

UTILITA' E LIMITI DEGLI SCREENING NEL PRIMO ANNO DI VITA NELLE MALATTIE ENDOCRINE:

IPOTIROIDISMO CONGENITO *SINDROME ADRENOGENITALE*

Giovanna Weber



*Centro di Endocrinologia
dell'Infanzia e dell'Adolescenza*
Università Vita-Salute San Raffaele,
Milano

*L' **ipotiroidismo congenito** (IC) è una delle più comuni malattie endocrine che, se non trattata precocemente...*



- ◆ *ritardo staturale*
- ◆ *ritardo neuro-psichico*
- ◆ *ritardo linguaggio, sordità*
- ◆ *atassia*
- ◆ *pubertà anticipata/ritardata*



Obiettivo screening

*prevenzione del ritardo psicofisico
ed intellettuale*

LO SCREENING NEONATALE PER L'IC IN ITALIA

Prelievo in 3a-5a giornata di vita

(49° e 120° ora di vita)

di sangue capillare dal tallone (Guthrie card)



METODICHE SCREENING

✓ **TSH primario**

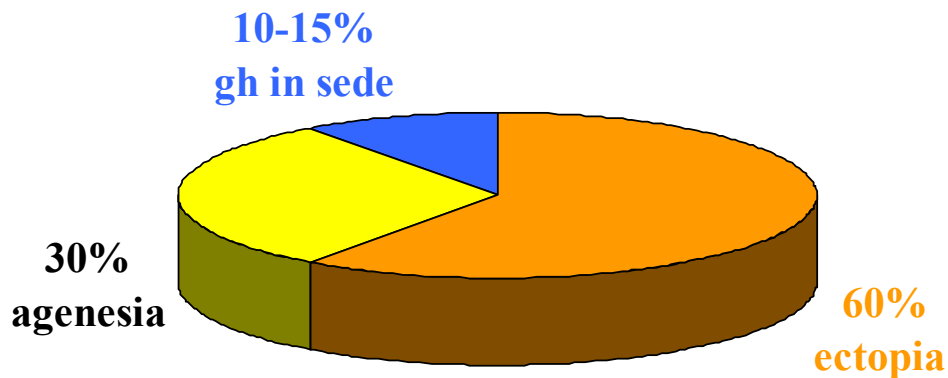
non individua IC centrale, ipotiroxinemia, deficit di TBG

✓ **Dosaggio combinato TSH+T4**

identifica IC centrale, ipotiroxinemia, ma costi elevati

Anni 1980-2000

IC primario 1:3.000-1.4000 (IC centrale raro)



• California

1:4000 neonati bianchi;

1:2000 ispanici;

1:32.000 neonati neri.

• Francia

1981-2002: 1:10.000

2006 (Ile de France):

1:2500 (cut-off 15 mU/L)

• Italia

1995-2003: incidenza 1: 2500

2004: incidenza 1:1.747

Lombardia 1999-2005: 1:1466

Che cosa è cambiato negli ultimi 5 anni?

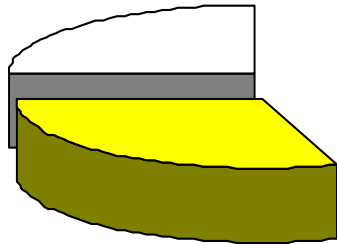


Riduzione cut-off b- TSH → incremento dell'incidenza dell'IC

Prima del 2000...

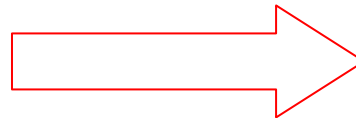
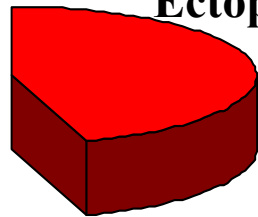
*cut-off b-TSH
>20 mU/L*

Agenesia 30%



Ghiandola in sede 25 %

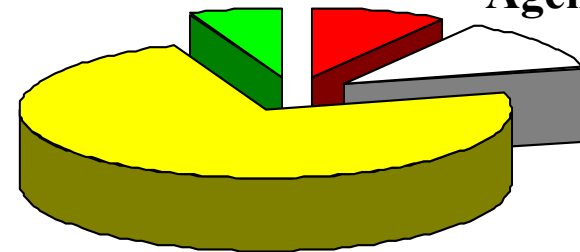
Ectopia 45 %



...dopo il 2000

*cut-off b-TSH
>12/10 mU/L*

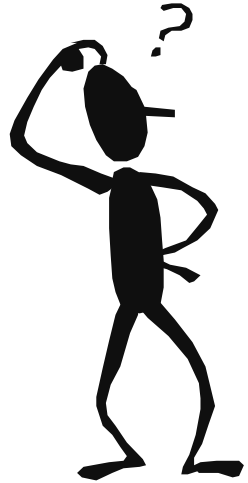
Ectopia 9 %



Ghiandola in sede 73%

Agenesia 12%

Notevole incremento percentuale delle ghiandole in sede

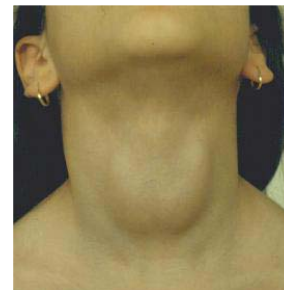


*Quali possono essere le cause dell'aumentata incidenza
dell'IC con ghiandola in sede?*

FATTORI AMBIENTALI



ANTICORPI MATERNI



GEMELLARITA'



FORME TRANSITORIE

LIEVI ALTERAZIONI PERMANENTI

DIFETTI GENETICI



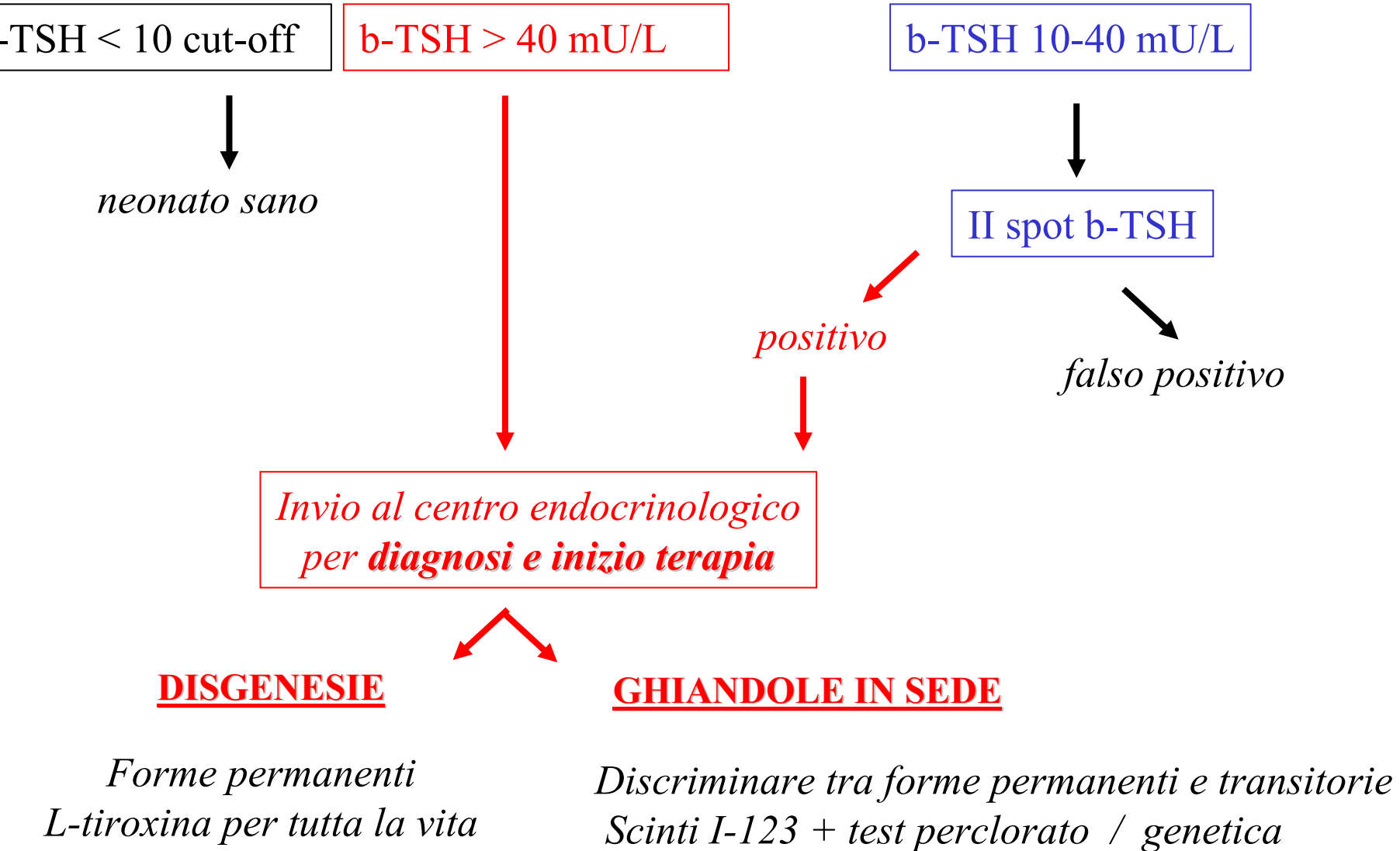
PREMATURITA'



DIVERSE ETNIE



SCREENING IC → b-TSH



b-TSH < 10 cut-off

b-TSH > 40 mU/L

b-TSH 10-40 mU/L

↓
neonato sano

↓
Il spot b-TSH

↙
positivo

↘
falso positivo

↓
Invio al centro endocrinologico per diagnosi e inizio terapia

↙
DISGENESIE

↘
GHIANDOLE IN SEDE

*Forme permanenti
L-tiroxina per tutta la vita*

*Discriminare tra forme permanenti e transitorie
Scinti I-123 + test perclorato / genetica*

**Prematurità (<33 sg)
Basso peso nascita**



**Patologia autoimmune
materna**



**Indicazione a ripetere II spot
in 15ma gg di vita**



Gemellarità



**Cromosomopatie
Malformazioni**



Eccesso iodio



Punti a favore - luci

- ✓ *Prevenzione ritardo neuro-cognitivo*
- ✓ *Copertura 99% in Italia*
- ✓ *Individuazione di forme disgenetiche con TSH borderline allo screening (es. ectopie – emiagenesie)*
- ✓ *Individuazione di disfunzioni tiroidee persistenti*



Punti critici - ombre

- ✓ *Aumento dell'indice di richiamo*
- ✓ *Aumento del numero di falsi positivi*
- ✓ *Impatto emotivo sulla famiglia*
- ✓ *Medicalizzazione*
- ✓ *Maggior impiego risorse economiche-sanitarie*
- ✓ *? follow up e trattamento delle forme borderline*

IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA

- *Difetto enzimatico geneticamente della sintesi di ormoni steroidei surrenalici*
- *Trasmissione autosomica recessiva*
- *Deficit 21 OH 90%*
- *Frequenza 1:8000-13000*

Forma classica
con perdita di sali

Attività enzimatica nulla

Forma classica
virilizzante semplice

1-2% attività enzimatica

Forma non classica
ad insorgenza tardiva

20-50% attività enzimatica

Forma non classica
criptica



OBIETTIVI SCREENING

Riduzione mortalità e morbilità

Corretta attribuzione di sesso

Prevenire effetti dell'iperandrogenismo



Identificare le forme classiche







In Italia

Emilia Romagna

1980-83/1991 →

Lombardia

Ottobre 2005 →

Piemonte/Val d'Aosta

1987 →

Veneto

2001 →

SCREENING 21 OHD

Valore 17OHP dipende dal giorno in cui è effettuato il prelievo

Consigliato: 48-72 ore di vita (Consensus statement on 21OHD JCEM 2002)

Risultato: entro 7°-10° gg di vita per prevenire crisi di iposurrenalismo

Valore 17OHP dipende da

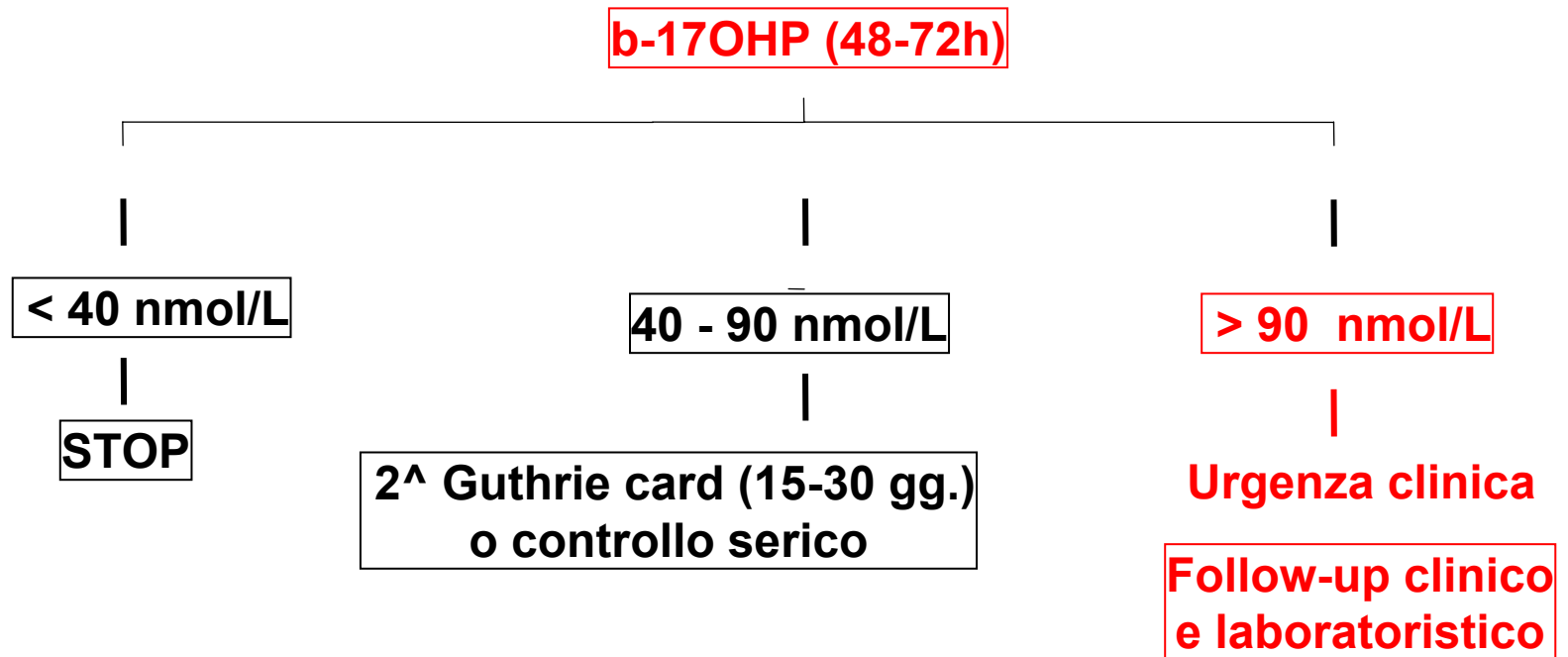
PESO ed ETA' GESTAZIONALE

Metodica utilizzata

Cross reazione tra 17OHP e altri steroidi

Inibito da terapie prenatali con steroidi e derivati

PROTOCOLLO NEONATI P.N. > 2.500 G.



Fattore di conversione: $\text{nmol/L} = \text{ng/mL} \times 3$



Punti a favore - luci

- ✓ *Diagnosi più precoce dei maschi con PS e prevenzione rischio morte*
- ✓ *Riduzione della morbilità → ricovero più breve alla diagnosi*
- ✓ *Corretta attribuzione di sesso nelle femmine virilizzate*
- ✓ *Diagnosi più precoce nei $\frac{3}{4}$ delle forme con SV (soprattutto maschi)*
- ✓ *Aumento della comprensione della malattia in seguito all'espansione della conoscenza medica*



Punti critici - ombre

- ✓ *Maggioranza delle femmine affette diagnosticabili indipendentemente dallo screening*
- ✓ *Alto numero di casi falsi positivi*
- ✓ *$\frac{1}{4}$ delle forme con VS può risultare falso negativo allo screening*
- ✓ *Occasionale individuazione di forme non classiche*
- ✓ *- follow up*
- ✓ *- trattamento ?*



Problemi

- ✓ *Chi sono i falsi positivi allo screening 21 OHD con valore borderline (40-90) ?*
- ✓ *Qual è il possibile follow up per evitare di generare ansie nei genitori e un'alterata percezione della salute del proprio figlio?*
- ✓ *E' sempre corretto che il neonato diventi paziente?*

GRUPPO DI STUDIO...



Screening

C. Corbetta
P. Viganò



Clinica

G. Chiumello
G. Weber
M.C. Vigone
G. Russo
P. Sgaramella

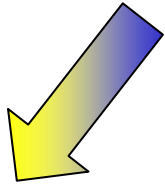
C. Giovanettoni
A. Passoni
F. Cortinovis
M. Ferraio
V. Franco
I. Colombo

NACB: Linee Guida per lo screening dell'IC

Note per il Pediatra di famiglia

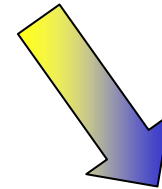
- *Ripeti i tests di funzionalità tiroidea* in ogni situazione di *conflitto* tra *quadro clinico* e *risultato di laboratorio* !
- I potenziali "*tranelli*" nel processo di screening sono una variabile possibile e nessun laboratorio ne è *immune*!
- *Mantieni un alto grado di vigilanza*: nonostante le *salvaguardie* e l'uso di *sistemi automatici*, i laboratori possono occasionalmente "*perdere*" pazienti IC.
- *Non cullarti* in un *falso senso di sicurezza* se il report di laboratorio evidenzia una *normale funzione tiroidea*, ma il *sospetto clinico di anomalità tiroidea* è comunque *presente*.

STRATEGIE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE



disgenesie

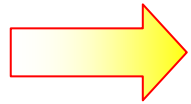
- scintigrafia e/o ecografia tiroidea
- TSH, FT4
- eventuale analisi genetica



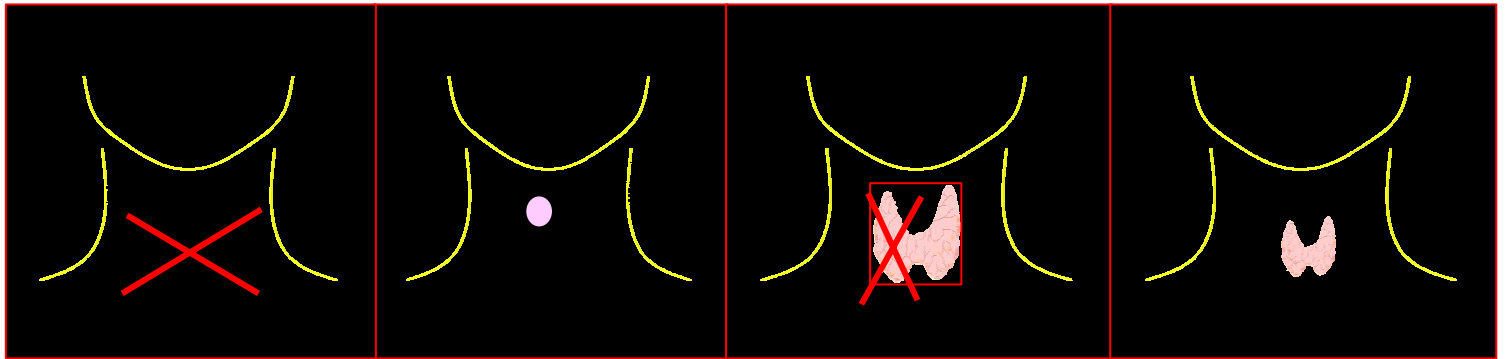
ghiandole in sede

- ecografia tiroidea
- iodio nelle urine
- Anticorpi anti TPO, anti recettore TSH
- **funzionalità tiroidea dei genitori**
- **eventuale analisi genetica mirata**

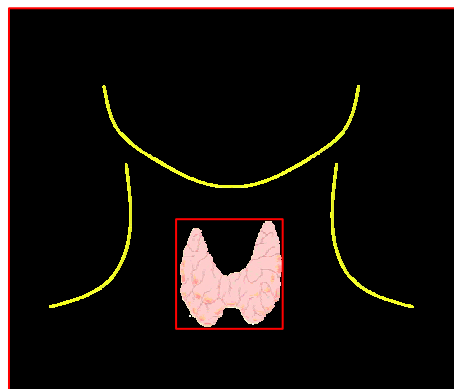
L'IPOTIROIDISMO CONGENITO...



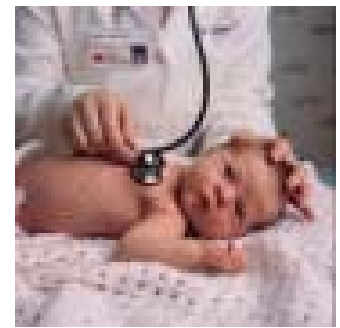
Agnesia/ Ectopia/ Emiagenesia / Ipoplasia



Ghiandola in sede

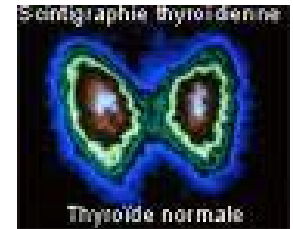


3. Rivalutazione eziologica ghiandole in sede



Breve ricovero intorno ai 2-3 anni di vita dopo sospensione della terapia per 1 mese:

- Ripetizione della funzionalità tiroidea
- Dosaggio degli anticorpi
- Ecografia della tiroide
- Scintigrafia tiroidea con I123 con test al perclorato

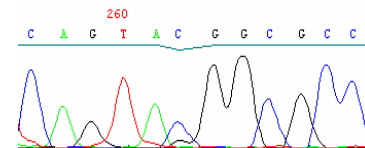


FORME PERMANENTI

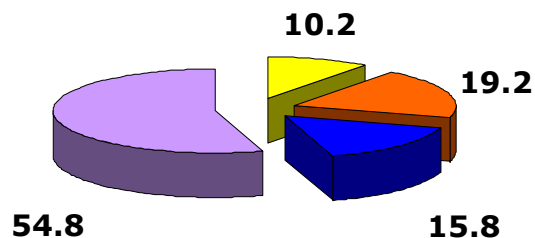
FORME TRANSITORIE



**FORME EREDITARIE SU BASE
GENETICA?**

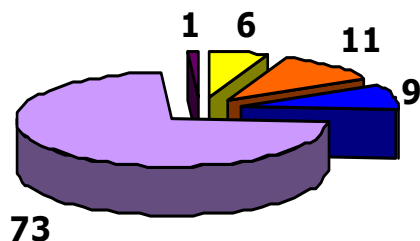


LO SCREENING NEONATALE IN LOMBARDIA



1999: incidenza 1:1.472

- ghiandole in sede
- ectopie
- agenesie
- emiagenesie
- non note



2005: incidenza 1:1.024

Notevole **incremento** percentuale delle **ghiandole in sede**:

65%

Stabilità dell'incidenza delle disgenesie

L'aumentata incidenza è attribuibile a quadri clinici o solo ad alterazioni biochimiche?

L'incidenza 1:1466 si riferisce a soggetti con disfunzione tiroidea confermata che hanno iniziato la terapia sostitutiva

1999-2005 in Lombardia:

identificate **9 ECTOPIE e 3 EMIAGENESIE**

nei soggetti con screening **10-19 mU/L**

I livelli di TSH neonatale della popolazione lombarda indicano la presenza di insufficienza iodica

WHO

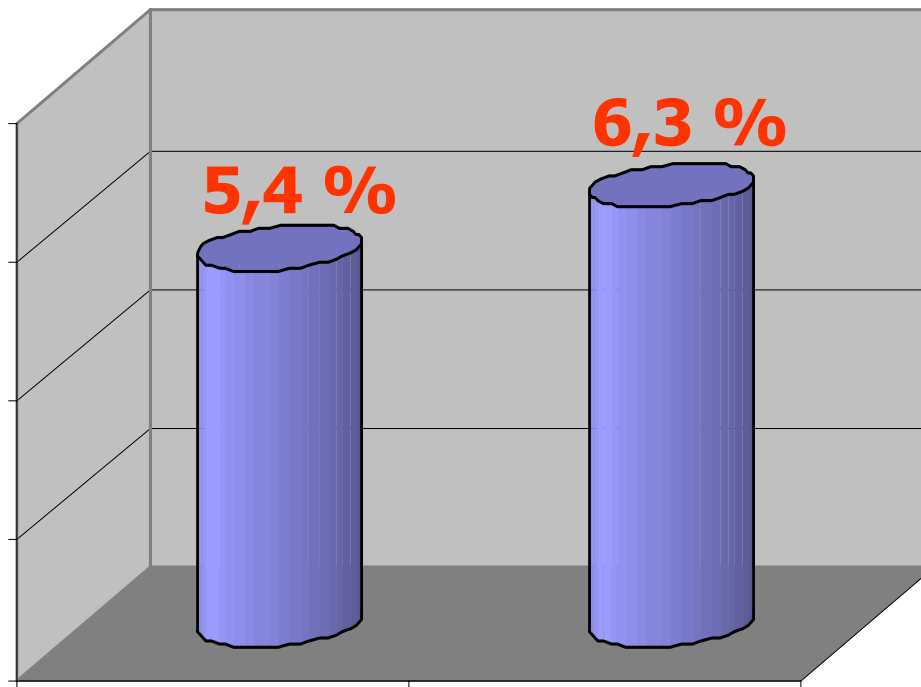
b-TSH > 5,0 uU/mL:

3.0–19,9%

lieve insufficienza iodica

**% dry blood spot
TSH > 5,0 mU/L**

lieve



D.Calebiro et al, 1° Congresso SIE Lombardia, Brescia 15 gennaio 2005

“Valutazione dello stato di sufficienza iodica nella regione Lombardia mediante analisi dei livelli di TSH neonatale”



Screening:

"...una goccia di sangue per una migliore qualità di vita..."

"...we must work to ensure that every child has an optimal chance for a healthy start in life..."

Surgeon General David Satcher, February 2001