

Ipotiroidismo congenito

MARIO ANDREOLI

- Premesse storiche – Ormoni tiroidei e sistema nervoso centrale – *Ontogenesi del sistema nervoso centrale* – Epidemiologia ed etiopatogenesi – Classificazione – *Ipotiroidismo neonatale transitorio* – *Ipotiroidismo congenito centrale* – *Ipotiroidismo da disormonogenesi* – *Alterazioni della sintesi del TSH* – *Difetto del trasporto dello iodio* – *Errori del sistema di iodurazione della tireoglobulina* – *Sindrome di Pendred* – *Diagnosi* – *Difettosa sintesi della tireoglobulina* – *Difetto del sistema desiodasico* – Manifestazioni cliniche – *Obiettività clinica e sintomatologia* – Diagnostica – Screening di massa dell'ipotiroidismo congenito – *Premesse* – *Lo screening dell'ipotiroidismo neonatale* – Bibliografia.

Nel precedente capitolo sono state valutate, prescindendo dall'età di insorgenza dei sintomi ipotiroidei, le alterazioni morfofunzionali, il quadro clinico, i procedimenti diagnostici, la valutazione differenziativa degli eventi metabolici e delle compromissioni, sistemiche e distrettuali, che si producono nell'adulto, per effetto della deficitaria produzione o dell'inadeguata espressione del messaggio ormonale. In questo capitolo sarà posto l'accento sugli specifici elementi, clinici e patogenetici, che caratterizzano il quadro dell'ipotiroidismo congenito che, a motivo delle devastanti e irreversibili alterazioni neurologiche, deve essere tempestivamente diagnosticato, grazie al riconoscimento della compromissione della funzione tiroidea, identificandolo mediante lo screening neonatale di massa, descritto nel capitolo 38 (pp. 773-778).

Premesse storiche

Il ritardo mentale in pazienti ipotiroidei fu per primo descritto da Paracelso,* e Curling, nel

1850, illustrò il primo caso con le stigmati cliniche dell'ipotiroidismo congenito dovuto alla assenza di tiroide, autopicamente comprovata. Osler, nel 1897, descrisse la prima serie di pazienti ipotiroidei, e concluse che il deficit tiroideo era responsabile delle paradigmatiche alterazioni somatopsichiche del cretinismo sporadico; Murray nel 1891 introdusse il trattamento sostitutivo dell'ipotiroidismo dell'adulto, mediante la somministrazione di estratti tiroidei. Ma, a causa delle difficoltà nel riconoscere tempestivamente l'ipotiroidismo neonatale, trascorsero altri ottant'anni, prima che si pervenisse allo screening di massa di questa patologia tiroidea, istituito con l'intento di eradicare la causa di questa grave patologia che, ove non tempestivamente riconosciuta e adeguatamente trattata, comporta severi e irreversibili danni neuropsichici e neuromotori.

La nozione dei rapporti intercorrenti tra la ghiandola tiroide e il sistema nervoso centrale risale al 1871, quando Fagge descrisse il quadro della severa compromissione psico-intellettuale, che si disegna nell'ipotiroidismo

La deficitaria produzione o l'inadeguata espressione del segnale ormonale tiroideo:

durante lo sviluppo fetale e nella fase neonatale è causa di devastanti e irreversibili alterazioni neurologiche; è oggi tempestivamente diagnosticata mediante lo screening di massa

* «Suadet hujus loci occasio, ut etiam de corporis deformitatibus et rebus illis connotatis, ut sunt strumae et similia nonnihil differamus. Quae licet stultis quidem propria non sint, sed ipsis cum aliis communia; in stultis tamen eadem omnia frequentissima sunt» (Paracelso. De generatione stultorum. In: Opera, 2. Strasburgo: Lazare Zetner, 1603; 174-82).

Maturazione differenziativa del sistema nervoso:
 è influenzata dall'ormone tiroideo anche durante la vita intrauterina

congenito; successivamente è stato rilevato che solo un terzo degli ipotiroidismi congeniti è diagnosticato prima dei 3 mesi di età, un periodo critico per l'inizio della terapia ormonale, prima che si instauri un danno cerebrale irreversibile. Infatti solo negli ultimi anni del XX secolo, grazie alle sofisticate metodologie biomolecolari, neuroendocrinologiche, neuropsichiche e neurofarmacologiche, è stato possibile valutare gli effetti degli ormoni tiroidei nel controllo dello sviluppo postnatale del sistema nervoso centrale, oggi prevenibili grazie alla diagnosi precoce dello stato ormonocarenziale formulata mediante lo screening neonatale di massa dell'ipotiroidismo congenito.

L'ipotiroidismo, pur non essendo, alla lettera, un'aminoacidopatia, può essere assimilato ad altre malattie dismetaboliche, per le quali va sempre più rendendosi imperiosa l'obbligatorietà dello screening neonatale di massa. Dobbiamo infatti ricordare che la tiroxina, l'ormone tetraiodato sintetizzato dall'epitelio follicolare della tiroide, è un aminoacido, anche se all'anello fenolico iodurato compete primaria importanza funzionale nell'innescare le reazioni specificamente evocate negli organi bersaglio, si da relegare a funzione portante la restante struttura molecolare aminoacidica, coinvolta nella interazione legante con la struttura recettoriale. Sono ben noti gli effetti differenziativi indotti dagli ormoni tiroidei nella rana, che svolgono un ruolo morfogenetico catalizzatore della critica fase differenziativa della metamorfosi.

Per riferimenti bibliografici e ulteriori notizie storiche si rimanda al capitolo 43 (p. 873).

Ormoni tiroidei e sistema nervoso centrale

Nel feto umano, gli ormoni tiroidei non sembrano necessari per le fasi iniziali dello sviluppo neurale, e in particolare per catalizzare gli eventi neuroembriogenetici, quali la formazione e la saldatura del tubo neurale. Mentre la differenziazione intrauterina non è indi-

pendente dagli ormoni tiroidei. Infatti, nonostante il precoce trattamento, in alcuni ipotiroidismi si osservano ritardi maturativi neuropsicomotori, a significare che la maturazione cerebrale è influenzata dagli ormoni tiroidei anche nella vita intrauterina, sia pure nelle ultime fasi, e in particolare nel corso degli ultimi due mesi. Nell'uomo, nel periodo postnatale si completa, sia nel tessuto cerebrale sia in quello cerebellare, la neurogenesi, aumentando nel primo anno e mezzo di vita la popolazione cellulare di tre volte negli emisferi cerebrali e di sei volte in quelle cerebellari. Nella specie umana, dunque, il periodo critico, durante il quale gli ormoni tiroidei influenzano in maniera determinante lo sviluppo cerebrale, si estende dall'ultimo trimestre della vita fetale, al primo anno di vita extrauterina.^{1 2} Durante lo sviluppo intrauterino si assiste al duplicarsi dello spessore della corteccia e al cospicuo proliferare delle arborizzazioni dendritiche, le cui interazioni intersinaptiche sono garantite da una vasta rete di prolungamenti dendritici, che si sviluppa grazie alla sincronizzazione dei processi differenziativi e maturativi innescati dalla determinante azione temporizzatrice della tiroxina.³

Gli ormoni tiroidei, dunque, esplicano effetti molteplici sul tessuto cerebrale; e, tenuto conto del cospicuo variare dei livelli di RNA, proteine, attività enzimatiche, concentrazione elettrolitica, popolazione gliale, il tessuto cerebrale nel corso dello sviluppo postnatale quotidianamente differisce sia sul piano anatomico che sul piano biochimico. Nell'ipotiroidismo sperimentale si producono alterazioni morfologiche e funzionali analoghe a quelle che è dato registrare nell'insufficienza tiroidea spontanea. Infatti si riscontrano modificazioni che coinvolgono quasi tutti i livelli di organizzazione strutturale e di attività funzionale, risultandone compromessa la struttura del neurone, la mielinizzazione degli assoni, l'attività elettrica, il comportamento. Le minuziose descrizioni anatomiche, di volta in volta, hanno puntualizzato peculiari aspetti citomorfologici dell'ipotiroidismo: riduzione

Nel periodo postnatale:
 si completa la neurogenesi, aumentando nel primo anno e mezzo di vita extrauterina la popolazione cellulare di tre volte negli emisferi cerebrali e di sei volte in quelli cerebellari

del peso cerebrale, distensione vascolare, impoverimento cellulare della corteccia cerebrale, degenerazione neuronica, mancato sviluppo di aree corticali, circonvoluzioni malformate con scarsa differenziazione delle lamine corticali, ritardata mielinizzazione.⁴

Nell'ipotiroidismo umano, all'ottavo mese di vita intrauterina, si è osservata *riduzione ponderale dell'encefalo*, con un peso di 570 g, rispetto al peso normale di 1040 g. Il quadro morfologico è caratterizzato da *corticale sottile* e da *riduzione della sostanza bianca*; istologicamente la popolazione cellulare è ridotta in tutte le lamine corticali. A tali alterazioni morfologiche corrispondono anomalie biochimiche: è stato dimostrato che gli ormoni tiroidei influenzano l'incorporazione di precursori nelle proteine e nell'RNA di fettine di tessuto cerebrale, e che tale effetto appare durante la vita fetale, per continuare nella fase dello sviluppo postnatale. I rilievi biochimici nell'animale ipotiroideo confermano la riduzione, numerica e volumetrica, dei neuroni corticali cerebrali, dimostrandosi l'aumento della concentrazione di DNA e il deprimersi dell'RNA per unità di DNA. Durante la vita postnatale il processo biosintetico del DNA nel tessuto cerebrale va incontro a variazioni maturative che sono caratterizzate da fasi di incremento e da fasi di rallentamento.^{5,6} Nell'ipotiroidismo la curva maturativa del DNA e della chinasi timidinica è ritardata e protratta, documentandosi così un effetto induttivo della sintesi del DNA e della chinasi timidinica. Si conferma, anche per questa via, che l'ormone tiroideo accelera la transizione dalla fase di replicazione cellulare a quella di differenziazione, incidendo selettivamente sui processi maturativi che comportano i più spiccati fenomeni differenziativi neurogenetici postnatali.^{7,8}

Nell'ipotiroidismo umano è stato riscontrato ridotto contenuto mielinico e abnormi corpi membranosi, analoghi a quelli osservabili nella malattia di Tay-Sachs, identificabili mediante lo studio ultrastrutturale della corteccia visiva del ratto ipotiroideo. Nell'ani-

male ipotiroideo il decorso maturativo, ad andamento sigmoideo, delle lipoproteine cerebrali è ritardato con riduzione dell'accumulo totale dei lipidi mielinici. Ancora più pronunciate sono le alterazioni dei glicolipidi durante il periodo critico dello sviluppo cerebrale. La *ritardata mielinizzazione*, che si osserva nell'ipotiroidismo, rappresenta un marcatore utile per valutare la neurogenesi; alcuni studi sulla mielina purificata, isolata dall'omogenato di tessuto cerebrale mediante ultracentrifugazione in gradiente di saccarosio, hanno dimostrato che la concentrazione mielinica totale aumenta nel periodo postnatale con un incremento critico, al 24° giorno. Nell'animale ipotiroideo tale aumento è nettamente depresso, a un quarto circa del livello normale. Pertanto *la sintesi mielinica nell'ipotiroideo appare compromessa nella sua quantità totale*.^{1,6}

Tali studi inducono a ritenere che l'ipotiroidismo alteri il ritmo dello sviluppo cerebrale, piuttosto che produrre differenze qualitative. Inoltre indagini su colture cellulari hanno consentito di dimostrare che la T₄ in eccesso accelera l'inizio della sintesi mielinica cerebellare, e che pertanto l'ormone esercita un effetto diretto di stimolo. Già in passato era stato dimostrato che la condizione ipotiroidea comporta *compromessa mielinizzazione degli assoni* e significativa riduzione del contenuto mielinico del tessuto cerebrale. Per portare qualche chiarimento, a livello molecolare, in merito ai fattori responsabili, nello stato ormonocarenziale, dell'alterata mielinizzazione, è stato di recente utilizzato un modello neurobiologico sperimentale, in ratti resi ipotiroidei durante lo sviluppo fetale, analizzando l'azione svolta dalle iodotironine a livello dell'espressione di geni specifici, esclusivamente rappresentati nel tessuto cerebrale.^{4,5} Segnatamente, è stata valutata l'espressione del gene che codifica per le proteine basiche della mielina, che rappresentano il 30% delle proteine totali costitutive della guaina mielinica. Il gene codificante le proteine basiche della mielina è complesso, e dà

Nell'ipotiroidismo umano:

all'ottavo mese il peso dell'encefalo è ridotto a 570 g, rispetto ai 1040 g del feto normale, con riduzione delle cellule di tutte le lamine corticali

Nell'animale ipotiroideo:

è nettamente ridotta l'espressione delle quattro isoforme delle proteine basiche della mielina

origine, mediante un meccanismo di «splicing alternativo», ad *almeno 4 diversi RNA messaggeri*, che si traducono in 4 principali isoforme proteiche, con peso molecolare di 21,5 kDa, 18,5 kDa, 17 kDa e 14 kDa. Nell'animale ipotiroidico si è osservata una *netta riduzione degli RNA messaggeri specifici di tutte e quattro le isoforme* (21,5; 18,5; 17; 14); ma, in particolare, si registra la pressoché totale scomparsa del segnale corrispondente alle isoforme con peso molecolare di 21,5 e 18,5 kDa. Questo rilievo costituisce la *prima evidenza di un controllo ormonale tiroideo sull'espressione di un gene specifico del sistema nervoso centrale*; si è dimostrata inoltre una modulazione diversificata sui singoli RNA messaggeri. Tali risultati suggeriscono un controllo, da parte di una molecola ormonale, del meccanismo di «splicing» alternativo, cioè del meccanismo che opera la selezione delle sequenze esoniche, da integrare nella struttura degli RNA messaggeri maturi. Si è rilevato inoltre che, nell'animale eutiroidico, *l'espressione del gene delle proteine basiche della mielina è massimale al 19° giorno di vita postnatale*. Tale osservazione è documentata anche dal pattern elettroforetico dell'RNA totale dell'MBP del feto; il segnale è evidente nel neonato al 4° giorno postnatale, e al 18° giorno si osserva un netto incremento di tale segnale.

Mediante tecniche di ibridizzazione *in situ*, si è dimostrato inoltre che *il recettore β è espresso elettivamente in alcune aree cerebrali*. Tale espressione si attua durante lo sviluppo del SNC, con sequenza cronologica del tutto analoga a quella osservata per il gene delle proteine basiche della mielina, così come è documentato dal progressivo aumento del segnale; si dimostra così, un *profilo ontogenetico parallelo*, tra proteine basiche della mielina e recettore β degli ormoni tiroidei con una massima espressione intorno al 19° giorno di vita postnatale.⁵

I risultati *in vivo* sono stati confermati *in vitro*; si è infatti rilevato che l'induzione della trascrizione del gene delle proteine basiche

della mielina, evocata dalla presenza della T_3 , è *10 volte più elevata in presenza di recettore β* , rispetto a quella ottenuta in presenza di recettore α . Si dimostra così che il recettore β svolge un ruolo, *determinante e preferenziale* rispetto al recettore α , sulla trascrizione del gene delle proteine basiche della mielina.

Inoltre, sperimentalmente si è dimostrato che, durante il processo differenziativo cerebrale, *in alcuni distretti* si assiste a un *progressivo aumento* dell'isoforma recettoriale inattiva, α_2 . L'isoforma α_2 , derivata per meccanismo di «splicing» alternativo dallo stesso gene che codifica per il recettore attivo α_1 , è caratterizzata dalla presenza di un'estremità carbossiterminale diversa, che impedirebbe il legame con l'ormone tiroideo. Rimane invece invariata la sua capacità di legarsi agli elementi responsivi (TRE) presenti nella regione regolatrice dei geni bersaglio. Tali rilievi sulla diversificata distribuzione delle isoforme recettoriali inducono a ritenere che la diversa responsività del SNC dell'adulto, rispetto a quello del neonato, potrebbe essere correlabile a questi eventi molecolari. L'elevato livello di recettore inattivo α_2 , presente nel SNC dell'adulto, impedirebbe, con meccanismo competitivo, che le forme attive del recettore tiroideo interagiscano con le sequenze responsive dei geni bersaglio. Pertanto, la diversificata concentrazione delle *strutture recettoriali*, leganti e non leganti l'ormone, nelle diverse aree cerebrali rende ragione della *variabilità dell'espressione clinica dell'ipotiroidismo dell'adulto, a livello del SNC*. Tale organo in passato è stato tradizionalmente considerato, in termini biologici e clinici, poco sensibile agli ormoni tiroidei, a causa dell'assenza di variazioni nella risposta metabolica, valutata sulla base del consumo di ossigeno, e della assenza, nell'ipotiroidismo dell'adulto, delle irreversibili lesioni, che si osservano, invece, nell'ipotiroidismo neonatale. È interessante rilevare che la rapida proliferazione cellulare coincide con il brusco elevarsi della tiroxinemia, mentre con il cessare della fase proliferativa e l'inizio della differen-

Recettore β degli ormoni tiroidei:
è espresso selettivamente in alcuni distretti cerebrali con una sequenza cronologica analoga a quella osservata per il gene delle proteine basiche della mielina

Variabilità dell'espressione clinica dell'ipotiroidismo dell'adulto:
la diversificata distribuzione delle strutture recettoriali nelle diverse aree cerebrali, a livello del sistema nervoso centrale, è correlabile con la variabilità dell'espressione clinica dell'adulto

ziazione neuronica, il livello tiroxinemico è pressoché costante.

In sintesi, *gli ormoni tiroidei potrebbero agire da «temporizzatori»* dello sviluppo cerebellare, non innescando le reazioni con un effetto «tutto o niente», ma piuttosto regolando il ritmo con il quale le cellule determinano il completamento di un congruo numero di cicli vitali cellulari. A questo riguardo assai significativi sono i rilievi, nel ratto ipotiroidico, dimostranti che la maturazione delle cellule di Purkinje è severamente ritardata; le arborizzazioni dendritiche di queste cellule sono dimezzate rispetto all'animale di controllo. E queste alterazioni istologiche (sviluppo dendritico delle cellule di Purkinje drasticamente ridotto, sinaptogenesi diminuita, riduzione delle cellule a canestro, aumentato numero delle cellule granulari e degli astrociti) si accompagnano a variazioni del livello di alcuni aminoacidi, tra i quali l'acido gamma-aminobutirrico (GABA), e a permanente riduzione del livello della transaminasi gamma aminobutirrico (GABA-T). Tale deficit enzimatico può essere normalizzato mediante la precoce somministrazione di tiroxina.

Nell'ipotiroidismo congenito umano, la sintomatologia atassica cerebellare incide con elevata frequenza nei primi tre mesi di vita, ma tale incidenza si contrae notevolmente con il precoce istituirsi del regime terapeutico sostitutivo. Nell'animale ipotiroidico, si determina la selettiva riduzione degli enzimi sinaptosomiali, quali la decarbossilasi glutammica, e della deidrogenasi succinica, a motivo del ridursi delle terminazioni nervose, così come dimostrato anche dagli studi ultrastrutturali che documentano uno spiccato ridursi delle terminazioni delle cellule della corteccia cerebrale³⁶ (figura 21.1).

L'insieme dei rilievi morfologici e biochimici comprova che *il tessuto cerebrale è sensibile agli ormoni tiroidei durante definiti periodi dello sviluppo*. La limitazione temporale della sensibilità all'azione ormonale rende ragione della reversibilità, biochimica

ca e funzionale, delle lesioni prodotte dall'ipotiroidismo, solo in rapporto al precoce istituirsi della terapia sostitutiva, la cui efficacia è condizionata dall'orologio ontogenetico, che regola la proliferazione cellulare, la crescita e la organizzazione sinaptica. I rilievi compiuti nell'ipotiroidismo spontaneo e in quello sperimentale hanno indotto a ritenere che *l'ipotiroidismo rallenta l'orologio ontogenetico dello sviluppo cerebrale*.³⁶

Per quanto attiene agli *effetti degli ormoni tiroidei sull'attività neuropsichica*, deve essere sottolineato che l'irreversibile danno psicointellettuale prodotto dallo stato ormonocarenziale del neonato contrasta con la pronta reversibilità della sintomatologia neurologica dell'ipotiroidismo che si instaura nell'adolescente e nell'adulto. Infatti si è dimostrato che il deficit tiroideo che si instaura dopo il secondo anno di vita non produce danni irreversibili, e i bambini che diventano ipotiroidici dopo tale periodo acquisiscono, con adeguato trattamento, un QI di 90, anche se lo

Maturazione delle cellule di Purkinje:

è severamente ritardata nell'ipotiroidismo, e le arborizzazioni dendritiche sono drasticamente ridotte

Stato ormonocarenziale nel neonato:

causa irreversibile danno psicointellettuale poiché il sistema nervoso centrale è vulnerabile nel periodo dello sviluppo fetale e nei primi anni della vita extrauterina

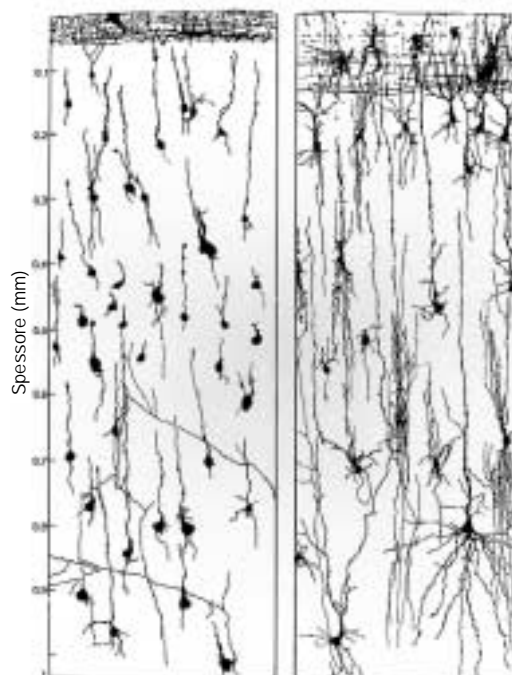


FIGURA 21.1

Schema dello sviluppo neuronico della corteccia cerebrale umana.

stato carenziale sia di severa entità e si protragga a lungo. D'altronde l'ipotiroidismo intrauterino, nonostante la precoce terapia sostitutiva, provoca un significativo ritardo mentale, a significare che il sistema nervoso centrale è vulnerabile anche durante la vita intrauterina. La suscettibilità di questo tessuto a danni irreversibili si estende, dunque, dalla fase dello sviluppo fetale ai primi anni di vita extrauterina. Infatti nell'animale reso precocemente ipotiroidico sono compromessi in maniera severa i processi dell'apprendimento così come tutte le altre funzioni cerebrali. La popolazione cellulare neuronica è ridotta; le interazioni sinaptiche sono decimate; la sintesi proteica è depressa, così come è depressa la sintesi dell'RNA; deficitaria è la mielina, nelle cellule neuroniche e gliali; è compromesso un ampio spettro di sistemi enzimatici.

ONTOGENESI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Nel corso delle indagini sull'ontogenesi del sistema nervoso centrale è stato osservato che la T₄ modifica i fenomeni elettrocorticali, spontanei ed evocati. Il trattamento neonatale con T₄ accelera il processo maturativo delle risposte evocate e aumenta il numero delle spine dendritiche in tutte le aree corticali specifiche (frontale, temporale, occipitale). Mediante sistematici studi morfologici è stato dimostrato che la tiroxina accelera lo sviluppo di importanti strutture sinaptiche, e che a tali modificazioni anatomiche corrispondono variazioni funzionali, così come dimostrato mediante la registrazione dei potenziali evocati da stimoli sensoriali.

Nelle prime fasi dello sviluppo postnatale, a motivo della immaturità del sistema afferente, è assente ogni tipo di attività elettrica; con il progressivo differenziarsi delle connessioni intersinaptiche e lo sviluppo di sistemi afferenti, specifici e aspecifici, si assiste alla progressiva organizzazione del tracciato elettrofisiologico, registrandosi potenziali evocati complessi, costituiti da onde principali, ampie e bifasiche, e da onde oscillatorie ripetiti-

ve. Si confermano così altri rilievi dimostranti effetti analoghi su attività comportamentali organizzate, quali la risposta alla paura, l'apertura degli occhi, l'attività motoria e quella corporea globale, nonché la capacità di apprendimento di compiti semplici. Si è così comprovato che la precoce somministrazione di ormoni tiroidei determina modificazioni delle strutture sinaptiche e che queste variazioni sono espresse in variazioni funzionali. *Il più precipuo effetto prodotto dagli ormoni tiroidei è quello relativo alle influenze esercitate sulla formazione della rete delle connessioni interneurali.*²⁷⁸

Pertanto è proponibile un modello che contempli la crescita dei neuriti, quale fattore condizionante l'organizzazione tettonica del tessuto cerebrale, e che riconosca negli ormoni tiroidei la funzione di controllo di questo parametro fondamentale di sviluppo. A tale proposito si sono utilizzate alcune acquisizioni sul ruolo dei microtubuli e dei microfilamenti, quali citoscheletro delle diverse strutture del neurite in fase di sviluppo. Dall'insieme dei rilievi compiuti, si desume che durante lo sviluppo dei neuriti è necessaria sia la presenza dei microtubuli polimerizzati, sia l'incessante polimerizzazione della tubulina.⁶ Si è osservato che la concentrazione tubulinica varia nel corso dello sviluppo cerebrale, in parallelo alle tre fasi evolutive valutate sul piano anatomofunzionale: aumento intenso, eccesso transitorio, regressione notevole. A tale nozione compete un significato rilevante, poiché nella fase precoce dello sviluppo cerebrale il numero delle connessioni è considerevolmente superiore a quello dell'adulto (*fenomeno di ridondanza*) e, nello stadio successivo dello sviluppo postnatale, si osserva regressione di un considerevole numero di connessioni. Si è inoltre dimostrato che gli ormoni tiroidei accelerano l'aumento precoce di un fattore TAU, che consente alla tubulina di promuovere la crescita dei neuriti, nella fase codificata di lettura del programma genetico di sviluppo del sistema nervoso centrale. Secondo l'impostazione concettuale dell'ipotesi

Crescita dei neuriti:
è stimolata dall'ormone tiroideo che agisce quale induttore della sintesi di RNA messaggeri consentendo lo svolgimento di una fase critica del programma genetico

Tracciato elettrofisiologico:
nelle fasi dello sviluppo postnatale si assiste alla formazione della rete delle connessioni interneurali e l'ormone tiroideo stimola il formarsi delle strutture sinaptiche, che si esprimono in variazioni funzionali registrate dal tracciato elettrofisiologico

genetica, *gli ormoni tiroidei agirebbero come induttori della sintesi di nuovi RNA messaggeri*, e quindi di nuove proteine. Tale ipotesi sull'organizzazione delle rete neuronica esige l'interazione della molecola ormonale con un elevato numero di geni. Dai dati disponibili si può desumere che gli ormoni agirebbero quali acceleratori generali di un parametro essenziale del programma genetico di sviluppo: la crescita intensa dei neuriti. La prodigiosa architettura finale del sistema nervoso centrale appare dunque condizionata da una serie di eventi interdipendenti e sincronicamente ritmati; e *agli ormoni tiroidei competerebbe la funzione di consentire lo svolgimento, in tempo opportuno, di una fase critica del programma genetico*.^{1 2 7}

Un secondo ordine di considerazioni concerne l'azione iodotironinica nell'eccesso di connessioni interneuroniche, fenomeno indicato con il termine di «ridondanza». Durante la fase cruciale dello sviluppo, caratterizzato da un eccesso di connessioni, secondo la teoria della «verifica funzionale», sarebbero mantenuti solo i contatti precocemente attivati da strutture rigidamente predeterminate. Secondo un'altra teoria, la funzione precoce rappresenterebbe il solo fattore responsabile del formarsi di una connessione e della sua specificità. Una terza teoria concilierebbe queste due opposte tendenze, ammettendo che sullo stesso sito interneuronico si formino diversi contatti equivalenti, alcuni dei quali stabilizzati dalle attività precoci, mentre gli altri regredirebbero. Quest'ultima ipotesi consente di interpretare la considerevole fissità di gran parte della organizzazione del sistema nervoso centrale, la plasticità dello stesso sistema e il ruolo dell'ambiente e delle esperienze precoci sulle proprietà definitive del tessuto cerebrale maturo. *In assenza di ormoni tiroidei, non si verifica il processo di differenziazione maturativa neuronica e, quindi, la selettiva stabilizzazione funzionale e l'affinarsi della rete neuronica*. Si potrebbero così interpretare sia la dipendenza ormonale del tessuto cerebrale in fase di sviluppo,

sia l'irreversibilità del danno neuropsichico che si determina nell'ipotiroidismo.

In sintesi, le iodotirone intervengono in maniera determinante, soprattutto nelle varie fasi critiche dello sviluppo postnatale, quali sincronizzatori delle varie fasi della differenziazione dei neuroni e dello sviluppo maturativo delle connessioni interneuroniche. Il segnale iodotironinico regola, inoltre, l'orologio ontogenetico, intervenendo nel cadenzare le varie tappe della mielinizzazione. Nell'ipotiroidismo lo sviluppo corticale è compromesso, e l'abnorme istogenesi della corteccia cerebrale è caratterizzata dall'*arresto della differenziazione*. Si osserva infatti spiccata diminuzione delle arborizzazioni dendritiche e delle connessioni intersinaptiche che, in presenza di adeguate quantità di ormone tiroideo, si sviluppano, soprattutto, nelle prime fasi della vita extrauterina. Il difettoso sviluppo delle strutture presinaptiche e postsinaptiche si riflette in variazioni funzionali; e, a motivo della immaturità del sistema afferente, si assiste all'*incompleta organizzazione del tracciato elettrofisiologico*, registrandosi il ridursi dell'attività elettrica evocata.

Allo stato attuale delle conoscenze appare verosimile che gli ormoni tiroidei, piuttosto che stimolare la liberazione iniziale delle informazioni genetiche codificate nel genoma, controllino la velocità di molti eventi critici che si susseguono nel flusso delle informazioni, dal deposito nel DNA all'espressione in proteine strutturali ed enzimatiche. Infatti le interazioni del segnale ormonale con i recettori nucleari inducono esaltata attività polimerasica, che produce RNA messaggero, a sua volta traslato nei processi di iniziazione, elongazione e terminazione della sintesi polipeptidica. Tale effetto di controllo della velocità delle reazioni rende ragione delle spettacolari proprietà che conferiscono alla molecola ormonale la funzione di sincronizzatore della differenziazione morfogenetica del sistema nervoso centrale.¹⁻³

Le anomalie cerebrali dell'ipotiroidismo deriverebbero dalle alterazioni degli eventi tra-

In assenza di ormone tiroideo:

si assiste all'arresto della differenziazione maturativa della rete neuronale, che determina irreversibile danno neuropsichico

Ormone tiroideo:

nella fase critica dello sviluppo postnatale svolge la funzione di sincronizzatore della differenziazione morfogenetica del sistema nervoso centrale, controllando la velocità delle reazioni che presiedono alla sintesi di proteine implicate nella strutturazione corticale necessaria per lo svolgimento delle funzioni cerebrali

Sviluppo del sistema nervoso centrale:
è cadenzato dalla tempestiva azione sincronizzatrice dell'ormone tiroideo a livello di definite strutture (mielinizzazione assonica, connessioni intersinaptiche) innescando l'espressione di geni già trascritti

Riconoscimento dell'ipotiroidismo congenito:
la tempestiva diagnosi di questa frequente patologia e il congruo trattamento consentono di correggere gli effetti indotti dalla carenza ormonale nella vita intrauterina e nelle prime fasi dello sviluppo postnatale

Sviluppo embrionogenico della tiroide:
la differenziazione e la migrazione dell'abbozzo tiroideo sono controllate da specifici fattori trascrizionali espressi nei tireociti

scrizionali e traslazionali evocati dagli ormoni tiroidei, la cui carenza provoca uno sviluppo cerebrale asincrono, che si traduce in microarchitettura della corteccia cerebrale e cerebellare, caratterizzata da difettosa mielinizzazione assonica e da molteplici erronee connessioni intersinaptiche; è così alterato il complesso articolarsi della strutturazione corticale, necessaria per lo svolgimento ottimale delle funzioni cerebrali. Talvolta l'inefficacia del trattamento può dipendere non solo dal ritardo dell'inizio della terapia, ma anche dall'effetto tossico esercitato sullo sviluppo corticale dalla posologia eccedente il fabbisogno fisiologico. La tempestiva formulazione diagnostica e la dose ottimale di terapia sostitutiva rappresentano, pertanto, i cardini su cui fondare la corretta condotta, volta a conseguire la maturazione funzionale delle strutture cerebrali e il massimo rendimento intellettuale. La difettosa maturazione cerebrale, con le sue inesorabili e irreversibili conseguenze, può quindi essere evitata, oltre che mediante la precocissima diagnosi, formulata grazie a programmi mirati di screening neonatale di massa, anche mediante la corretta posologia, esattamente calibrata, grazie all'ausilio di sensibili tecniche di monitoraggio.

I più recenti studi biomolecolari confermano che gli ormoni tiroidei svolgono la loro attività sincronizzatrice, garantendo lo sviluppo differenziativo del sistema nervoso centrale, tempestivamente modulato con il più appropriato ritmo, e in corrispondenza di ben definite strutture; tali effetti sono peraltro ingranati nei processi differenziativi cellulari. In altri termini, *l'ormone tiroideo è un fattore epigenetico nei processi maturativi del sistema nervoso centrale*, rappresentando un fattore sincronizzatore di geni già trascritti, in maniera dipendente sia dalla fase di sviluppo temporale che dal distretto cerebrale. I geni regolati dall'ormone tiroideo non appartengono a un'unica categoria funzionale: alcuni di essi rappresentano il target primario dell'azione ormonale espletata direttamente a livello genomico; altri geni pos-

sono essere influenzati secondariamente dagli effetti generali sulla differenziazione cellulare. *Molti di questi geni sono influenzati solo temporaneamente durante un periodo critico della fase differenziativa del sistema nervoso.*^{2 7 9}

Epidemiologia ed etiopatogenesi

L'ipotiroidismo congenito è, congiuntamente al diabete, *la più frequente endocrinopatia dell'infanzia*, e dall'analisi della letteratura internazionale emerge che la sua incidenza è circa 1/3000-4000 neonati. Se tempestivamente diagnosticato, con adeguato trattamento sostitutivo possono essere corretti gli effetti prodotti dalla carenza di ormoni tiroidei durante lo sviluppo intrauterino e quelli correlati con il deficit ormonale nelle prime fasi dello sviluppo postnatale.¹⁰

Diversi momenti causali possono determinare l'ipotiroidismo neonatale; in ragione della sede della lesione può essere classificato in *primario o tireoprivo*, dovuto a una primitiva alterazione della tiroide, oppure *secondario o centrale*, rara entità sostenuta da alterazioni che coinvolgono il sistema di controllo neuroendocrino dell'asse ipotalamo-ipofisario.¹¹

Nei paesi iodosufficienti la più frequente causa della condizione ormonocarenziale è rappresentata dalla *disgenesia* della ghiandola, determinata da difetti embriogenetici, che costituiscono circa l'85% degli ipotiroidismi neonatali. La disgenesia è rappresentata, nel 25-35% dei casi, da *agenesia*, con assenza assoluta di tessuto tiroideo in sede antero-cervicale, mentre la forma *ectopica*, che rappresenta il 40-60% dei casi, è causata da difettosa migrazione caudale del primitivo abbozzo endodermico dalla base della lingua; l'evento malformativo comporta la presenza di tessuto tiroideo, dislocato in sede aberrante, dalla regione linguale al diaframma. Ma oltre che dalle condizioni disgenetiche del corpo tiroideo, già definite «criptotiroidismo», l'insufficienza tiroidea congenita può essere

sostenuta anche da *ipoplasia ghiandolare*, con tessuto volumetricamente ridotto, ma *situato nella sua normale sede cervicale* (vedi capitolo 14, p. 201).

L'etiologia della disgenesia tiroidea non è del tutto precisata; raramente appare come carattere familiare, e rara è la consanguineità dei genitori. L'ipotesi della genesi immunitaria della disgenesia tiroidea appare non attendibile, tenuto anche conto della assenza di qualsiasi movimento autoimmune nei soggetti con questa forma di ipotiroidismo e dell'assenza di anticorpi tiroide-specifici nella maggior parte delle loro madri. Il rilievo, sia pure occasionale, della disgenesia in ceppi familiari, così come in gemelli monocoriali, ha indotto a ipotizzare la possibile implicazione di fattori genetici. Recenti sistematici studi, volti a definire i processi genetico-molecolari che sottendono all'ormonogenesi e alla differenziazione tiroidea, hanno consentito di caratterizzare almeno tre geni tiroide-specifici che controllano lo sviluppo embriogenetico e la migrazione delle cellule epiteliali dal pavimento della primitiva faringe, alla sede finale al davanti della trachea.^{12 13} Questi tre fattori – Thyroid Transcription Factor 1 e 2 (TTF-1 e TTF-2) e PAX-8 – sono espressi preferenzialmente nelle cellule tiroidee; legandosi ai promotori della tireoglobulina e della tireoperossidasi (TPO), inducono l'espressione di geni tiroide-specifici. In particolare il TTF-1 è espresso nella embriogenesi tiroidea, prima dell'espressione del gene della Tg e della TPO e del recettore del TSH (TSHR). Sulla base dei rigorosi sistematici rilievi, clinici e sperimentali, sembra pertanto plausibile ritenere che mutazioni del gene codificante per il TTF-1, localizzato a livello del cromosoma 14q13, potrebbe alterare l'attività dei precursori tiroidei, causando l'agenesi tiroidea. Anche mutazioni del gene PAX-8 potrebbero essere causa di alcune forme di ipotiroidismo congenito disgenetico. Mentre mutazioni del gene del TSHR sarebbero irrilevanti ai fini di un normale sviluppo e migrazione dell'abbozzo tiroideo, ma po-

trebbero influenzare negativamente la completa differenziazione follicolare, nonché crescita e funzione della tiroide, causando un ampio spettro di difetti congeniti variabili, dall'ipertireotropinemia eutiroidea alla piena insufficienza tiroidea, con ghiandola ipoplastica; quest'ultima condizione è un'evenienza rara.

Dall'insieme delle recenti risultanze, indicati che la componente genetica è principalmente responsabile della patogenesi della disgenesia tiroidea, emerge che tali errori embriogenetici rappresentano una *complessa patologia poligenica che prevale nel sesso femminile*, la cui incidenza aumenta nei soggetti con sindrome di Down. Ma, in alcuni casi (1 su 30.000 neonati affetti da ipotiroidismo congenito) la ghiandola è presente nella sua sede, e spesso aumentata di volume, ma è incapace di produrre ormoni per errori congeniti, ed ereditari, dell'ormonogenesi, che compromettono la biosintesi ormonale a diversi livelli. Tali difetti sono ereditati quali caratteri autosomici recessivi, anche se in alcuni casi è stata riportata ereditarietà autosomica dominante.

Il recente clonaggio del NIS («sodio-iodio symporter»), della tireoperossidasi e della tireoglobulina ha comportato il riconoscimento di mutazioni responsabili di alcuni casi di gozzo ipotiroideo causati da difetto del trasporto dello iodio, dell'organificazione e della sintesi della tireoglobulina. Inoltre è stato identificato il gene mutato della sindrome di Pendred¹⁴ e sono state caratterizzate molteplici mutazioni, ciascuna delle quali segregata in ceppi familiari portatori di questa sindrome.

Classificazione

IPOTIROIDISMO NEONATALE TRANSITORIO

Oltre a contemplare le forme disgenetiche e quelle disormonogenetiche, responsabili della più parte dei casi di *ipotiroidismo congenito permanente*, la nosografia delle sindromi ipotiroidee congenite prevede anche la catalogazione di forme di *insufficienza ti-*

Ipotiroidismo da disgenesia tiroidea: complessa patologia poligenica, che prevale nel sesso femminile, caratterizzata da ipotiroidismo congenito, dovuta a mutazioni dei fattori trascrizionali coinvolti nella differenziazione del tessuto tiroideo

TTF-1, TTF-2, PAX-8: fattori trascrizionali che, legandosi ai promotori della tireoglobulina, inducono l'espressione di geni tiroide-specifici: TTF-1 è espresso prima dell'espressione del gene della Tg, della TPO e del TSHR

Ipotiroidismo congenito permanente: l'apparato ormonogenetico tiroideo può essere geneticamente compromesso a livello delle varie tappe biosintetiche dell'ormone (disormonogenetico, caratterizzato da gozzo), o in corrispondenza dello stimolo tireotropinico (centrale), così come per anomalie delle strutture recettoriali dell'ormone tiroideo (periferico)

roidea transitoria (tabella 21.1). Il quadro ormonocarenziale varia nella sua prevalenza in rapporto al fattore causale: regime iodocarenziale; l'impiego nel periodo perinatale o neonatale di antisettici contenenti iodio; farmaci tireostatici; nonché congruità della metodologia adottata per la esecuzione dello screening neonatale di massa (dosaggio di uno o più parametri ormonali); infatti il dosaggio del TSH consente di identificare casi di deficit transitorio caratterizzato da TSH elevato, con T₄ normale.

Tabella 21.1 - CLASSIFICAZIONE DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

PRIMARIO O TIREOPRIVO	
Permanente	
• Disgenesia	Agenesia, ectopia (linguale, endotoracica, dotto tireoglossa), ipoplasia tiroidea
• Disormonogenesi	Mutazioni del NIS, mutazioni del recettore del TSH, mutazioni della tireoperossidasi, difettosa sintesi tireoglobulinica, errori del sistema desiodasico
• TSH bioinattivo	Alterazioni della subunità β
• Inadeguata responsività al TSH	Mutazioni del gene del recettore del TSH
• Anomalie recettoriali degli ormoni tiroidei	Sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei
Transitorio	
• Iatrogeno	Esposizione, materna o fetale, a eccesso di iodio; tireostatici alla gestante; tiroidite cronica autoimmune materna; trasferimento di anticorpi materni bloccanti il recettore del TSH
• Iodocarenza	
• Idiopatico	
SECONDARIO O CENTRALE	
• Forma assai rara di insufficienza tiroidea, dovuta ad alterazioni del sistema neuroendocrino a livello dell'asse ipotalamo-ipofisario	

IPOTIROIDISMO CONGENITO CENTRALE

Questa forma di ipotiroidismo congenito, sostenuta da difetti embriogenetici o da anomalie congenite a livello ipotalamo-ipofisario, è assai rara (circa 4% degli ipotiroidismi congeniti cioè 1/100.000 neonati). Rimandando alla sezione dedicata all'ipotiroidismo centrale dell'adulto (capitolo 20, pp. 288-290), si ricorda che il deficit tiroideo sostenuto da difettosa produzione di TSH, isolata o associata al coinvolgimento di altre tropine ipofisarie, è di raro riscontro, così come sono rare le osservazioni di mutazioni inattivanti del recettore del TRH, nonché quelle di panipopituitarismo, familiare o a trasmissione autosomica recessiva. Inoltre sono state segnalate rare istanze di mutazioni del gene del fattore di trascrizione del Pit-1 (essenziale per lo sviluppo delle cellule tireotrope, lattotrope e somatotrope), responsabili di deficitaria produzione, nell'animale e nella specie umana, di TSH, prolattina e somatotropo. Sporadiche segnalazioni indicano che alcune forme di ipotiroidismo secondario sono dovute a mutazioni del gene codificante per la subunità β del TSH, che comportano la produzione di molecole di TSH inattivo.¹⁵

IPOTIROIDISMO DA DISORMONOGENESI

I disordini ereditari dell'ormonogenesi tiroidea sono, di solito, a carattere autosomico recessivo, e pertanto per i neonati a rischio è auspicabile poter riconoscere la condizione ipotiroidea prima del tradizionale screening neonatale, eseguendo preferenzialmente il dosaggio del TSH e delle iodotironine sul sangue del cordone ombelicale, onde anticipare il trattamento, al fine di poter ulteriormente ridurre il rischio di compromissione dello sviluppo cognitivo e motorio.

L'apparato ormonogenetico tiroideo può essere geneticamente compromesso sia per disordini ereditari, che coinvolgono la stimolazione tireotropinica a livello della biosintesi del TSH, o in corrispondenza dei meccanismi recettoriali di trasduzione del segnale modulatore degli effetti, trofici e metabolici,

svolti dalla tropina ipofisaria; oppure quale conseguenza degli errori genetici che compromettono, a livello dei diversi compartimenti cellulari del tireocita, le varie tappe della sintesi dell'ormone. Va sottolineato che *nei portatori di errori intraghiandolari dell'ormonogenesi, si manifesta, se non trattati sin dall'inizio del periodo postnatale, il progressivo sviluppo del gozzo; l'iperplasia gozzigena è assente, invece, nel caso di deficit del segnale trofoblastico del TSH*. Peraltro in ambedue i casi, verisimilmente a motivo dell'adeguato trasferimento materno-fetale di ormone, raramente è dato riscontrare sin dalla nascita la presenza del gozzo, oppure dei sintomi propri dello stato ormonocarenziale.

ALTERAZIONI DELLA SINTESI DEL TSH

Sono state segnalate sporadiche osservazioni di errori ormonogenetici congeniti, caratterizzati da elevato livello di TSH circolante biologicamente inattivo;¹⁵ tale anomalia è espressione funzionale della sintesi di molecole tireotropiniche bioinattive, dovuta alla sostituzione di un residuo di glicina con uno di arginina nella regione della subunità β del TSH coinvolta nella associazione con la subunità α . I portatori di questo errore biosintetico, che comporta la totale inattività del TSH, sono francamente ipotiroidei. L'inadeguata responsività all'azione del TSH può essere sostenuta anche da singole mutazioni nucleotidiche del gene del recettore del TSH, che determinano la sostituzione di un residuo altamente conservato di prolina con leucina, a livello del quarto segmento transmembranario. Tale patologia è caratterizzata da moderato aumento del TSH, con quadro eutiroideo e assenza di gozzo, a significare che la residua attività recettoriale può essere normalmente attivata dall'incrementata secrezione di TSH.¹⁶ In altri casi l'iporesponsività al TSH è stata riscontrata in pazienti con pseudoipoparatiroidismo, tipo 1 (osteodistrofia ereditaria di Albright, condizione a variabile espressività clinica a trasmissione autosomica domi-

nante). In tali pazienti è stata dimostrata la riduzione di circa il 50% della attività della proteina stimolatoria guanina nucleotide legante (Gs). Tale forma di ipotiroidismo da resistenza al TSH, dovuta a iporesponsività al TSH, di solito non è completamente compensata.

DIFETTO DEL TRASPORTO DELLO IODIO

Normalmente il trasferimento dello iodio dal compartimento vascolare a quello ghiandolare regolato dal TSH, è mediato dal NIS, il symporter Na^+/I^- , che è capace di incrementare la concentrazione intraghiandolare dell'alogeno rendendola da dieci a cento volte superiore a quella nel compartimento circolatorio. Il clonaggio dell'mRNA codificante per il symporter ha consentito di definire il substrato molecolare di difetti del trasporto dello iodio già ipotizzato, in pazienti con gozzo a graduale accrescimento, ma in assenza di captazione di iodio. Il quadro clinico varia ampiamente anche in ragione del regime iodico vittuale.¹⁷

ERRORI DEL SISTEMA DI IODURAZIONE DELLA TIREOGLOBULINA

Lo iodio, trasferitosi nel compartimento ghiandolare, in condizioni normali è rapidamente ossidato e incorporato in substrati proteici, principalmente nella tireoglobulina, mentre solo un'esigua quantità di alogeno ristagna in forma inorganica. Nei pazienti con difetti del sistema di iodurazione solo una minima quantità di iodio viene ossidata, oppure il processo ossidativo è del tutto inattivo; lo iodio continua a essere accumulato nella ghiandola, prevalentemente per diffusione, sino a conseguire uno stato di equilibrio stabile, tra influxo attivo, legame proteico ed efflusso; tale equilibrio può essere valutato mediante somministrazione di quantità traccianti di radioiodio. Inoltre, mediante l'impiego di anioni di dimensioni molecolari simili e con carica analoga a quelle dello iodio – quali il perchlorato o il tiocianato, che inibiscono con meccanismo competitivo il trasporto dello iodio – può essere valutata l'entità della dismissione nel sangue del radioiodio avidamente capta-

TSH bioinattivo: anomalia strutturale della subunità β del TSH che comporta la totale inattività della molecola tireotropinica

Ipotiroidismo da resistenza al TSH: quadro di inadeguata responsività al TSH dovuta a mutazioni nucleotidiche del gene del recettore del TSH

to, ma non organificato, che è accumulato nella ghiandola. Con tale prova si può stabilire se il difetto è parziale o totale, osservandosi la riduzione del radioiodio intraghiandolare rispettivamente del 20% e del 90%, associata a scomparsa dell'immagine tireoscintigrafica. Il difetto di organificazione può essere dovuto sia ad anomalie della tireoperossidasi, sia ad alterazioni del sistema generatore di H_2O_2 . I difetti del gene della TPO sono trasmessi come caratteri autosomici recessivi, e sono state descritte diverse mutazioni, la più parte delle quali costituita da singole sostituzioni nucleotidiche.¹⁷

Sindrome di Pendred

La sindrome descritta da Pendred¹⁸ è una particolare variante della sindrome ipotiroidica sostenuta da deficitaria organificazione dello iodio, caratterizzata da iodurazione parziale della tireoglobulina, dovuta a disordine genetico, con trasmissione autosomica recessiva, che sul piano clinico si esprime con la triade semeiologica: *sordità congenita*, di solito bilaterale a carattere percettivo; *gozzo con connotazioni ipotiroidiche*, conclamate oppure subcliniche; *positività del test al perclorato*. È associata ad alterazioni neurosensoriali di variabile entità clinica, spesso integrate da malformazioni della coclea. La sordità compromette soprattutto le elevate frequenze e il gozzo è, in genere, di modeste dimensioni. È stato calcolato che *l'incidenza di questa malattia è di 1/25.000 neonati*, a indicare che tale entità clinica costituisce il più comune disordine metabolico causa di ipotiroidismo. È da sottolineare che tale errore ormonogenetico è presente in numerosi pazienti con sordomutismo congenito senza gozzo, e nei loro familiari clinicamente sani. La diagnosi può essere confermata dalla positività del test al perclorato, mediante il quale dal 20 al 75% del radioiodio accumulato nella ghiandola viene dismesso.¹⁸

Dopo il clonaggio, nel 1997, del gene responsabile della sindrome, un secolo dopo la

descrizione nel 1896 della peculiare associazione di gozzo e sordità ad opera di Vaughan Pendred,¹⁹ i recenti rilievi sulle basi molecolari di questo quadro clinico singolare forniscono sorprendenti e affascinanti informazioni sulla genesi di tale originale osservazione clinica. È ormai accertato che le mutazioni del gene che causa la sindrome descritta da Pendred rappresentano il substrato molecolare della sordità, a carattere autosomico recessivo, nonché dell'allargamento, a carattere familiare, dell'acquedotto vestibolare. Tali forme di compromissione uditiva sono varianti alleliche della sordità, una delle componenti che caratterizza la sindrome di Pendred.¹⁴ Inoltre la recente caratterizzazione funzionale della *pendrina*, la proteina codificata dal gene della sindrome di Pendred, quale trasportatore di iodio e di cloro, rappresenta un'ulteriore tappa nel definire il suo ruolo fisiopatologico nella genesi delle alterazioni, sia dell'orecchio interno che delle cellule follicolari della tiroide. Dalla prima osservazione di Pendred, sono stati descritti 12 pazienti in 5 famiglie con fenotipo identico, suggerendo che il gozzo e la sordità sono causati da uno o più geni recessivi; ma la prima dimostrazione che la sindrome di Pendred è caratterizzata anche dal difetto parziale di organificazione dello iodio è stata offerta dallo studio che dimostrò in due gemelli la presenza di gozzo e sordità.

La sordità di solito è progressiva, e diviene evidente nell'infanzia; può essere associata anche alla malformazione dell'orecchio interno denominata *malformazione di Mondini*, caratterizzata dalla sostituzione di due spirali cocleari e mezza con coclea rudimentale o con singola cavità. È da sottolineare che la sordità non è causata dall'ipotiroidismo, e che i pazienti con sindrome di Pendred risultano, in genere, eutiroidei. Infatti gli ormoni tiroidei sono essenziali per la differenziazione dell'orecchio interno durante la fase critica della morfogenesi, ma non lo sono per la morfogenesi della coclea.

Il gozzo nella sindrome di Pendred è generalmente di modesta entità, e la preva-

Sindrome di Pendred:
quadro ipotiroidico
trasmesso
con ereditarietà
autosomica recessiva,
caratterizzato da gozzo
da difetto parziale
dell'organificazione
dello iodio, identificabile
con il test al perclorato,
che risulta positivo: lo
iodio inorganico
intratiroideo viene
dismesso dall'anione,
sono presenti sordità
neurosensoriale integrata
da malformazioni cocleari

Pendrina:
proteina codificata
dal gene responsabile
della sindrome di
Pendred, caratterizzata
quale trasportatore
di iodio e di cloro

Sordità:
di solito progressiva,
si manifesta nell'infanzia;
può associarsi
a malformazioni
dell'orecchio interno

lenza dell'iperplasia gozzigena è relativamente modesta nei pazienti con mutazioni proprie della malattia, che vivono in aree iodosufficienti; tale rilievo deve essere interpretato tenendo presente che la pendrina è un trasportatore di iodio e di cloro. Sul piano istologico la morfologia è pleomorfica, ma non sussistono indicazioni che sostengano la ipotesi di una più elevata incidenza del carcinoma nei pazienti con sindrome di Pendred; questi pazienti, per definizione, hanno un difetto parziale dell'organificazione dello iodio, pur tuttavia la maggior parte di essi è clinicamente e biochimicamente eutiroidea. La spiccata variabilità dell'entità della dismissione dello iodio che si registra con il test al perclorato deve essere interpretata anche alla luce dell'impiego di metodologie non standardizzate e della possibile interferenza di diverse variabili, quali l'entità dell'assunzione di iodio e di altri fattori nutrizionali, l'intervento di processi di autoimmunizzazione, nonché l'entità del difetto di organificazione, totale o parziale. *Il livello della tireoglobulina circolante non è stato sistematicamente valutato, ma è elevato in molti pazienti, e tale reperto è da correlare con il volume del gozzo.*

DIAGNOSI

Nella sua paradigmatica espressione la sindrome di Pendred è caratterizzata da sordità congenita neurosensoriale e gozzo; la sua identificazione è confermata, nella maggioranza dei casi, dal test al perclorato. Ma la sordità e il gozzo sono manifestazioni non specifiche, tenuto altresì conto che l'entità di questi due elementi cardinali è assai variabile e che la sindrome può essere misconosciuta. Dai sistematici studi eseguiti emerge che *la compromissione della funzione uditiva neurosensoriale bilaterale è presente nella totalità dei casi*, ma in due terzi di questi sono presenti anche segni di disfunzione vestibolare di variabile intensità. All'esame tomografico computerizzato dell'osso petroso temporale, si rileva dilatazione bilaterale dell'acquedotto vestibolare, o malformazione

della coclea di Mondini.²⁰ Con la risonanza magnetica nucleare si osserva anche allargamento del sacco endolinfatico, dimostrandosi così l'associazione delle alterazioni vestibolari con malformazioni del labirinto membranoso. *L'analisi molecolare del gene della sindrome di Pendred è cruciale per la conferma della diagnosi* e per la definizione dell'effettiva prevalenza dello spettro di disordini causati dalle mutazioni del gene di questa rara malattia.

Dallo studio di numerosi ceppi familiari, molti dei quali consanguinei, si conferma la ereditarietà autosomica recessiva della sindrome di Pendred, legata al cromosoma 7q22-q31.1. Oltre al clonaggio del gene responsabile della malattia sono state identificate diverse mutazioni nello stesso gene in alcune famiglie, escludendo così la possibilità che due geni indipendenti possano essere responsabili della sordità e del gozzo. Peraltro la dimostrazione della presenza di fenocopie prodotte da distinti fattori causali, ambientali o genetici, conferma che la diagnosi di sindrome di Pendred può non essere agevole, se incentrata esclusivamente sui rilievi clinici.²¹

La maggior parte delle mutazioni del gene della sindrome di Pendred è rappresentata da mutazioni «missense», ma parte sono del tipo «nonsense» e alcune mutazioni coinvolgono gli «splice donor» o i siti accettori; ma, ad oggi, in mancanza di rilievi funzionali sulle varie mutazioni, non è possibile stabilire specifiche correlazioni genotipiche-fenotipiche. Comunque il riconoscimento di mutazioni del gene della sindrome di Pendred, che si esprimono in un ampio spettro fenotipico, rappresenta un'acquisizione rilevante sul piano clinico, suggerendo che le mutazioni possano essere responsabili di una percentuale di sordità congenite superiore a quella prevista sulla base dei rilievi epidemiologici sinora disponibili. Per la sindrome di Pendred è stata inizialmente calcolata l'incidenza di 1 su 46.800, ma successivamente è stata stimata pari a 7,5-10 su 100.000 individui. Se queste recenti stime risultassero corrette, la sindrome di Pendred

Malformazioni del labirinto membranoso:

sono rilevabili con la RMN che dimostra allargamento del sacco endolinfatico

Compromissione della funzione uditiva:

bilaterale, a genesi neurosensoriale, è costante; in molti casi è presente anche disfunzione vestibolare a variabile intensità

TAC dell'osso petroso:

rileva dilatazione bilaterale dell'acquedotto vestibolare o malformazione della coclea di Mondini

rappresenterebbe la più frequente forma di sordità sintomatica, e la relativa sordità rappresenterebbe oltre il 10% di tutti i casi di sordità ereditaria. L'odierna disponibilità dello studio molecolare del gene della PDS consentirà di computare l'effettiva prevalenza dei disordini associati con le mutazioni di questo gene. Al momento attuale, nonostante sia stato dimostrato che la pendrina è un trasportatore di iodio e di cloro, non è stato precisato il suo ruolo nella fisiologia e patologia dell'epitelio follicolare, nelle sue implicazioni correlative con la fisiopatologia dell'apparato uditivo. Sarà necessario identificare la sua localizzazione subcellulare, al fine di poter delinearne il suo effettivo contributo nel trasporto dello iodio e di altri anioni. A livello dell'orecchio interno si dovranno ottenere informazioni sul controllo del pattern della espressione temporale e spaziale della pendrina, nell'intento di comprenderne il suo ruolo fisiologico. Allo stato attuale sembra ragionevole ipotizzare che alterazioni del trasporto di anioni possano determinare anomalie del flusso di fluidi, e che le variazioni di concentrazione anionica, potrebbero rappresentare il substrato fisiopatologico delle alterazioni dei processi differenziativi preposti allo sviluppo e al conferimento delle proprietà funzionali del sistema uditivo.

DIFETTOSA SINTESI DELLA TIREOGLOBULINA

Il deficit tiroideo, sostenuto da alterazioni che compromettono la sintesi della tireoglobulina, nella specie umana si riscontra con un'incidenza di 1/80.000-100.000 neonati; nella maggioranza dei casi è trasmesso come carattere autosomico recessivo, come documentato da alcuni studi, ma può essere trasmesso anche come carattere autosomico dominante. Si manifesta, di solito, quale condizione ipotiroidea, a variabile espressività clinica, dall'ipotiroidismo conclamato, alla sindrome ipotiroidea di moderata entità.

Le attuali conoscenze, in tema di biosintesi, struttura, funzioni ormonogenetiche della tireoglobulina (macromolecola glicoproteica costituita da due identiche subunità polipep-

tidiche 12S, aggregate nel dimerico 19S) consentono di disporre di informazioni utili per interpretare alcuni rari casi di ipotiroidismo dovuti a errori genetici che determinano ridotta efficienza tiroxinogenetica della matrice tireoglobulinica. I più recenti studi sulle proprietà strutturali e funzionali della tireoglobulina, che normalmente rappresenta una rilevante riserva di ormone, consentono di confermare le risultanze sperimentali dimostranti che il deficit, qualitativo o quantitativo, della sintesi della tireoglobulina, può essere causa di patologia tiroidea congenita a impronta iposecretiva. Tale patologia, geneticamente determinata, è responsabile di anomalie funzionali, dovute ad alterazioni dei geni che promuovono la sintesi e la organizzazione strutturale dimerica delle subunità della tireoglobulina, a livello del suo scheletro proteico, e/o dell'addizione delle sue componenti saccaridiche. Sotto questo aspetto, sono da segnalare i rilievi inerenti le alterazioni del mRNA che comportano una modificata sequenza peptidica della subunità della tireoglobulina, quale causa di alterata struttura quaternaria del dimerico tireoglobulinico. Inoltre è stata descritta una singola mutazione del gene della tireoglobulina.²² Infine è stato riportato un terzo difetto biosintetico della tireoglobulina, causato da ridotta espressione del fattore di trascrizione tiroide-specifico TTF-1, che provoca il ridursi della sintesi e il conseguente deprimersi del livello di tireoglobulina circolante. Tali rilievi nella patologia umana vanno a integrarsi con le risultanze sperimentali dimostranti, in diverse specie animali, la trasmissione genetica autosomica recessiva di anomalie biosintetiche del substrato glicoproteico tiroxinogenetico, che comportano il formarsi di frammenti polipeptidici, tiroxinogeneticamente efficienti, in condizioni di adeguato apporto iodico idoneo a garantire la equilibrata ormonogenesi.

DIFETTO DEL SISTEMA DESIODASICO

Per effetto dell'idrolisi della tireoglobulina si liberano le iodotirosine, che rappresentano

Erronea sintesi della tireoglobulina: patologia tiroidea, a impronta iposecretiva, dovuta ad alterazioni dei geni che presiedono alla sintesi dello scheletro polipeptidico della molecola tireoglobulinica e all'addizione delle sue componenti saccaridiche; il difetto biosintetico può essere sostenuto anche da ridotta espressione del fattore di trascrizione del TTF-1

Sistema desiodasico difettoso: difetto desiodasico riscontrabile sia nella tiroide sia nei tessuti periferici; si realizzano condizioni metaboliche analoghe a quelle del regime iodocarenziale

circa i due terzi dello iodio organico della tiroide, contenuti in composti biologicamente inattivi. Le iodotirosine costituiscono il substrato specifico per l'enzima *desiodante*, che è inattivo sulle iodotironine; lo iodio così formatosi, va a integrare il pool dello iodio intraghiandolare costituito principalmente dall'alogeno trasportato dal letto vascolare, partecipando alle reazioni ormonosintetiche. L'assenza di tale enzima desiodante è stato dimostrato in pazienti con gozzo ipotiroidico; l'errore implica anche un difetto desiodativo a livello dei tessuti periferici. Pertanto in tale evenienza si realizzano condizioni metaboliche assimilabili a quelle che si registrano in regime iodocarenziale: si assiste all'eccessiva eliminazione di iodio, sotto forma di MIT e DIT. Infatti circa i due terzi dello iodio captato dalla ghiandola sono eliminati per il tramite dell'emuntorio renale, non essendo l'alogeno incorporato nelle molecole iodotironiniche metabolicamente attive. In questa situazione, analogamente al gozzo iodocarenziale, si osserva *elevata iodocaptazione del radioiodio, seguita peraltro da una accelerata dismissal; il test al perchlorato è negativo, non ristagnando iodio inorganico nel compartimento ghiandolare*. Le iodotirosine MIT e DIT, formatesi dall'idrolisi della tireoglobulina, non essendo desiodate, né nella tiroide né nei tessuti periferici, soprattutto fegato e rene, restano in circolazione e sono escrete con le urine. Infatti, somministrando MIT e DIT, marcate con radioiodio, il 70-80% della radioattività è escreta nelle prime 24 ore, e oltre l'80% dello iodio eliminato è costituito dall'aminoacido somministrato; in condizioni normali, invece, il radioiodio recuperato è rappresentato, nella massima parte, da iodio inorganico liberato dallo scheletro iodotirosinico, essendo eliminato quale iodio organico incorporato nell'aminoacido somministrato solo per il 2-3%.

Sebbene l'ereditarietà sia da considerare a carattere autosomico recessivo, in alcuni familiari eterozigoti si riscontrano alcune connotazioni cliniche di questo tipo di errore,

quali gozzo, elevata captazione e aumentata eliminazione urinaria di DIT. Pertanto, anche a motivo della variabilità di espressioni cliniche di questo errore ormonogenetico, da correlare con il livello dell'apporto iodico virtuale, è stata proposta la trasmissione a carattere autosomica dominante.

Manifestazioni cliniche

Indipendentemente dal fattore etiologico, il quadro clinico dell'ipotiroidismo congenito è sovrapponibile, e la severità della sintomatologia appare essenzialmente legata all'entità del deficit ormonale. *Lo stato ormonocarenziale si riflette in maniera elettiva sul sistema nervoso e su quello scheletrico*, i quali, nella fase critica dello sviluppo, esigono una quantità di ormoni iodati superiore a quella necessaria per gli altri tessuti. Infatti il tessuto nervoso si sviluppa rapidamente durante la vita intrauterina e i primi mesi della vita postnatale; alla nascita il peso dell'encefalo è un terzo di quello dell'adulto, a 6 mesi di vita la metà, e alla fine del primo anno è di due terzi. Nella disgenesia il danno, somatico e psichico, è meno grave che nell'agenesia, ma la tempestività e la congruità della terapia ormonale sostitutiva sono essenziali nell'assicurare un normale sviluppo somatopsichico. L'inadeguata disponibilità di ormone tiroxinico nelle prime fasi della vita extrauterina comporta difettoso sviluppo della massa cerebrale, incompleta mielinizzazione, inadeguata vascolarizzazione, con conseguente ritardo mentale.

Sul piano morfologico, nell'agenesia, *la tiroide è sostituita da tessuto fibroso*, mentre nei quadri della disgenesia possono riconoscersi, in sede tiroidea o in sede ectopica, isolotti di tessuto funzionante (vedi capitolo 14, pp. 204-205). Mentre nell'ipotiroidismo congenito iatrogeno, di solito transitorio, la ghiandola è iperplastica con scarsità di colloide; l'*ipofisi* è aumentata di volume, con abbondanza delle cellule mucoidi, di derivazione basofila e degranulazione di quelle eosi-

Inadeguata disponibilità di ormone tiroideo: nelle prime fasi della vita extrauterina comporta difettoso sviluppo della massa cerebrale, incompleta mielinizzazione, inadeguata vascolarizzazione e conseguente deficit neuropsichico

nofile. L'*encefalo* è ridotto di peso e di volume; le cellule nervose sono piccole e addensate, i prolungamenti dendritici scarsamente sviluppati, le fibre nervose demielinizzate. I capillari del tessuto nervoso sono ridotti di numero, mentre quelli residui sono in parte dilatati e degenerati. Le glicoproteine e le mucoproteine cerebrali si depolimerizzano, con aumento della viscosità e trasformazione del tessuto di sostegno in un magma che ostacola lo sviluppo delle cellule nervose.

Lo *scheletro* presenta ritardo nella comparsa di nuclei di ossificazione, rallentata fusione delle epifisi, alterazione dei processi di ossificazione. Mentre nel soggetto normale il processo di ossificazione ha inizio al centro del tessuto cartilagineo e si estende in modo regolare verso la periferia, nell'ipotiroidismo congenito i processi di calcificazione e di ossificazione delle cellule cartilaginee sono ritardati e si manifestano con focolai disseminati che lentamente confluiscono in un nucleo centrale a contorni irregolari. Questa alterazione, propria dell'epifisi prossimale del femore e dell'omero e di alcune ossa piatte, è stata definita da Wilkins «disgenesia epifisaria» (figura 21.2). Le cartilagini di coniugazione presentano margini irregolari e tendono a persistere anche nell'età adulta. *La dentizione è ritardata*; il germe dentario della prima dentizione e gli abbozzi dei denti definitivi si formano in ritardo.

Per gli altri aspetti anatomopatologici e fisiopatologici si rimanda al capitolo sulle alterazioni morfofunzionali dell'apparato osteoarticolare e le correlate implicazioni del ricambio calciofosforico, determinate dalla carenza iodotironinica nell'adulto (capitolo 20, pp. 298-300).

OBIETTIVITÀ CLINICA E SINTOMATOLOGIA

Il quadro clinico dell'ipotiroidismo congenito si instaura gradualmente, e si rende manifesto a partire dalla 6^a settimana di vita extrauterina, quando l'apporto di ormoni iodati con il latte materno diventi insufficiente. Peraltro, ove la deficienza tiroxinica sia stata già operante nella vita intrauterina, le manifestazioni cliniche sono appariscenti sin dalla nascita. La sintomatologia iniziale è aspecifica e spesso sottovalutata; tra i primi segni deve essere sottolineata la *persistenza dell'ittero neonatale*. Tuttavia dall'attenta osservazione del neonato possono rilevarsi elementi semeiologici propri dell'ipotiroidismo, elementi che spesso sono erroneamente stimati dai familiari: *il neonato è tranquillo e sonnolento*, grida e piange raramente, si addormenta con facilità e tali elementi comportamentali sono, spesso, benevolmente considerati quali positive connotazioni caratteriali. *La suzione è difficoltosa*; costante è la *stipsi*, ribelle ai comuni lassativi; frequenti sono le crisi respiratorie con cianosi. *Il volto è tumido, la cute è pallida*, fredda, grigio-giallastra, marmorizzata; al tatto il mantello cutaneo è secco, ruvido, ispessito, anelastico. *L'eventuale presenza di gozzo deve far sospettare un errore dell'ormonogenesi, lo stato iodocarenziale o la somministrazione alla gestante di sostanze gozzigene* (tabella 21.2).

A partire dal primo mese di vita il quadro clinico si arricchisce di nuovi elementi. Il capo è voluminoso, il volto largo, tondeggiante, tumido, il turgore è particolarmente evidente in corrispondenza delle palpebre e delle labbra. L'erezione del capo è difficoltosa, i lineamenti sono grossolani, la fronte è solcata da profonde rughe, la radice del naso è larga

Apparato scheletrico:
nell'ipotiroidismo congenito, i processi di calcificazione e di ossificazione delle cartilagini sono ritardati; si osservano focolai disseminati che confluiscono in un nucleo centrale a contorni irregolari; tale quadro, caratterizzato da aspetto poroso delle epifisi prossimali del femore e dell'omero, delinea la disgenesia di Wilkins

Stigmate somatopsichiche dell'ipotiroidismo congenito:
paradigmatica tumefazione del volto, talvolta erroneamente attribuita al traumatismo del parto; espressione amimica; macroglossia; protrarsi dell'ittero neonatale; addome globoso, diastasi dei retti



FIGURA 21.2

Disgenesia epifisaria marcata in ipotiroidismo di 6 anni con età ossea di 1 anno.

e appiattita, le narici sono dilatate, la lingua è ingrossata e sporge dalla rima labiale, l'espressione del volto è amimica. La facies è così tipica che i tratti fisionomici sono pressoché identici in tutti i pazienti. Il collo è corto e tozzo. L'addome è disteso; frequentemente si osserva la diastasi dei retti, con ernia ombelicale, sin dalla prima settimana dalla nascita. L'apparato genitale è scarsamente sviluppato, sebbene in alcuni pazienti mixedematosi il volume e la consistenza dei testicoli possano essere superiori alla norma, a motivo dell'infiltrazione mucopolissaridica delle gonadi. *I capelli sono secchi, rarefatti, fragili*, e la loro inserzione frontale è bassa. Caratteristica è la persistenza della *lanuggine fetale sul dorso, sui fianchi e sulla superficie esterna delle braccia*. Il pannicolo adiposo, abbondante e flaccido, forma spesso cuscinetti di adipe nelle fossette sopraclavicolari. *La muscolatura è atonica*; in alcuni soggetti il volume e la consistenza muscolare appaiono nettamente aumentati, specialmente a livello delle braccia e delle gambe, per l'infiltrazione mucopolisaccaridica (*atletismo mixedematoso di Pende*). La lassità legamentosa permette una maggiore ampiezza dei movimenti dei segmenti articolari.

A partire dal primo anno di vita, se non adeguatamente trattata, la malattia ipotiroidica si delinea nella sua completezza: il ritardo dello sviluppo somatico e psichico si rende allora evidente. *La statura è inferiore alla norma* e la metà superiore del tronco prevale su quella inferiore. Il capo è voluminoso, le estremità sono tozze, gli arti sono corti rispetto al tronco, e il paziente conserva *proporzioni infantili*. La colonna vertebrale presenta spesso modica cifosi dorsale e la II vertebra dorsale è deformata a cuneo; la saldatura delle fontanelle e la pneumatizzazione delle ossa craniche è ritardata e talora assente. Il lento sviluppo della base cranica e la persistenza della sincondrosi sfenoccipitale producono *brachicefalia, infossamento della radice del naso, prognatismo*; le caratteristiche alterazioni della testa del femore e del-

l'acetabolo possono produrre *coxa vara* bilaterale. Comuni sono lo strabismo e la sordità, che tendono a migliorare con la terapia tiroidea. Fa eccezione la *sordità percettiva della sindrome di Pendred, che non risponde ad alcun trattamento*.

Le alterazioni scheletriche e quelle nervose compromettono la deambulazione, che è incerta, ritardata e talora assai difficoltosa; spesso l'andatura può essere spastica e il paziente piega le ginocchia, ruota le gambe verso l'interno e cammina a passi piccoli e impacciati (*andatura ciondolante*).

I primi sintomi che debbono far sospettare l'esistenza del mixedema congenito sono: sonnolenza, stipsi, difficoltà della suzione, colorito giallastro della cute, ernia ombelicale,

Sintomatologia da considerare sospetta:
sonnolenza, stipsi, macroglossia, difficoltà alla suzione, brachicefalia, apatia

Tabella 21.2 - QUADRO CLINICO DELL'IPOTIROIDISMO CONGENITO

Comparsa	Alla nascita: turgore del volto, spesso misconosciuto o erroneamente interpretato quale effetto del travaglio del parto. Dopo il primo mese di vita nella maggior parte dei pazienti
Elementi di sospetto	Persistenza dell'ittero neonatale, ernia ombelicale, gozzo, malformazioni congenite, lanuggine
Sintomi iniziali	Sonnolenza, stipsi, suzione difficoltosa, crisi respiratorie, scarso accrescimento
Reperti obiettivi	Tumefazione del volto, facies amimica, rima labiale semiaperta con macroglossia; addome globoso con ernia ombelicale; ipoevolutismo staturale con prevalenza del tronco rispetto agli arti; mani e piedi corti e tozzi; il mantello cutaneo è secco, ispessito, anelastico
Apparato osteoarticolare	Ritardata calcificazione dei nuclei di ossificazione epifisaria (disgenesia epifisaria di Wilkins), ritardata saldatura delle fontanelle e della pneumatizzazione delle ossa craniche
Dentizione	Eruzione ritardata
Fonazione	Voce rauca e profonda, bradialia

cianosi, crisi respiratorie. Anche la persistenza dell'ittero neonatale, la presenza del gozzo, le stigmati malformative devono orientare verso la diagnosi di ipotiroidismo congenito. Questi rilievi clinico-semeiologici giustificano il sospetto clinico di insufficienza tiroidea e impongono indagini volte a definire lo stato funzionale tiroideo. *La macroglossia, la tumefazione del volto, le alterazioni cutanee, la distensione dell'addome, l'apatia e lo scarso interesse per l'ambiente si delineano a partire dal terzo mese di vita extrauterina.* I segni del ritardato sviluppo somatico e psichico si rendono infine evidenti dopo il primo anno e sono quindi di scarso aiuto per una diagnosi precoce della malattia.

Diagnostica molecolare:
è necessaria al fine di riconoscere il substrato genetico-molecolare della malattia

Diagnostica

L'ipotiroidismo congenito, identificato mediante lo screening di massa è, in netta prevalenza, causato da disgenesia. Pertanto deve essere prioritaria, ai fini del corretto inquadramento nosografico, la caratterizzazione morfologica mediante le procedure di visualizzazione del tessuto tiroideo definito, nella sua localizzazione topografica e nelle sue connotazioni morfofunzionali, sia mediante l'impiego degli ultrasuoni, sia con la ^{123}I tireoscintigrafia. Ove si reperti la ghiandola normoconformata, e dislocata nella sua normale sede anterocervicale, indipendentemente dal volume, gli ulteriori accertamenti con ^{123}I offriranno elementi integrativi forniti dall'entità della iodocaptazione e dalla cinetica intraghiandolare dell'alogeno (livello, e profilo, della curva di iodocaptazione), da valutare anche con il test al perclorato, integrato dal computo del rapporto saliva/sangue del radioiodio. Il dosaggio della tireoglobulina, e di iodopeptidi di basso peso molecolare, così come la misurazione della ioduria contribuiranno alla definizione differenziativa dei diversi tipi di difetti, offrendo elementi per consentire di discriminare gli errori congeniti da quelli acquisiti, nonché le forme di ipotiroidismo transitorio, dovuto a iodocarenza o a eccesso di iodio.

Caratterizzazione morfologica del tessuto tiroideo:
mediante ultrasuoni o mediante visualizzazione scintigrafica del tessuto iodocaptante, curva di iodocaptazione basale e con il test al perclorato

Riconoscimento precoce dell'ipotiroidismo:
mediante screening di massa della popolazione neonatale, mediante dosaggio degli ormoni tiroidei e del TSH sui campioni di sangue adsorbiti su dischetti di carta

Nei casi di ipotiroidismo di severa entità, gli studi con radioiodio potranno essere eseguiti dopo l'inizio della terapia con tiroxina, purché il livello del TSH sia elevato; ove l'ipotiroidismo sia moderato, lo studio potrà essere rinviato di anni, previa sospensione, per almeno un mese, della terapia. Inoltre la identificazione del fattore causale potrà essere ottenuta mediante la diagnostica molecolare, volta a identificare la mutazione genetica responsabile della malattia.

La *terapia* per gli errori disormonogenetici, di solito, è analoga a quella per il trattamento degli altri tipi di ipotiroidismo. Indipendentemente dal fattore causale, onde prevenire il danno cerebrale, l'inizio della somministrazione di ormone deve essere assai tempestivo, adottando uno schema posologico idoneo a mantenere normale il livello del TSH, così da garantire un normale sviluppo differenziativo e da prevenire il formarsi del gozzo.

Screening di massa dell'ipotiroidismo congenito

PREMESSE

In questa sezione ci si propone di analizzare il valore clinico-epidemiologico della procedura metodologica per la diagnosi precoce dell'ipotiroidismo congenito mediante lo screening neonatale di massa, delineandone le molteplici implicazioni di ordine operativo ed esecutivo, e i rilevanti vantaggi socioeconomici. Per ulteriori dettagli metodologici e operativi, nonché per i rilievi statistico-epidemiologici, si rimanda al capitolo 38 (pp. 774 e 783).

Nel periodo neonatale il corteo sindromico dello stato ormonocarenziale solo di rado si esprime nella sua paradigmatica completezza, sì da consentire l'immediata diagnosi clinica. Nella maggior parte dei casi, in assenza di elementi patognomonic, considerata la relativa aspecificità della sintomatologia, il più spesso sfumata, e la paucità dei rilievi apprezzabili alla più oculata osservazione semeiologica, non sono registrabili elementi

sufficienti per proporre, non prima di 6-8 settimane dalla nascita, il sospetto diagnostico. Più di sovente il quadro clinico, sfumato e oligosintomatico, può gradualmente accentuarsi, sì da delineare il profilo semeiologicamente apprezzabile che consente la dilazionata formulazione diagnostica solo dopo 3-6 mesi di vita postnatale. Usualmente, la discriminazione neonatale dello stato ipotiroidico, articolata esclusivamente sulla scorta di parametri clinici, nella più parte dei casi, è possibile solo tardivamente, quando, in carenza di messaggi ormonali sincronicamente cadenzati, lo sviluppo ontogenetico del sistema nervoso centrale, sia irreversibilmente compromesso. Infatti l'inadeguato apporto ormonale arresta la sequenza degli eventi differenziativi e maturativi dei neuroni e delle connessioni interneuroniche, risultandone un'organizzazione, strutturativa e funzionale, della citoarchitettura cerebrale definitivamente deficitaria, con conseguente menomazione permanente dello sviluppo psicointellettivo e comportamentale.

L'avvento delle tecniche radioimmunologiche per il dosaggio degli ormoni tiroidei, e la recente applicazione del metodo per la determinazione quantitativa sui campioni di sangue adsorbito su carta, ha suggerito programmi di *dépistage* di massa per il riconoscimento precoce dell'ipotiroidismo congenito nei neonati.

LO SCREENING DELL'IPOTIROIDISMO NEONATALE

Rimandando al capitolo 38 (pp. 773-778), si avverte la necessità di riproporre alcune considerazioni storiche che valgano a delineare il divenire dell'approccio diagnostico a questo pressante problema di medicina preventiva, nelle sue molteplici implicazioni di ordine medico e sociale. Nella fase iniziale dello screening pilota, eseguito uniformandosi alle raccomandazioni dell'American Thyroid Association, sono stati utilizzati diversi metodi sia per la determinazione della tiroxina che del TSH, su campioni di sangue prelevato o

dal tallone del neonato o dal cordone ombelicale, e adsorbiti su dischi di carta bibula. Un riesame critico delle procedure diagnostiche compiute dalla European Thyroid Association ha comportato la puntualizzazione metodologica e ha indotto l'apposito Comitato, sulla scorta dei risultati ottenuti da 36 centri distribuiti in 12 paesi europei, a stilare un documento che nelle sue linee essenziali può essere riassunto – anche sulla base dell'esperienza della nostra unità operativa che ha partecipato, sin dal 1977, quale uno dei centri pilota operanti nell'ambito di un progetto strategico promosso dal Consiglio Nazionale delle Ricerche, congiuntamente con l'Istituto Superiore di Sanità, al programma europeo, e tenuto conto dei risultati conseguiti anche in paesi extraeuropei – nelle sintetiche enunciazioni qui di seguito annotate:

- La determinazione simultanea della T_4 e del TSH consente il riconoscimento della totalità dei casi di ipotiroidismo congenito.
- L'esecuzione del singolo dosaggio del TSH comporta il non riconoscimento dei rari casi di ipotiroidismo secondario. Ma poiché tali forme sono eccezionali, la procedura che contempla, in prima istanza, il dosaggio del TSH può essere considerata ottimale sia in termini operativi, sia in termini economici. Infatti la determinazione singola del TSH consente il riconoscimento del 95-98% dei casi di ipotiroidismo congenito.
- Il dosaggio singolo della tiroxina, peraltro, si dimostra inadeguato per lo screening di massa, poiché comporta il mancato riconoscimento di circa un terzo dei casi, obbligando a immediato controllo di troppi campioni con livelli tiroxinemici ai limiti della normalità.

Questi rilievi devono essere attentamente analizzati, anche alla luce dei risultati ottenuti con i diversi protocolli di prelievo e di dosaggio. In linea di massima è proponibile *l'esecuzione ottimale dei test diagnostici sui campioni ottenuti al quinto giorno di vita*

Dosaggio del TSH al 5° giorno di vita neonatale: consente il riconoscimento del 95-98% dei casi di ipotiroidismo congenito, mentre la singola determinazione della tiroxina comporta il mancato riconoscimento di circa 1/3 dei casi con livelli di tiroxina ai limiti della normalità

postnatale, raccolti mediante adsorbimento su carta.

Dobbiamo inoltre doverosamente ricordare che in Italia sono operanti su scala regionale molteplici programmi di screening dell'ipotiroidismo congenito e che i risultati sono stati riportati in numerosi riunioni e convegni. Riteniamo peraltro che debba essere menzionata la meritoria esperienza pionieristica avviata presso il Centro di Oligofrenie Dismetaboliche dell'Istituto di Neuropsichiatria Infantile, in collaborazione con il Centro per le Malattie della Tiroide della Università «La Sapienza», grazie all'istituzione sin dal 1977 di un programma di screening multiplo per il riconoscimento precoce di altre malattie congenite dismetaboliche, eseguito anche in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e con la Croce Rossa Italiana.^{23 24}

Ma soffermandoci, in questa sede, sul programma relativo alla diagnosi dell'ipotiroidismo congenito, sulla base della nostra esperienza consolidatasi nell'arco di oltre 25 anni, ci sentiamo autorizzati a proporre le seguenti considerazioni operative che riteniamo possano rappresentare un modulo integrato per lo screening di massa, multiplo e multicentrico, in grado di conseguire un elevato livello di efficienza, sia sul piano organizzativo, sia sul piano economico (vedi capitolo 38, p. 784).

- L'esecuzione dello screening, mediante il dosaggio radioimmunologico del TSH su campione di sangue raccolto al quinto giorno dalla nascita, mediante puntura del tallone, e adsorbito su dischi di carta, rappresenta il *metodo elettivo da proporre per indagini di massa*. Il suo costo è assai contenuto e il rapporto costo/beneficio è ancora più vantaggioso, ove lo screening sia attuato su base multipla per l'accertamento simultaneo di altre malattie congenite neonatali.
- Si deve sottolineare che in Italia l'ipotiroidismo congenito si manifesta con una frequenza assai significativa (circa 1 ogni 3500 neonati) e tale elevata incidenza giu-

stifica pienamente lo screening di massa. Si tratta infatti di una condizione che, tempestivamente diagnosticata e congruamente trattata sin dalle prime fasi della vita postnatale, può essere del tutto dominata, prevenendo così l'irreversibile danno psicotellurico e neuromotorio dell'ipotiroidismo congenito non trattato.

- Il programma di screening, soprattutto se attuato mediante un efficiente sistema organizzativo, modulare e interdisciplinare, che consenta un'efficiente utilizzazione delle risorse disponibili, con l'intento di perseguire l'obiettivo di estendere le indagini per il riconoscimento, sullo stesso campione, di stati morbosi diversi (fenilchetonuria, aminoacidopatie), riveste particolare significato sul piano clinico assistenziale e sul piano socioeconomico, garantendo le condizioni ottimali per un efficiente intervento preventivo.

Lo screening di massa in Italia è stato esteso a tutto il territorio nazionale, uniformandosi così agli standard di altri paesi europei ed extraeuropei, nei quali la comunità garantisce programmi multipli di screening al 90% della popolazione dei neonati. Grazie anche a queste pionieristiche iniziative, oggi nel nostro paese è stato istituito, presso l'Istituto Superiore di Sanità, il Registro Nazionale dell'Ipotiroidismo Congenito.²⁴

Bibliografia

1. Bernal J, Gaudano-Ferraz A. Thyroid hormone and the development of the brain. *Curr Op in Endocrinol and Diab* 1998; 5: 296-302.
2. Anderson GW. Thyroid hormones and the brain. *Frontiers in Neuroendocrinol* 2001; 22: 1-17.
3. Andreoli M, Giacobozzo M. Ormoni tiroidei e sviluppo ontogenetico del sistema nervoso centrale: aspetti morfologici, biochimici e clinici. *Neuropsichiatria Infantile* 1980; 224: 275-317.

Screening di massa in Italia: ha consentito l'estensione a tutto il territorio nazionale di questa efficace misura preventiva, avendo offerto anche il vantaggio di istituire il Registro Nazionale dell'Ipotiroidismo Congenito

Dosaggio radioimmunologico del TSH: eseguito su campione di sangue prelevato al quinto giorno dalla nascita, rappresenta il metodo elettivo di screening multiplo e multicentrico di massa

4. Farsetti A, Desvergne B, Hallenbeck P, Robbins J, Nikodem VM. Characterization of myelin basic protein thyroid hormone response element and its function in the context of native and heterologous promoter. *J Biol Chem* 1992; 267: 15784-8.
5. Farsetti A, Lazar J, Phyllayier M, Lippoldt R, Pontecorvi A, Nikodem VM. Active Repression mediated by Thyroid Hormone Receptor splicing variant $\alpha 2$ (TR $\alpha 2$) requiring the presence of specific regulatory elements in the context of native T3-regulated genes. *Endocrinology* 1997; 138: 4705-12.
6. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 390-8.
7. Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. *Endocr Rev* 1997; 18: 462-75.
8. Grave GD, ed. Thyroid hormones and brain development. New York: Raven Press, 1977.
9. Robinson H. Amphibian metamorphosis studies on the mechanism of thyroid hormone. In: Grave GD, ed. Thyroid hormone and brain development. New York: Raven Press, 1977; 137.
10. Klein R. History of congenital hypothyroidism. In: Burrow G, Dussault J, eds. Neonatal thyroid screening. New York: Raven Press, 1980; 119-74.
11. La Franchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 1999; 9: 735-40.
12. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, Soubni A, Baserga M, Tassi V, Pinchera A, Fenzi G, Gruters A, Busslinger M, Di Lauro R. PAX 8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 1998; 19: 83-6.
13. Chiovato L, Lappi P, Zannini M, Di Lauro R. Congenital hypothyroidism: searching for its genetic basis. *Curr Opin Endocrinol Diab* 1999; 6: 277-81.
14. Kopp P. Pendred's syndrome: clinical characteristic and molecular basis. *Curr Opin Endocrinol Metab* 1999; 6: 261-9.
15. Biebermann H, Liesenkotter KL, Emois M, Obladen M, Gruters A. Severe congenital hypothyroidism, due to a homozygous mutation of the β TSH gene. *Pediatr Res* 1999; 46: 170-3.
16. Bretones P, Duprez L, Parma J, David M, Vassart G, Rodien P. A familial case of congenital hypothyroidism caused by a homozygous mutation of the thyrotropin receptor gene. *Thyroid* 2001; 10: 977-80.
17. Pohlenz J, Refetoff S. Mutations in the sodium/iodide symporter (NIS) gene as a cause for iodide transport defects and congenital hypothyroidism. *Biochimie* 1999; 81: 469-76.
18. Coyle B, Reardon W, Herbrick JA, Tsui LC, Gausden E, Lee J, Kendall-Taylor P, Scherer SW, Trembath RC. Molecular analysis of the PDS gene in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1105-12.
19. Pendred V. Deaf-mutism and goitre. *Lancet* 1896; ii-532.
20. Cremers CWRJ, Bolder C, Admiraal RJC, Everett LA, Jooston FBM, van Hauwe P, Green ED, Otton NJ. Progressive sensorineural hearing loss and a widened vestibular aqueduct in Pendred syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 501-5.
21. Bogazzi F, Raggi F, Ultimieri F, Campomori A, Cosei C, Bareti S, Neri E, La Rocca R, Ronga G, Martino E, Bartalena L. A novel mutation in the pendrin gene associated with Pendred's syndrome. *Clin Endocr* 2000; 52: 279-86.
22. Targovnik HM, Frechtel GD, Mendive FM, Vono J, Cochaux P, Vassart G, Medeiros-Neto GA. Evidence for the segregation of three different mutated alleles of the thyroglobulin gene in a Brazilian family with

- congenital goiter and hypothyroidism. *Thyroid* 1998; 8: 291-7.
23. Antonozzi I, Dominici R, Centanni M, Pontecorvi A. La prevenzione delle tireopatie: lo screening perinatale dell'ipotiroidismo congenito. *Med Inter. Fondazione Andrea Cisalpino* 1987; 3: 69-79.
24. Moschini P, Costa P, Marinelli E, Maggioni G, Sorcini Carta M, Fazzini C, Diodato A, Sabini G, Grandolfo ME, Carta S, Porro G, Palella A, Cordiale S, Brinciotti M. Longitudinal assessment of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Helv Paediatr Acta* 1986; 41: 415-24.