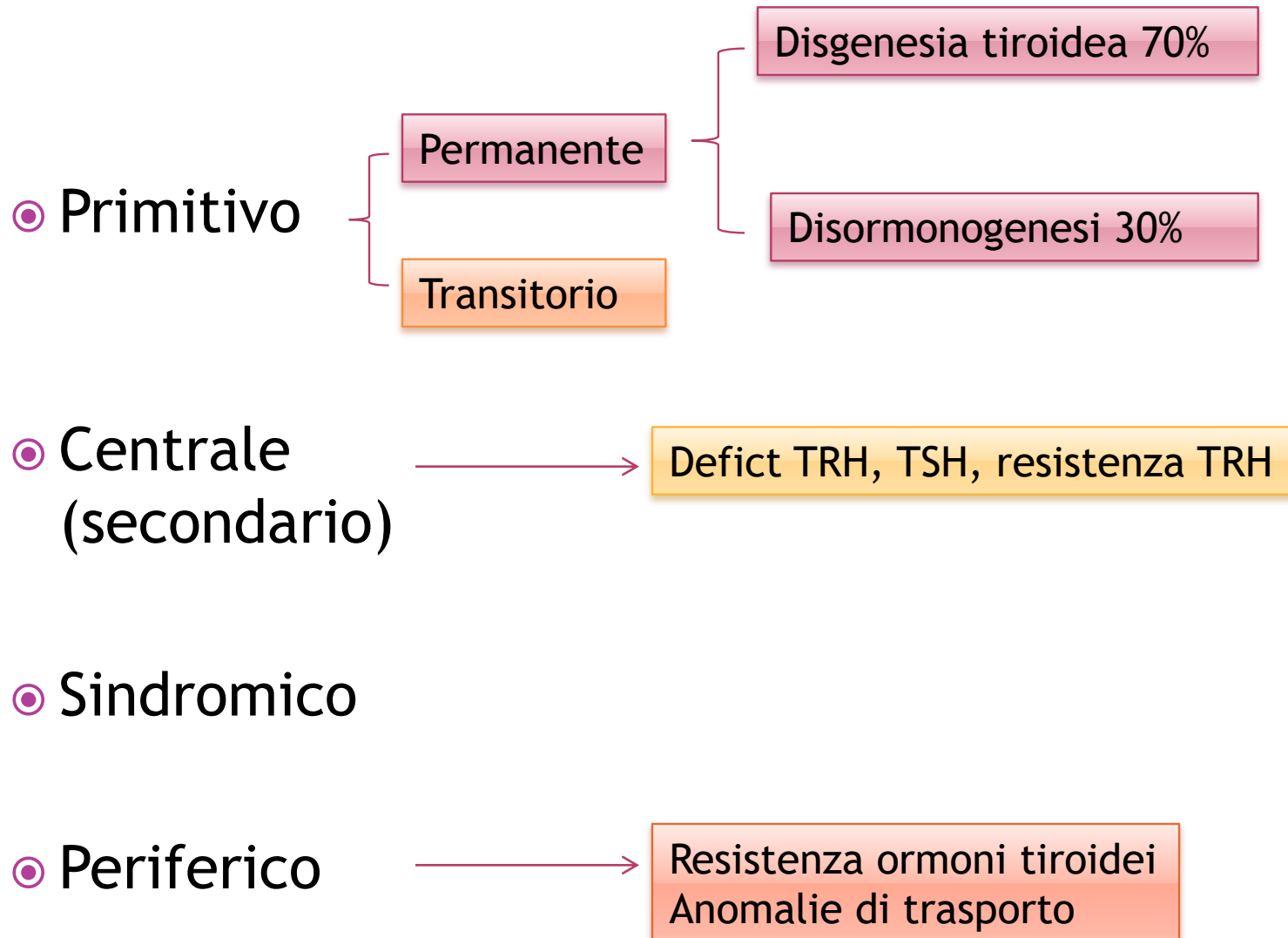
Cut-off deciso in base al laboratorio

TSH ≥ 15 mUI/ml

T4 < 6



CLASSIFICAZIONE



CLINICA

Alla nascita clinica subdola e aspecifica



Errore diagnostico

Nascita



Progressiva riduzione ormoni
tiroidei



Segni e sintomi aspecifici e poi
specifici



Danni irreversibili

CLINICA

Lo sviluppo dei sintomi dipende dalla gravità dell'ipotiroidismo

Alla nascita:

- ◉ bambino tranquillo che dorme tutta la notte
- ◉ Difficoltà di suzione
- ◉ Pianto rauco
- ◉ Stipsi
- ◉ Iperbilirubinemia



SEGNI E SINTOMI ALLA DIAGNOSI

◉ Segni più frequenti

- Ernia ombelicale
- Macroglossia
- Cute fredda o marezzata



◉ Segni aspecifici

- Ittero prolungato
- Difficoltà di suzione
- Fontanella posteriore >0.5 cm

◉ Sintomi meno frequenti

- Letargia
- Ipotermia
- Mixedema facciale
- Gozzo (raro)

◉ Asintomatici fino al 30%



SSD ENDOCRINOLOGIA CAGLIARI

Sintomo alla diagnosi	N pazienti (127tot)	%
Ittero	42	33
Macroglossia	33	25
Pianto rauco	18	14
Fontanella beante	36	28
Ernia ombelicale	33	26
Tono e reattività	13	10
Stipsi	7	5
Difficoltà di suzione	2	1
Asintomatici	20	15

3 pazienti hanno presentato
tutti i sintomi alla diagnosi

Ectopia
linguale

ASPETTO TIPICO PRIMA DELLO SCREENING



3 mesi di vita

- Ipotonia
- Mixedema facciale
- Macroglossia
- Ernia ombelicale
- Cute marezzata



Rastogi, LaFranchi,
Congenital hypothyroidism,
Orphanet J Rare Dis. 2010;

SVILUPPO NEUROEVOLUTIVO

- ◉ Prima dello screening:
 - Varie forme e gradi di deficit neurologico
- ◉ Con lo screening:
 - Deficit neurocognitivi e disturbi comportamentali dell'adolescenza e dell'età adulta correlati alla gravità della malattia (nonostante terapia precoce)

SINDROMI E MALFORMAZIONI ASSOCIATE

Aumentato rischio di anomalie congenite (10% vs 3%)

Malformazioni congenite associate	Sindromi associate
<ul style="list-style-type: none">◉ Cardiache◉ Palatoschisi◉ Anomalie neurologiche◉ Malformazioni genitourinarie	<ul style="list-style-type: none">◉ S. di Down◉ S. di Pendred◉ S. di Bamforth-Lazarus◉ S. di Kocher-Debre-Semelaigne

DAGNOSI

TSH ↑↑ e fT4↓



ipotiroidismo franco primitivo

TSH ↑↑↑ e fT4 n



ipotiroidismo subclinico

TSH ↑ e fT4 n



ripetere, se persiste TSH >10 UI/ml
iniziare terapia

TSH n e fT4 ↓



ipotiroidismo franco secondario

DIAGNOSI EZIOLOGICA

- ◉ Tireglobulina
- ◉ Ecografia tiroidea
- ◉ Scintigrafia (I-123, Tc99)
- ◉ Scintigrafia con perclorato

TERAPIA

- ◉ Va iniziata il più presto possibile una volta confermata la diagnosi
- ◉ Non aspettare la diagnosi eziologica!!!
- ◉ L-tiroxina: 10-15 mcg/kg/die
- ◉ Mantenere i livelli di TSH nel range e Ft4 nei limiti superiori per età

FOLLOW UP

- ◉ Visita clinica ogni 3-6 mesi nei primi 3 anni
- ◉ Dosaggio fT4 e TSH (America AP):
 - 2 e 4 settimane dopo l'inizio della terapia
 - Ogni 1-2 mesi nei primi 6 mesi
 - Ogni 3-4 mesi dai 6 mesi ai 3 anni
 - Ogni 6-12 mesi fino alla statura finale
 - 4 settimane ogni cambio terapia
- ◉ Più frequentemente se si sospetta scarsa compliance o analisi alterate

RIVALUTAZIONE

- ⊙ Rivalutazione ai 2-3 aa nei pz con tiroide in situ
- ⊙ Da non eseguire se:
 - Tiroide assente o ectopica
 - Confermata disormonogenesi
 - Se TSH >20 mUI/ml nonostante terapia

PROGNOSI

- ◉ Prima dello screening relazione inversa tra l'età della diagnosi e il QI

J Pediatr. 1972 Nov;81(5):912-5.

Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months.

Klein AH, Meltzer S, Kenny FM.

PMID: 5086719 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Inizio terapia	QI
Nascita-3m	89 (64-107)
3-6 m	71 (35-96)
>6m	54 (25-80)

Earlier Onset of Treatment or Increment in LT4 Dose in Screened Congenital Hypothyroidism: Which Was the More Important Factor for IQ at 7 Years?

Pascal Boileau Philippa Bain Solange Rives Jean-Edmond Toubanc

General Outpatient Clinic, Hôpital St-Vincent-de-Paul, Paris, France

Abstract

OBJECTIVE: To determine between timing and LT4 dose which was the more important factor for IQ at 7 years in screened congenital hypothyroidism (CH).

METHODS: 131 children with CH born from 1979 to 1994 and 30 controls were studied. Mean age at recall: 22.8 \pm 1.1 days. Mean initial LT4: 5.6 \pm 0.1 microg/kg/day.

RESULTS: Optimal global IQ (GIQ; 119 \pm 1.8) was obtained for a recall \leq 15 days. Results for a recall after 3 weeks were lower (107.7 \pm 2.4). The IQ of infants treated before 21 days (117.1 \pm 1.2) was identical to the IQ of those treated after this threshold was lower (108.6 \pm 1.7). No significant differences for GIQ were observed with various initial LT4. Infants treated with a dose of LT4 \geq 6 microg/kg/day had a higher performance IQ (117.3 \pm 1.8 vs. 112.8 \pm 1.2) compared with those treated with a dose $<$ 6 microg/kg/day. The severity of CH and socio-economic levels were similar in all groups.

CONCLUSION: In this study, timing appears to be more important factor for the intellectual outcome.

PROGNOSI II

- ◉ Dopo lo screening (1970) la diagnosi e il trattamento precoce hanno permesso una notevole riduzione delle sequele neurologiche
 - Inizio terapia <21 gg di vita
 - Dose appropriata
 - Gravità
 - Livelli di T4 e TSH nei primi 2-3 anni di vita
 - Compliance

I PEDIATRI DI FAMIGLIA NELL'ERA DELLO SCREENING

- ◉ Attenzione alla valutazione clinica del neonato nei primi 10-12 giorni (tempo tecnico per lo screening) e sollecitare gli esami nel caso di sospetto
- ◉ Attenzione alla valutazione della gravità della forma diagnosticata
- ◉ Attenzione nelle forme più severe nel segnalare tempestivamente allo specialista eventuali problemi di compliance familiare o verosimili piccoli deficit nelle acquisizioni psicomotorie e/o scolastiche.

Grazie per l'attenzione

