



CODAJIC

CONFEDERACIÓN DE ADOLESCENCIA Y JUVENTUD DE IBEROAMÉRICA Y EL CARIBE

[Quiénes Somos](#)

[Eventos](#)

[Bibliografía](#)

[Foro Congreso Virtual](#)

[Galería de Fotos](#)

[Novedades](#)

[Enlaces](#)

[Contacto](#)

[Inicio](#)

Inicio

Jornadas: Promoviendo Interdisciplinariamente la Atención Integral de Adolescentes y Jóvenes 28- 29-30 de Abril de 2016 . El Bolsón Río Negro



La patología tiroidea en el desarrollo. Confrontando experiencias /La patología tiroidea in età evolutiva. Esperienze a confronto

Moderadora :Dra. Ayelén Martín

Dr. Graziano Cesaretti

Dr. Fernando Morana

**Le Ipertireotropinemie:
Un Problema Molto Attuale**

**Hipertirotropinemie:
Un Problema Muy Actual**

Graziano Cesaretti

Endocrinologia Pediatrica
UO Pediatria Universitaria
Dipartimento Materno-Infantile
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Piano della Esposizione/Plan de Exposición

1. Definizione/Definición
2. Cause/Causas
3. Normalità dei valori di TSH/Normalidad de los valores de TSH
4. Persistenza o Transitorierà/ Persistencia o Transitoriedad
5. Evolutività/ Evolución
6. Indagini di “base”/ Investigaciones “de base”
7. Indagini di “approfondimento”/Investigaciones en “profundidad”
8. Terapia/Terapia
9. Follow-up/ Seguimiento

Ipertireotropinemie/Hipertirotropinemie: Premessa/Premisa

- Un valore di TSH aumentato costituisce un evento molto comune nella pratica clinica.
- Risulta essenziale, prima di iniziare una terapia, effettuare una diagnosi, ossia individuare la possibile causa della ipertireotropinemia.



Ipertireotropinemie: *Definizione/Definición*

Un insieme di condizioni caratterizzate da livelli sierici di TSH aumentati, in presenza di normali valori di ormoni tiroidei circolanti con una sintomatologia clinica apparentemente assente.

Altre terminologie impiegate:

- Ipotiroidismo subclinico
- Ipotiroidismo compensato
- Ipotiroidismo latente
- Ipotiroidismo minimamente sintomatico
- Ipotiroidismo preclinico
- Ipotiroidismo biochimico
- Sindrome di limitata riserva tiroidea

Epidemiologia/Epidemiología

Più frequente nel sesso femminile e nelle zone a carenza di iodio.

Prevalenza:

- Nella popolazione generale:
4-10% (più frequente in gravidanza)
- Nella popolazione anziana:
7-26%
- **Nella popolazione pediatrica:**
5-20%
(frequente anche in età neonatale)

Cause/Causas

Tireo-privo

- Tiroidite autoimmune giovanile
- Disgenesia tiroidea
- Tiroiditi subacute
- Ipotiroidismo post-ablazione
- Malattie infiltrative
- Tiroiditi post-partum e silente

Da alterazione della sintesi ormonale (con gozzo)

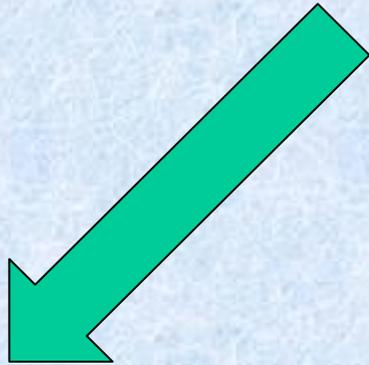
- Disormonogenesi
- Deficit di Iodio
- Agenti anti-tiroidei
 - Farmaci
 - Iodio
 - Sostanze alimentari

Da Altre Cause

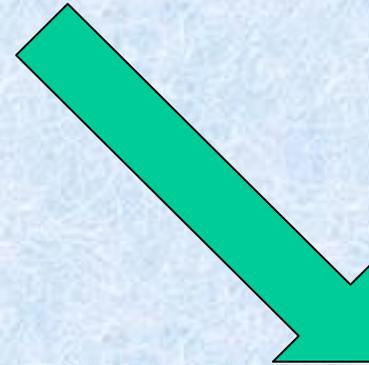
- Adiposità giovanile
- Difetto delle proteine leganti
- Resistenza periferica all'azione degli ormoni
- Sindrome da bassa T₃
- Alterazione del tireo-recettore
- SGA
- Nati da fertilizzazione in vitro



Ipertireotropinemia

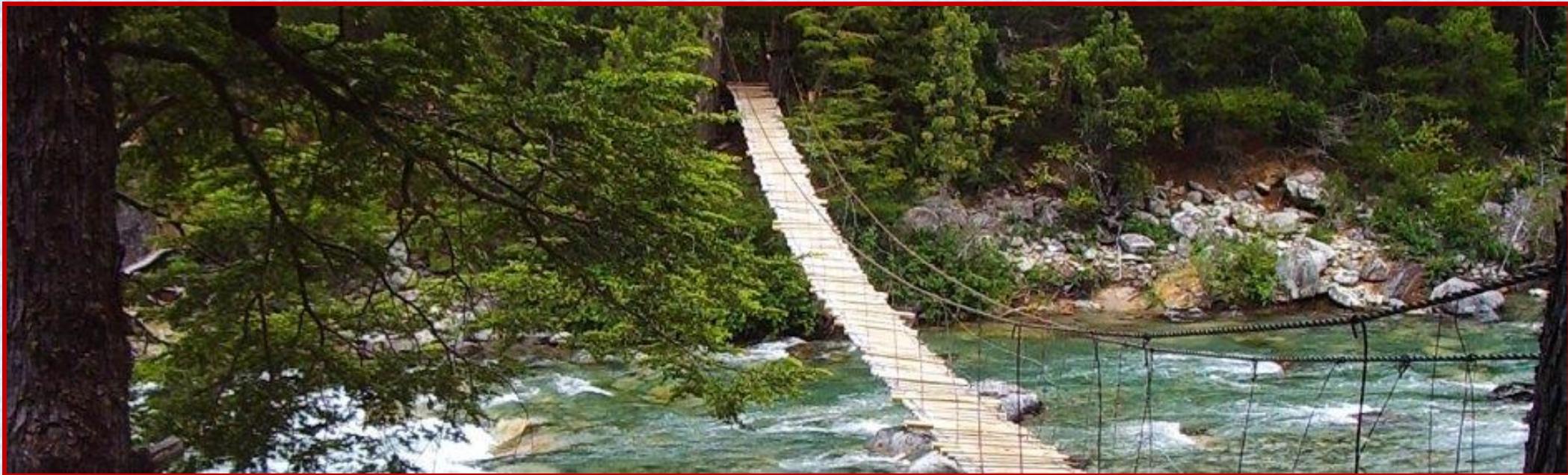


Neonato



**Infanzia
ed Adolescenza**

Ipertireotropinemia nell'infanzia e nell'adolescenza



Ipertireotropinemie

TSH superiore alla norma per l'età

FT₄ nella norma

Evento veramente patologico o parafisiologico?

A quali limiti di normalità del TSH riferirsi?

Condizioni caratterizzate da livelli sierici di TSH superiori alla norma in presenza di normali ormoni tiroidei circolanti con una sintomatologia clinica apparentemente assente.

1° Problema (immediato): il laboratorio:

Quando sono normali (o elevati) i livelli di TSH?

Risposta (classica): quando supera di almeno **2 DS** il valore medio di riferimento oppure il **97°** percentile

Messaggio. Nell'eseguire i confronti tra metodiche e laboratori diversi: esprimere sempre il valore del TSH in **N**, ottenuto dal rapporto tra il valore in esame ed il limite superiore di normalità:

Ex: Se valori normali: 0,4-4 μ U/ml, un TSH di 5 sarà $5/4 = 1,25N$.

Se valori normali: 0,5-5 μ U/ml, un TSH di 6 sarà $6/5 = 1,20N$

Quando il TSH è NORMALE?/Cuando la TSH es NORMAL?

Discordanza nella definizione di TSH normale in età pediatrica:

Gruters: < 1 mese: TSH 0,5 – 8,7 mU/L
1 mese- 1 anno: TSH 0,4 – 6,3 mU/L
> 1 anno: TSH 0,5 – 5,8 mU/L

Gruters A, Diagnostics of endocrine function in children and adolescents; Karger 2003

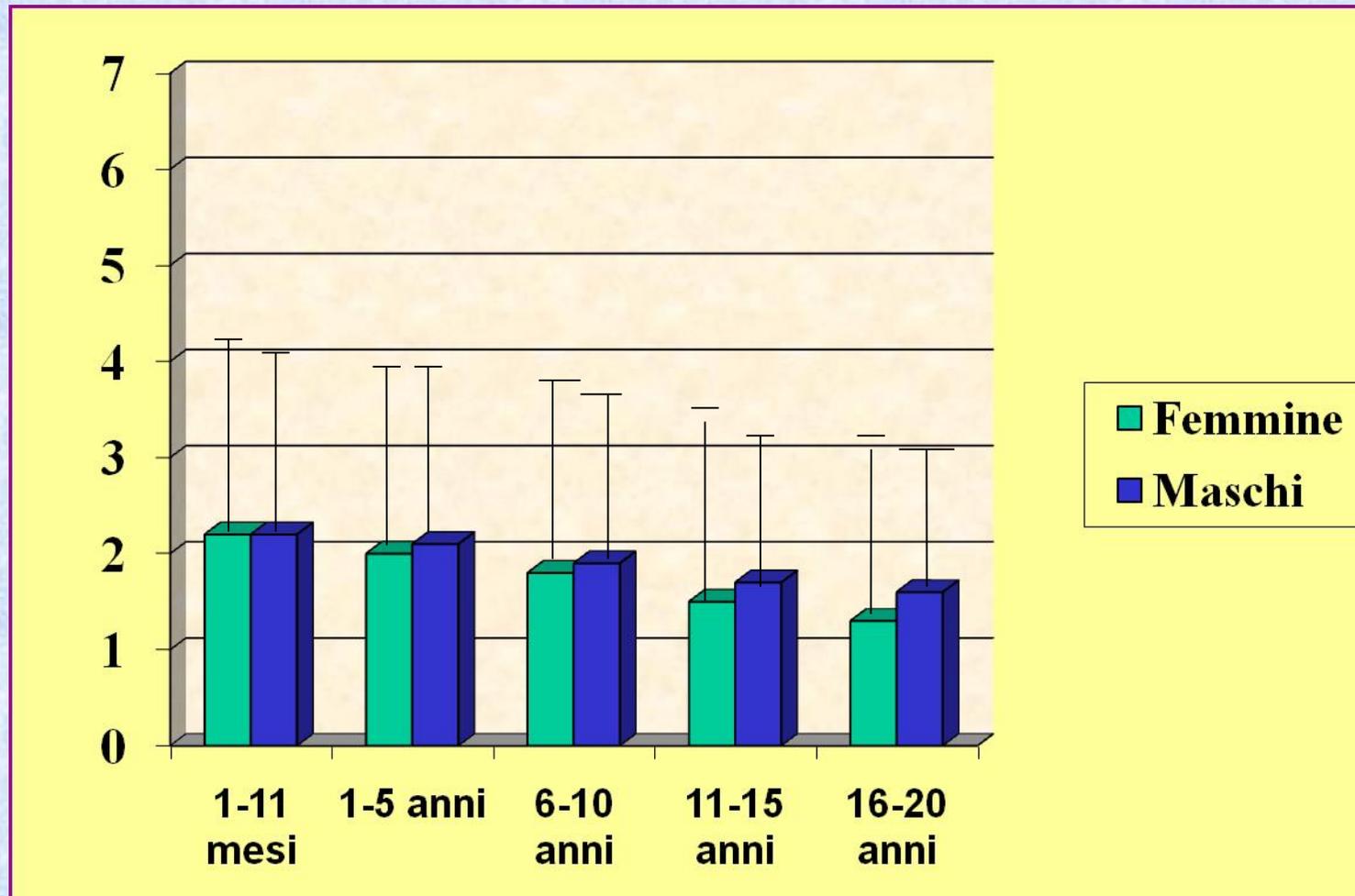
La Franchi: < 2 anni: TSH < 8,2 mU/L
> 2 anni: TSH < 5,7 mU/L

De Boer and La Franchi: J. Ped. Endocrinol. Metab 2008; 21, 753-761

Weber et al

Prime 6 settimane di vita: TSH < 8,7 mU/L
6 settimane- 1 anno: TSH < 6 mU/L
1 anno - adolescenza: TSH < 5 mU/L
Adolescenza: TSH < 4,8mU/L

Valori di normalità ($m \pm 1 DS$) del TSH



(Elmiger *et al*, 2001)

Ipertireotropinemia

Accordo su:

“Mantenimento” dei limiti “classici” di normalità del TSH

The thyrotropin reference range should remain unchanged
Surks *et al*; JCEM 2005.



Limite superiore:
4,2 μ U/ml

Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? No!
Brabant *et al*; EJE 2006.



Limite superiore:
4 μ U/ml

Un valore border-line dovrebbe sempre essere ripetuto almeno dopo 2-12 settimane per essere sicuri della sua affidabilità.

2° Problema: la persistenza/temporaneità

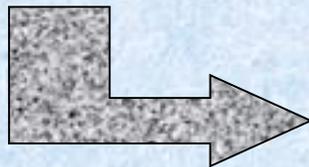
Ipertireotropinemia

Fase iniziale di un quadro clinico che può evolvere verso l'insufficienza tiroidea vera e propria.

Forma transitoria

Ricercarne sempre le cause e ripetere sempre il prelievo con FT₄ per conferma 2-12 settimane dopo!

3-18% dei casi/anno in adulti



E
• Se il TSH risulta poi normale, è opportuno monitorare ogni 6-12 mesi per alcuni anni (Col *et al*, 2004)

• valori di TSH più elevati

Considerazioni

La causa dell'ipertireotropinemia condiziona la persistenza/transitorietà e l'evolutivezza della condizione.

Esistono:

- Forme transitorie
- Forme stazionarie
- Forme evolutive (da causa organica)

Ipertireotropinemia



Da causa nota

Da causa sconosciuta



Ipertireotropinemia

Cause di forme transitorie

- Tiroiditi subacute
- Malattie non tiroidee
- Stress fisici
- Obesità
- Farmaci
- Effetto Wolf-Chaikoff

Attenzione alle forme transitorie da farmaci:

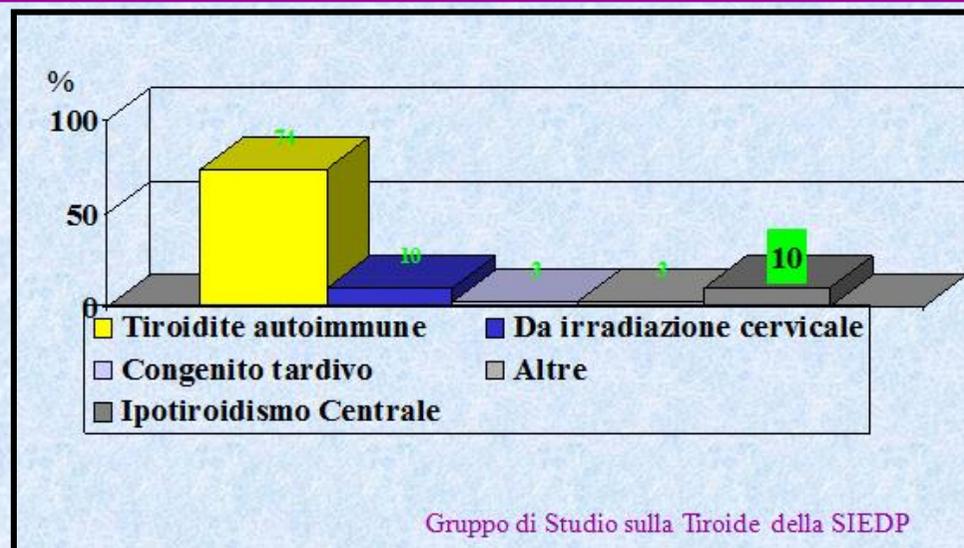
- **Farmaci:**
Fenilbutazone, furosemide, litio, interferone, anti-epilettici
- **Iodio:**
Farmaci, mezzi di contrasto, alimenti
- **Dopamino-antagonisti:**
Metoclopramide, domperidone

3° Problema: la evolutività

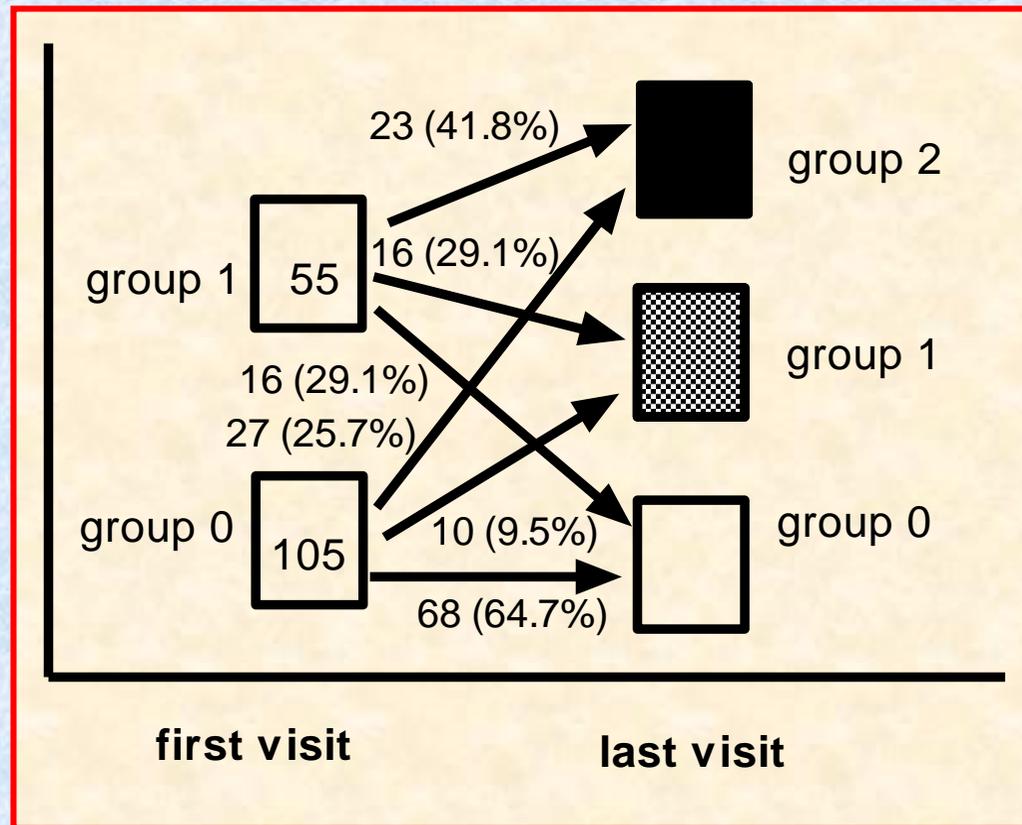
Tiroidite autoimmune

Caratteristiche generali

- È la malattia della tiroide più frequente in età pediatrica e adolescenziale.
- È la causa più comune di gozzo sporadico.
- È la causa più frequente di gozzo nelle zone senza endemia gozzigena.
- È la malattia endocrina più comune in età pediatrica.
- È associata alla malattia di Basedow a costituire le malattie tiroidee autoimmuni (AITD).



Tiroidite autoimmune giovanile: la storia naturale



Dopo 5 anni di follow-up, più del 50% dei pazienti è rimasto o è diventato **eutiroidico**

Tiroidite Autoimmune Giovanile



“Primitiva”

In assenza di altra patologia correlabile alla tiroide



“Secondaria”

In presenza di altra patologia correlabile alla tiroide

Soggetti a “rischio” in età pediatrica: Tiroiditi “secondarie”

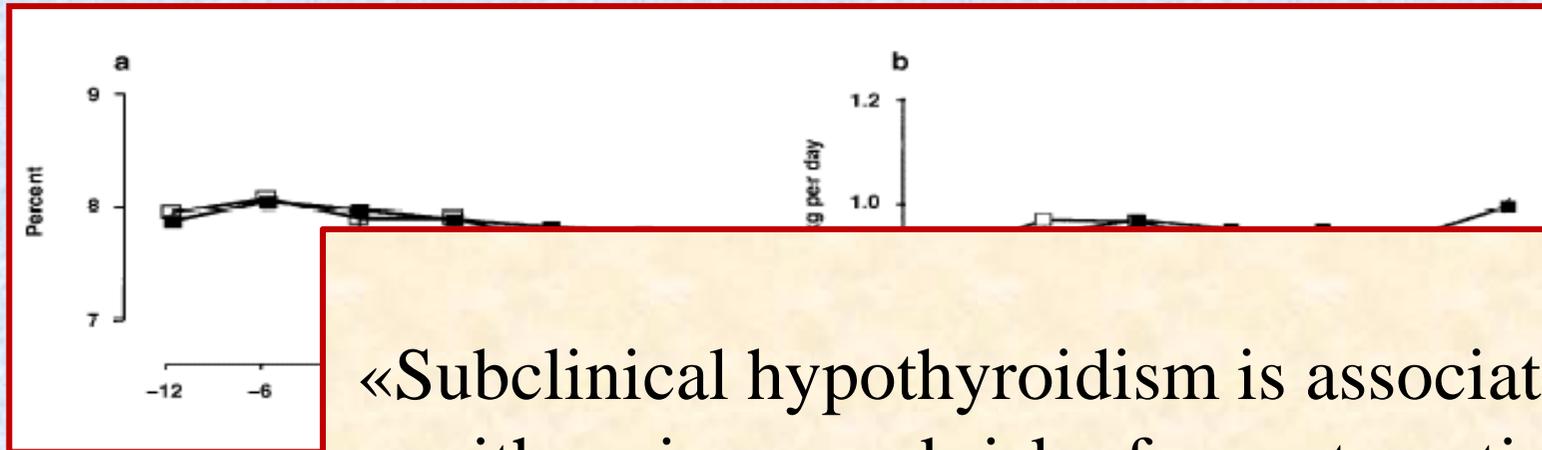
Con malattie autoimmuni:

- Diabete mellito tipo 1
- Malattia celiaca
- Poliendocrinopatie
- Malattie non organo-specifiche

Con predisposizione genetica:

- Sindrome di Turner
- Sindrome di Down
- Sindrome di Klinefelter
- Sindrome di Williams

Iper tireotropinemia ed altre patologie autoimmuni : *Diabete tipo I*

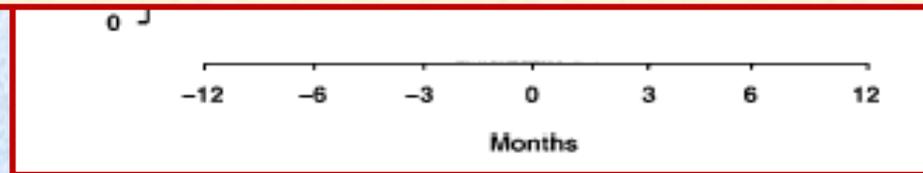


«Subclinical hypothyroidism is associated with an increased risk of symptomatic hypoglycemia. The prompt introduction of substitution therapy is recommended as it reduces its frequency»

a HbA1c levels

b insulin requirements

c hypoglycaemic episodes



Tiroidite autoimmune

Evoluzione

- L'**evoluzione** della malattia appare **diversa** a seconda che si tratti di una tiroidite “primitiva” o “secondaria”.
- Il **processo autoimmune generalizzato** presente nelle forme “secondarie” condiziona negativamente l'evoluzione della tiroidite autoimmune e ne giustifica un trattamento “più precoce” rispetto alle forme primitive.
- La variabile che sembra più attendibile nel prevedere l'evolutivezza della tiroidite è il **pattern ecografico**.

Score ecografico proposto nelle tiroiditi autoimmuni giovanili

Volume (score 0-5):

- 0: da - 2 a +1 DS
- 1: da +1 a +2 DS
- 2: da +2 a +3 DS
- 3: da +3 a +5 DS o <-2 DS
- 4: da + 5 a +10 DS
- 5: > +10 DS

Margini (score 0-2):

- 0: normali
- 1: lievemente arrotondati
- 2: nettamente arrotondati

Ecostruttura (score 0-5):

- 0: normale;
- 1: ipoecogenicità parcellare lieve
- 2: ipoecogenicità parcellare severa
- 3: ipoecogenicità diffusa lieve
- 4: ipoecogenicità diffusa severa
- 5: “near”-anecogenicità

Iperecogenicità (score 0-2):

- 0: assenti
- 1: alcune
- 2: numerose

Ultrasonographic evaluation in Autoimmune Juvenile Thyroiditis

Choosing the score-value of 7 as a cut-off to indicate the evolution to a value of TSH $> 8 \mu\text{U/ml}$, the ultrasonographic evaluation showed the following results:

	US score < 7	US score > 7
TSH < 8 $\mu\text{U/ml}$	17	3
TSH > 8 $\mu\text{U/ml}$	2	23

Statistical evaluation

- Sensitivity 92%
- Specificity 85%
- Diagnostic accuracy 88.9%
- Positive predictive value 88.5%
- Negative predictive value 89.5%

Ricerca degli indici di malattia

- Rischio cardio-vascolare
- Alterazioni neurologiche/neurocomportamentali
- Aspetti auxologici



Indici di malattia I.

Rischio cardio-vascolare

Può essere determinato da due variabili:

1. Cambiamento nell'emodinamica cardio-vascolare
2. Aumentato rischio di atero-sclerosi



Indici di malattia . Rischio cardio-vascolare

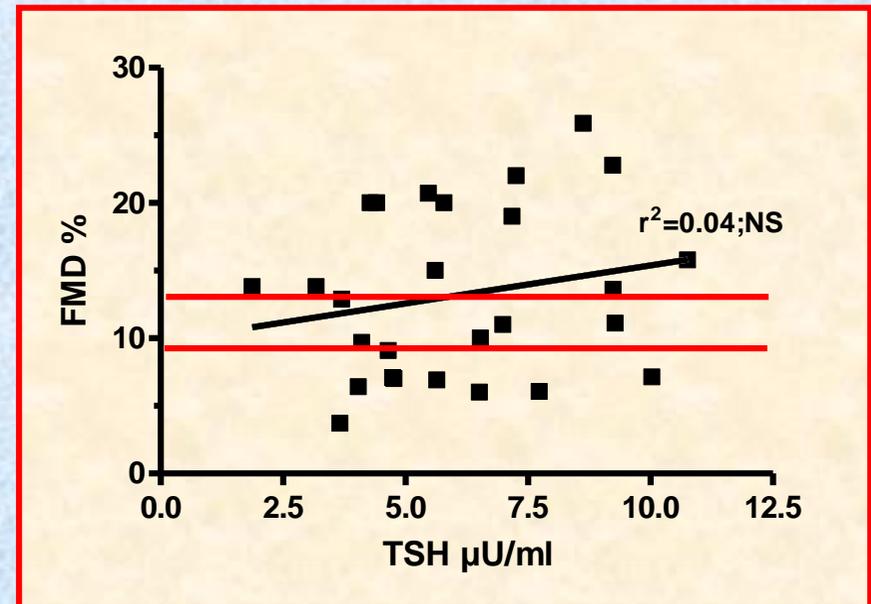
Aumentato rischio di atero-sclerosi da alterazione della funzione endoteliale

Una alterazione della funzione endoteliale, per una ridotta disponibilità di ossido nitrico può determinare anche una aumentata prevalenza della ipertensione arteriosa (Biondi and Klein, 2004)

In età pediatrica

Nessuna correlazione tra funzione endoteliale e valori di TSH

In adulti, Fernandez-Real *et al* (2006) dimostrano una correlazione tra TSH e funzione endoteliale e Dagne *et al* (2007) una alterata funzione nell'ipo-tiroidismo subclinico.



Radetti G. *et al*, 2007

Alterazioni neurocomportamentali in età pediatrica

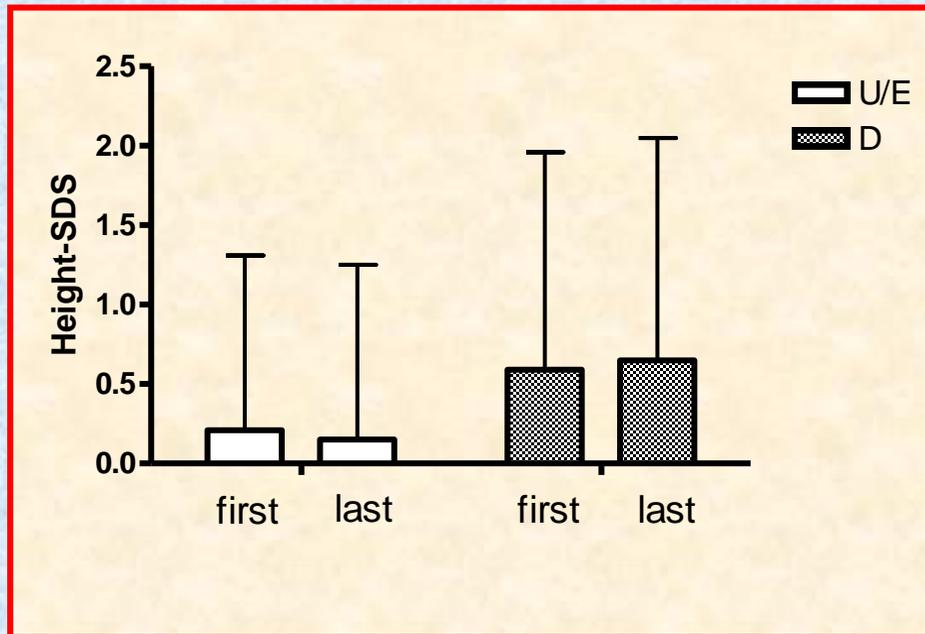
In 1327 adolescenti da 13 a 16 anni esaminati non sono state trovate alterazioni neurocomportamentali.

(Wu T et al, 2006)



Aspetti auxologici

Non esistono dati che indicano che i soggetti con ipotiroidismo subclinico possano avere un deficit accrescitivo



Radetti G *et al*, J Pediatr, 2006

Storia naturale dell' ipertireotropinemia idiopatica

European Journal of Endocrinology (2011) 164 591–597

ISSN 0804–4643

CLINICAL STUDY

Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism

Manuela Cerbone, Carmela Bravaccio, Donatella Capalbo, Miriam Polizzi¹, Malgorzata Wasniewska², Daniela Cioffi, Nicola Improda, Mariella Valenzise², Dario Bruzzese³, Filippo De Luca² and Mariacarolina Salerno
Department of Pediatrics, University of Naples 'Federico II', Via S. Pansini 5, 80131 Naples, Italy, ¹Department of Psychiatry and Child Neuropsychiatry, 'Seconda Università' of Naples, 80131 Naples, Italy, ²Department of Pediatrics, University of Messina, 98124 Messina, Italy and ³Section of Medical Statistics and Informatics, Department of Preventive Medical Sciences, University 'Federico II', 80131 Naples, Italy

(Correspondence should be addressed to M Salerno; Email: salerno@unina.it)

36 bambini (4-18 anni) con IS idiopatico (TSH 4.5-10 mU/L) persistente (3.3 anni di precedente follow-up) non trattato

Nessuna alterazione nella crescita, nella maturazione ossea, nel BMI e nella funzione cognitiva

Ipertireotropinemie: Indagini di Base. I.

Al fine di definire con esattezza il quadro clinico è necessario procedere a:

- **Una valutazione generale**, con particolare riferimento a malattie autoimmuni, cromosomopatie e sindromi dismorfiche. Fondamentale appare la valutazione di una eventuale **condizione di carenza iodica**.
- Una **attenta valutazione clinica**, per individuare la presenza di **gozzo** e di eventuali segni generali di distiroidismo:
 - astenia, manifestazioni neuropsichiche (irritabilità, difficoltà scolastica, svogliatezza);
 - segni auxologici (rallentamento della curva di velocità di crescita, aumento immotivato del peso);
 - manifestazioni cardiovascolari (tachicardia, extrasistoli);
 - segni oculari

Ipertireotropinemie: Indagini di Base. II

Al fine di definire con esattezza il quadro clinico è necessario procedere a:

- **Un approfondimento della funzione tiroidea** con rivalutazione del valore di TSH e dosaggio della FT₄ (se non già effettuato) e degli anticorpi anti-tiroide (anti-tireoperossidasi, anti-tireoglobulina ed, eventualmente, anti-tireorecettore).
- **Ecografia del collo** con attenta valutazione dell'immagine tiroidea, al fine di indicare con precisione le caratteristiche della tiroide, della trachea e dei linfonodi cervicali.

L'indagine ecografica

L'**ecografia** è l'unica tra le metodiche di diagnostica per immagini che si estende oltre le strette competenze radiologiche, essendo ormai entrata nella **pratica clinica quotidiana** di molte branche specialistiche:

1. Per la semplicità della apparecchiatura richiesta;
2. Per la immediatezza delle immagini;
3. Per la non invasività del metodo;
4. Per la innocuità delle tecnica.

L'ecografia tiroidea può essere impiegata:

- Nel sospetto di una presunta patologia tiroidea;
- Per meglio definire una patologia tiroidea già nota;
- Nel follow-up di una malattia tiroidea;
- Nel controllo di una malattia non tiroidea che potrebbe portare ad una patologia tiroidea;
- Come ausilio essenziale per l'esecuzione di tecniche invasive diagnostiche e terapeutiche (es: agoaspirato, alcoolizzazione);
- Per verificare l'efficacia di una terapia.

Premesse per l'esecuzione di una corretta ecografia

1. L'ecografia deve essere svolta da operatori esperti in ambito pediatrico (*esame operatore-dipendente*).
2. La condizione ideale presuppone che l'operatore pos-segga anche una esperienza clinica ("*Ecografia clinica*").
3. I rilievi ecografici devono essere inseriti nel contesto clinico e considerati per una valutazione d'assieme con gli altri dati strumentali e di laboratorio.

L'indagine ecografica

Quesiti e problemi più comuni ai quali l'ecografia è chiamata a rispondere, ossia ciò che deve essere sempre indicato in una risposta ecografica della regione cervicale:

TIROIDE

Presenza
Sede
Forma
Margini
Dimensioni
Volume
Ecogenicità
Ecostruttura
Nodularità
Ecocolordoppler

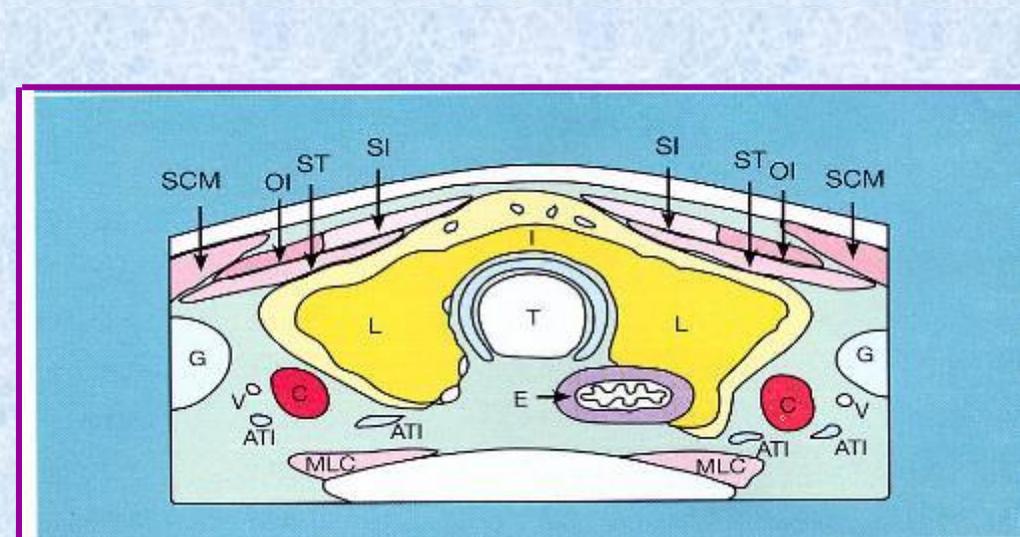
TRACHEA

Allineamento

LINFONODI

Numero
Sede
Forma
Margini
Dimensioni
Volume
Presenza ilo
Ecogenicità
Ecostruttura
Ecocolordoppler

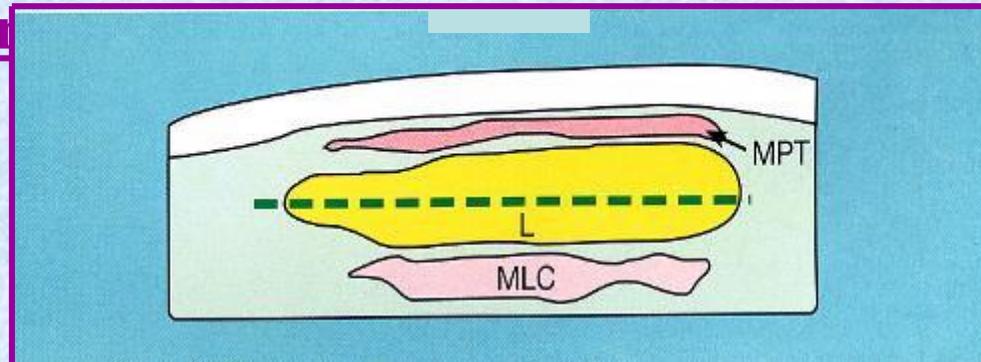
Tiroide Normale: *Scansione assiale (trasversa)*



Tiroide Normale: *Scansioni longitudinali*



Lobo destro

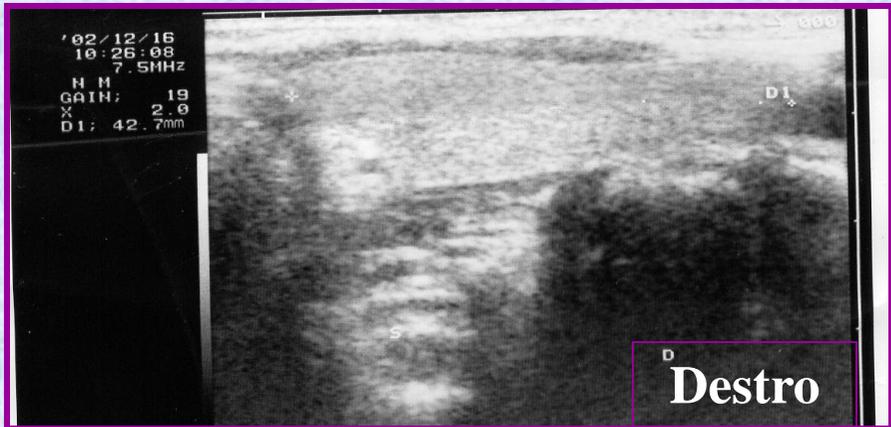
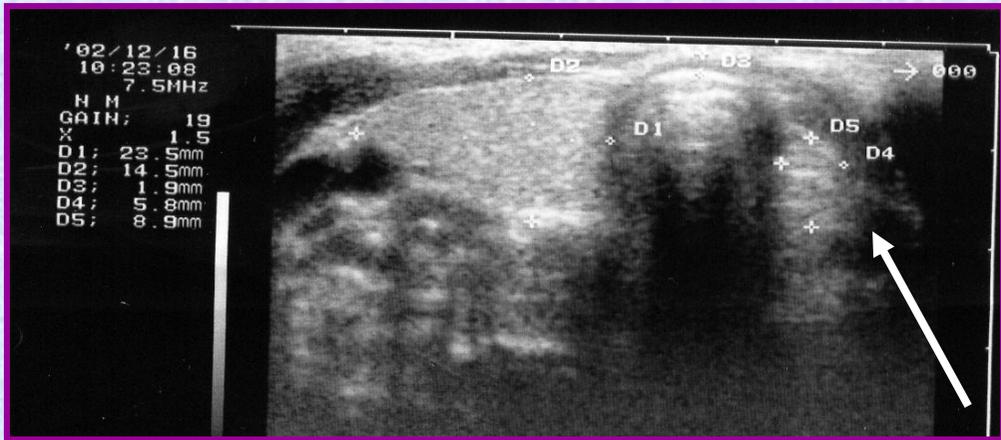


Lobo sinistro



Esempio di
tiroide ipotrofica

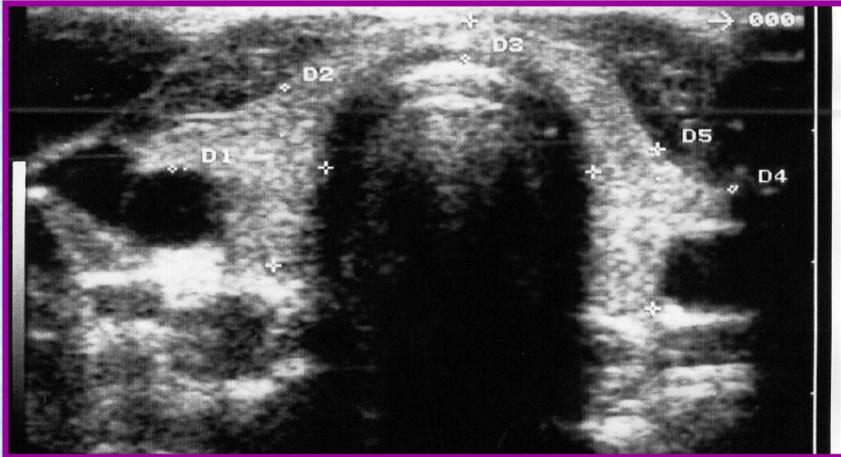
Tiroide con emiagenesia



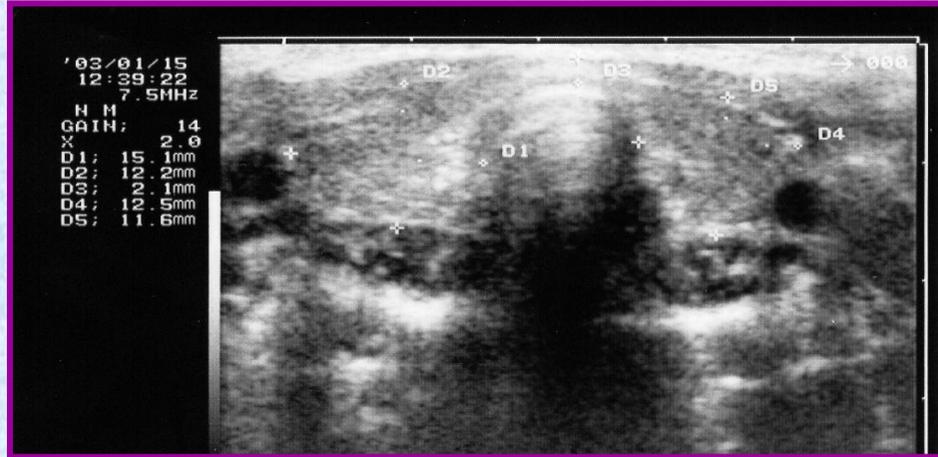
Martina: deficit di GH e...

Emiagenesia lobare sinistra

Forma

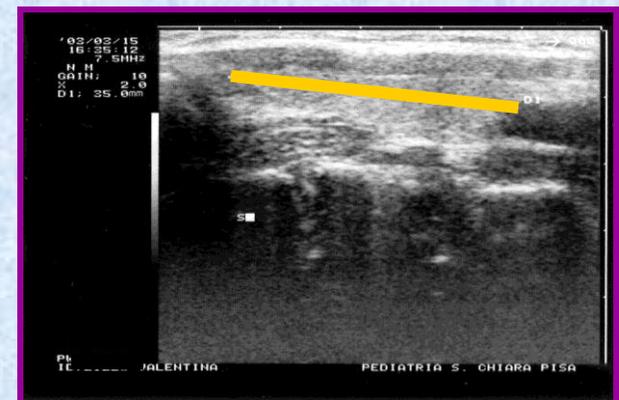
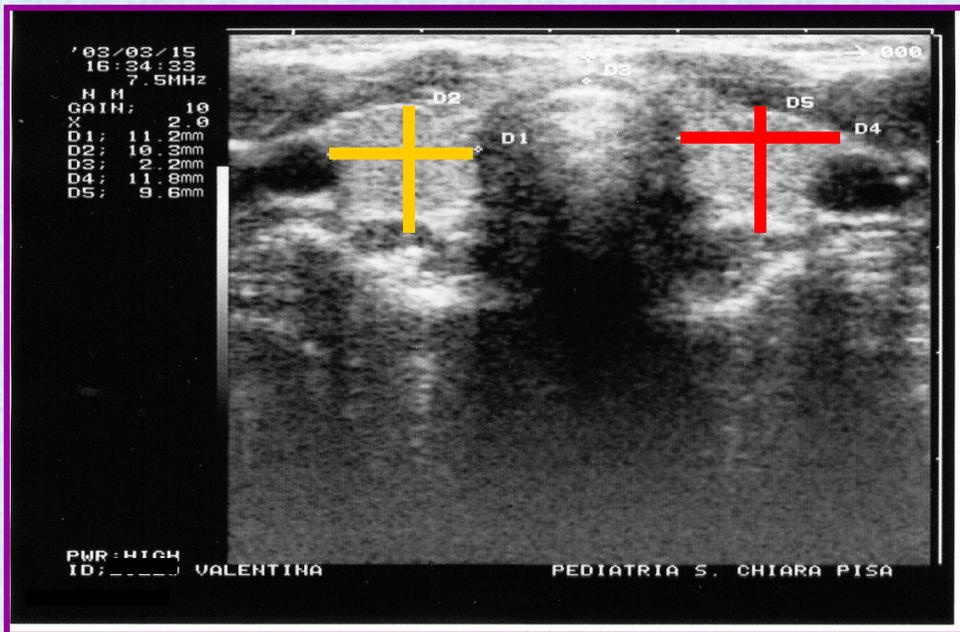


Margini

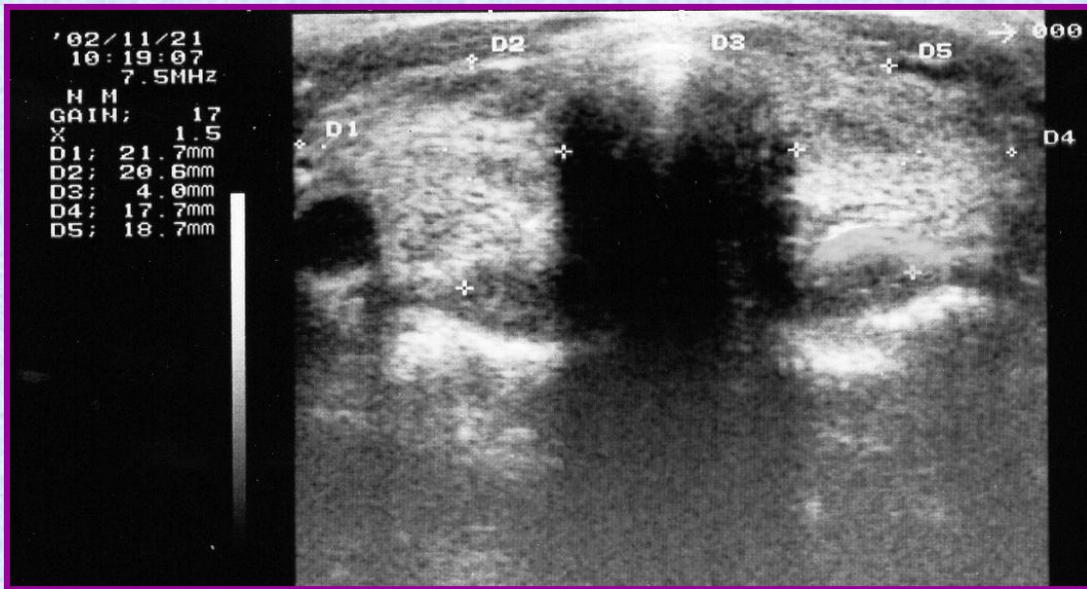


Volume tiroideo

Si calcola con la formula dell'ellissoide di rotazione ($\pi/6 a b c$) per ciascun lobo e si sommano i due valori (in ml)



Esempio di tiroidite autoimmune



Disordini da Carenza Iodica (IDD)

Feto:

- Abortività
- Malformazioni Congenite
- Cretinismo Neurologico
- Cretinismo Mixedematoso

Neonato:

- Mortalità neo- e peri-natale
- Ipotiroidismo neonatale
- Gozzo neonatale
- Deficit Psicomotori

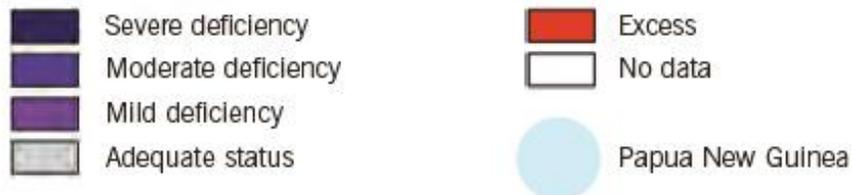
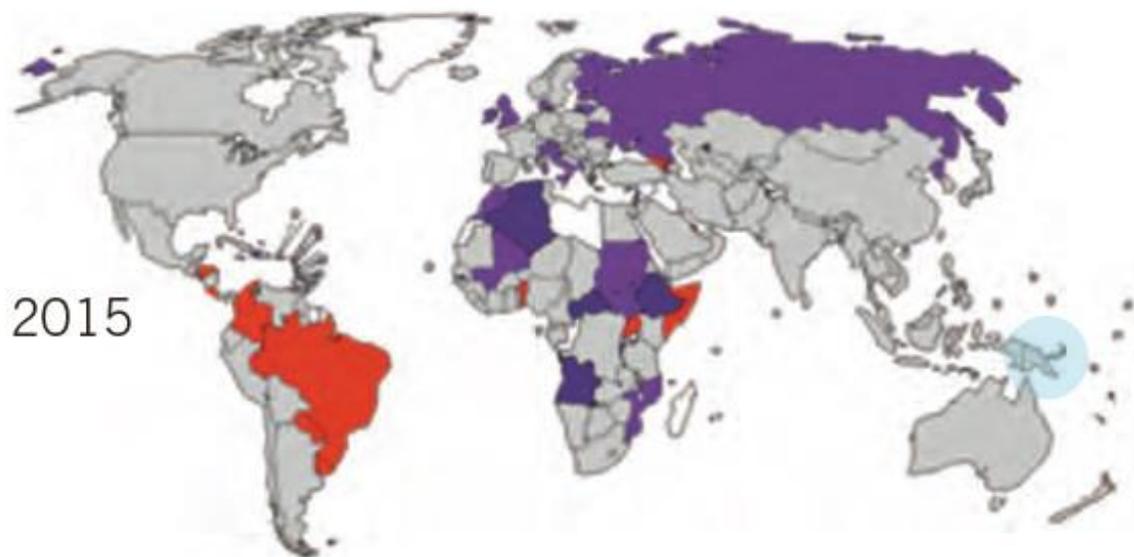
Bambino e Adolescente:

- Gozzo Infantile/Giovanile
- Ipertireotropinemia**
- Ipotiroidismo Giovanile
- Ritardo Mentale
- Difetti Neuropsichici Minori
- Deficit di crescita

Adulto:

- Gozzo e sue complicanze
- Noduli Tiroidei
- Ipotiroidismo
- Deficit Intellettivo
- Ipertiroidismo Iodio-indotto

Carenza iódica nel mondo. Situazione attuale.



Country or territory	Total population 2014 (000)	Households consuming iodized salt (%) ¹	Median UIC (µg/L) ^{2,4}	Country iodine status	Iodine deficiency unprotected infants (000)
Afghanistan	31'281	20.4	171	Adequate	838
Albania	3'185	75.6	86	Insufficient	10
Algeria	39'929	60.7	27*	Insufficient	372
Andorra	80	–	–	N/A	–
Angola	22'137	44.7	29	Insufficient	517
Antigua and Barbuda	91	–	–	N/A	–
Argentina	41'803	–	136	Adequate	–

Iraq	34'769	29	–	N/A	736
Ireland	4'677	–	82*	Insufficient	–
Israel	7'822	–	–	N/A	–
Italy	61'070	–	91	Insufficient	–

Apporto di Iodio Raccomandato

In μg al giorno

Neonato.....	40
Bambini 0-5 anni.....	90
Bambino 6-12 anni.....	120
Adolescente.....	150
Adulto.....	150
Gravidanza.....	250
Allattamento.....	250

Ipertireotropinemie: Indagini di Approfondimento/ Investigaciones en “Profundidad”

Un volta completato questo iter diagnostico di base, sulla base dei risultati emersi potrà essere utile un approfondimento specifico, tramite altre eventuali indagini, quali:

- Ioduria
- FT₃
- Scintigrafia tiroidea
- Ago-aspirato con citologia nel caso della presenza di noduli
- Ricerca della mutazione del gene del tireorecettore
- Eventuale elastosonografia

In questo modo si arriva a definire la entità della condizione di ipertireotropinemia e la sua causa, consentendo di valutare i cosiddetti

"fattori prognostici di rischio"

che potrebbero favorire l'evoluzione verso l'ipotiroidismo vero e proprio.

Realtà Emergenti. I.

L'obesità è Frequentemente Associata ad Ipertireotropinemia

Clinica Chimica Acta 413 (2012) 396–405



ELSEVIER

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Clinica Chimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinchim



Invited critical review

Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity☆☆☆

Lucia Pacifico ^a, Caterina Anania ^a, Flavia Ferraro ^a, Gian Marco Andreoli ^a, Claudio Chiesa ^{b,*}

^a Department of Pediatrics, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

^b Institute of Translational Pharmacology, National Research Council, Rome, Italy

Le cause ipotizzate

- Lieve stato di infiammazione
- Mutazioni del gene del recettore del TSH
- Leptina
- Resistenza centrale agli ormoni tiroidei
- Disfunzione mitocondriale
- Fenomeno di adattamento

468 bambini obesi e 52 bambini normopeso di pari età

109 bambini obesi presentavano alterazioni della funzionalità tiroidea
(nessuna differenza per sesso e sviluppo puberale)

TSH correlava positivamente con BMI-SDS

6 mesi dopo modificazione dello stile di vita 27 pazienti obesi
presentavano una normalizzazione della funzionalità tiroidea ed una
riduzione del BMI-SDS

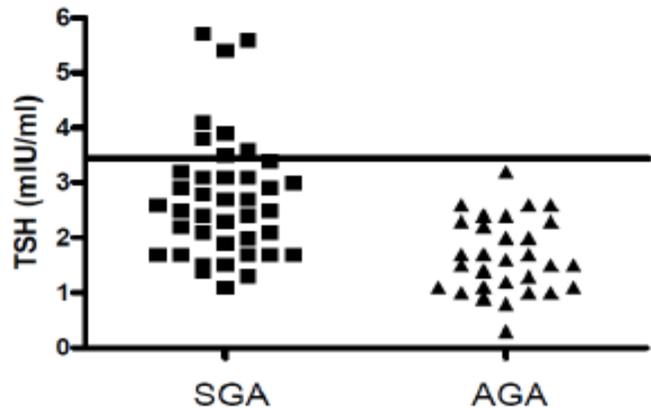
**non necessario trattamento con l-
tiroxina**



Realtà Emergenti. II.

I nati SGA in età infantile

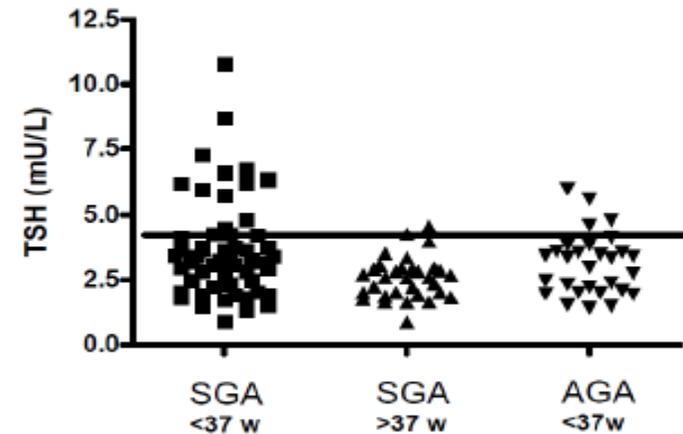
Funzione tiroidea



TSH= $2,9 \pm 1,1$ vs $1,7 \pm 0,4$; $p < 0,0001$

Radetti, JCEM 2004

Funzione tiroidea



Radetti et al, JCEM 2006

Abnormal Responses to TRH in Children Born Small for Gestational Age That Failed to Catch Up

Ana Keselman^a Ana Chiesa^a Saúl Malozowski^b Ana Vleytes^a
Juan Jorge Heinrich^a Laura Gruñeiro de Papendieck^a

Horm Res 2009

Table 1. Clinical and biochemical data (mean \pm SD) of the 53 SGA patients grouped according to their response to TRH-TSH (G1: normal response, G2: pathological response)

Group	CA years	Height SDS	GA weeks	Birth weight SDS	Birth length ¹ SDS	BMI SDS	TSH mU/l	FT4 ng/dl
G1 (n = 27)	5.6 \pm 3.3	-2.9 \pm 0.6	36 \pm 3.3	-2.7 \pm 0.8	-2.0 \pm 2.0	-1.2 \pm 1.2	3.5 \pm 1.6	1.3 \pm 0.2
G2 (n = 26)	5.6 \pm 3.1	-2.5 \pm 0.4	36 \pm 2.9	-2.8 \pm 1.4	-3.3 \pm 1.3	-0.5 \pm 1.6	7 \pm 2.3	1.3 \pm 0.3
p	NS	NS	NS	NS	<0.05	<0.01	<0.01	NS

CA = Chronological age; GA = gestational age; NS = not significant.

¹ G1 (n = 10) vs. G2 (n = 12).

The SGA patients with high TSH were treated with thyroxine: FT4 levels did not change, TSH normalized, BMI SDS and height remained unchanged.



Funzione tiroidea e SGA

- Alcuni bambini nati SGA, soprattutto se pretermine sono a rischio di modeste alterazioni della funzionalità tiroidea
- Attualmente però non c'è indicazione al trattamento sostitutivo ma ad un attento follow up

Realtà Emergenti. III.

La sindrome di Down

Nella **sindrome di Down**, l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide funziona ad un livello superiore a quello "classico".

Pertanto:

- Maggior numero di "ipertireotropinemie idiopatiche" da non trattare.
- Maggiore frequenza di:
 - Tiroidite autoimmune, da considerare come nei soggetti a "rischio"
 - Morbo di Basedow.

Realtà Emergenti. IV.

Mutazione del recettore del TSH

Causa sempre più frequente di ipertireotropinemia isolata

Clinical Endocrinology (2015) 63, 146–151

doi: 10.1111/cen.12652

ORIGINAL ARTICLE

Thyrotropin receptor gene mutations and TSH resistance: variable expressivity in the heterozygotes

Marta Camilot*, Francesca Teofoli*, Alberto Gandini*, Roberto Franceschi*, Anna Rapat, Andrea Corrias†, Gianni Bonaf, Giorgio Radetti§ and Luciano Tatò*

Mutazione del recettore del TSH

- Una causa oggi dimostrabile di aumento del TSH è costituito dalla **mutazione del recettore del TSH**, geneticamente determinata.
- La mutazione genetica causa una conformazione spaziale alterata del tireorecettore che richiede, al fine di poter svolgere la propria attività, dei valori più elevati di TSH che garantiscono, in questo modo, un condizione di eutiroidismo.
- ~~Ricercare nei genitori l'ipertireotropinemia.~~
- **Generalmente, da non trattare.**

Realtà Emergenti. V.

Fertilizzazione in vitro

Subclinical hypothyroidism in in vitro fertilization babies

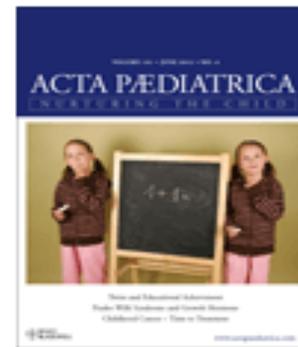
Hasan Onal¹, Oya Ercan², Erdal Adal¹, Atilla Ersen³, Zerrin Onal⁴

Article first published online: 7 FEB 2012

DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02575.x

© 2011 The Author(s)/Acta Pædiatrica © 2011 Foundation Acta Pædiatrica

Issue



Acta Paediatrica

Volume 101, Issue 6, pages e248–e252, June 2012

Conclusion: In IVF babies, despite normal neonatal screening tests, subclinical hypothyroidism might be observed that suggests the need for screening in this respect.

Fattori “Prognostici Sfavorevoli”

- 1) Importante familiarità per malattie tiroidee;
- 2) Presenza di gozzo;
- 3) Quadro clinico evocativo di ipotiroidismo;
- 4) Alterazioni ecostrutturali tiroidee significative;
- 5) Valori di TSH superiori a 2N (8-10 μ U/ml);
- 6) Rapido incremento dei livelli di TSH;
- 7) Valori di FT₄ ai limiti inferiori della norma;
- 8) La presenza di autoimmunità associata, sia di ordine locale (tiroidite autoimmune giovanile), sia di ordine generale (malattie autoimmuni sistemiche, sindromi dismorfiche predisponenti).

Fattori “Prognostici Favorevoli”

- 1) Assenza di familiarità per malattie tiroidee;
- 2) Assenza di gozzo;
- 3) Assenza di quadro clinico suggestivo di ipotiroidismo;
- 4) Reperto ecostrutturale tiroideo nella norma o poco alterato;
- 5) Valori di TSH inferiori a 2 N (8-10 μ U/ml);
- 6) Sostanziale stabilità dei livelli di TSH;
- 7) Livelli di FT₄ nella norma;
- 8) La assenza di autoimmunità associata, sia di ordine locale (tiroidite autoimmune giovanile), sia di ordine generale (malattie autoimmuni sistemiche, sindromi dismorfiche);
- 9) Presenza di obesità;
- 10) Presenza di mutazione del gene del recettore del TSH.

Quali soggetti trattare

Il trattamento farmacologico deve essere eseguito nelle forme con **TSH superiore a 2N (8-10 $\mu\text{U}/\text{ml}$** e, dopo una attenta "stratificazione" dei fattori di rischio, anche nelle condizioni di ipertireotropinemia con livelli di TSH compresi tra 1 e 2N (4-5 \rightarrow 8-10 **$\mu\text{U}/\text{ml}$**), ma associate soprattutto a:

- gozzo ben evidente o rapidamente crescente;
- segni clinici di ipotiroidismo anche lieve (ad esempio: stanchezza, riduzione del rendimento scolastico, ecc);
- chiare alterazioni parenchimali ecostrutturali;
- malattie autoimmuni e/o sindromi dismorfiche predisponenti.

Ipotiroidismo Subclinico

Quando trattare con levotiroxina

1° gruppo:

Tutti i soggetti con valori di TSH superiori a **2 N** (ossia superiori a **8-10** $\mu\text{U/ml}$)

Motivazioni

Gravità: è una condizione sicuramente sintomatica.

Evolutività: per la inevitabile progressione verso l'ipotiroidismo conclamato.

Quando trattare con levotiroxina

2° gruppo:

Alcuni soggetti con valori di TSH compresi tra 1 e 2 N (ossia tra 4-5 e 8/10 $\mu\text{U/ml}$)

Quando:

- Alterazioni significative ecografiche (alto *score*)
- Gozzo importante
Soprattutto se in corso di malattie autoimmuni.

Motivazioni

Gravità: è una condizione che può essere sintomatica;
Può influenzare negativamente la malattia di base.

Evolutività: per la probabile progressione verso l'ipotiroidismo conclamato.

Quando trattare con levotiroxina

3° gruppo:

I soggetti con valori di TSH normali ($< 1N$)

Quando:

Solo a scopo di studio

Motivazioni:

In protocolli ben codificati

Quando NON trattare con levotiroxina

- TSH normale
- TSH compreso tra 1 e 2 N, in assenza di:
 - sintomatologia clinica;
 - gozzo;
 - alterazioni ecografiche,
 - evolutività;soprattutto in presenza di diagnosi certa
(alterazione recettore TSH, SGA, obesità, ecc)

Gravità: perchè il trattamento può avere effetti collaterali

Evolutività: perché può impedire di valutare l'evoluzione naturale della malattia

Motivazioni

Come eseguire il trattamento con levotiroxina sodica la levotiroxina (compresse, soluzione orale, gocce)

- Dose sostitutiva, non soppressiva, ossia **sempre al di sotto di 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$.**
- Iniziare, ad esempio con 0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ e verificare nel tempo l'appropriatezza della dose.
- Mantenere il TSH intorno a **0,5 N (\rightarrow 2-2,5 $\mu\text{U}/\text{ml}$),** compreso tra i 2 limiti dell'intervallo di normalità (0,1-1 N \rightarrow 0,4-4/5 $\mu\text{U}/\text{ml}$)
- Soprattutto se sono richieste dosi elevate, iniziare con una posologia pari al 50% del totale.
- Aumentare eventualmente la dose ogni 2 settimane.
- Eseguire un prelievo di controllo a distanza di 4-6 settimane dal raggiungimento della dose di mantenimento.
- Verificare la presenza di eventuali fattori di natura gastro-intestinale interferenti sull'assorbimento del farmaco e/o la assunzione contemporanea di altri farmaci.

Nota: Ricordarsi che il farmaco deve essere somministrato sempre a digiuno almeno 20 (30)' prima di assumere cibo!

Follow-up dei soggetti in terapia con levotiroxina

Una volta trovata la dose appropriata, controllare:

- Ogni 6 mesi: valutazione clinica, TSH e FT4
- Ogni 6-12 mesi ecografia tiroidea
- Ogni 1-2 anni, nel caso di autoimmunità: esami per celiachia
- Ogni 2-3 anni, nel caso di autoimmunità: anticorpi anti-surrene e parete gastrica

Quando sospendere il trattamento con levotiroxina

Nei casi, in cui si ritiene una forma teoricamente temporanea, sulla base dei dati clinici e soprattutto ecografici si può ipotizzare un trattamento “a termine” (2 anni?) con verifica dopo 1-3 mesi di *off-therapy*. Dati prognostici favorevoli che possono “consigliare” la sospensione, sono costituiti da:

- gozzo non particolarmente spiccato;
- diminuzione di volume della tiroide;
- rapida normalizzazione del TSH;
- necessità di basse dosi di levo-tiroxina;
- pattern ecografico “favorevole” (volume, ecostruttura, ecogenicità);
- scomparsa della sintomatologia clinica eventualmente presente in precedenza



CODAJIC

CONFEDERACIÓN DE ADOLESCENCIA Y JUVENTUD DE IBEROAMÉRICA Y EL CARIBE



[Quiénes Somos](#)

[Eventos](#)

[Bibliografía](#)

[Foro Congreso Virtual](#)

[Galería de Fotos](#)

[Novedades](#)

[Enlaces](#)

[Contacto](#)

[Inicio](#)

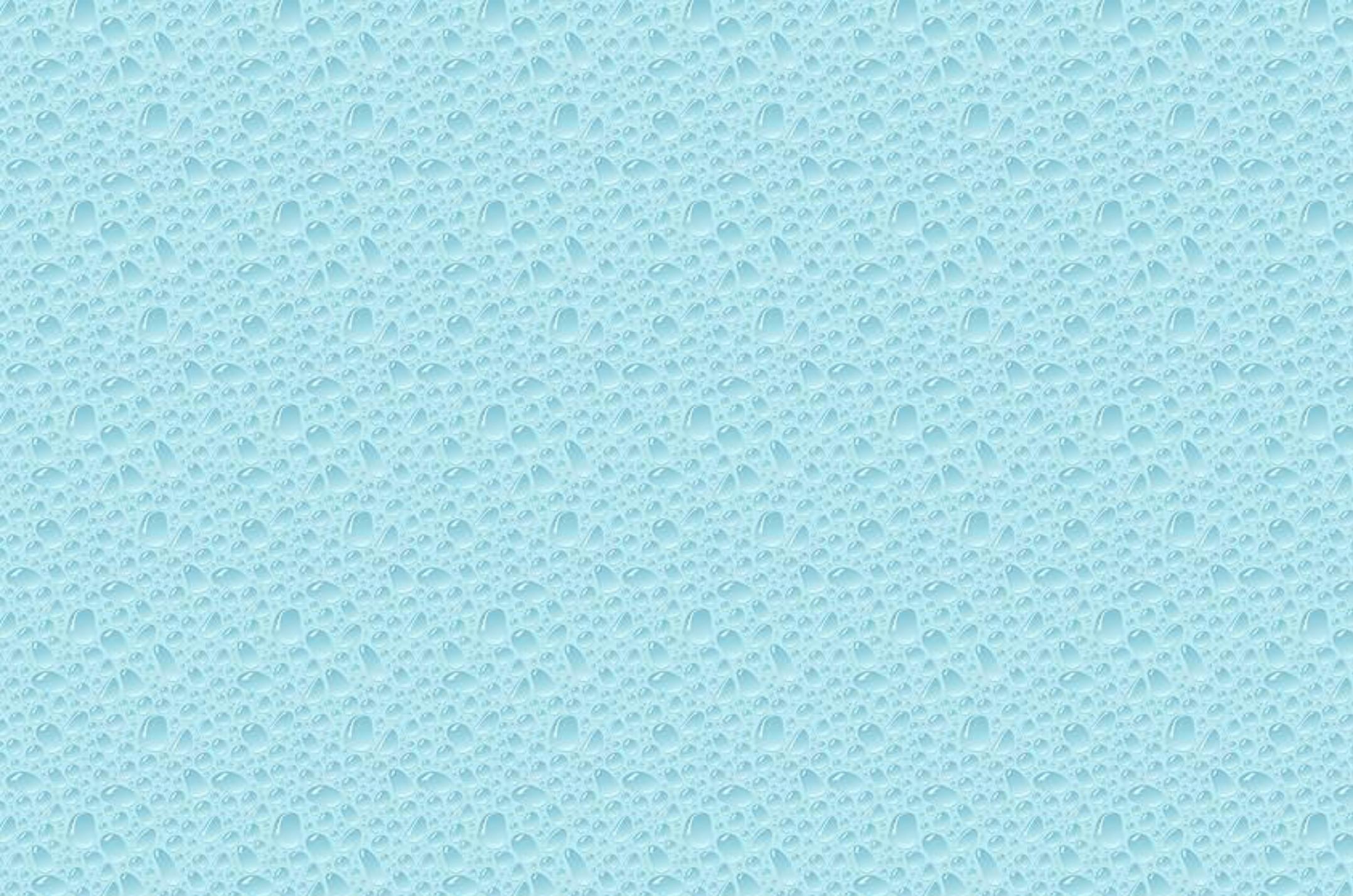
Inicio

Jornadas: Promoviendo Interdisciplinariamente la Atención Integral de Adolescentes y Jóvenes 28- 29-30 de Abril de 2016 . El Bolsón Río Negro



Gracias por su atención





Alterazioni neurocomportamentali in età pediatrica

Table 3: Adjusted differences¶ in mean cognitive assessment scores by thyroid status among adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–94

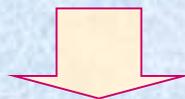
	n	Arithmetic		Reading		Block Design		Digit Span	
		Mean Difference	SE						
Subclinical hyperthyroidism	30	-0.05	1.14	-0.54	1.19	-0.12	0.95	-0.17	1.10
Subclinical hypothyroidism	22	1.14	1.22	2.20**	0.59	2.34**	0.77	0.95	0.65
Euthyroid	1702	0.00	Reference	0.00	Reference	0.00	Reference	0.00	Reference

¶Mean difference was derived from the general linear model with adjustment for age, sex, ethnicity/race, poverty income ratio, test language, and examiner using SPSS Complex Sampling.
n, Sample size. SE, Standard error. **, $p < 0.05$

In 11 soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico è stato riportato che la terapia con levotiroxina non migliora lo stato neuropsicologico.

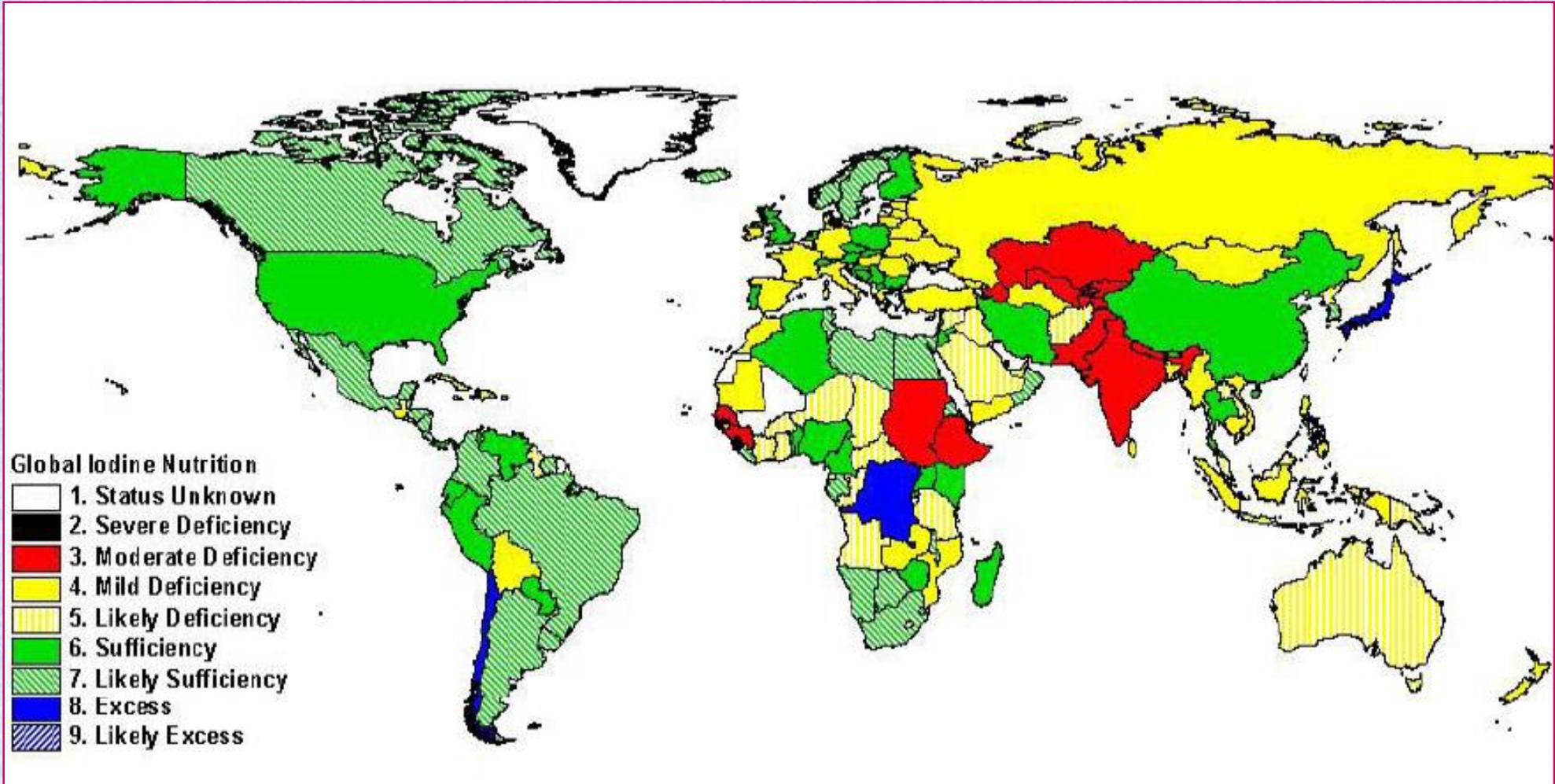
(Aijaz NJ *et al*, 2006)

**La carenza nutrizionale di iodio
rappresenta uno dei più gravi problemi di
salute pubblica in tutto il mondo**



La eradicazione dei disturbi da carenza alimentare di iodio è indicata come obiettivo primario di salute pubblica dall'OMS e dalla FAO.

Apporto Iodico nel Mondo



F. Aghini-Lombardi, 2006

Fabbisogno giornaliero di Iodio

ADULTO	150	µg/die
GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO	200	“
BAMBINI		
1 - 3 anni	70	“
4 - 6 anni	90	“
7 - 10 anni	120	“
NEONATO	40	“

Realtà Emergenti. IV.

Fertilizzazione in vitro

Subclinical hypothyroidism in in vitro fertilization babies

Hasan Onal¹, Oya Ercan², Erdal Adal¹, Atilla Ersen³, Zerrin Onal⁴

Article first published online: 7 FEB 2012

DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02575.x

© 2011 The Author(s)/Acta Pædiatrica © 2011 Foundation Acta Pædiatrica

Issue



Acta Pædiatrica

Volume 101, Issue 6, pages
e248–e252, June 2012

Conclusion: In IVF babies, despite normal neonatal screening tests, subclinical hypothyroidism might be observed that suggests the need for screening in this respect.

REGIONE
TOSCANA



Con il Patrocinio della Società Italiana
di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

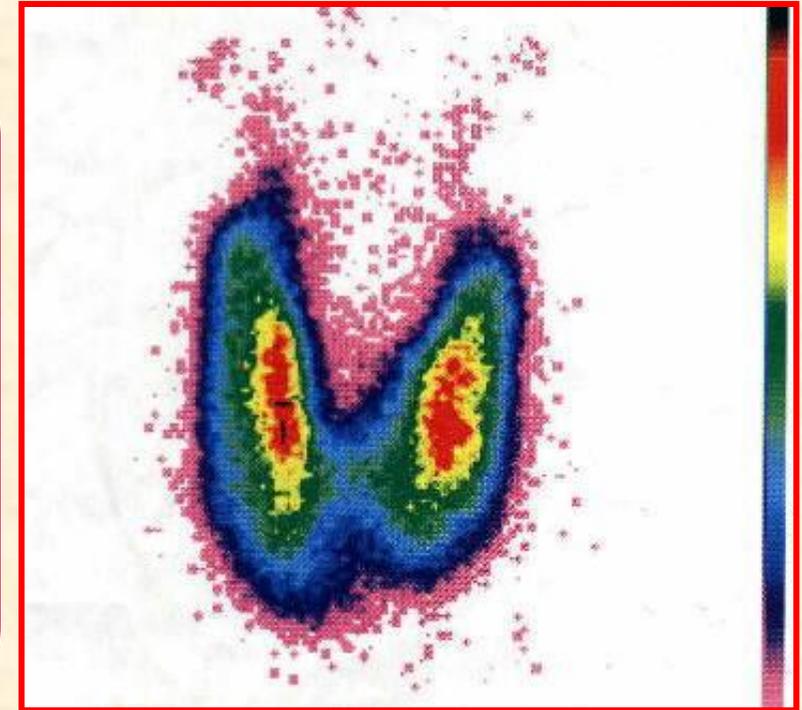
Aggiornamenti in Endocrinologia Pediatrica

1° Incontro Area Vasta NORD-OVEST Toscana

- Versilia -

Auditorium Ospedale Versilia

Sabato 1° Giugno 2013



Grazie per l'attenzione

“Nuovi” limiti di normalità del TSH

Comunque, l'impiego, ormai quasi ubiquitario, di metodiche di dosaggio ultrasensibile, permette di uniformare i vari laboratori e potrebbe consentire di riferirsi ad un valore fisso di TSH.

Volzke H *et al.* hanno studiato 4298 casi (da 20 a 79 anni), in assenza di alterazioni ecografiche tiroidee e in zone a sufficiente apporto iodico, definendo come normali i valori del TSH compresi tra 0,25 a 2,12 $\mu\text{U/ml}$.

[Reference intervals of serum thyroid function tests. *Thyroid*. 2005; 15: 279-85]

Analogamente: Baskin et al, 2002, Stathatos and Wartofsky, 2002; Lee, 2003; Haugen, 2003; Stephens, 2004.

Ipotiroidismo subclinico → ipotiroidismo lieve

In realtà, tanti dati recenti indicano che l'ipotiroidismo subclinico non è una mera entità di laboratorio, ma, con buona probabilità, una condizione patologica, qualche volta sintomatica, caratterizzata da una lieve insufficienza tiroidea con possibili effetti a carico di organi e tessuti bersaglio, che, se non corretta, potrebbe indurre complicanze in grado di modificare la qualità e le aspettative di vita del soggetto.

NO

- Quando un ipotiroidismo subclinico richiede un trattamento? (dott. Dario Ingletto).

In particolare quale è l'indicazione al trattamento quando il TSH, in assenza di autoimmunità e con normale morfologia e eco struttura tiroidea, risulta costantemente al di sopra del valore di 8-10 $\mu\text{U/ml}$ (dott. Fabrizio Masoni; dott. Francesco Vierucci)

- Esiste un differente outcome tra ipotiroidismo subclinico trattato e non trattato? (dott.^{ssa} Cristina Angeletti)

Table 1**Studies evaluating the effects of levo thyroxine (LT₄) replacement therapy in children with subclinical hypothyroidism**

Authors	Study Design	Trial Information (Country, Centre)	No. Of Treated Patients	Age	M:F	LT ₄ Dosage	Therapy Duration
Cetinkaya E et al (25)	longitudinal	Turkey, single-center	39	9.05±2 yrs in pre-pubertal, 13.15±1.5 yrs in pubertal	NA	2 µg/kg/day	1 yr
Chase HP et al (26)	retrospective, case-control	USA, single-center	25	11.5±0.9 yrs in pre-pubertal with TSH>50 mIU/L, 11.2±0.6 yrs in pre-pubertal with TSH 10.1-50 mIU/L, 12.2±0.8 yrs in pre-pubertal with TSH 5-10 mIU/L, 15±0.8 yrs in pubertal	5:20	2-4 µg/kg/day	2 yrs
Eyal O et al (27)	longitudinal, randomized, double blind crossover with LT ₄ vs placebo	USA, single-center	8	8±3.4 yrs	2:6	3 µg/kg/day	7 mo
Svensson J et al (28)	retrospective	Sweden, single-center	42	6.1-17.7 yrs	NA	NA	median 2.8 yrs (0.5-10.2)
Rother KL et al (29)	retrospective	USA, single-center	16	12.1±3 yrs (5.2-18.5) in females; 11.6±2.8 yrs (6.2-15.9) in males	4:18	0.025-0.125 µg/day	3.5±2.5 yrs (1-12 yrs)
Ajiaz NJ et al (30)	longitudinal, crossover with LT ₄ vs non treatment	USA, single-center	11	3.6-12.6 yrs	NA	NA	6-8 wks

TSH: thyroid stimulating hormone, M: male, F: female, NA: not available

Studies analyzing the natural history of SH in children and adolescents.

References	Study design	Location of trial	No. of patients	Age (years)	M:F	Patient population	TSH (mIU/l)	TSH reference values (mIU/l)	T ₄	T ₄ reference values	Follow-up duration (years)	Rate of progression to OHT	Rate of persistence of SH	Rate of reversion to ET
(22)	L	India ^a	32	13±2.6	5:27	SH in goitrous AIT	6.8-18.7	0.25-5	TT ₄ 110.17±26.65 nmol/l	TT ₄ 57.91-160.87 nmol/l	At least 2	4/32 (12.5%)	21/32 (65.6%)	7/32 (21.9%)
(23)	L	Greece ^a	7	15.4±1.5 (12-18)	4:3	SH in AIT	>5	NA	In range	NA	5	0/7	7/7	0/7
(24)	R	Italy ^b	55	8.9±3.6	34:21	SH in AIT	Increased*	NA	In range	NA	At least 5	0/55	39/55 (70.9%)	16/55 (29.1%)
(25)	L	Italy ^b	92	8.1±3 (5-14.9)	50:42	Idiopathic SH	6.1±1.3	5-10	ft ₄ 14.3±3.4 pmol/l	ft ₄ 10.3-24.4 pmol/l	2	0/92	54/92 (58.7%)	38/92 (41.3%)
(26)	L	USA ^a	18	13.6±3.8 (5-19)	2:16	SH in AIT	19.1±19 (5.2-64)	0.6-5	TT ₄ 103.4±36.1 nmol/l	TT ₄ 64.4-154.4 nmol/l	Mean of 5.8	1/18 (5.5%)	10/18 (55.5%)	7/18 (39%)
(27)	L	Thailand ^a	8	12.4±1.7 (9-15.4)	0:8	SH in AIT	17.2±4.2 (10.6-22.4)	0.25-4	ft ₄ 14.2±2.8 pmol/l	ft ₄ 9-21.9 pmol/l	5.9±0.3	4/8 (50%)	0/8	4/8 (50%)
(28)	R	Israel ^b	3632	0.5-16	NA	Screening; no known thyroid disease	5.5->10	0.35-5.5	In range	ft ₄ 10.3-20pmol/l	Up to 5	0.03% ^d ; 0.2% ^e	About 27% ^f ; 58% ^g	76.3% ^h ; 40% ⁱ
(29)	L	Italy ^a	28	1.3-3.7	NA	Elevated TSH at neonatal screening for CHT ^c	6±1.7 (4-10.1)	0-4	ft ₄ 14.4±2.3 pmol/l	NA	7.2-9.5	0/28	14/28 (50%)	14/28 (50%)
(30)	R	Italy ^b	146	9.9±3.8 years	NA	87 SH in AIT and 59 IHT	4.3-10	4.2-5.0**	In range	NA	3	42/146 (28.8%) ^j	45/146 (30.8%) ^k	59/146 (40.4%) ^l

Score ecografico proposto nella tiroidite autoimmune giovanile

Volume (score 0-5):

- 0: da - 2 a +1 DS
- 1: da +1 a +2 DS
- 2: da +2 a +3 DS
- 3: da +3 a +5 DS o <-2 DS
- 4: da + 5 a +10 DS
- 5: > +10 DS

Margini (score 0-2):

- 0: normali
- 1: lievemente arrotondati
- 2: nettamente arrotondati

Ecostruttura (score 0-5):

- 0: normale;
- 1: ipoecogenicità parcellare lieve
- 2: ipoecogenicità parcellare severa
- 3: ipoecogenicità diffusa lieve
- 4: ipoecogenicità diffusa severa
- 5: “near”-anecogenicità

Iperecogenicità (score 0-2):

- 0: assenti
- 1: alcune
- 2: numerose

Ultrasonographic evaluation in Autoimmune Juvenile Thyroiditis

Choosing the score-value of 7 as a cut-off to indicate the evolution to a value of TSH > 8 $\mu\text{U/ml}$, the ultrasonographic evaluation showed the following results:

	US score < 7	US score > 7
TSH < 8 $\mu\text{U/ml}$	17	3
TSH > 8 $\mu\text{U/ml}$	2	23

Statistical evaluation

- Sensitivity 92%
- Specificity 85%
- Diagnostic accuracy 88.9%
- Positive predictive value 88.5%
- Negative predictive value 89.5%

Tiroidite autoimmune

Evoluzione

- L'evoluzione della malattia appare fundamentalmente diversa a seconda che si tratti di una tiroidite “primitiva” o “secondaria”.
- Il processo autoimmune generalizzato presente nelle forme “secondarie” condiziona negativamente l'evoluzione della tiroidite autoimmune e ne giustifica un trattamento “più precoce” rispetto alle forme primitive.
- La variabile che sembra più attendibile nel prevedere l'evoluitività della tiroidite è il pattern ecografico.

Opinioni a Confronto

American Association of Clinical Endocrinologists, American
Thyroid Association and Endocrine Society

Surks *et al* (JAMA, 2004)

Subclinical thyroid disease:
scientific review and guidelines
for diagnosis and management.
Review.

Gharib H *et al* (JCEM 2005)

Consensus Statement: Subclinical
thyroid dysfunction: a joint
statement on management from
the AACE, ATA and ES

Terapia per TSH > 10 μ U/ml **SI**

Per TSH tra 4,5 e 10 μ U/ml **NO**

Terapia per TSH > 10 μ U/ml **SI**

Per TSH tra 4,5 e 10 μ U/ml **SI**

Helfand (Ann Inter Med, 2004)

Screening for subclinical thyroid
dysfunction in non-pregnant adults: a
summary of the evidence for the US
Preventive Services Task Force

Manca l'evidenza di beneficio, ma
manca anche l'evidenza di una
mancanza di beneficio (Ringel e
Mazzaferri, JCEM 2005)

Ricerca degli indici di malattia

- Rischio cardio-vascolare
- Alterazioni neurologiche/neurocomportamentali
- Aspetti auxologici

Indici di malattia I. Rischio cardio-vascolare

Può essere determinato da due variabili:

- 1.** Cambiamento nell'emodinamica cardio-vascolare
- 2.** Aumentato rischio di atero-sclerosi

Indici di malattia II. Rischio cardio-vascolare

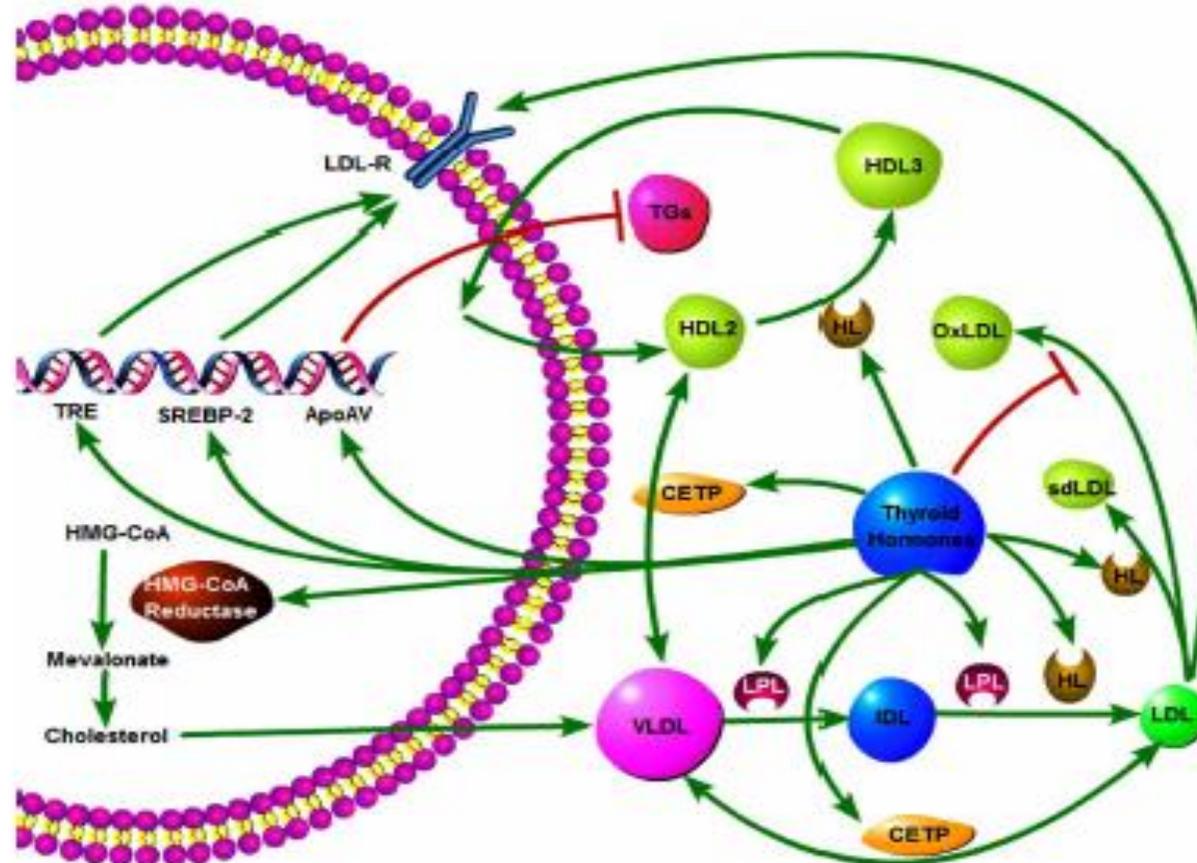
1. Variazione nell'emodinamica cardio-vascolare

Presupposto fisiopatologico: è stato identificato nel cuore, nella muscolatura liscia dell'aorta e delle arterie coronarie, l'RNA della MID tipo II (Mizuma *et al*, 2001), per cui l'apparato cardio-vascolare potrebbe rappresentare l'organo bersaglio ideale per valutare gli effetti periferici dell'ipotiroidismo subclinico.

- La T₃ a livello cardio-vascolare ha influenza sulla frequenza cardiaca, sulla funzione sisto-diastolica e sulle resistenze vascolari periferiche.
- In soggetti adulti, l'ipotiroidismo subclinico determina inizialmente una compromissione della funzione diastolica cui può seguire una compromissione della funzione sistolica dopo esercizio fisico e a riposo (ventricolografia radioisotopica, ecoDoppler bidimensionale e pulsato, videodensitometria cardiaca).
- Perifericamente, aumento delle resistenze vascolari con ipertensione diastolica.

Indici di malattia II. Rischio cardio-vascolare

2. Aumentato rischio di atero-sclerosi



Key: ApoAV: Apolipoprotein AV, CETP: Cholesteryl ester transfer protein, HDL: High density lipoprotein, HL: Hepatic lipase, HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, IDL: Intermediary lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, LDL-R: LDL receptor, LPL: Lipoprotein lipase, OxLDL: Oxidized LDL, SREBP-2: sterol regulatory element-binding protein-2, VLDL: Very low density lipoprotein, TGs: Triglycerides, TRE: Thyroid response elements

→ Activation
—| Inhibition
↔ Exchange cholesteryl esters with TGs

Indici di malattia II. Rischio cardio-vascolare

2. Aumentato rischio di atero-sclerosi

1. Dislipidemia con profilo lipidico aterogeno

- Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, da alterazione della CETP e della lipasia epatica (Duntas, 2002) e riduzione della espressione del recettore epatico delle LDL (Palmieri, 2004);
- Riportato l'aumento delle LDL, delle VLDL e della lipoproteina(a);
- Tali alterazioni sono presenti soprattutto se i livelli di TSH superano 10 $\mu\text{U/ml}$ e, soprattutto, in presenza di insulino-resistenza;

Nota. È stato calcolato che per l'aumento di 1 $\mu\text{U/ml}$ di TSH, il colesterolo totale aumenta di 3,5 mg/dl nelle donne e di 6,2 mg/dl negli uomini.

2. Scarso rilievo delle omocisteina (Atabek *et al*, 2003).

3. Alterazioni dei parametri della coagulazione per una latente ipercoagulabilità;

4. Alterati livelli di proteina C-reattiva.

5. Alterata funzione endoteliale.

Indici di malattia II. Rischio cardio-vascolare

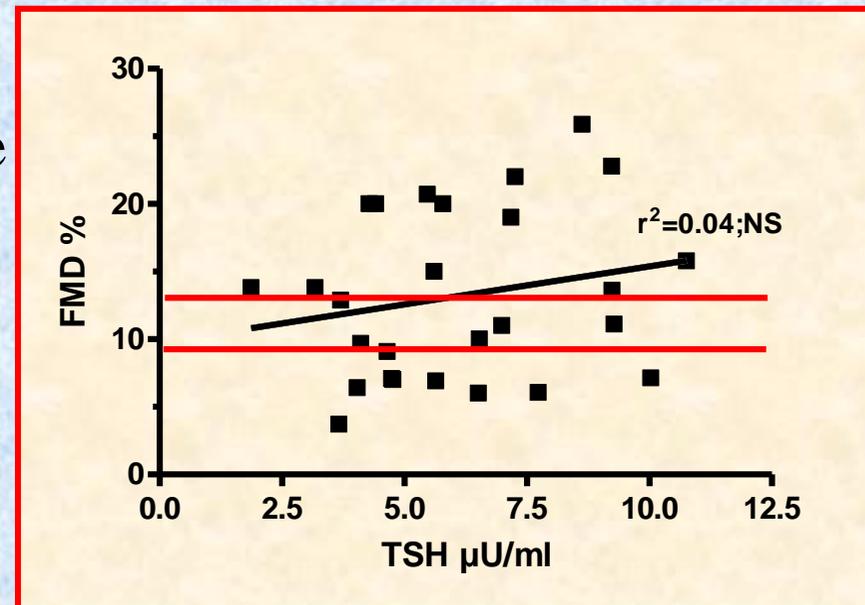
2. Aumentato rischio di atero-sclerosi da alterazione della funzione endoteliale

Una alterazione della funzione endoteliale, per una ridotta disponibilità di ossido nitrico può determinare anche una aumentata prevalenza della ipertensione arteriosa (Biondi and Klein, 2004)

In età pediatrica

Nessuna correlazione tra funzione endoteliale e valori di TSH

In adulti, Fernandez-Real *et al* (2006) dimostrano una correlazione tra TSH e funzione endoteliale e Dagher *et al* (2007) una alterata funzione nell'ipotiroidismo subclinico.



Radetti G. *et al*, Maggio 2007

Indici di malattia II. Rischio cardio-vascolare

2. Aumentato rischio di atero-sclerosi

In età pediatrica

Paoli-Valeri *et al* (2005) in 46 soggetti di età compresa tra 2 e 9 anni, hanno dimostrato che in quelli con TSH $> 4,65 \mu\text{U/ml}$ e che mantenevano nel tempo tale valore, il colesterolo HDL era inferiore ai soggetti di controllo.

There have been studies suggesting that screening for thyroid dysfunction is cost effective [139]. The American Thyroid Association recommends that adults be screened for thyroid dysfunction by measurement of the serum TSH concentration, beginning at age 35 years and every 5 years thereafter [140]. On the other hand, the U.S. Preventive Services Task Force concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against routine screening for thyroid disease in adults [141].

The Open Cardiovascular Medicine Journal, 2011, 5, 76-84

C.V. Rizos, M.S. Elisaf and E.N. Liberopoulos*

Alterazioni neurocomportamentali

Gli ormoni tiroidei giocano un ruolo cruciale nella mielinizzazione del sistema nervoso centrale (ad esempio: ipotiroidismo congenito, cretinismo sporadico)

In soggetti adulti sono stati riportate:

- Disfunzione cognitive
- Depressione
- Instabilità psico-emotiva

Zhu *et al* (2006) hanno dimostrato nei soggetti adulti usando la RM funzionale che nell'ipotiroidismo subclinico è alterata l'area della memoria.

Alterazioni neurocomportamentali in età pediatrica

Table 3: Adjusted differences[¶] in mean cognitive assessment scores by thyroid status among adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–94

	n	Arithmetic		Reading		Block Design		Digit Span	
		Mean Difference	SE						
Subclinical hyperthyroidism	30	-0.05	1.14	-0.54	1.19	-0.12	0.95	-0.17	1.10
Subclinical hypothyroidism	22	1.14	1.22	2.20**	0.59	2.34**	0.77	0.95	0.65
Euthyroid	1702	0.00	Reference	0.00	Reference	0.00	Reference	0.00	Reference

[¶]Mean difference was derived from the general linear model with adjustment for age, sex, ethnicity/race, poverty income ratio, test language, and examiner using SPSS Complex Sampling.

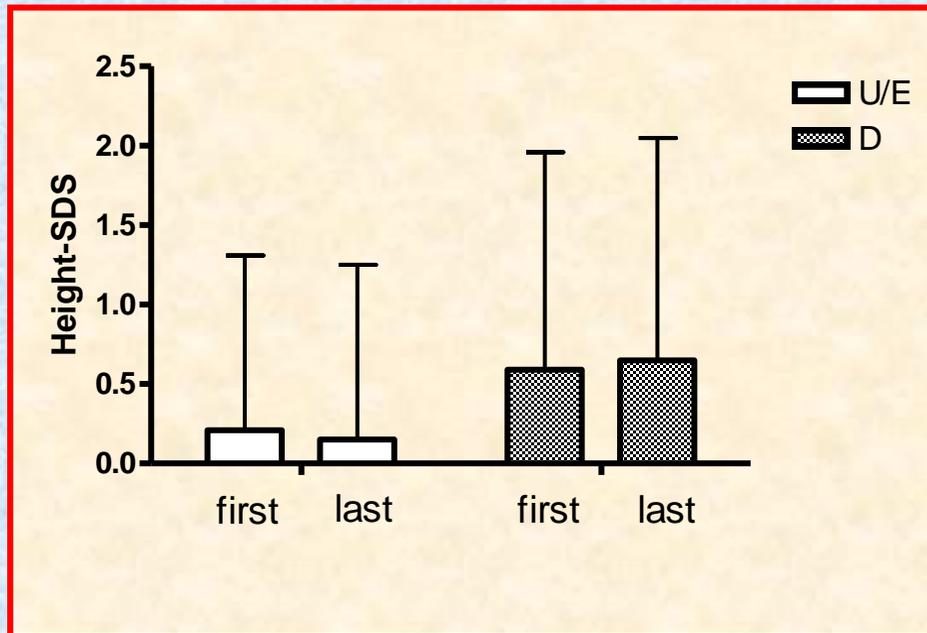
n, Sample size. SE, Standard error. **, $p < 0.05$

In soli 11 soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico è stato riportato che la terapia con levotiroxina non migliora lo stato neuropsicologico.

(Aijaz NJ *et al*, 2006)

Aspetti auxologici

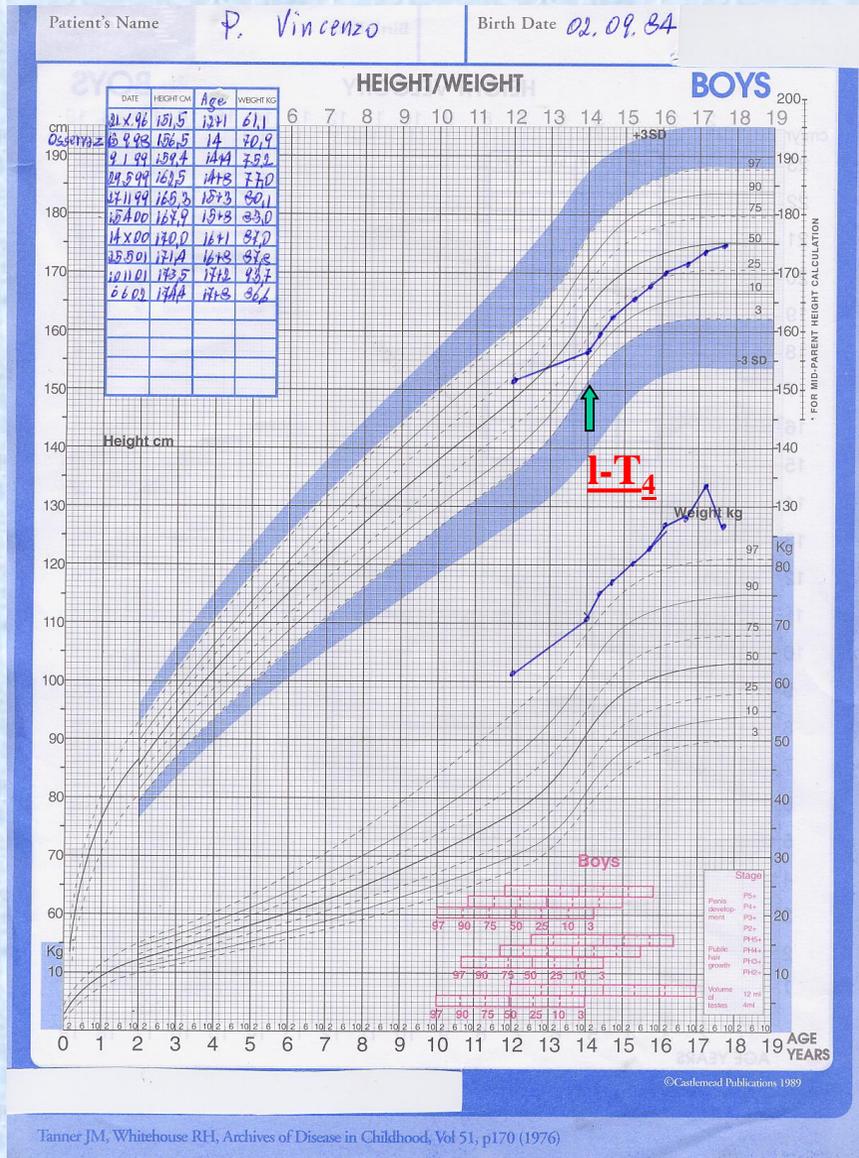
Non esistono dati che indicano che i soggetti con ipotiroidismo subclinico possano avere un deficit accrescitivo



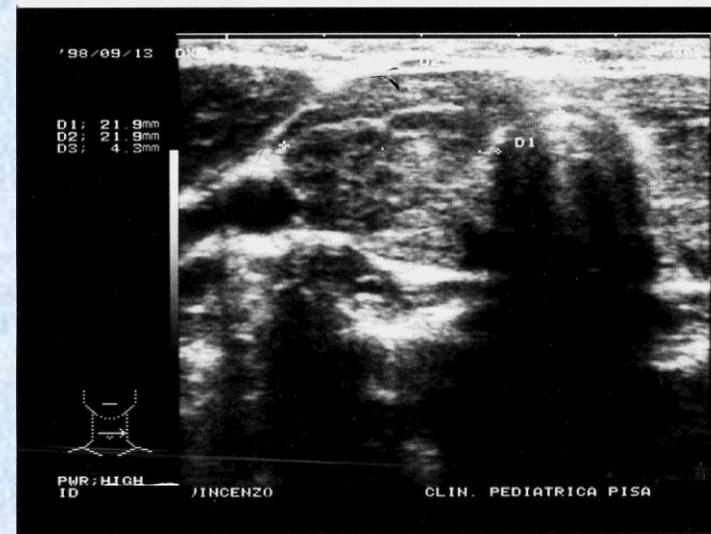
Radetti G *et al*, J Pediatr, 2006

TIROIDITE AUTOIMMUNE: MANIFESTAZIONI AUXOLOGICHE

Volumi alla
diagnosi:



Lobo sn: 17,7 ml



Lobo dx: 14,2 ml

Totale: 31,9 ml
(+16,41 DS)

Sintomatologia clinica

**Nella popolazione del Colorado su una casistica di
25.000 soggetti con ipotiroidismo subclinico**

Cute secca	28%
Disturbi della memoria	24%
Astenia	22%
Adinamia	18%
Crampi muscolari	17%
Intolleranza al freddo	15%
Edema palpebrale	12%
Stipsi	8%

CLINICAL STUDY

Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism

Manuela Cerbone, Carmela Bravaccio, Donatella Capalbo,
Miriam Polizzi, Malgorzata Wasniewska, Daniela Cioffi,
Nicola Improda, Mariella Valenzise, Dario Bruzzese, Filippo De Luca
and Mariacarolina Salerno↓

Conclusions: Persistent SH in children is not associated with alterations of growth, bone maturation, BMI and cognitive function or other complaints that could be ascribed to SH even after several years without therapeutic intervention.

Perché trattare un ipotiroidismo subclinico?

Non trattarlo, perché:

Si riteneva infatti che i normali livelli di ormoni tiroidei potessero rappresentare una specie di “ipotiroidismo compensato”: ipertireotropinemia come meccanismo di adattamento (compenso) in grado di mantenere un eutiroidismo tissutale.

Ma... considerazione:

Ma l'emivita della T_4 circolante è di 7 giorni circa, quella della T_3 di circa 24 ore, quella del TSH di circa 1 ora: per cui il persistere di valori di TSH elevati può essere indicativo di una concentrazione di ormoni tiroidei circolanti persistentemente insufficiente ad esercitare il normale feed-back sull'ipotalamo-ipofisi.

Ipotiroidismo Subclinico

Le indicazioni al trattamento

- In rapporto ai tanti studi miranti ad individuare precocemente le disfunzioni tiroidee a/pauci-sintomatiche, negli ultimi anni si è venuta a creare una situazione piuttosto complessa.
- L'Associazione Americana degli Endocrinologi Clinici, l'Endocrine Society e l'Associazione Americana della Tiroide, hanno eseguito una meta-analisi di tutti i dati esistenti in letteratura (Surks *et al*, 2004; Gharib *et al*, 2005) sull'ipotiroidismo subclinico e fornito le linee-guida per il trattamento, quasi simultaneamente all'US Preventive Services Task Force (Helfand, 2004).

Obiettivi del trattamento

La somministrazione di levotiroxina deve:

- Prevenire o correggere il rischio cardiovascolare
- Migliorare la qualità di vita, attraverso la riduzione dei disturbi cognitivi, psichici o muscolari.

È obbligatoria nelle gravidanze per le alterazioni che può indurre nel nascituro.

Notare che negli adulti
l'ipotiroidismo subclinico è
correlato ad una ridotta fertilità

Effetti positivi riportati del trattamento con levotiroxina sodica in soggetti adulti

- Sintomi
- Test psicometrici
- Funzione muscolare, EMG
- Colesterolo totale e LDL
- Progressione delle placche aterosclerotiche
- Funzione cardiovascolare
- Disfunzione endoteliale

Storia naturale dell' ipertireotropinemia idiopatica

Autore	Disegno	N° pz	Età (anni)	follow.-up (anni)	Progressione Ipotiroidismo franco	Evoluzione Eutiroidismo
Wasniewska <i>et al</i> (2009)	Longit.	92	5 - 14	2	0	41%
Lazar <i>et al</i> (2009)	Retrosp	3632	0.5 - 16	5	0,03 – 0,8%	76% - 40%
Leonardi <i>et al</i> (2008)	Longit.	28	1.3 - 3.7	7	0	50%
Radetti <i>et al</i> (2012)	Retrosp	59	5 - 13	3	13,5%	40%

Gli effetti della terapia sostitutiva

Autore	<p>Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism (Review)</p>	Outcome
<p>Wasniewska <i>et al</i> (2012)</p>	<p>I (</p> <p>Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN</p>	<p>Non modifica la funzione naturale e i parametri auxologici</p>
<p>Ajiaz <i>et al</i> (2006)</p>	<p>Authors' conclusions</p> <p>In current RCTs, levothyroxine replacement therapy for subclinical hypothyroidism did not result in improved survival or decreased cardiovascular morbidity. Data on health-related quality of life and symptoms did not demonstrate significant differences between intervention groups. Some evidence indicates that levothyroxine replacement improves some parameters of lipid profiles and left ventricular function.</p>	<p>Non modifica i risultati dei tests neuropsichici</p>
<p>Zen <i>et al</i> (2009)</p>	<p>I</p>  <p>THE COCHRANE COLLABORATION®</p>	<p>Non modifica i parametri auxologici</p>

Table 1

Studies evaluating the effects of levo thyroxine (LT₄) replacement therapy in children with subclinical hypothyroidism

Authors	Study Design	Trial Information (Country, Centre)	No. Of Treated Patients	Age	M:F	LT ₄ Dosage	Therapy Duration
Cetinkaya E et al (25)	longitudinal	Turkey, single-center	39	9.05±2 yrs in pre-pubertal, 13.15±1.5 yrs in pubertal	NA	2 µg/kg/day	1 yr
Chase HP et al (26)	retrospective, case-control	USA, single-center	25	11.5±0.9 yrs in pre-pubertal with TSH>50 mIU/L, 11.2±0.6 yrs in pre-pubertal with TSH 10.1-50 mIU/L, 12.2±0.8 yrs in pre-pubertal with TSH 5-10 mIU/L, 15±0.8 yrs in pubertal	5:20	2-4 µg/kg/day	2 yrs
Eyal O et al (27)	longitudinal, randomized, double blind crossover with LT ₄ vs placebo	USA, single-center	8	8±3.4 yrs	2:6	3 µg/kg/day	7 mo
Svensson J et al (28)	retrospective	Sweden, single-center	42	6.1-17.7 yrs	NA	NA	median 2.8 yrs (0.5-10.2)
Rother KL et al (29)	retrospective	USA, single-center	16	12.1±3 yrs (5.2-18.5) in females; 11.6±2.8 yrs (6.2-15.9) in males	4:18	0.025-0.125 µg/day	3.5±2.5 yrs (1-12 yrs)
Ajiaz NJ et al (30)	longitudinal, crossover with LT ₄ vs non treatment	USA, single-center	11	3.6-12.6 yrs	NA	NA	6-8 wks

TSH: thyroid stimulating hormone, M: male, F: female, NA: not available

202 soggetti, studi mono- o multi-centrici, longitudinali o retrospettivi. Casistica eterogenea

Alice Monzani et al, 2013

Quale approfondimento diagnostico?

- Rivalutazione del dato di laboratorio (dopo 6 mesi), rivalutazione dopo calo ponderale.
- Determinazione dei livelli anticorpali e/o ecografia tiroidea
- STOP agli accertamenti in caso di negatività anticorpale ed in assenza di tendenza evolutiva del TSH.

I dati della letteratura

- Livelli moderatamente elevati di TSH e , talora , anche di FT₃ vengono riportati nel 7-23% di bambini obesi. La tiroidite autoimmune viene riscontrata in una minoranza di casi.
- Viene riportata una maggior frequenza di alterazioni ecografiche “tiroidite autoimmune-like” anche in assenza di positività anticorpale
- In alcuni ma non in tutti gli studi viene riportata una correlazione positiva fra TSH e dislipidemia, resistenza insulinica e alterazioni della funzione cardiaca.

Adiposità infantile e presunta alterazione ecografica tiroidea: effetti del tessuto adiposo pre-tiroideo

Tabella 1. Valori dello spessore del tessuto adiposo pre-tiroideo.

	Media	DS
	mm	
Posizione mediana pre-istmica	7,2	3,2
Posizione laterale pre-lobare destra	9,9	3,4
Posizione laterale pre-lobare sinistra	10,3	3,5
Posizione laterale pre-lobare media	10,1	3,4

Tabella 2. Analisi statistica: correlazione con l'eccesso ponderale

	p
Spessore pre-istmico	→ < 0,001
Spessore pre-lobare	→ < 0,001

Le cause ipotizzate

- Lieve stato di infiammazione
- Mutazioni del gene del recettore del TSH
- Leptina
- Resistenza centrale agli ormoni tiroidei
- Disfunzione mitocondriale
- Fenomeno di adattamento

Quale significato?

**FATTORE DI RISCHIO PER
IL DISMETABOLISMO
DELL'OBESO**

TERAPIA con L-T4?

**PROCESSO DI
ADATTAMENTO PER
AUMENTARE IL
CONSUMO ENERGETICO**



Quale trattamento ?

- **Changes in lyfe style improve body composition, thyroid function and structure in obese children** (*Radetti et al, JEI 2011*)
72 bambini obesi; miglioramento significativo di TSH, FT₃, massa grassa, giro vita; tendenza al miglioramento delle anomalie ecografiche tiroidee
- **Should we treat elevated TSH levels in obese children and adolescents?** (*Eliakim et al, Int J Ped Obes 2006*)
51 bambini e adolescenti obesi; tutti trattati con approccio dietetico-comportamentale, 15 anche con L-tiroxina per 6 mesi.
Percentuale di normalizzazione del TSH uguale nei due gruppi, non effetti benefici del trattamento farmacologico su BMI, peso e profilo lipidico.

TAKE HOME MESSAGES

- “ Until better treatment methods become available, the mainstay of therapy for obese children should remain lifestyle measures...
- Therapy with l-T₄, in the absence of clinical and laboratory evidence of hypothyroidism, seems unnecessary”

Endocrine Society Clinical Practice Guideline , JCEM 2008

Quando sospendere il trattamento con levotiroxina intrapreso nella tiroidite autoimmune giovanile

Dopo 12-24 mesi, se:

- Il gozzo si è ridotto
- Il pattern (score) ecografico è migliorato
- La dose impiegata è bassa (ad esempio: nettamente inferiore a $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$)

Adolescencia :Confrontando dos realidades Italia y Argentina/

Adolescenza :Un confronto tra due realtà: Italia e Argentina.

9.30-10	Presentación - Presentazione dell'incontro.	Dra.Monica Borile Dr. Piernicola Garofalo
10-11.30	La patología tiroidea en el desarrollo. Confrontando experiencias /La patologia tiroidea in età evolutiva. Esperienze a confronto Modera :Dra. Ayelén Martín	Dr. Graziano Cesaretti Dr. Fernando Morana

No

**Le Ipertireotropinemie:
Un problema Molto Attuale**

no

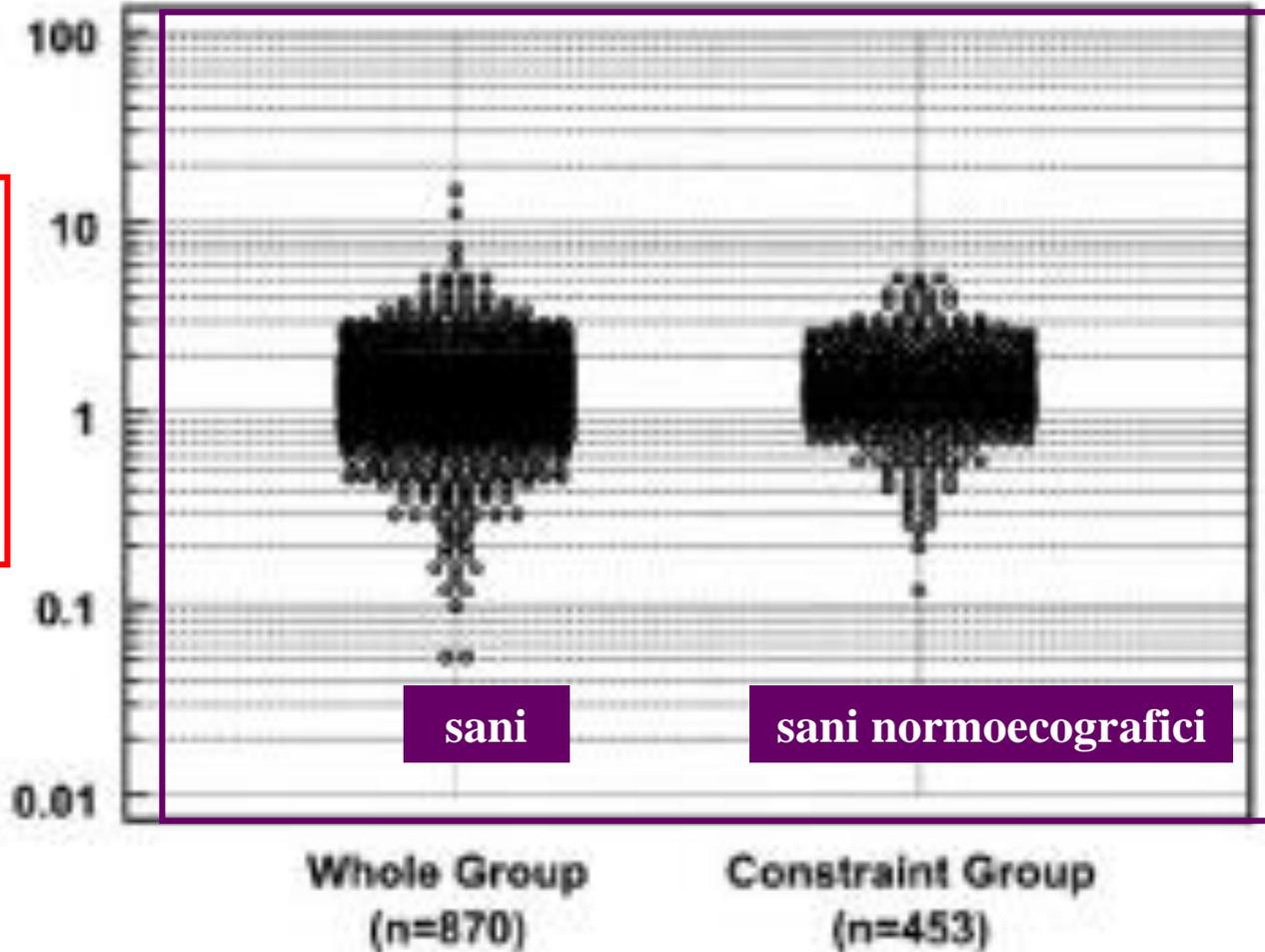
Ipertireotropinemia

Valori normali

TSH (mIU/L)

0,30-3,63

0,40-3,77



sani

sani normoecografici

Whole Group
(n=870)

Constraint Group
(n=453)

Clinical Chemistry 53:8
1480-1486 (2005)

Endocrinology and
Metabolism

New Reference Intervals for Thyrotropin and
Thyroid Hormones Based on National Academy of
Clinical Biochemistry Criteria and Regular
Ultrasonography of the Thyroid

JUERGEN KRATZSCH,^{1†} GEORG MARTIN FIEDLER,^{1†} ALEXANDER LEICHTLE,¹ MATTHIAS BRÜGEL,¹
SUSANNE BUCHBINDER,¹ LOTHAR OTTO,³ OSAMA SABRI,³ GERT MATTHES,² and
JOACHIM THIERY¹

TSH

- L'impiego, ormai quasi ubiquitario, di metodiche di dosaggio ultrasensibile, permette di uniformare i vari laboratori e potrebbe consentire di riferirsi ad un valore fisso di TSH.
- Si deve comunque tenere presente che esiste un ritmo circadiano del TSH, con un picco nelle prime ore della notte ed un nadir nel pomeriggio.
- Un valore border-line dovrebbe sempre essere ripetuto almeno dopo 2-12 settimane per essere sicuri della sua affidabilità.

In adulti (50-80% positivi per anticorpi; gozzo 2 volte più frequente):
Evoluzione possibile verso l'ipotiroidismo franco con rischio di:

- Malattie cardiache e vascolari periferiche
- Depressione
- Anomalie biochimiche ematiche

Ma attenzione a:
Over-treatment : ipertiroidismo subclinico
osteopenia in post-menopausa
fibrillazione atriale in anziani

Extreme Longevity Is Associated with Increased Serum Thyrotropin

Gil Atzmon, Nir Barzilai, Joseph G. Hollowell, Martin I. Surks, and Ilan Gabriely

Division of Endocrinology, Departments of Medicine (G.A., N.B., M.I.S., I.G.), Genetics (G.A., N.B.), and Pathology (M.I.S.), Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York 10461; and Department of Pediatrics (J.G.H.), University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas 66160

Conclusions: The TSH population shifts to higher concentrations with age appear to be a continuum that extends even to people with exceptional longevity. The inverse correlation between TSH and FT4 in our populations suggests that changes in negative feedback may contribute to exceptional longevity. (*J Clin Endocrinol Metab* 94: 1251–1254, 2009)

Familial Longevity Is Associated with Decreased Thyroid Function

M. P. Roziing, J. J. Houwing-Duistermaat, P. E. Slagboom, M. Beekman, M. Frölich, A. J. M. de Craen, R. G. J. Westendorp, and D. van Heemst

Departments of Gerontology and Geriatrics (M.P.R., A.J.M.d.C., R.G.J.W., D.v.H.), Medical Statistics (J.J.H.-D.), and Department of Clinical Chemistry (M.F.), Section of Molecular Epidemiology, Department of Medical Statistics (P.E.S., M.B.), and Netherlands Consortium of Healthy Aging (P.E.S., R.G.J.W.), Leiden University Medical Center, 2300 RC Leiden, The Netherlands

Conclusions: Our findings support the previous observation that low thyroid activity in humans constitutes a heritable phenotype that contributes to exceptional familial longevity observed in the Leiden Longevity Study. (*J Clin Endocrinol Metab* 95: 4979–4984, 2010)

Età Pediatrica

Studies analyzing the natural history of SH in children and adolescents.														
References	Study design	Location of trial	No. of patients	Age (years)	M:F	Patient population	TSH (mIU/l)	TSH reference values (mIU/l)	T ₄	T ₄ reference values	Follow-up duration (years)	Rate of progression to OHT	Rate of persistence of SH	Rate of reversion to ET
(22)	L	India ^a	32	13±2.6	5:27	SH in goitrous AIT	6.8-18.7	0.25-5	TT ₄ 110.17±26.65 nmol/l	TT ₄ 57.91-160.87 nmol/l	At least 2	4/32 (12.5%)	21/32 (65.6%)	7/32 (21.9%)
(23)	L	Greece ^a	7	15.4±1.5 (12-18)	4:3	SH in AIT	>5	NA	In range	NA	5	0/7	7/7	0/7
(24)	R	Italy ^b	55	8.9±3.6	34:21	SH in AIT	Increased*	NA	In range	NA	At least 5	0/55	39/55 (70.9%)	16/55 (29.1%)
(25)	L	Italy ^b	92	8.1±3 (5-14.9)	50:42	Idiopathic SH	6.1±1.3	5-10	ft ₄ 14.3±3.4 pmol/l	ft ₄ 10.3-24.4 pmol/l	2	0/92	54/92 (58.7%)	38/92 (41.3%)
(26)	L	USA ^a	18	13.6±3.8 (5-19)	2:16	SH in AIT	19.1±19 (5.2-64)	0.6-5	TT ₄ 103.4±36.1 nmol/l	TT ₄ 64.4-154.4 nmol/l	Mean of 5.8	1/18 (5.5%)	10/18 (55.5%)	7/18 (39%)
(27)	L	Thailand ^a	8	12.4±1.7 (9-15.4)	0:8	SH in AIT	17.2±4.2 (10.6-22.4)	0.25-4	ft ₄ 14.2±2.8 pmol/l	ft ₄ 9-21.9 pmol/l	5.9±0.3	4/8 (50%)	0/8	4/8 (50%)
(28)	R	Israel ^b	3632	0.5-16	NA	Screening; no known thyroid disease	5.5->10	0.35-5.5	In range	ft ₄ 10.3-20pmol/l	Up to 5	0.03% ^d ; 0.2% ^e	About 27% ^f ; 58% ^g	76.3% ^h ; 40% ⁱ
(29)	L	Italy ^a	28	1.3-3.7	NA	Elevated TSH at neonatal screening for CHT ^c	6±1.7 (4-10.1)	0-4	ft ₄ 14.4±2.3 pmol/l	NA	7.2-9.5	0/28	14/28 (50%)	14/28 (50%)
(30)	R	Italy ^b	146	9.9±3.8 years	NA	87 SH in AIT and 59 IHT	4.3-10	4.2-5.0**	In range	NA	3	42/146 (28.8%) ^j	45/146 (30.8%) ^k	59/146 (40.4%) ^l

4108 soggetti, studi mono- o multi-centrici, longitudinali o retrospettivi
 Età: 6 mesi-19 anni: follow-up: 2-9,5 anni;
 Casistica eterogenea

Alice Monzani *et al*, 2013

Ipertireotropinemie: Indagini di Base. II

Al fine di definire con esattezza il quadro clinico è necessario procedere a:

- Una **attenta valutazione clinica**, per individuare la presenza di gozzo e di eventuali segni generali di distiroidismo, quali, ad esempio, astenia, manifestazioni neuropsichiche (irritabilità, difficoltà scolastica, svogliatezza), segni auxologici (rallentamento della curva di velocità di crescita, aumento immotivato del peso), manifestazioni cardiovascolari (tachi-cardia, extrasistoli), segni oculari.

Ipertireotropinemie: Indagini di Base. IV.

Al fine di definire con esattezza il quadro clinico è necessario procedere a:

- Ecografia del collo con attenta valutazione dell'immagine tiroidea, al fine di indicare con precisione le caratteristiche della tiroide, della trachea e dei linfonodi cervicali .

Quando trattare con levotiroxina

3° gruppo:

Alcuni rari soggetti con valori di TSH compresi tra **1** e **1,5** N (ossia tra **4/5** e **6/7,5** $\mu\text{U/ml}$)

Quando:

- Alto titolo di anticorpi
- Alterazioni significative ecografiche (alto *score*)
- Gozzo importante
- Rapida evolutività

Soprattutto se in mal. autoimmuni

Motivazioni

Gravità: è una condizione che potrebbe essere sintomatica;

Potrebbe influenzare negativamente la malattia di base.

Evolutività: per la possibile progressione verso l'ipotiroidismo conclamato.

Subclinical Hypothyroidism

(Review), ADC 2011

- Nella popolazione pediatrica con ipotiroidismo subclinico, nella maggior parte dei bambini i livelli di TSH inferiori a 10 mg/L tendono a normalizzarsi senza alcun trattamento, oppure può persistere un lieve incremento del TSH.
- Tuttavia, è opportuno un periodico controllo per individuare quei soggetti che possono evolvere verso l'ipotiroidismo.

O'Grady & Cody



Ecogenicità ed ecostruttura

- La ghiandola può apparire ipoecogena per una riduzione della quantità di interfaccia cellula/colloide e di conseguenza di echi riflessi.
- Nella tiroidite autoimmune giovanile si verifica una marcata infiltrazione linfocitaria che, scompaginando la normale struttura istologica, riduce la quantità di interfaccia.
- Il grado di ipoecogenicità è spesso, ma non sempre, correlato con il livello di anticorpi anti-tiroide circolanti.
- La ecostruttura tiroidea, nel corso di programmi di screening, può essere utile per predire malattie tiroidee in soggetti apparentemente sani.

Alterazioni neurocomportamentali

Gli ormoni tiroidei giocano un ruolo cruciale nella mielinizzazione del sistema nervoso centrale (ad esempio: ipotiroidismo congenito, cretinismo sporadico)

In soggetti adulti sono stati riportate:

- Disfunzione cognitive
- Depressione
- Instabilità psico-emotiva

Zhu *et al* (2006) hanno dimostrato nei soggetti adulti usando la RM funzionale che nell'ipotiroidismo subclinico è alterata l'area della memoria.



Pattern ecografici tiroidei (Sostre e Reyes)

- **Grado 1.** Ghiandola diffusamente aumentata di volume con un reperto normoecografico simile a quello del tessuto normale.
- **Grado 2.** Presenza di foci multipli ipoecogeni nel contesto di una ghiandola con un reperto per il resto normoecografico; il pattern è suggestivo di un interessamento più focale che diffuso.
- **Grado 3.** Ghiandola aumentata di volume con una ipoecogenicità diffusa, ma lieve (più ipoecogena del tessuto normale, ma meno della struttura dello sterno cleido-mastoideo).
- **Grado 4.** Ghiandola aumentata di volume con ipoecogenicità diffusa e marcata (uguale o superiore a quella dello sterno cleido-mastoideo).