

## IPOTIROIDISMO ED IPERTIROIDISMO TRANSITORI NEL NEONATO DI MADRE CON TIROIDITE AUTOIMMUNE (Hashimoto e Basedow)

### TEST DI SCREENING NEONATALE

Nel 2°-3° giorno di vita, tutti i neonati vengono sottoposti allo screening per l'ipotiroidismo congenito mediante prelievo dal tallone (spot su carta). Tale screening è obbligatorio ai sensi della legge 104 del 1992.

Negli anni passati, se venivano riscontrati valori di TSH > di 20 mcU/ml e/o valori di T4 < di 10 mcg/dl, il neonato veniva richiamato per essere sottoposto ad un secondo prelievo di verifica entro 1-2 settimane.



Se nel secondo prelievo di richiamo il TSH era > di 10 mcg/ml o l'FT4 < di 0,8 ng/dl, oppure il TSH era > di 10 mcU/ml anche se con FT4 normale, veniva e viene posta la diagnosi di **"ipotiroidismo congenito"** e iniziata subito la terapia sostitutiva con ormone tiroideo levo-tiroxina per evitare danni al sistema nervoso centrale e turbe dell'accrescimento e dello sviluppo somato intelletivo del neonato.

Negli ultimi anni il **cut-off** del TSH su spot neonatale è stato ridotto. Tuttavia non sembra disponibile un protocollo italiano unico relativamente allo screening neonatale dell' ipo congenito e tra i vari centri italiani di screening emergono differenze relativamente al **cut-off** del TSH che puo variare **da 7 a 15 mcU/ml**.

In Toscana per esempio il neonato viene richiamato se il TSH è > di 9 mcU/ml su spot alla 48-72 ora dalla nascita .

L'abbassamento del cut-off ha comunque portato ad una riduzione dei falsi negativi con incremento delle diagnosi e in particolare con individuazione di un maggior numero di **forme "mild" di ipo congenito**.

**In circa il 60% dei casi la patologia è secondaria a disgenesia tiroidea, mentre nel 40% è dovuta a difetti funzionali congeniti della biosintesi ormonale. Raramente a patologia ipotalamo ipofisaria.**

Possibilmente va effettuata un'ecografia tiroidea, previo esame obiettivo e palpazione della regione anterocervicale, che può evidenziare una tiroide ortotopica o assente.

La scintigrafia può evidenziare una tiroide normale, ipoplasica, assente o ectopica.

L'ipotiroidismo congenito può essere permanente o transitorio (secondario a fattori materni) ed ha un'incidenza di 1: 2000/2500 nati /anno nelle aree iodosufficienti, con una frequenza maggiore nel sesso femminile (2:1) e nei neonati con S. di Down e con maggiore frequenza di malformazioni congenite associate, specie cardiache.



L'**ipotiroidismo congenito permanente**, che non è argomento di trattazione del presente articolo, può essere dovuto a:

- difetti nello sviluppo della gh.tiroidea: *disgenesia, aplasia (agenesia), ipoplasia, ectopia*
- difetti nell'ormonogenesi tiroidea
- carenza endemica di iodio
- *ipotiroidismo centrale da deficit congenito del TSH*
- *deficit isolato e permanente da resistenza all'azione del TSH*

***invece, nei neonati di madri con AITD (tiroiditi autoimmuni) possono riscontrarsi alterazioni tiroidee transitorie: ipotiroidismo neonatale congenito transitorio e ipertiroidismo neonatale transitorio***

Le **cause** dell'ipotiroidismo neonatale congenito transitorio possono essere dovute a:

- *ipotiroidismo materno durante la gravidanza*
- *deficit isolato e transitorio del TSH nel neonato da ipertiroidismo materno durante la gravidanza*
- *ipotiroidismo neonatale transitorio da passaggio transplacentare di anticorpi anti recettore del TSH (TRAB) dalla madre con M. di Basedow o tiroidite di Hashimoto*
- *carenza di iodio durante la gravidanza (non endemico)*
- *eccesso di iodio in gravidanza*
- *deficit isolato e transitorio del TSH nelle gravi malattie non tiroidee*
- *ipotiroidemia transitoria del neonato in genere nato pretermine*
- *ipotiroidismo da consumo di ormoni tiroidei: emangioma del fegato*
- *ipertireotropinemia transitoria del neonato e del lattante.*

**I segni e i sintomi clinici dell'ipotiroidismo congenito sono:**

<b>Alla nascita:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>facies vecchieggiante con cute lucida</i></li><li>• <i>capigliatura folta e densa; persistenza di lanugine</i></li><li>• <i>ernia ombelicale</i></li><li>• <i>peso neonatale &gt; di 4 Kg con lunghezza relativamente ridotta</i></li><li>• <i>mancanza di comparsa dell'epifisi distale del femore e dell'epifisi prossimale della tibia</i></li><li>• <i>gozzo</i></li></ul>
<b>Nelle prime settimane di vita:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>turgore del volto con tratti grossolani per infiltrazione ed ispessimento della cute con facies amimica</i></li></ul>

**Centro di Ecografia Tiroidea e Dietosystem**

Via Autonomia Siciliana, 70/c - Palermo - tel. 091 6374849 - cell. 338 962 8857

[www.vincenzopiazza.it](http://www.vincenzopiazza.it)

	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>naso schiacciato con ponte nasale iposviluppato</i></li><li>• <i>macroglossia con protrusione della lingua</i></li><li>• <i>pianto rauco, occhi globosi con proptosi</i></li><li>• <i>ittero prolungato &gt; di 2 settimane di notevole entità</i></li><li>• <i>pliche cutanee dl collo spesse con infiltrazione cutanea</i></li><li>• <i>addome flaccido, disteso</i></li><li>• <i>ipotonia assiale con ipertonìa degli arti</i></li><li>• <i>ipersomnia, suzione difficoltosa con turbe della deglutizione e rischio di polmonite abingestis</i></li><li>• <i>respirazione rumorosa, crisi respiratorie con apnee</i></li><li>• <i>stipsi ostinata con pseudo-megacolon</i></li><li>• <i>tendenza all'ipotermia, scarso accrescimento ponderale, estremità corte e tozze</i></li></ul>
<b>Dopo il 3° mese di vita:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>ritardo di accrescimento staturale, aspetto dismorfico(tronco&gt;di arti)</i></li><li>• <i>ritardo delle tappe di sviluppo psico motorio</i></li><li>• <i>voce rauca e profonda, bradilalia</i></li><li>• <i>ritardo dell'età ossea e della calcificazione dei nuclei di ossificazione epifisaria, disgenesia epifisaria</i></li></ul>

(Tabella tratta da: B.Boscherini-M.T.Fonte-P.Del Balzo–Endocrinologia nella pratica pediatrica ed Piccin 2013)

Nei neonati di madri con AITD (tireopatie autoimmuni) possono, infatti, riscontrarsi diverse altre alterazioni ormonali tiroidee transitorie che non devono allarmare perché tendono a normalizzarsi spontaneamente. E' infatti ormai noto che l'aumento dei TRAB materni durante la gravidanza (e che andrebbero dosati alla 24<sup>a</sup> settimana di gestazione nelle gravide con AITD), è associato con un numero di possibili complicazioni ormonali tiroidee neonatali di tipo transitorio e reversibile.

La correlazione con gli AbTPO è tuttora materia di discussione. Anche la terapia tiroxinica durante la gravidanza può influire sulle alterazioni transitorie dell'assetto ormonale tiroideo neonatale durante le prime settimane di vita.

### **IPOTIROIDISMO TRANSITORIO NEL FIGLIO DI MADRE IPOTIROIDEA IN GRAVIDANZA**

Nel **primo trimestre di gravidanza** aumenta il fabbisogno di ormoni tiroidei che viene compensato da un'aumentata secrezione ormonale tiroidea stimolata dalla Beta HCG.

Per l'iperstimolazione tiroidea da parte della Beta HCG il TSH può risultare soppresso durante il primo trimestre con un nadir alla 10<sup>a</sup> settimana che può arrivare anche a 0,1 mcU/ml.

La madre, sino alla 13<sup>a</sup> settimana di gestazione, è l'unica fonte di ormoni tiroidei per il feto, che sino a tale epoca gestazionale, è sprovvisto di tiroide propria.

Ne consegue che, se la donna gravida ipotiroidea, non aumenta la dose della terapia sostitutiva con levo-tiroxina del 25-30% ad inizio gravidanza, ma anche in caso di concepimento programmato, si può verificare un ipotiroidismo materno fetale che può avere effetti negativi sullo sviluppo del sistema nervoso centrale del neonato, talora irreversibili.

Anche se si tratta di forme transitorie di ipotiroidismo, a volte, il ritardo mentale in taluni bambini può persistere vita natural durante.

Non a caso, taluni, propongono uno screening dell'ipotiroidismo materno ad inizio gravidanza in

tutte le gravide, per diagnosticare ed immediatamente correggere una eventuale condizione di ipotiroidismo.

Pertanto la funzione tiroidea materna va strettamente monitorizzata mensilmente durante il primo trimestre e poi bimestralmente sino al parto, salvo importanti variazioni ponderali che richiedono un monitoraggio mensile del TSH.

### **IPOTIROIDISMO NEONATALE TRANSITORIO DA CARENZA NON ENDEMICA DI IODIO DURANTE LA GRAVIDANZA**

Si verifica qualora la madre non soddisfa la dose di 200 mcg die di iodio (fabbisogno aumentato rispetto ai 150 mcg die nel periodo non gravidico), da assumere giornalmente durante la gravidanza.

Ne può derivare un ipotiroidismo congenito transitorio, con o senza gozzo, che in genere scompare nell'arco di alcune settimane.

Il neonato, soprattutto se pretermine, ha un fabbisogno di 50 mcg die, per l'elevato turn over. L'integrazione alimentare con sale iodurato in tutte le donne gravide è la prevenzione più semplice ed efficace e poco costosa che serve ad evitare problemi neurologici di spasticità e difetti neuro-psicologici ed ipoacusia al nascituro.

Tali difetti si verificano però solo se la durata e l'entità del deficit iodico si protrae per lunghi periodi ed è di entità importante.

**La transitoria e lieve elevazione del TSH sopra la norma per l'età è frequentemente riscontrabile nel primo mese di vita nei neonati di madri affette da tiroidite autoimmune.**

In tali neonati il TSH tende gradualmente a normalizzarsi con l'attivazione tiroidea propria neonatale. Tale elevazione transitoria del TSH non sembra correlare con il valore degli AbTPO.

La persistente ipertireotropinemia, che richiede invece la terapia ormonale sostitutiva con L-Tiroxina, può verificarsi solo nel 2,2 % di tali neonati.

**L'ipertiroidismo congenito neonatale transitorio** può verificarsi, invece, nei neonati di madri con M. di Graves-Basedow. E' dovuto al passaggio transplacentare degli anticorpi materni tireostimolanti (TRAB).

Può causare nel neonato: gozzo, tachicardia, idrope, alterazioni miocardiche, ritardo di crescita, craniostosi etc. I neonati di madri con M. di Graves tendono comunque a risolvere spontaneamente la tireotossicosi entro 3-12 settimane in seguito alla clearance delle immunoglobuline materne tireostimolanti.

**Un'altra possibile condizione è l'ipertiroidismo transitorio**, entro la prima settimana dalla nascita, nei neonati di madri con AITD ed elevati valori di AbTPO, indipendentemente dalla presenza di TRAB materni. La T4 tende spontaneamente a normalizzarsi.

**Nell'emangioma del fegato può aversi un ipotiroidismo "da consumo".**

Infatti un emangioma epatico di grandi dimensioni può dare ipotiroidismo da consumo per l'aumentata degradazione degli ormoni tiroidei da iperattività della 3-desiodasi che catalizza la trasformazione di T4 e di T3 in rT4 ed rT3 (ormoni inattivi). Con la regressione dell'emangioma

**Centro di Ecografia Tiroidea e Dietosystem**

Via Autonomia Siciliana, 70/c - Palermo - tel. 091 6374849 - cell. 338 962 8857

[www.vincenzopiazza.it](http://www.vincenzopiazza.it)

epatico la funzionalità tiroidea si normalizza.

### **IPERTIREOTROPINEMIA TRANSITORIA IDIOPATICA DEL NEONATO**

E' un caso raro, ad eziologia idiopatica (sconosciuta), dovuta ad un'iperresponsività del TSH al TRH, che tende a scemare ed a scomparire durante il primo anno di età.

Si caratterizza per la modica elevazione del TSH con normale FT4 sia allo screening che al prelievo di richiamo, in un neonato asintomatico .

La diminuzione progressiva del fabbisogno di L-T4 durante il trattamento nei primi 6-7 mesi di vita deve fare sospettare la transitorietà di questo ipotiroidismo.

### **DEFICIT ISOLATO E TRANSITORIO DI TSH IN GRAVI MALATTIE NON TIROIDEE**

Tale deficit si osserva in malattie debilitanti gravi, quali, per esempio, una sepsi importante in soggetti malformati etc. E' una condizione ormonale "adattativa" il cui decorso è condizionato dalla malattia di base. La terapia non è sempre necessaria.

### **IPOTIROIDISMO TRANSITORIO DA PASSAGGIO TRANSPLACENTARE DI ANTICORPI ANTI-TSH-R DALLA MADRE AL FIGLIO**

Si può verificare nell'1-2% dei casi di ipotiroidismo transitorio del neonato.

Infatti, in circa il 20% delle madri affette da ipotiroidismo autoimmune di Hashimoto, possono essere presenti anticorpi anti recettore del TSH di tipo bloccante, di tipo IgG (TRAb), che attraversando la placenta possono causare un ipotiroidismo neonatale transitorio.

Tali anticorpi hanno infatti un'emivita di 3-4 settimane e tendono a scomparire dal siero durante i primi 3 mesi di vita neonatale. Il TSH tende di conseguenza a normalizzarsi nell'arco di 7-10 giorni.

La diagnosi si basa sul dato anamnestico, dalla presenza di AbTPO e AbTg nella madre, che anche se privi di effetti negativi sul feto, sono la spia indiretta della eventuale presenza dei TRAB bloccanti il recettore del TSH (non dosabili nei comuni laboratori).

Tale condizione di passaggio transplacentare materno fetale di TRAB bloccanti il recettore del TSH, durante la gravidanza, si può verificare anche nell'ipertiroidismo materno di Graves Basedow: l'ipotiroidismo neonatale transitorio che ne consegue può avere una durata di circa 2-3 mesi, eccezionalmente anche sino a 6 mesi. La terapia con tiroxina nel neonato è di solito necessaria non oltre i sei mesi di vita neonatale. Nel neonato si ha una progressiva diminuzione del fabbisogno di L-Tiroxina.

### **IPOTIROXINEMIA TRANSITORIA NEL NEONATO PREMATURO**

Nel neonato pre-termine, l'ipotiroxinemia transitoria ha una genesi multifattoriale:

1. immaturità dell'asse ipotalamo ipofisi tiroide
2. ridotto incremento del TSH subito dopo la nascita
3. ridotta capacità di organificare lo iodio e di conversione di T4 in T3 nel neonato pretermine.

Tali condizioni si possono verificare oltre che nel prematuro anche nel 2-3% del neonato a termine. La diagnosi differenziale va posta con l'ipotiroidismo permanente in cui si riscontrano al richiamo

### ***Centro di Ecografia Tiroidea e Dietosystem***

Via Autonomia Siciliana, 70/c - Palermo - tel. 091 6374849 - cell. 338 962 8857

[www.vincenzopiazza.it](http://www.vincenzopiazza.it)

valori di TSH > di 20 mcU/ml e di T4 < di 0,9 ng/dl.

La terapia di solito non è necessaria.

Tuttavia nei neonati pretermine, nati prima della 28<sup>a</sup> settimana è stata proposta la terapia con L-T4 temporaneamente data l'imaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e la perdita del contributo materno di tiroxina.

### **IPOTIROIDISMO TRANSITORIO DA PASSAGGIO TRANSPLACENTARE DI FARMACI ANTITIROIDEI**

I farmaci tireostatici tionamidi, usati per il trattamento dell'ipertiroidismo materno di Graves Basedow, attraversano la barriera placentare e possono inibire la funzione tiroidea fetale e del neonato. L'ipotiroidismo e il gozzo neonatale in genere tendono a scomparire entro 1–2 settimane dalla nascita.

In caso di impiego di dosi elevate di tionamidi (oltre 20 mg die di MMI e 250 mg/die di PTU), possono riscontrarsi anche gozzi neonatali di grado importante con possibili complicanze compressive anterocervicali e respiratorie.

Tuttavia, si ritiene, che dosaggi di farmaci tireostatici di Metimazolo sino a 20 mg die e di Propiltiouracile di 250 mg/die, non abbiano importanti effetti negativi sul feto e sul neonato.

La terapia, di solito, non è necessaria perché l'ipotiroidismo è transitorio e tende a risolversi spontaneamente.

Però, se il TSH, a 3-4 settimane di vita rimane alto oppure il volume del gozzo regredisce troppo lentamente, la terapia con L-T4 va protratta, qualora iniziata, per 8-12 settimane.

*Il neonato di madre con M. di Basedow-Graves, in trattamento tireostatico con tionamidi, allattato al seno, deve essere sottoposto a monitoraggio della funzionalità tiroidea ogni 15-30 giorni.*

*Come norma prudenziale, la puerpera dovrebbe assumere il farmaco alla dose minima necessaria, a dosi refratte, sempre dopo la poppata, mantenendo l'FT4 sempre ai limiti alti della norma.*

*Inoltre, sebbene alcuni studi segnalino l'insorgenza di malformazioni congenite in neonati di madri con ipertiroidismo trattate con tionamidi in gravidanza, i benefici della terapia sono di gran lunga superiori a qualsiasi teorico effetto teratogeno dei farmaci PTU ed MMI.*

### **CONCLUSIONI**

Nei neonati di madri con tiroidite autoimmune, sia ipo che iperfunzionante è frequente il riscontro di alterazioni ormonali tiroidee transitorie.

E' necessario pertanto un accurato follow-up di tali neonati con ripetizione dei test di funzionalità tiroidea alla 2<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> settimana di vita qualora il test di screening effettuato in 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> giornata risultasse alterato.

### **BIOGRAFIA**

Endocrinologia nella pratica pediatrica (Boscherini-Fonte-Balzo) Ed Piccin 2013

J.Matern Fetal Neonatal Med 2006 Dec;19(12):817-22 Autors:KVETNY E POULSEN

Ital J Pediatric 2010 Mar 10;36:24: Autors Rovelli-Vigone et al

### **Centro di Ecografia Tiroidea e Dietosystem**

Via Autonomia Siciliana, 70/c - Palermo - tel. 091 6374849 - cell. 338 962 8857

[www.vincenzopiazza.it](http://www.vincenzopiazza.it)