

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

**Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e
scienze materno-infantili (DINO GMI)**

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE PEDIATRICHE

Curriculum: ENDOCRINOLOGIA E DIABETOLOGIA

XXXII ciclo (A.A. 2016-2019)

Titolo Della Tesi Di Dottorato

**OUTCOME NEUROCOGNITIVO E NEURORADIOLOGICO IN BAMBINI AFFETTI
DA IPOTIROIDISMO CONGENITO (IC)**

Candidato: Dott.ssa Katia Perri

Relatori: Chiar.^{mo} Prof. Mohamad Maghnie

Chiar.^{mo} Prof. Roberto Gastaldi

INDICE

1. Introduzione.....	2
1.1 Screening neonatale ed accertamento diagnostico.....	6
1.2 Trattamento e monitoraggio.....	8
2. Lo studio.....	12
2.1 Obiettivi.....	12
2.2 Metodi.....	13
2.3 Materiali dello studio.....	15
2.4 Procedura dello studio.....	19
2.5 Gestione dei dati.....	20
2.6 Analisi statistica.....	20
3. Risultati.....	21
3.1 Dati clinici e biochimici nei pazienti.....	21
3.2 Risultati valutazione cognitiva.....	28
3.3 Risultati valutazione neuroradiologica.....	41
4. Discussione.....	47
5. Conclusioni.....	58
6. Bibliografia.....	59

1. Introduzione

L'ipotiroidismo congenito (IC) è la causa più importante di ritardo mentale prevenibile ed è una delle endocrinopatie più frequenti nell'età pediatrica con un'incidenza stimata di 1:3000-4000 nati. In Italia, i dati riportati dal Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti dell'Istituto Superiore di Sanità segnalano un'incidenza di forme di IC permanente pari a 1:2320 e di forme di IC confermato alla nascita e con start terapia di 1:1940. (Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening.

Olivieri A, Fazzini C, Medda E; Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism.

Horm Res Paediatr. 2015;83(2):86-93. doi: 10.1159/000369394. Epub 2015 Jan 6.)

Negli ultimi 10-15 anni l'incidenza è ulteriormente aumentata ed oggi si attesta intorno a 1:2000-2500 nati vivi (Rastogi and LaFranchi 2010; Donaldson and Jones, 2013; Olivieri et al 2015). La progressiva riduzione del cut off del TSH, adottata dalla maggior parte dei programmi di screening in tutto il mondo, è stata la causa principale di questo incremento (Olivieri et al 2013), poiché ha consentito l'individuazione di un maggior numero di forme "mild" di IC (con lieve innalzamento del TSH alla nascita), prevalentemente con tiroide in sede.

L'IC è più frequente nelle femmine, con un rapporto M:F \approx 1:2.

Nella maggior parte dei casi l'IC dipende da anomalie dello sviluppo della ghiandola tiroidea (disgenesia tiroidea), le forme con tiroide in sede sono nella maggior parte dei casi causate da difetti dell'ormonogenesi tiroidea. In rari casi, l'IC dipende invece da una disfunzione ipotalamica o ipofisaria (rispettivamente ipotiroidismo terziario e secondario). In tutti questi casi l'IC è permanente. Meno comunemente l'IC è transitorio e può dipendere da fattori materni, ambientali o neonatali (Tabella 1). L'inadeguato apporto di iodio con la dieta determina un rallentamento della sintesi degli ormoni tiroidei ed un incremento dei valori di TSH che, a sua volta, stimola l'ormonogenesi tiroidea. Lo iodio viene assunto esclusivamente con la dieta ed il fabbisogno giornaliero (Recommended Daily Allowance (RDA) dipende dall'età (Tabella 2).

Tabella 1: classificazione Ipotiroidismo Congenito (Da: **Cassio A.** et al., *Ipotiroidismo Congenito, Prospettive in Pediatria- 2014, Vol. 44 • N. 173 • Pp. 2-7*)

IPOTIROIDISMO CENTRALE

- Deficit isolato di TSH (mutazione subunità β del gene del TSH)
- Deficit TRH (isolato, *pituitary stalk interruption syndrome-PSIS*, lesioni ipotalamiche)
- Resistenza al TRH (mutazione recettore del TRH)
- Mutazione di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo ipofisario (HESX1, LHX3, LHX4, PROP1, PIT1)

IPOTIROIDISMO PRIMITIVO

Forme Permanenti

Disgenesia tiroidea:

- Ectopia
- Atireosi
- Ipoplasia
- Emiagenesia

Tiroide in situ (di volume normale o aumentato):

- Difetto del trasporto dello Iodio (mutazioni NIS)
- Difetti di organificazione dello Iodio (mutazioni TPO, DUOX2, DUOXA2, Tg, Pendrina)
- Difetto iodotirosinadeiodinasi (mutazioni DEHAL1)
- Resistenza al TSH (mutazioni inattivanti recettore TSH, difetti Prot. G)

Forme Transitorie

- Fattori materni (passaggio transplacentare di farmaci o anticorpi)
- Fattori neonatali (prematùrità, IUGR, TIN)
- Difetto o eccesso di iodio
- Mutazioni in eterozigosi di DUOX2 o DUOAX2
- Emangioma epatico congenito

IPOTIROIDISMO SINDROMICO

Mutazioni di:

- Pendrina (Sindrome di Pendred, gozzo e sordomutismo)
- NKX2-1 (Sindrome cervello-polmone-tiroide, variabili disturbi neurologici tipo coreoatetosi e respiratori)
- FOXE-1 (Sindrome di Bamforth-Lazarus, palatoschisi)
- PAX8 (agenesia renale monolaterale, malformazioni genito-urinarie)
- NKX2-5 (cardiopatia congenita)
- GNAS (pseudoipoparatiroidismo tipo 1A)

IPOTIROIDISMO PERIFERICO

- Resistenza agli ormoni tiroidei
- Anormalità del trasporto degli ormoni tiroidei (Sindrome di Allan-Herndon-Dudley: mutazione di MCT8)

Tabella 2: fabbisogno di iodio giornaliero raccomandato (Fonte: WHO)

FABBISOGNO GIORNALIERO DI IODIO		
	Età (anni)	Fabbisogno (µg/die)
Neonato		40
Bambino	1-3	70
	4-6	90
	7-10	120
Adulto		150
Gravidanza/allattamento		250

Nella maggior parte dei casi l'IC è sporadico, tuttavia i difetti dell'ormonogenesi tiroidea spesso hanno un ereditarietà di tipo autosomico recessivo ed è stato dimostrato che fino al 2% dei casi di IC sono familiari. (Figura 1).

Stadio dello sviluppo embriogenetico tiroideo	Fenotipo atteso/ Esse biochimici	Geni mutati nell'uomo	Geni mutati nei modelli murini	Altri geni candidati
Specificazione dell'abbozzo tiroideo	Agenesia	Non noti	Non noti	Geni sconosciuti responsabili della specificazione (potrebbero includere anche geni che regolano l'espressione di NKX2-1, FOXE 1, PAX8 e HHEX)
Migrazione	Ectopia tiroidea	Non noti	FOXE 1	Geni bersaglio specifici di FOXE 1 espressi esclusivamente nelle cellule progenitrici
Sopravvivenza delle cellule progenitrici	Atresia	FOXE 1	FOXE 1, NKX2-1, PAX8, POF10, POFR2, HHEX	Geni bersaglio specifici di NKX2-1, FOXE 1, PAX8 e HHEX e cofattori espressi esclusivamente nelle cellule progenitrici
Expansione della popolazione cellulare	Ipoplasia	PAX8, NKX2-1, TSHR	TSHR	Geni TSH indotti
Invasione con le cellule della cresta neurale	Ipoplasia		ET-1, HMOX3, EYA1, PAX2	Altri HOX geni
Follicologenesi e sintesi ormonale	Tiroide in sede/ gonzo			
«Condizione delle iodio» ossidazione di residui tirociti		TPO, DUOX2, DUOX2		
- Matrice della sintesi degli ormoni tiroidei		TO		
- Trasporto sodio/iodio attraverso la membrana basale dei tirociti		NIS		
- Trasporto dello iodio attraverso la membrana apicale dei tirociti nel lume follicolare		POS		
Deiodazione di iodotirozine		DHEAL		

Figura 1: principali geni coinvolti nell'eziologia dell'Ipotiroidismo Congenito (Da: **Cassio A.** et al., *Ipotiroidismo Congenito, Prospettive in Pediatria- 2014, Vol. 44 • N. 173 • Pp. 2-7*)

Il quadro clinico dell'IC e la severità dei sintomi sono indipendenti dall'eziologia e correlati solamente con l'entità del deficit ormonale. L'inadeguata disponibilità di ormone tiroideo nelle prime fasi della vita extrauterina si riflette soprattutto su:

- Sistema Nervoso Centrale (SNC): alterato sviluppo dell'encefalo, incompleta mielinizzazione, alterazioni della vascolarizzazione cerebrale e conseguentemente ritardo mentale

- Scheletro: ritardata comparsa dei nuclei di ossificazione, rallentata fusione delle epifisi ed alterazioni a carico del processo di ossificazione (disgenesia epifisaria).

Il quadro clinico dell'IC si rende manifesto nelle prime settimane di vita con sintomi peculiari:

- Icttero prolungato
- Fontanella anteriore ampia,
- Fontanella posteriore > 0.5 cm
- Distensione addominale con ernia ombelicale
- Deficit di suzione
- Sonnolenza
- Ipotonia
- Stipsi
- Macroglossia
- Cute marezzata
- Pianto roco
- Facies tipica
- Gozzo (in rari casi)

La storia naturale dell'IC è stata drasticamente modificata grazie allo screening neonatale.

1.1 Screening neonatale ed accertamento diagnostico

In Italia il programma di screening per l'IC è iniziato negli anni '70 come progetto pilota in aree limitate del Paese, quindi è stato introdotto per legge nel 1992 (Legge nazionale n°104 del 5/2/1992) estendendosi progressivamente a tutto il territorio nazionale e raggiungendo velocemente livelli eccellenti di copertura della popolazione neonatale. Successivamente l'emanazione del DPCM del 9/7/1999 ne ha definito i criteri organizzativi a livello nazionale per cui, a partire da allora, la totalità dei nati in Italia viene sottoposta a screening neonatale grazie all'esistenza di 20 Laboratori di Screening regionali o interregionali dislocati su tutto il territorio nazionale. Il Decreto sopra menzionato ha anche istituito un Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (www.iss.it/rnic), il cui coordinamento è stato affidato all'Istituto Superiore di Sanità, per l'attuazione della sorveglianza su scala nazionale della patologia. Secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) l'obiettivo primario dello screening è la prevenzione dell'handicap mentale attraverso l'individuazione ed il trattamento

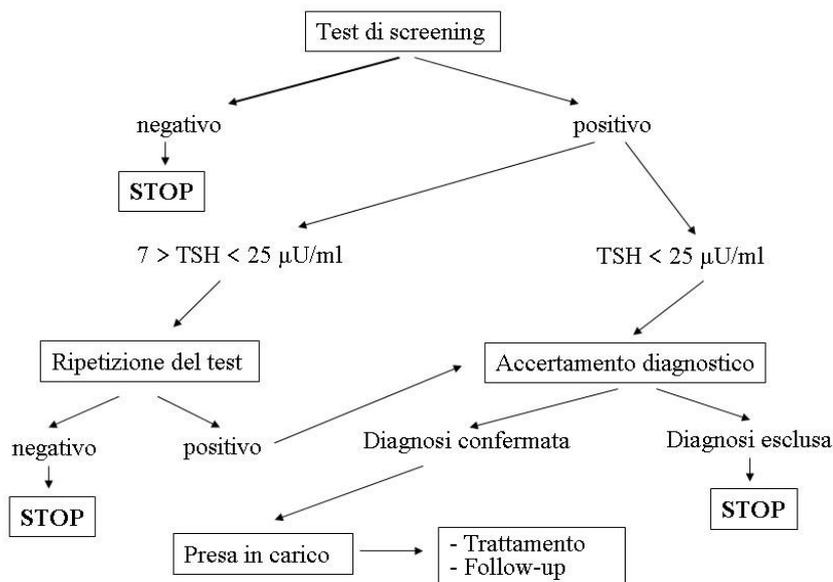
precoci delle forme severe di IC primitivo. Le più recenti Linee Guida Europee (Leger J et al, 2014), raccomandano come obiettivo secondario l'individuazione di forme più lievi di IC, nelle quali il rischio di deficit neurointellettivi a lungo termine è tuttora in fase di valutazione, ma che potrebbero trarre beneficio da una diagnosi tempestiva.

Lo screening neonatale dell'IC prevede il dosaggio del TSH da un campione di sangue capillare raccolto fra la 48^a e la 72^a ora di vita del neonato; il cut off viene stabilito sulla base di intervalli di riferimento valutati nella popolazione esaminata, in regione Liguria questo è 7 μ U/L.

Il Centro screening Neonatale della regione Liguria prevede una rivalutazione del TSH su prelievo capillare in tutti i neonati che presentino valori compresi fra 7 e 25 microU/mL, mentre i neonati che presentino valori di TSH superiori a 25 microU/mL alla prima determinazione vengono sottoposti direttamente ad accertamento diagnostico al fine di instaurare la terapia nel più breve tempo possibile in caso di conferma diagnostica (Figura 2).

Figura 2: Screening neonatale per IC in Regione Liguria

SCREENING NEONATALE PER IC – REGIONE LIGURIA



Un test di screening “positivo” rappresenta solo il primo passo di un percorso multidisciplinare volto a confermare o meno la condizione di IC, ad iniziare tempestivamente (possibilmente entro 7-14 giorni di vita) la terapia sostitutiva nei casi che lo richiedono e ad impostare una presa in carico assistenziale di questi bambini.

Questo percorso inizia con l'accertamento diagnostico mirato a confermare la diagnosi di Ipotiroidismo e a stabilirne l'eziologia e deve essere eseguito il più tempestivamente possibile in tutti i neonati risultati positivi allo screening neonatale. Questa procedura prevede un'accurata indagine anamnestica del gruppo familiare (compresa una stima dell'apporto di iodio durante la gravidanza), la valutazione clinica ed auxologia, il dosaggio sierico di TSH, delle frazioni libere tiroidee (fT4 e fT3), la titolazione degli anticorpi anti tiroide, il dosaggio della tireoglobulina, l'ecografia ed eventualmente la scintigrafia tiroidea. La radiografia o l'ecografia dei nuclei di ossificazione del ginocchio può essere utile per stabilire la gravità prenatale dell'IC. (In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first Year of life irrespective of other variables related to treatment. Wasniewska M, De Luca F, Cassio A, Oggiaro N, Gianino P, Delvecchio M, Aiazzi R, Stoppioni V, Lombardo F, Messina MF, Valenzise M, Arrigo T.

Eur J Endocrinol. 2003 Jul;149(1):1-6)

L'ecografia è oggi la metodica di prima scelta per verificare la presenza o meno di una ghiandola nella normale posizione cervicale; la scintigrafia (scintigrafia con I^{123} o ^{99}Tc) resta tuttavia la metodica più accurata sia per riconoscere le forme disgenetiche, che per ottenere informazioni sulla funzionalità della ghiandola.

In tutti i neonati con IC confermato la comunicazione della diagnosi rappresenta una tappa cruciale che richiede un dialogo approfondito con la famiglia da parte di operatori sanitari esperti e formati.

1.2 Trattamento e monitoraggio

Scopo della terapia dell'IC è assicurare una normale crescita e un normale sviluppo neurocognitivo in armonia con il potenziale genetico. La terapia con levotiroxina (L-T4) è il trattamento di scelta. Sebbene la T3 sia la forma biologicamente attiva, la maggior parte della T3 nel cervello deriva dalla deiodinazione della T4, pertanto al momento la somministrazione della T3 in aggiunta alla terapia con L-T4 non trova alcuna indicazione nel trattamento dell'IC. (Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus

triiodothyronine? Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, Balsamo A, Bal M, Gualandi S. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):1055-60.)

Diversi studi hanno dimostrato come l'età di inizio della terapia, un trattamento ottimale e una corretta aderenza al programma terapeutico siano cruciali per un adeguato sviluppo psicomotorio e cognitivo, soprattutto nei primi 3 anni di vita. La terapia va iniziata entro le prime due settimane di vita, o comunque immediatamente dopo la conferma su siero dei valori di TSH ed FT4 (sTSH, sFT4). Se i risultati non sono disponibili in tempi rapidi è indicato iniziare comunque il trattamento nei casi con elevato TSH ~~al~~ **su** cartoncino (>40mU/L) (Leger et al 2014). Il trattamento è indicato per valori di sTSH superiori a 20 mU/L, indipendentemente dai valori di sFT4, o per valori di sFT4 inferiori all'intervallo di riferimento (età correlati) indipendentemente dai valori di sTSH. Nei casi di ipertireotropinemia con valori di sTSH tra 6 e 20 mU/L e valori di sFT4 entro i limiti di riferimento, è utile ricontrollare il livello di sTSH a distanza di 2 settimane. Se il valore di sTSH è >20 mU/L, è indicato iniziare la terapia. Se il valore di sTSH è stabilmente compreso tra 6 e 20 mU/L e la tiroide è in sede, è possibile sia iniziare la terapia sostitutiva che continuare il solo monitoraggio dei valori di sTSH ogni 2 settimane, valutando le condizioni cliniche (Leger et al 2014).

La L-T4 è il trattamento di scelta per l'IC. Obiettivo della terapia è riportare rapidamente i livelli di sFT4 e sTSH nel range degli intervalli di riferimento per la fascia d'età, pertanto l'Accademia Americana di Pediatria (2006), le linee di indirizzo italiane (Cassio et al 2013) e la recente Consensus Europea sull'IC (Leger J et al 2014) suggeriscono una dose iniziale di L-T4 tra 10 e 15 mcg/kg/die, riservando i dosaggi nella fascia più elevata del range per le forme più severe in caso di disgenesia tiroidea si utilizzeranno dosaggi più elevati di farmaco. L'intera dose deve essere assunta la mattina a digiuno per via orale, avendo cura di evitare la concomitante somministrazione di sostanze che interferiscono con il suo assorbimento (soia, ferro, calcio, fibre). Sono oggi disponibili, oltre alle formulazioni in compresse, formulazioni liquide più facili da somministrare nei pazienti pediatrici, la cui bioequivalenza rispetto alle compresse è tutt'oggi in fase di valutazione. *(Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. Cassio A, Monti S, Rizzello A, Bettocchi I, Baronio F, D'Addabbo G, Bal MO, Balsamo A. J Pediatr. 2013 Jun;162(6):1264-9, 1269.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.070; Congenital hypothyroidism treatment in infants: a comparative study between liquid and tablet*

formulations of levothyroxine. **Peroni E, Vigone MC, Mora S, Bassi LA, Pozzi C, Passoni A, Weber G.** *Horm Res Paediatr.* 2014;81(1):50-4. doi: 10.1159/000356047. Epub 2013 Nov 12).

Il dosaggio di L-T4 deve essere adeguato in modo da mantenere i livelli di TSH nel range normale ed i livelli di fT4 nei limiti superiori del range normale per l'età. I controlli ormonali devono essere più ravvicinati nel tempo fino ai 3 anni, considerando il rapido accrescimento corporeo che caratterizza questo periodo della vita.

Il follow-up neuropsicomotorio e neurocognitivo dell'IC è fondamentale ed ha la finalità di riconoscere disturbi specifici in ambito motorio, linguistico, comportamentale, dell'interazione, dell'attenzione, di apprendimento, ed eventuali deficit cognitivi. Prevede due livelli: quello pediatrico/psicologico che può essere eseguito dal pediatra in collaborazione con lo psicologo del centro di follow up. La valutazione specialistica neuropsichiatrica è necessaria in tutte le situazioni di IC in terapia nelle quali la valutazione pediatrica/psicologica ha evidenziato aree di fragilità. Questa valutazione deve essere effettuata in un Servizio Specialistico di Neuropsichiatria Infantile (NPI).

Le aree che necessitano approfondimento con utilizzo di strumenti testologici specifici sono:

- sviluppo intellettuale a tutte le età
- sviluppo psicologico, psicomotorio e del linguaggio, intersoggettività e skills sociocomunicativi nei primi 3 anni

- prerequisiti dell'apprendimento in epoca prescolastica
- abilità di apprendimento, di attenzione, di memoria, abilità sociali, a 8 anni
- funzioni esecutive ed eventuale presenza di sintomi psichiatrici a 14 anni.

Una rivalutazione della diagnosi dopo sospensione della terapia deve essere eseguita a 3 anni di età, per stabilire il carattere transitorio o permanente dell'IC in tutti pazienti con tiroide in sede in cui non è stata stabilita l'eziologia all'atto della conferma diagnostica ed in tutti i bambini in cui non è stata formulata una diagnosi definitiva prima di iniziare la terapia .Deve essere valutata l'utilità di anticipare la sospensione a 12-24 mesi di età nei figli di madre con tireopatia autoimmune o nei pazienti che, durante il trattamento terapeutico nel primo anno di vita, non abbiano richiesto un aumento della dose terapeutica o nel caso in cui vi sia stata una anamnesi positiva per esposizione documentata ad eccesso di iodio. L'approccio corretto per effettuare la rivalutazione consiste nella completa sospensione della terapia con L-T4 che può

essere graduale o in unica soluzione; in ogni caso è necessario che la rivalutazione della funzionalità tiroidea (sTSH e sFT4) venga effettuata dopo 30 giorni dalla completa sospensione della terapia con L-T4; è possibile anticipare il controllo dopo soli 15-20 giorni di sospensione in presenza di forme severe di IC alla diagnosi. In letteratura è riportata una seconda modalità di conferma della diagnosi di ipotiroidismo permanente che però non permette una diagnosi appropriata. Tale modalità consiste nel dimezzare la dose di terapia con L-T4 con controllo della funzionalità tiroidea dopo 30 giorni e ripresa della terapia con L-T4 se sTSH >10 mU/L e/o FT4 inferiore alla norma.

La procedura di rivalutazione diagnostica prevede:

- dosaggio TSH, FT4 , eventuale di Tireoglobulina
- titolazione anticorpi anti-tireoperossidasi (TPO), anticorpi anti-Tg, anticorpi antirecettore TSH, se presente familiarità per patologia autoimmune
- ecografia tiroidea per studio morfologico e dimensionale
- scintigrafia con ⁹⁹Tc (qualora non eseguita alla diagnosi e in caso di tiroide non visualizzabile ecograficamente); l'eventuale esecuzione di scintigrafia con ¹²³I associata a percholorato permette di distinguere tra difetti completi o parziali di organificazione dello iodio e deve essere effettuata solo in casi selezionati.

I neonati ed i pazienti pediatrici affetti da IC in terapia sostitutiva con L-T4 devono seguire un preciso programma di follow-up al fine di verificare la regolare crescita staturponderale, il corretto sviluppo puberale, il mantenimento di livelli di sTSH ed sFT4 nell'intervallo di riferimento per la fascia d'età, evitando sovra o sottodosaggi di farmaco, l'assenza di problematiche d'organo/apparato e, soprattutto, il corretto sviluppo psicomotorio e cognitivo. Al fine di raggiungere un risultato ottimale in termini di crescita e sviluppo è essenziale che la terapia venga condotta secondo quanto stabilito dalle linee guida e ne sia verificata l'aderenza insieme al paziente ed alla famiglia. Il follow-up dovrà essere particolarmente attento nelle forme severe di IC.

La diagnosi ed il trattamento precoce dei pazienti con Ipotiroidismo Congenito (IC) riconosciuti grazie allo screening neonatale ha determinato un notevole miglioramento della prognosi neurologica ed auxologica. Tuttavia sono stati segnalati, in alcuni soggetti, disturbi cognitivi, difetti nella memoria, nell'attenzione e riduzione delle performance scolastiche. Inoltre, nonostante l'attento *follow-up*, in giovani adulti con IC si osservano disturbi comportamentali con una maggiore incidenza di tratti psicopatologici rispetto ai coetanei.

L'*outcome* neurologico del paziente con Ipotiroidismo Congenito dipende da numerosi fattori quali la precocità della diagnosi, la gravità dell'IC e l'adeguatezza della dose iniziale di L-T4. Diversi studi hanno evidenziato che dosi iniziali di L-T4 tra 10 e 15 µg/kg/die, consigliate dall'Accademia Americana di Pediatria già da molti anni, sono in grado di normalizzare in breve tempo sia i livelli di ormoni tiroidei circolanti sia i livelli di TSH, riducendo quindi la durata dell'ipotiroidismo ed assicurando al soggetto una migliore prognosi neurologica. Per quanto riguarda l'*outcome* auxologico, adolescenti con IC trattati entro il primo mese di vita e adeguatamente seguiti nel tempo con periodici controlli clinici ed ormonali presentano una normale crescita, un normale sviluppo puberale e raggiungono una statura adulta adeguata o addirittura superiore al loro potenziale familiare (Del Vecchio M, Ital.J.Pediatr. 2015).

Come è noto gli ormoni tiroidei esercitano la loro azione su altri organi e apparati quali il tessuto osseo ed il sistema cardiovascolare. La mineralizzazione ossea valutata sia mediante DEXA che mediante osteosonografia risulta nei limiti della norma sia nei maschi sia nelle femmine, suggerendo quindi che una terapia prolungata con L-T4, che risulti in normali livelli di TSH, non compromette la mineralizzazione ossea. Per quanto riguarda il sistema cardiovascolare dati recenti documentano come giovani adulti con IC presentano una funzionalità cardiovascolare complessivamente nella norma, ma con lievi alterazioni della funzione diastolica del ventricolo sinistro e della resistenza allo sforzo fisico. Inoltre è presente una modesta alterazione di alcuni parametri predittivi di aumentato rischio cardiovascolare quali una riduzione dello spessore dell'intima media delle carotidi ed una compromissione della funzione endoteliale. Tali alterazioni sembrano essere legate al numero di episodi di sovra e/o sottodosaggio della terapia con L-T4 e/o alla ridotta *compliance* alla terapia durante la pubertà. In conclusione l'*outcome* a lungo termine del paziente con Ipotiroidismo Congenito dipende da numerosi fattori, in aggiunta alla precocità di diagnosi ed all'adeguata dose iniziale di L-T4 è fondamentale uno stretto monitoraggio della *compliance* al trattamento onde evitare inappropriate oscillazioni del TSH che potrebbero determinare eventuali effetti negativi a breve e lungo termine.

2. Lo studio

Vista l'importanza degli ormoni tiroidei nello sviluppo cerebrale e neurocognitivo, i bambini affetti da IC possono presentare deficit cognitivi e alterazioni a carico del sistema nervoso centrale (SNC).

In letteratura sono riportati studi che dimostrano deficit neurocognitivi ed in particolare deficit della memoria in soggetti affetti da IC permanente. Sono riportati casi di ridotto volume ipocampale e alterazioni a carico della corteccia cerebrale. Non vi sono dati in letteratura però circa le eventuali alterazioni funzionali cerebrali di questi pazienti. Inoltre non vi sono al momento dati circa lo sviluppo neurocognitivo e cerebrale di bambini affetti da IC transitorio. Questo studio quindi ha lo scopo di valutare l'outcome neurocognitivo e neuroradiologico di bambini affetti da IC permanente e transitorio rispetto ad un gruppo di controllo rappresentato da bambini non affetti da tale patologia. Verrà inoltre studiato l'aspetto funzionale a carico del SNC.

2.1 Obiettivi

Obiettivo primario

Valutazione neurocognitiva in pazienti affetti da IC (permanente e transitorio) e controlli.

OUTCOME PRIMARIO: confronto dei punteggi ottenuti ai vari test nei pazienti con IC permanente, transitorio e controlli appaiati per sesso ed età

Obiettivi secondari

1. Analisi dei fattori che possono influenzare il normale sviluppo cognitivo del soggetto comprendenti: eziologia dell'ipotiroidismo, età alla diagnosi e di inizio terapia, severità dell'ipotiroidismo alla diagnosi, posologia di levotiroxina.
2. Valutazione e confronto aspetti neuroradiologici in pazienti affetti da IC (permanente e transitorio)

2.2 Metodi

DISEGNO DELLO STUDIO:

Studio di coorte, spontaneo, osservazionale, retrospettivo-prospettico, monocentrico.

PAZIENTI

Sono stati inclusi nello studio 41 bambini affetti da IC con diagnosi effettuata presso il centro di Endocrinologia Pediatrica della Clinica Pediatrica dell'Università di Genova nel periodo tra il marzo 2007 e luglio 2012

CRITERI DI INCLUSIONE

I pazienti con IC sono stati arruolati in base ai seguenti criteri:

1. IC diagnosticato attraverso lo screening neonatale
2. Diagnosi di IC permanente e/o transitorio dopo i 3 anni di età
3. Età al momento dello studio compresa tra 7 e 10 anni

CRITERI DI ESCLUSIONE:

Sono stati esclusi dallo studio soggetti con:

1. anomalie cromosomiche e malformazioni congenite note
2. prematurità (età gestazionale < 36 settimane)
3. danno cerebrale ipossico neonatale documentato
4. ritardo psicomotorio di altra origine noto e documentato

CONTROLLI PER TEST NEUROCOGNITIVI

Il gruppo di controllo, cioè soggetti con Sviluppo Tipico (ST): questa popolazione è rappresentata da una coorte storica di studenti che hanno partecipato a uno screening relativo al livello di sviluppo e degli apprendimenti, nelle province di Verona e di Genova (due province diverse per avere un più ampio campione rappresentativo e di confronto).

La selezione dei partecipanti è stata eseguita secondo i seguenti criteri:

CRITERI DI INCLUSIONE:

1. Alunni dalla seconda alla quinta classe elementare di età compresa tra i 7 e i 10 anni

CRITERI DI ESCLUSIONE:

1. Patologie direttamente collegate a quelle del campione sperimentale,
2. Anomalie cromosomiche e malformazioni congenite note,
3. Prematurità (età gestazionale <36 settimane),
4. Danni cerebrali di ogni natura,
5. Ritardi di sviluppo noti di ogni eziologia

Lo screening è stato svolto in un ambiente contestualizzato, cioè all'interno delle Scuole Primarie di alcuni Istituti Comprensivi della provincia di Genova e di Verona. Lo screening è stato organizzato dalla scuola in cooperazione con un'Associazione pro-bono locale, per poter valutare lo stato degli apprendimenti. Lo screening è stato svolto durante un intero anno scolastico, con la possibilità di accedere a informazioni relative a diversi livelli di sviluppo delle varie fasce di età.

La partecipazione agli screening è stata possibile solamente dopo la restituzione di un consenso informato, il quale doveva essere obbligatoriamente compilato e firmato dai genitori, a tutela del diritto alla riservatezza, alla non riconoscibilità e all'anonimato. Ai partecipanti sono stati somministrati test specifici di diverse tipologie. Per il seguente studio verranno utilizzati i risultati di quelli inerenti alla presente ricerca.

2.3 Materiali dello studio

Per l'aspetto neurocognitivo i bambini sono stati sottoposti ai seguenti test somministrati dalla Dott.ssa Letizia De Mori (tabella 3):

1.WISC-IV: è lo strumento clinico per eccellenza (Weschler D, 2012), sottoposto individualmente, per valutare le capacità cognitive dei bambini di età compresa tra i 6 anni e i 16 anni e 11 mesi. Con questo strumento si possono calcolare 5 punteggi compositi: un *quoziente intellettuale totale (QIT)* per rappresentare le capacità cognitive complesse del bambino, e 4 punteggi aggiuntivi: *l'Indice di Comprensione verbale (ICV)*, *l'Indice di Ragionamento percettivo (IPR)*, *l'Indice di Memoria di lavoro (IML)*, *l'Indice di Velocità di elaborazione (IVE)*. La versione utilizzata attualmente in Italia (WISC-IV) è stata

standardizzata nel 2012 su un campione di 2200 soggetti suddivisi in 11 gruppi di età di un anno (Orsini A et al, 2012).

2. Prove MT-3 Clinica (Cornoldi C e Carretti B, 2016), lo strumento, solitamente utilizzato per la diagnosi di dislessia, permette di valutare in poco tempo, le abilità di lettura (relativamente a correttezza e velocità di lettura) e comprensione del testo di bambini e ragazzi di età compresa tra i 6 e i 14 anni.

3. Prove AC-MT 6-11 (Cornoldi C, Lucangeli D, Bellina M, 2012), utilizzato per la valutazione delle abilità di calcolo e soluzione di problemi, è uno strumento di misurazione delle abilità matematiche dai 6 agli 11 anni di facile e rapida somministrazione.

4. Batteria DDE2-subtest scrittura - (Sartori G, Job R, Tressoldi PE, 2007) permette di valutare il livello di competenza acquisita nella scrittura e determinare un potenziale Disturbo Specifico dell'Apprendimento.

5. Batteria BIA - Batteria Italiana per l'ADHD (Marzocchi GM, Re AM, Cornoldi C, 2010). Sono state utilizzate le prove relative all'attenzione visiva e uditiva di tipo prolungata. La diagnosi di ADHD è un processo molto complesso. Questi strumenti, usati per l'accertamento e la specificazione delle difficoltà in bambini con profilo ADHD/DDAI (Attention Deficit Hyperactivity Disorder/Disturbo da Deficit Attentivo e/o Iperattività), sono stati standardizzati su una popolazione complessiva di bambini superiore alle 10.000 unità.

6. BVN 5-11 - Batteria per la valutazione Neuropsicologica in età evolutiva (Bisiacchi SP, Cendron M, Gugliotta M, Tressoldi PE e Vio C, 2005) sono state utilizzate le prove relative all'attenzione visiva e uditiva selettiva e per la memoria di lavoro (WM). Tali test neuropsicologici consentono un'analisi dello sviluppo delle funzioni cognitive (linguaggio, percezione visiva, memoria, prassie, attenzione, funzioni esecutive superiori, lettura, scrittura e calcolo) in bambini dai 5 agli 11 anni.

7. Test di Corsi per valutare la Memoria di Lavoro Visuo-Spaziale (VSWM), cioè la quantità di informazioni visuo-spaziali che si riescono a trattenere nella memoria recente o MBT.

8. Test VMI (Beery KE, Buktenica NA e Beery NA, 2004), valuta il modo in cui bambini e ragazzi, dai 3 ai 18 anni, integrano le loro abilità visive e motorie. Esso è basato sulla correlazione tra l'abilità di copiare forme geometriche e il rendimento scolastico. Si fonda quindi sulla teoria che lo sviluppo dell'intelligenza e dell'apprendimento abbia base

sensoria. Livelli elevati di pensiero e di comportamento richiederebbero l'integrazione tra gli input sensoriali e le azioni motorie, non soltanto la presenza di adeguate abilità di percezione visiva e coordinazione motoria. Il test include due test supplementari: il VMI di Percezione Visiva e il VMI di Coordinazione Motoria, che indagano in modo più specifico le prestazioni in questi due ambiti di abilità.

9. PPTV-R (Lloyd M, Dunn-Phd, Leota M. - Adattamento italiano e standardizzazione a cura di: Stella G, Pizzioli C e Tressoldi PE, 2000), test destinato principalmente a misurare il vocabolario recettivo (uditivo) del soggetto, mostra l'estensione di acquisizione del lessico.

10. TROG-2 (Bishop DVM, 2009), test sul linguaggio recettivo che permette di valutare la capacità di comprensione del linguaggio verbale, in particolar modo delle strutture grammaticali. Esso consente di valutare la comprensione dei contrasti grammaticali indicati dai suffissi, dalle parole funzionali e dall'ordine delle parole. Scarsa è l'influenza dei fattori non linguistici sulla performance (ad esempio, la plausibilità degli eventi raffigurati) e segnala se esiste una difficoltà specifica con le strutture grammaticali o se è presente un problema più generale.

11. Prove CO-TT (Carretti B, Cornoldi C, Caldarola N e Tencati C, 2013), serie di prove per la valutazione della comprensione dell'ascolto in studenti dalla terza alla quinta classe della scuola primaria (vol. 1) e per la scuola secondaria di primo grado (vol. 2).

Tabella 3 - Test di valutazione neurocognitiva

Funzione indagata	Test	Intervallo di età, Descrizione del Test, Durata Test
Operatività	Wechsler Intelligence Scale-IV Edition (WISC-IV)	6-16 anni; 40-60 minuti
Stato degli apprendimenti	Prove MT-3-Clinica (Lettura e Comprensione)	Scuola Primaria-Correttezza e Rapidità, Comprensione silente; Durata: 5-10 minuti
	Prove AC-MT 6-11 (Matematica)	Scuola primaria; Durata: 15-20 minuti
	DDE-2 (Lettura-Scrittura;	Scuola Primaria-

Funzione indagata	Test	Intervallo di età, Descrizione del Test, Durata Test
	Parole, non Parole) CO-TT Comprensione Orale	Comprensione Orale; Durata: 5 minuti Scuola Primaria- Comprensione Orale; Durata: 5 minuti
Attenzione	Attenzione Visiva Sostenuta (BIA) Attenzione Uditiva Sostenuta (BVN 5-11) Attenzione Visiva Selettiva (BVN 5-11) Attenzione Uditiva Selettiva (BVN 5-11)	6-11 anni; Durata: 5 minuti 6-11 anni; Durata: 5 minuti 5-11 anni; Durata: 1 minuti 5-11 anni; Durata: 3 minuti
Memoria di Lavoro Visuo-Spaziale	Test di corsi (BVN 5-11)	5-11 anni; Durata: 5 minuti
Integrazione Visuo-Motoria	Test di Sviluppo di Integrazione Visuo-Motoria (VMI)	3-18 anni; Durata: 5-7 minuti -test di riproduzione di forme; -test di percezione visiva; -test di coordinazione motoria
Vocabolario Recettivo ed Espressivo	PPTV-R TROG-2 Denominazione di immagini (BNV)	3 anni e 9 mesi-11 anni e 6 mesi-comprensione lessicale; Durata: 10-15 minuti 4-12 anni-comprensione morfo-sintattica; Durata: 5-10 minuti 5-11 anni-ricerca dei termini di dettaglio; Durata: 1 minuto
Percezione sociale	Teoria della Mente Riconoscimento di emozioni	3-16 anni-capacità di comprendere gli stati mentali altrui; Durata: 5-10 minuti 3-16 anni-capacità di riconoscere le espressioni emozionali; Durata: 5-10 minuti
Memoria di Lavoro	Subtest della Batteria WISC-IV	

Per la parte neuroradiologica è stato effettuato uno studio di Risonanza Magnetica dell'encefalo a 3 Tesla (Philips), che grazie all'aumento dell'intensità di campo magnetico, rispetto alle risonanze a 1,5 Tesla, a parità di tempo, permette di ottenere un aumento di quattro volte la definizione delle immagini con significativo aumento del loro contenuto informativo. Un software dedicato, inoltre, riduce le imprecisioni dovute ai movimenti del paziente durante l'esame, specie negli studi che coinvolgono regioni corporee interessate dal respiro e dall'attività cardiaca. In particolare sono stati valutati:

La morfometria basata sui voxel (*VBM voxelbasedmorphometry*) per lo studio della volumetria cerebrale globale e la segmentazione della sostanza bianca e della sostanza grigia, con particolare attenzione alla volumetria ippocampale:

- *imaging* con tensore di diffusione (*DTI, diffusiontensorimaging*) con almeno 60 direzioni, con analisi degli scalari del tensore (FA, MD, RD, AD), trattografia deterministica e/o probabilistica e connettività strutturale;
- *imaging* funzionale con sequenze BOLD: *resting-state* FMRI per lo studio della connettività funzionale con approccio *voxel-based* e/o *seed-based* e con applicazione della teoria dei grafi.

La RMN dell'encefalo è stata eseguita, previo consenso dei genitori, sui bambini in veglia senza ricorrere quindi ad alcun tipo di sedazione.

L'imaging è stato elaborato dai neuroradiologi Andrea Rossi, Giovanni Morana, Mariasavina Severino, Domenico Tortora dell'UO Neuroradiologia - IRCCS Gaslini.

2.4 Procedura dello studio

I bambini sono stati reclutati dopo aver acquisito il consenso informato dei genitori e dopo aver effettuato un colloquio informativo individuale con ciascuna famiglia. Vista l'età di arruolamento è stato richiesto anche l'assenso da parte dei bambini ad entrare nello studio.

È stata redatta una scheda di raccolta dati contenente le seguenti informazioni:

- dati socio-anagrafici;
- anamnesi familiare e fisiologica (decorso della gravidanza, eventuali terapie assunte dalla madre in gravidanza, familiarità per patologie tiroidee, anamnesi fisiologica, età

gestazionale, modalità del parto, peso alla nascita e decorso del periodo neonatale (es.ittero);

- dati relativi allo screening neonatale ed accertamento diagnostico (TSH al primo e secondo cartoncino, valori di TSH e fT4 all'accertamento diagnostico, ecografia tiroidea e scintigrafia tiroidea);
- dati relativi alla terapia sostitutiva (età di avvio della terapia, dosaggio della L-T4, *compliance* alla terapia (valutata attraverso anamnesi specifica raccolta dai genitori)
- dati relativi al *re-screening* (ove applicabile);
- dati auxologici ed esami ematochimici relativi al momento della visita;
- dati relativi ai test cognitivi con relativo punteggio;
- dati relativi al risultato della RMN encefalo, in particolare per valutare il volume ippocampale e la morfologia corticale.

Sono stati valutati, inoltre, altri fattori che in aggiunta alla terapia ormonale possono influenzare il normale sviluppo psico-fisico del soggetto quali:

- tempo di normalizzazione di TSH, fT4;
- eziologia dell'IC documentata con ecografia tiroidea e/o scintigrafia tiroidea;
- severità dell'ipotiroidismo alla diagnosi stabilita attraverso livelli sierici di fT4 inferiori a 5 pg/ml; (*Léger et al Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. Horm Res Paediatr. 2014; 81(2):80-103*)
- adeguatezza della terapia valutata con il numero di episodi durante il follow up di TSH maggiori di 4,0 mU/l o minori di 0,2.

2.5 Gestione dei dati

I dati sono stati inseriti in un database in modo anonimo, attribuendo al paziente un codice, secondo la normativa vigente in materia di trattamento dei dati personali. È stato creato un file che permette di risalire all'identità del paziente che è però nota solo ai ricercatori che hanno provveduto alla annotazione del paziente nel registro. Il database è stato realizzato con accesso protetto e con gestione utenti e ruoli.

2.6 Analisi statistica

L'analisi include anche il confronto tra i 3 gruppi (IC permanente, transitorio e controlli) e stratificazione dei risultati.

Le caratteristiche demografiche ed anamnestiche dei soggetti reclutati sono presentate mediante statistica descrittiva in tabelle di frequenza per le variabili di tipo categorico o in tabelle contenenti Media, Deviazione Standard (DS), Mediana, valore Minimo e Massimo, per variabili di tipo continuo.

Nell'elaborazione delle informazioni si è seguito un approccio statistico di tipo non parametrico. È stata realizzata un'analisi descrittiva e, per le variabili continue, si è proceduto a confrontare i gruppi mediante i tests U di Mann Whitney e Wilcoxon ; l'associazione tra le variabili categoriche è stata realizzata usando il test chi-quadrato o il test esatto di Fisher. È stato calcolato il coefficiente di correlazione di Spearman.

Tutti i p-value sono stati calcolati utilizzando test a due code, considerando statisticamente significativo un p-value inferiore o uguale a 0,05.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto G. Gaslini di Genova.

3. Risultati

3.1 Dati clinici e biochimici nei pazienti

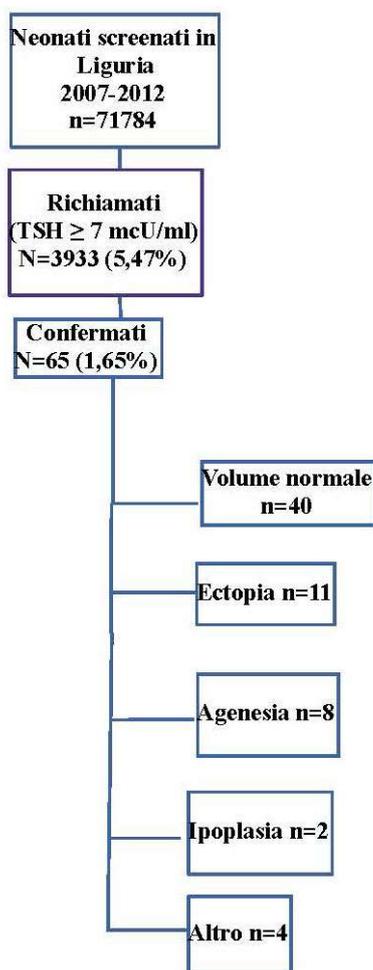
In Liguria nel periodo 2007-2012 sono stati screenati 71784 neonati e di questi ne sono stati richiamati 3933 (5,47%) con valore di TSH ≥ 7 mcU/ml. Solo per 65 neonati fra tutti i richiamati è stata confermata la diagnosi di IC. (Fonte dati: Rapporti Tecnici della SISN - Società Italiana per gli Screening Neonatali)

Dei 65 neonati con IC confermato solo 41 (21 maschi e 20 femmine) rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione e pertanto sono stati arruolati nello studio. La diagnosi di IC è stata confermata ai 3 anni in 30 pazienti (IC permanente), mentre per i restanti 11 dopo il retest è stata interrotta la terapia (IC transitorio).

Nel 61% dei bambini era presente anamnesi familiare positiva per tireopatia, in particolare si è evidenziata una lieve prevalenza nei casi con IC permanente (63,3%) rispetto ai casi con IC transitorio (54,5%). Solo in un caso (un soggetto con IC transitorio) la madre aveva assunto L-Tiroxina in gravidanza. Dopo la nascita 10 pazienti (24,4%) hanno presentato ittero, di questi 9 (30%) corrispondevano a casi di IC permanente e 1 (9,1%) di IC transitorio, ma solo 3 (2 IC permanente e 1 transitorio) sono stati sottoposti a fototerapia, mentre in 5 pazienti (4 IC permanente e 1 IC transitorio) è stata evidenziata una cardiopatia (DIA, DIV, PFO) (Tabella 4). Un solo caso, con IC transitorio, presentava alla nascita Basso Peso per Età Gestazionale (SGA, peso basso per l'età e inferiore al 10^o percentile), mentre quattro casi di IC permanente avevano Elevato Peso per Età gestazionale (LGA, peso maggiore al 90^o percentile).

I dati auxologici dei pazienti alla nascita sono elencati nella Tabella 5. In particolare evidenziamo come in media i soggetti con IC permanente presentavano alla nascita peso e lunghezza maggiori rispetto ai soggetti con IC transitorio ma con una differenza non significativa. (Tabella 5)

Figura 3- Fonte dati: Rapporti Tecnici della SISN - Società Italiana per gli Screening Neonatali



Altro: non classificati, nessun caso di emiagenesia

Tabella 5 – Dati auxologici dei pazienti alla nascita

	Casi totali	Casi ipotiroidismo transitorio (N=11)	Casi ipotiroidismo permanente (N=30)	p-value
EG, settimane	39,46±1,45	38,91±1,38	39,67±1,4	0,13
Peso nascita, kg	3,41±0,67	3,08±0,56	3,53±0,67	0,06
Sds Peso nascita[§]	0,27±1,56	-0,45±1,5	0,53±1,53	0,11
Lunghezza nascita, cm	50,13±1,56	49,4±2,24	50,41±1,15	0,26
Lunghezza nascita Sds[§]	0,15±0,92	-0,24±1,10	0,30±0,82	0,24
CC alla nascita, cm	35,28±1,55	35,18±1,97	35,32±1,40	0,87
Sds CC alla nascita	0,92±1,17	0,82±1,61	0,96±0,99	0,96
Target genetico altezza	170,39±8,19	173,41±5,36	169,28±8,82	0,16
Target genetico Sds	0,19±0,75	0,34±0,45	0,14±0,84	0,29

EG= età gestazionale; SDS= score deviazione standard; CC= circonferenza cranica; ;
[§]valutazione antropometrica neonatale: riferimento carte INeS (Bertino E. et al. 2010);

Tutti i dati relativi allo screening, conferma diagnostica e primo controllo sono elencati nella tabella seguente. (Tabella 6). Possiamo notare una differenza statisticamente significativa nei due gruppi per quanto riguarda il valore di TSH sia su spot che su siero.

Tabella 6: Dati screening, conferma diagnostica e primo controllo

	Casi totali	Casi ipotiroidismo transitorio (N=11)	Casi ipotiroidismo permanente (N=30)	p-value
TSH spot, (μU/ml)	80,35±115,29	29,53±31,28	98,99±129,06	0,03
Età conf. diagn. media (giorni)	18,66±10,96	21,18±9,11	17,73±11,53	0,24
Età conf. diagn. mediana	17 (5-50)	21 (7-35)	13,5 (5-50)	
Peso diagnosi (kg)	3,72±0,70	3,69±0,87	3,73±0,65	0,72
Lunghezza diagnosi (cm)	51,37±2,25	51,22±2,57	51,42±2,16	0,92
CC diagnosi (cm)	36±1,64	36,36±1,87	35,88±1,575	0,44
TSH diagnosi (μU/ml)	193,41±249	58,14±53,97	243,00±274,15	0,02
ft4 diagnosi (pg/ml)	8,21±4,6	9,16±3,18	7,86±4,85	0,46
Terapia (mcg/kg/die)	9,50±2,36	8,82±2,19	9,75±2,41	0,25
Età primo controllo, (giorni)	44,71±11,25	45,73±10,28	44,33±11,73	0,49
Peso primo controllo, (kg)	4,65±0,76	4,67±0,87	4,64±0,73	0,63

CC primo controllo, (cm)	38,09±1,79	38,11±2,25	38,08±1,67	0,84
TSH controllo(μU/ml)	2,28±4,32	1,45±1,33	2,58±4,98	0,20
fT4 controllo (pg/ml)	20,54±7	17,11±3,97	21,79±7,5	0,06
Terapia dopo controllo (mcg/kg/die)	6,66±1,40	6,54±1,24	6,72±1,47	0,89

Per quanto riguarda l'eziologia in 23 casi la tiroide si presentava in sede ed in 18 di questi scintigraficamente normale. Nei restanti 18 casi era presente disgenesia tiroidea.

L'eziologia dell'IC nei 41 casi è rappresentata in tabella 7.

Tabella 7. Eziologia IC

	Casi totali (N=41)	Ipotiroidismo transitorio (N=11)	Ipotiroidismo permanente (N=30)
Tiroide in situ	23	10	13
-Difetto funzionale	5	2	3
-Normale	18	8	10
Disgenesia	18	1	17
- agenesia	3	0	3
- ectopia linguale	11	0	11
-atrofia	1	0	1
- ipoplasia	3	1	2

Il controllo a 12 mesi dalla diagnosi non ha evidenziato differenze statisticamente significative nei due gruppi di soggetti circa i dati auxologici, biochimici e il dosaggio terapeutico. Tuttavia ritroviamo valori medi più elevati nei soggetti con IC permanente circa il TSH ed il dosaggio terapeutico di levotiroxina. (Tab.8)

Tabella 8- Risultati relativi al controllo a 12 mesi

	Casi totali	Casi ipotiroidismo transitorio (N=11)	Casi ipotiroidismo permanente (N=30)	p-value
Età media, anni	1,03±0,15	1,02±0,13	1,03±0,15	0,92
Età mediana	1,01 (0,75-1,4)	1,01 (0,86-1,31)	1,01 (0,75-1,4)	
Peso, (kg)	9,81±1,07	9,83±0,86	9,79±1,15	0,94
Peso centili	45,87±26	50,27±27,86	44,25±25,61	0,61
Lunghezza, (cm)	75,51±3,34	76,04±3,84	75,5±3,19	0,66
Lunghezza Sds*	0,05±1,03	0,41±1,42	-0,08±0,83	0,67
BMI	17,15±1,69	17,13±2,19	17,16±1,50	0,94
BMI sds*	-0,39±1,54	-0,55±2,07	-0,33 ±1,33	0,89
FT4 (pg/ml)	14,76±3	13,54±2,29	15,2±3,14	0,15
TSH (μU/ml)	2,86±4,69	1,10±0,79	3,50±5,34	0,80
Terapia (mcg/kg/die)	3,46±0,86	3,15±0,59	3,57±0,92	0,29

*Valutazione antropometrica: WHO Antro, versione 3.2.2 (WHO Multicentre Growth Reference Study Group 2007).

I dati del controllo a 3 anni mostrano differenze statisticamente significative nei due gruppi di soggetti circa il dosaggio del TSH ed il dosaggio pro/kg di levotiroxina che risultano più elevati nei soggetti con IC permanente. (Tab.9)

Tabella 9- Risultati relativi al controllo a 3 anni

	Casi totali	Casi ipotiroidismo transitorio (N=11)	Casi ipotiroidismo permanente (N=30)	p-value
Età media , (anni)	2,99±0,16	2,98±0,19	3±0,15	0,81
Età mediana	2,98 (2,65-3,39)	3,02 (2,65-3,39)	2,98(2,69-3,33)	
Peso, (kg)	14,52±1,75	14,59±0,99	14,49±1,97	0,57
Lunghezza, (cm)	94,7±3,24	95,50±1,85	94,40±3,62	0,37
Lunghezza Sds*	0,003±0,72	0,18±0,39	-0,06±0,81	0,45
BMI	16,17±1,48	16,05±1,58	16,22±1,46	0,57
BMI sds*	0,09±1,22	0,009±1,18	0,11±1,26	0,78
FT4 (pg/ml)	13,85±2,21	13,58±2,06	13,95±2,29	0,61
TSH, (μU/ml)	6,87±9,03	2,18±1,32	8,65±10,05	0,01
Terapia (mcg/kg/die)	2,55±0,65	2,11±0,42	2,71±0,65	0,005

*Valutazione antropometrica: WHO Antro, versione 3.2.2 (WHO Multicentre Growth Reference Study Group 2007)

Dei 41 soggetti inclusi nello studio solo 22 hanno effettuato il retest dopo i 3 anni. Di questi 20 presentavano alla diagnosi tiroide in situ e 2 lieve ipoplasia. I neonati con diagnosi di Disgenesia Tiroidea non hanno effettuato il retest.

Di tutti i soggetti che hanno effettuato retest 11 hanno dovuto riprendere la terapia sostitutiva confermando quindi la diagnosi di IC permanente, i restanti 11 hanno potuto invece sospendere la terapia. Come possiamo osservare dalla tabella sottostante i soggetti con IC transitorio presentavano allo screening ed alla diagnosi valori di TSH pari o addirittura più elevati dei soggetti con IC permanente. Al retest invece il TSH è risultato significativamente più elevato nei soggetti che hanno dovuto riavviare terapia.

Tabella 10- Dati al retest

	Casi ipotiroidismo transitorio (N=11)			Casi ipotiroidismo permanente (N=11)		
	Spot	Diagnosi	Retest	Spot	Diagnosi	Retest
FT4 (pg/ml)		9,16±3,17	11,25±1,41		10,38±4,41	10,44±1,12
TSH (μU/ml)	29,53±31,3	58,15±53,9	5,33±1,96*	13,30±6,23	51,82±66,2	15,45±5,93*

*p=0.001

L'età media alla visita effettuata durante l'ultima osservazione è stata di 9,27±1,39 anni. Non si osservano differenze significative nei due gruppi di soggetti circa i dati auxologici. Il valore di TSH medio nei soggetti con IC transitorio è stato di 4,98±1,59 μU/mL, mentre nei casi di IC permanente 6,99±4,53 μU/mL. Il valore medio di fT4 è risultato di 12,66±1,79 pg/ml nei pazienti con IC transitorio, significativamente più basso rispetto al valore medio dei soggetti con IC permanente che è risultato pari a 14,23±1,58 pg/ml (p-value=0,01).

Tabella 11- Dati ultima osservazione

	Casi totali	Casi ipotiroidismo transitorio (N=11)	Casi ipotiroidismo permanente (N=30)	p-value
Età, (anni)	9,27±1,38	9,27±1,01	9,26±1,50	0,87
Età mediana	9,54 (6,7-11,8)	9,57 (7,27-10,36)	9,53 (6,7-11,8)	
Peso, (kg)	32,89±8,92	32,44±5,31	33,06±9,99	0,98
Statura, (cm)	134,83±10,35	136,13±6,98	134,36±11,41	0,69
Statura Sds	0,42±0,83	0,62±0,63	0,35±0,89	0,26
BMI	18 ±3,06	17,40±1,85	18,22±3,40	0,51
BMI sds	0,48±1,16	0,52±0,82	0,46 ±1,28	0,85
FT4 (pg/ml)	13,81±1,76	12,66±1,79	14,23±1,58	0,01
TSH, (μU/ml)	6,45±4,04	4,98±1,59	6,99±4,53	0,15

3.2 Risultati valutazione cognitiva

La valutazione cognitiva dei soggetti in studio ha mostrato un valore medio di QI nella norma (QI 85-115) in entrambi i gruppi, ma un valore medio più elevato nel gruppo di soggetti con IC transitorio (97,09±12,09). Anche per i restanti test il gruppo IC transitorio presenta mediamente punteggi maggiori rispetto a quelli ottenuti dal gruppo IC permanente (Tabella 12).

Tabella 12- Risultati test neuro cognitivi

		Casi totali	IC transitorio (N=11)	IC permanente (N=30)	p-value
WISC-IV	QI	90,78±15,85	97,09±12,09	88,47±16,59	0,16
	ICV (comprensione verbale)	98,73±17,38	104,91±14,57	96,47±17,99	0,16
	IRP (ragionamento visuo percettivo)	94,22±18,01	103,55±12,44	90,80±18,65	0,02
	IML (memoria di lavoro)	89,76±13,91	91,27±13,24	89,20±14,32	0,67

	IVE (velocità di elaborazione)	86,49±13,37	86±10,59	86,67±14,41	0,92
VOCABOLARIO RECETTIVO ED ESPRESSIVO	TROG-2 (Comprensione Linguistica)	93,92±13,09	96,38±6,69	93,21±14,43	0,98
	PPTV-R (vocabolario recettivo)	120,56±20,16	116,00±22,46	122,07±19,55	0,56
	PPTV-R età equivalente	12,59±4,11	11,48±3,39	12,96±4,32	0,52
	BVN (denominazione di immagini)	15,00±2,58	14,60±2,63	15,14±2,59	0,58
INTEGRAZIONE VISUO MOTORIA	VMI (integrazione visuo motoria)	91,79±15,23	92,00±15,94	91,71±15,27	0,76
	VMI Test visivo	95,13±14,88	98,90±16,74	93,79±14,24	0,44
	VMI Test motorio	93,76±23,22	105,10±18,29	89,56±23,73	0,07
ATTENZIONE	Attenzione visiva selettiva BVN	95,59±18,48	97,31±15,40	94,96±19,73	0,99
	Attenzione uditiva selettiva BVN	96,74±14,15	96,37±14,74	96,88±14,55	0,80
	Attenzione visiva sostenuta BIA	7,29±6,59	6,70±6,88	7,54±6,61	0,54
	Attenzione visiva tempo BIA	384,44±109,28	365,40±56,17	392,38±125,20	0,98
	Attenzione uditiva sostenuta BIA	5,92±2,07	6,00±2,05	5,89±2,12	0,85
MEMORIA DI LAVORO VISUO SPAZIALE	Test di Corsi span	3,76±1,32	3,90±1,10	3,70±1,41	0,69
	Test di Corsi	86,09±22,77	86,88±18,47	85,81±24,49	0,98
LETTURA E SCRITTURA	DDE-2 parole	0,02±7,37	2,65±13,08	-1,12±2,12	0,34
	DDE-2 non parole	-0,64±1,31	-0,70±0,85	-0,61±1,49	0,44
	DDE-2 parole omofone	-0,72±1,08	-0,53±1,09	-0,81±1,08	0,22
LETTURA E COMPRESIONE ORALE	MT- lettura rapidità	2,54±1,00	2,62±1,20	2,51±0,93	0,80
	MT-lettura correttezza	5,54±4,34	4,41±2,27	6,00±4,91	0,48
	MT-lettura comprensione	12,81±3,27	12,60±3,72	12,89±3,17	0,65
	CO-TT (comprensione orale)	7,65±2,67	7,22±2,99	7,88±2,55	0,59
MATEMATICA (AC-MT)	Operazioni scritte	4,77±2,02	5,09±1,7	4,64±18,49	0,66
	Conoscenza numerica	17,21±4,43	19,45±2,73	16,32±4,69	0,02
	Accuratezza	7,82±7,15	10,45±9,05	6,79±6,14	0,30

	Risoluzione problemi	1,52±1,42	1,11±1,36	1,72±1,45	0,30
	Tempo totale	137,90±62,25	140,45±54,49	136,89±65,96	0,57

Suddividendo poi i punteggi di tutti i test in grado di disabilità ovvero Normale, Funzionamento Intellettivo limite (FIL) e Disabilità Intellettiva (DI) osserviamo che per quanto riguarda il QI nel gruppo IC transitorio solo un soggetto presenta un FIL (QI 70-85) e nessuno DI.< (QI < 70) Nel gruppo IC permanente invece il 26.7% dei soggetti presenta FIL ed il 16.7% dei soggetti DI. In tal modo la differenza tra i due gruppi risulta statisticamente significativa (p=0.05)

Per quanto riguarda gli altri test osserviamo come anche in questo caso l'indice IRP risulti nella norma in tutti i soggetti con IC transitorio, mentre risulti borderline e patologico rispettivamente nel 13.3% dei soggetti (p=0.06). Nei restanti test si confermano percentuali maggiori di FIL e DI nel gruppo IC permanente anche se le differenze non risultano significative.

Tabella 13- Risultati test neurocognitivi con grado di disabilità

Funzione cognitiva	Test	Grado disabilità	Ipotiroidism o transitorio (N=11)	Ipotiroidism o permanente (N=30)	p-value	
WISC-IV	QI	FIL	1 (9,1%)	8 (26,7%)	0,05	
		DI	0	5 (16,7%)		
	ICV (comprensione verbale)	FIL	2 (18,2%)	6 (20%)	0,36	
		DI	0	3 (10%)		
	IRP (ragionamento visuo percettivo)	FIL	0	4 (13,3%)	0,06	
		DI	0	4 (13,3%)		
	IML (memoria di lavoro)	FIL	3 (27,3%)	6 (20%)	0,85	
		DI	1 (9,1%)	4 (13,3%)		
	IVE (velocità di elaborazione)	FIL	2 (18,2%)	12 (40%)	0,37	
		DI	1 (9,1%)	3 (10%)		
	VOCABOLARIO RECETTIVO ED ESPRESSIVO	TROG-2 (Comprensione Linguistica)	FIL	0	3 (10,7%)	0,19
			DI	0	3 (10,7%)	
PPTV-R (vocabolario recettivo)		FIL	2 (22,2%)	0	0,06	
		DI	0	0		

INTEGRAZIONE VISUO MOTORIA	VMI (integrazione visuo motoria)	FIL	0	5 (16,7%)	0,16	
		DI	2 (18,2%)	3 (10,0%)		
	VMI Test visivo	FIL	2 (18,2%)	4 (13,3%)	0,5	
		DI	0	2 (6,7%)		
	VMI Test motorio	FIL	2 (20%)	6 (22,2%)	0,16	
		DI	0	5 (18,5%)		
ATTENZIONE	Attenzione visiva selettiva BVN	FIL	1 (10%)	4 (14,8%)	0,91	
		DI	1 (10%)	2 (7,4%)		
	Attenzione uditiva selettiva BVN	FIL	3 (30%)	3 (11,1%)	0,25	
		DI	0	2 (7,4%)		
	Attenzione visiva sostenuta BIA	FIL	1 (10%)	5 (20,8%)	0,69	
		DI	1 (10%)	3 (12,5%)		
	Attenzione visiva tempo BIA	FIL	4 (40%)	5 (20,8%)	0,51	
		DI	1 (10%)	4 (16,7%)		
	Attenzione uditiva sostenuta BIA	FIL	1 (10%)	4 (14,8%)	0,46	
		DI	6 (60%)	10 (37%)		
	MEMORIA DI LAVORO VISUO-SPAZIALE	Test di Corsi	FIL	0	2 (7,4%)	0,33
			DI	2 (20%)	9 (33,3%)	
LETTURA E SCRITTURA	DDE-2 parole	FIL	0	4 (17,4%)	0,18	
		DI	3 (30%)	6 (26,1%)		
	DDE-2 non parole	FIL	2 (18,2%)	1 (3,4%)	0,18	
		DI	0	2 (6,9%)		
	DDE-2 parole omofone	FIL	1 (10%)	7 (33,3%)	0,33	
		DI	1 (10%)	2 (9,5%)		
LETTURA E COMPRENSIONE ORALE	MT- lettura rapidità	FIL	2 (18,2%)	5 (18,5%)	0,98	
		DI	1 (9,1%)	2 (7,4%)		
	MT-lettura correttezza	FIL	2 (18,2%)	9 (33,3%)	0,17	
		DI	0	3 (11,1%)		
	MT-lettura comprensione	FIL	2 (20%)	5 (18,5%)	0,77	
		DI	2 (20%)	3 (11,1%)		
	CO-TT (comprensione orale)	FIL	2 (22,2%)	7 (41,2%)	0,18	
		DI	3 (33,3%)	1 (5,9%)		
MATEMATICA	AC MT Operazioni scritte	FIL	2 (18,2%)	1 (3,6%)	0,14	
		DI	0	3 (10,7%)		
	Conoscenza numerica	FIL	1 (9,1%)	3 (10,7%)	0,34	
		DI	0	3 (10,7%)		
	Accuratezza	FIL	1 (9,1%)	2 (7,1%)	0,35	
		DI	3 (27,3%)	2 (7,1%)		
	Risoluzione problemi	FIL	1 (11,1%)	4 (22,2%)	0,67	
		DI	7 (77,8%)	11 (61,1%)		
	Tempo totale	FIL	2 (18,2%)	2 (7,1%)	0,59	
		DI	1 (9,1%)	4 (4,13%)		

FIL= funzionamento intellettivo limite; DI= Disabilità intellettiva

Considerando il solo gruppo IC permanente abbiamo suddiviso i soggetti in due sottogruppi in base alla diagnosi ovvero Tiroide in sede (TIS) e Disgenesia.

Per quanto riguarda il QI i soggetti con TIS presentano valore medio più elevato (92,15±15,72) rispetto ai soggetti con Disgenesia (85,65±17,15). Anche per le sottocomponenti del QI il gruppo TIS presenta punteggi mediamente più elevati ma in nessun caso la differenza risulta statisticamente significativa.

Per quanto riguarda invece la comprensione linguistica, l'attenzione, la memoria, la lettura, scrittura e matematica i soggetti con Disgenesia presentano punteggi mediamente più elevati rispetto ai soggetti con TIS. Nell'ambito dei test di matematica la valutazione dell'accuratezza nella risoluzione dei problemi risulta statisticamente migliore nel gruppo Disgenesia rispetto al gruppo TIS (p=0.03).

Tabella 14- Test neurocognitivi IC permanente

		Tiroide in sede (N=13)	Disgenesia (N=17)	p- value
WISC-IV	QI	92,15±15,72	85,65±17,15	0,29
	ICV (comprensione verbale)	99,69±17,14	94±18,74	0,40
	IRP (ragionamento visuo percettivo)	91,31±19,55	90,41±18,59	0,89
	IML (memoria di lavoro)	94,23±14,92	85,35±12,98	0,09
	IVE (velocità di elaborazione)	89,23±15,87	84,71±13,34	0,40
VOCABOLARIO RECETTIVO ED ESPRESSIVO	TROG-2 (Comprensione Linguistica)	91,08±16,52	95,07±12,65	0,47
	PPTV-R (vocabolario recettivo)	119±13,6	124,93±23,95	0,44
	PPTV-R età equ.	11,94±2,20	13,90±5,55	0,24
	BVN (denominazione su presentazione visiva)	15,46±2,06	14,87±3,02	0,55
INTEGRAZIONE VISUO MOTORIA	VMI (integrazione visuo motoria)	96,46±15,89	87,6±13,92	0,12
	VMI Test visivo	96,46±16,26	91,47±12,33	0,36

	VMI Test motorio	89,69±21,83	89,43±26,19	0,97
ATTENZIONE	Attenzione visiva selettiva BVN	89,31±24,13	100,2±13,39	0,15
	Attenzione uditiva selettiva BVN	99,01±16,96	94,9±12,21	0,47
	Attenzione visiva sostenuta BIA	9,45±8,69	5,92±3,81	0,19
	Attenzione visiva tempo BIA	373,27±150	408,54±103	0,50
	Attenzione uditiva sostenuta BIA	5,54±2,40	6,21±1,84	0,41
MEMORIA DI LAVORO VISUO SPAZIALE	Test di Corsi span	3,46±1,33	3,93±1,49	0,40
	Test di Corsi (memoria di lavoro visuo spaziale)	81,83±27,38	89,43±21,84	0,42
LETTURA E SCRITTURA	DDE-2 parole	-1,18±1,45	-1,03±2,66	0,89
	DDE-2 non parole	-0,833±2,08	-0,41±0,68	0,53
	DDE-2 parole omofone	-0,83±0,97	-0,81±1,24	0,96
LETTURA E COMPRESIONE ORALE	MT- lettura rapidità	2,35±0,96	2,65±0,91	0,41
	MT-lettura correttezza	6,96±5,67	5,01±4,08	0,33
	MT-lettura comprensione	12,54±3,57	13,21±2,83	0,58
	CO-TT (comprensione orale)	7,71±2,81	8±2,49	0,82
MATEMATICA	AC MT Operazioni scritte	5,08±2,6	4,27±2,21	0,32
	Conoscenza numerica	17,15±2,70	15,6±5,91	0,22
	Accuratezza	4,23±3,92	9,0±6,9	0,03
	Risoluzione problemi	2,14±1,46	1,45±1,44	0,34
	Tempo totale	112,77±40,62	157,8±77,25	0,07

Tali differenze risultano ancora più evidenti se suddividiamo i punteggi nei 3 gradi di gravità ovvero normale, FIL e DI. In questo caso troviamo percentuali più elevate di FIL e DI nel gruppo TIS rispetto al gruppo Disgenesia con differenze statisticamente significative per i test relativi alla comprensione linguistica e all'attenzione (uditiva sostenuta e visiva selettiva).

Per quanto riguarda il QI invece osserviamo percentuali più elevate di soggetti con FIL e DI nel gruppo Disgenesia rispetto al gruppo TIS.

Tabella 15- Test neurocognitivi IC permanente e grado di disabilità

Funzione cognitiva	Test	Grado	Tiroide in	Disgenesia	p-value
--------------------	------	-------	------------	------------	---------

		disabilità	sede (N=13)	(N=17)		
WISC-IV	QI	FIL	2 (15,4%)	6 (35,3%)	0,40	
		DI	2 (15,4%)	3 (17,6%)		
	ICV (comprensione verbale)	FIL	1 (7,7%)	5 (29,4%)	0,25	
		DI	1 (7,7%)	2 (11,8%)		
	IRP (ragionamento visuo percettivo)	FIL	2 (15,4%)	2 (11,8%)	0,91	
		DI	2 (15,4%)	2 (11,8%)		
	IML (memoria di lavoro)	FIL	2 (15,4%)	4 (23,5%)	0,55	
		DI	1 (7,7%)	3 (17,6%)		
	IVE (velocità di elaborazione)	FIL	5 (38,5%)	7 (41,2%)	0,90	
		DI	1 (7,7%)	2 (11,8%)		
	VOCABOLARIO RECETTIVO ED ESPRESSIVO	TROG-2 (Comprensione Linguistica)	FIL	3 (23,1%)	0	0,05
			DI	2 (15,4%)	1 (6,7%)	
PPTV-R (vocabolario recettivo)		FIL	0	0		
		DI	0	0		
INTEGRAZIONE VISUO MOTORIA	VMI (integrazione visuo motoria)	FIL	1 (7,7%)	4 (26,7%)	0,31	
		DI	1 (7,7%)	2 (13,3%)		
	VMI Test visivo	FIL	1 (7,7%)	3 (20%)	0,64	
		DI	1 (7,7%)	1 (6,7%)		
	VMI Test motorio	FIL	4 (30,8%)	2 (14,3%)	0,58	
		DI	2 (15,4%)	3 (21,4%)		
ATTENZIONE	Attenzione visiva selettiva BVN	FIL	2 (15,4%)	2 (14,3%)	0,20	
		DI	2 (15,4%)	0		
	Attenzione uditiva selettiva BVN	FIL	0	3 (21,4%)	0,03	
		DI	2 (15,4%)	0		
	Attenzione visiva sostenuta BIA	FIL	1 (9,1%)	4 (30,8%)	0,05	
		DI	3 (27,3%)	0		

	Attenzione visiva tempo BIA	FIL	2 (18,2%)	3 (23,1%)	0,03
		DI	4 (36,4%)	0	
	Attenzione uditiva sostenuta BIA	FIL	2 (15,4%)	2 (14,3%)	0,59
		DI	6 (46,2%)	4 (28,6%)	
MEMORIA DI LAVORO VISUO-SPAZIALE	Test di Corsi	FIL	1 (7,7%)	1 (7,1%)	0,85
		DI	5 (38,5%)	4 (28,6%)	
LETTURA E SCRITTURA	DDE-2 parole				
	DDE-2 non parole	FIL	0	1 (6,2%)	0,11
		DI	2 (15,4%)	0	
	DDE-2 parole omofone	FIL	3 (27,3%)	4 (40%)	0,81
DI		1 (9,1%)	1 (10%)		
LETTURA E COMPRESIONE ORALE	MT- lettura rapidità	FIL	1 (7,7%)	4 (28,6%)	0,35
		DI	1 (7,7%)	1 (7,1%)	
	MT-lettura correttezza	FIL	5 (38,5%)	4 (28,6%)	0,60
		DI	2 (15,4%)	1 (7,1%)	
	MT-lettura comprensione	FIL	3 (23,1%)	2 (14,3%)	0,61
		DI	2 (15,4%)	1 (7,1%)	
	CO-TT (comprensione orale)	FIL	3 (42,9%)	4 (40%)	0,57
		DI	0	1 (10%)	
MATEMATICA	AC MT Operazioni scritte	FIL	0	1 (6,7%)	0,06
		DI	0	3 (20%)	
	Conoscenza numerica	FIL	2 (15,4%)	1 (6,7%)	0,11
		DI	0	3 (20%)	
	Accuratezza	FIL	1 (7,7%)	1 (6,7%)	0,27
		DI	0	2 (13,3%)	
	Risoluzione problemi	FIL	2 (28,6%)	2 (18,2%)	0,87
		DI	4 (57,1%)	7 (63,6%)	
	Tempo totale	FIL	1 (7,7%)	1 (6,7%)	0,06
		DI	0	4 (26,7%)	

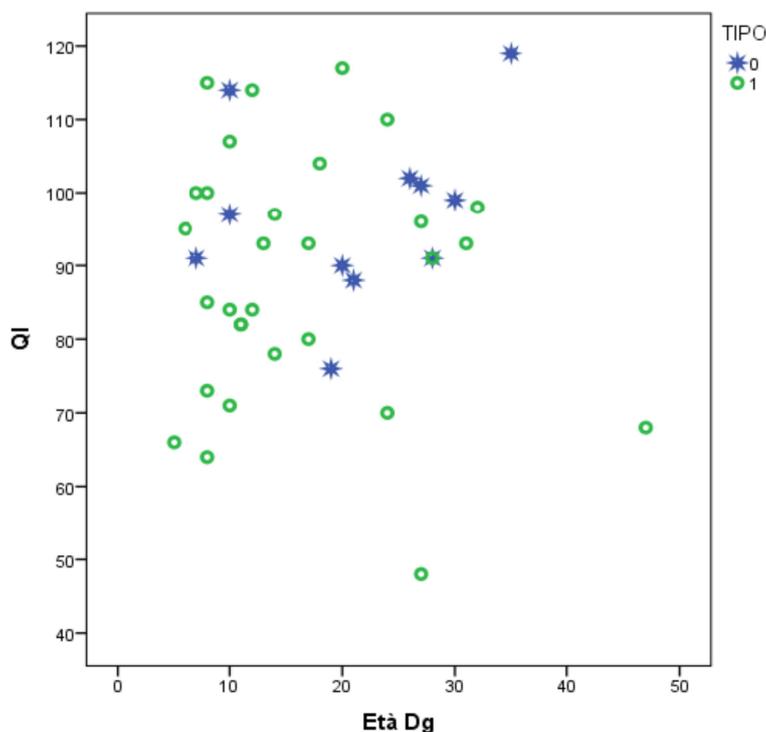
Abbiamo quindi analizzato quali fattori potessero aver influito su questi risultati valutando le differenze nei due gruppi (TIS e Disgenesia) ed abbiamo riscontrato come i soggetti con Disgenesia abbiano assunto mediamente dosi più elevate di terapia sostitutiva dalla diagnosi fino alla valutazione attuale con differenze sempre statisticamente significative. L'unico momento in cui i dosaggi della terapia non rivelano differenze significative è il primo controllo dopo l'avvio della terapia alla diagnosi.

Tabella 16 - Terapia nel gruppo IC permanente

Dosaggio terapia (mcg/kg/die) ai vari tempi di osservazione	Tiroide in sede (N=13)	Disgenesia (N=17)	p-value
Diagnosi	8,4±2,11	10,77±2,15	0,006
Dopo primo controllo	6,47±1,23	6,92±1,67	0,43
12 mesi	3,21±0,56	3,84±1,04	0,06
3 anni	2,31±0,49	3,03±0,59	0,02
Visita studio	1,42±0,44	1,83±0,51	0,03

Abbiamo inoltre correlato il QI con l'età alla diagnosi per capire se quest'ultima potesse influenzare l'outcome cognitivo nei due gruppi di pazienti (*transitorio °permanente), ma come si osserva nel grafico seguente, non vi è una correlazione significativa.

Figura 4 – QI in funzione dell'età di diagnosi (giorni) e tipo di IC



(Tipo: 0= transitorio 1= permanente)

Infine considerando il solo gruppo IC permanente abbiamo valutato quali variabili alla nascita e diagnosi potessero essere correlate con l'outcome neurocognitivo considerando tutti i test effettuati. Come si può notare dalla tabella e dai grafici sottostanti è emerso che l'età alla diagnosi e quindi l'età di inizio terapia è correlata in maniera inversamente proporzionale alla performance relativa all'attenzione visiva. La terapia alla diagnosi (mcg/kg/die) risulta correlata con l'attenzione visiva sia come tempo di attenzione sia come omissioni nell'attenzione visiva. Infine il TSH alla diagnosi risulta correlato con il tempo totale di risoluzione delle prove relative alle abilità matematiche.

In particolare:

Figura 5: correlazione età alla diagnosi e test BIA attenzione visiva

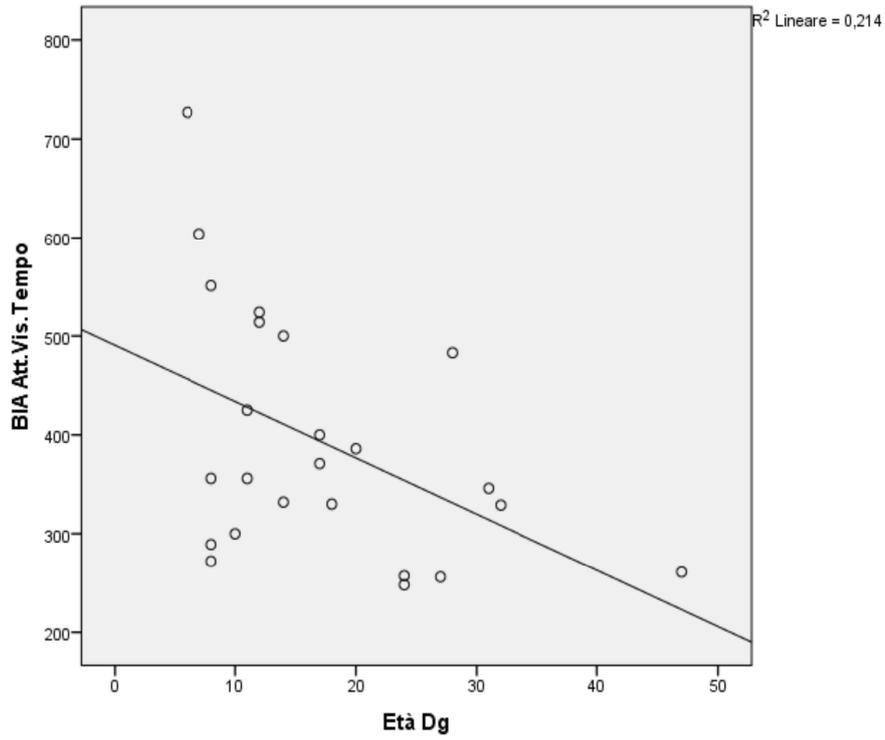


Figura 6: correlazione terapia alla diagnosi e test BIA attenzione visiva

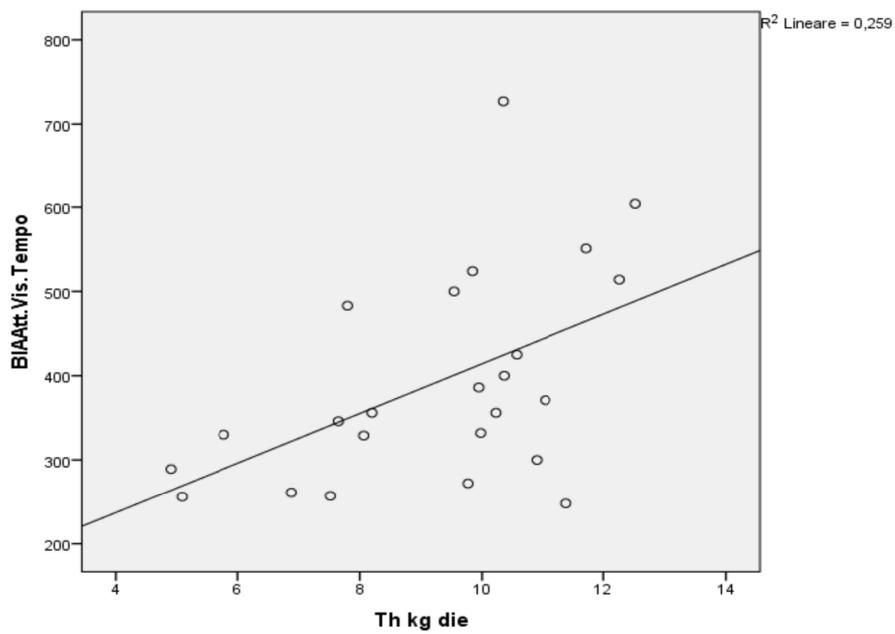


Figura 7: correlazione terapia alla diagnosi e attenzione visiva omissis

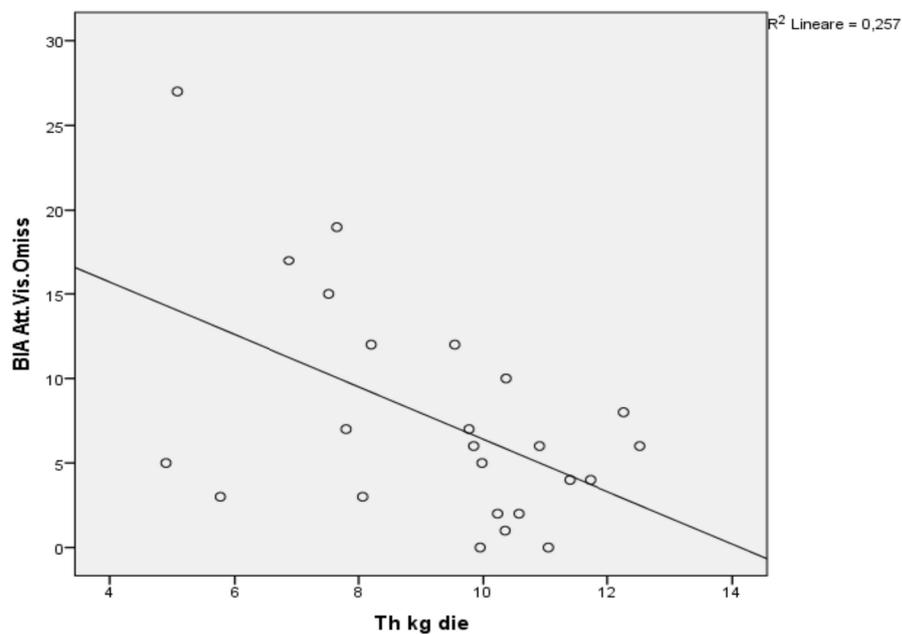
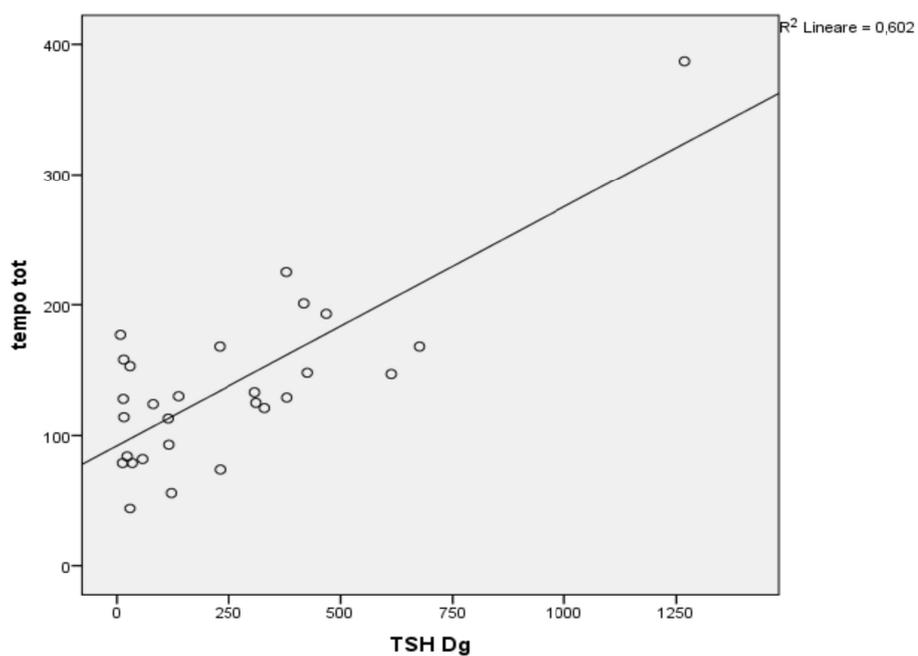


Figura 8: correlazione TSH alla diagnosi e AC-MT tempo totale



Infine abbiamo confrontato i risultati dei test neurocognitivi nei pazienti con IC e nei controlli. I controlli hanno effettuato un minor numero di test neurocognitivi rispetto al gruppo in studio per un minor tempo a disposizione concesso da parte del presidio scolastico nell'esecuzione dei test.

Il valore di QI è risultato mediamente più elevato nei controlli rispetto al gruppo IC (96,29 vs 90,78). Anche le varie componenti del QI hanno punteggi più elevati nel gruppo controllo con una differenza significativa per quanto riguarda la velocità di elaborazione ($p=0,0001$).

Per quanto riguarda gli altri test vi sono differenze significative circa l'attenzione visiva , la rapidità e comprensione nella lettura e nell'ambito dei test matematici in particolare le operazioni scritte e la conoscenza numerica.

Tabella 17: Test neurocognitivi casi vs controlli

		Casi (N=41)	Controlli (N=41)	p-value
WISC-IV	QI	90,78±15,85	95,66±13,76	0,12
	ICV (comprensione verbale)	98,73±17,38	96,78±10,23	0,48
	IRP (ragionamento visuo percettivo)	94,22±18,01	96,12±17,72	0,48
	IML (memoria di lavoro)	89,76±13,91	96,34±18,57	0,19
	IVE (velocità di elaborazione)	86,49±13,37	98,17±15,44	0,0001
ATTENZIONE	Attenzione visiva selettiva BVN	95,60±18,48	100,36±16,94	0,18
	Attenzione uditiva selettiva BVN	96,74±14,15	97,93±13,84	0,79
	Attenzione visiva sostenuta BIA	7,29±6,60	8,41±7,11	0,37
	Attenzione visiva tempo BIA	384,44±109	325,56±80,58	0,01

	Attenzione uditiva sostenuta BIA	5,92±2,07	6,56±2,63	0,07
LETTURA E COMPRESIONE ORALE	MT- lettura rapidità	2,54±1	3,48±0,91	0,0001
	MT-lettura correttezza	5,54±4,34	5,12±4,08	0,66
	MT-lettura comprensione	12,81±3,27	14,56±3,92	0,02
	CO-TT (comprensione orale)	7,65±2,67	8,08±2,31	0,43
MATEMATICA	AC MT Operazioni scritte	4,77±2,02	6,17±1,81	0,0001
	Conoscenza numerica	17,21±4,43	19,93±2,1	0,001
	Accuratezza	7,82±7	7,1±5,5	0,95
	Risoluzione problemi	1,52±1,42	2,62±3,4	0,09
	Tempo totale	137,9±62,25	137,7±47,63	0,82

Facendo il confronto fra i 3 gruppi con appaiamento dei soggetti per sesso e per età possiamo osservare come il QI medio più elevato si riscontri nel gruppo IC transitorio. Troviamo differenze statisticamente significative tra i gruppi IC permanente e transitorio e controlli per quanto riguarda la velocità di elaborazione, l'attenzione visiva, la velocità di lettura e la conoscenza numerica. Per quanto riguarda invece le operazioni scritte vi è differenza significativa solo tra il gruppo IC permanenti ed i controlli.

		IC permanente (N=30)	Ic transitorio (N=11)	Controlli (N=41)	p-value
WISC-IV	IQ	86,47±16,59	97,09±12,01	95,66±13,76	0,09
	VCI (Verbal Comprehension Index)	96,47±17,99	104,91±14,57	96,78±10,23	0,20
	PRI (Perceptual Reasoning Index)	90,8±18,68	103,55±12,44	96,12±17,72	0,11
	WMI (Working Memory Index)	89,2±14,32	91,27±14,32	96,34±18,57	0,19
	PSI (Processing Speed Index)	86,67±14,41*	86±10,59^	98,17±15,44^*	^0.05 *0,004
ATTENZIONE	BVN 5-11 (Visual Selective Attention)	94,96±19,73	97,31±15,4	100,36±16,94	0,41
	BVN 5-11 (Auditory Selective Attention)	96,88±14,54	96,37±13,74	97,93±13,84	0,93
	BIA (Visual Sustained Attention)	7,54±6,60	6,70±6,88	8,41±7,11	0,74
	BIA (Visual Attention time)	392,38±109*	365,40±56,16	325,56±80,58*	0,02
	BIA (Auditory Sustained Attention)	5,89±2,12	6±2,05	6,56±2,63	0,49

LETTURA E COMPRESIONE ORALE	MT-3 Clinica (reading, speed)	2,51±0,93*	2,63±1,2 [^]	3,48±0,91 ^{^*}	[^] 0.03 *0,0001
	MT-3 Clinica (reading, correctness)	6±4,9	4,41±2,27	5,12±4,08	0,52
	MT-3 Clinica (reading, comprehension)	12,89±3,17	12,6±3,72	14,56±3,92	0,11
	CO-TT (oral comprehension)	7,88±2,55	7,22±3	8,08±2,31	0,65
MATEMATICA	AC-MT 6-11 (Written calculations)	4,64±2,15*	5,09±1,7	6,17±1,81*	*0,005
	AC-MT 6-11 (Numerical Knowledge)	16,321±4,69*	19,45±2,73 [^]	19,93±2,1*	[^] 0.03 *0,0001
	AC-MT 6-11 (Accuracy)	6,79±6	10,45±9,05	7,1±5,5	0,24
	AC-MT 6-11 (Problem Solving)	1,72±1,44	1,11±1,36	2,62±3,4	0,26
	AC-MT 6-11 (Total Time)	136,9±65,96	140,4±54,49	137,7±47,63	0,98

* IC permanente vs controlli

[^] IC transitorio vs controlli

3.3 Risultati valutazione neuroradiologica

Per quanto riguarda, infine, l'aspetto neuroradiologico, i pazienti sono stati sottoposti ad una RM encefalo con tecniche TFE, FLAIR, DRIVE e TSE sui 3 piani dello spazio.¹

¹ Completamento con studio della diffusione (ADC e DTI), QSM, *resting state* (BOLD-fMRI), perfusione (PCASL).

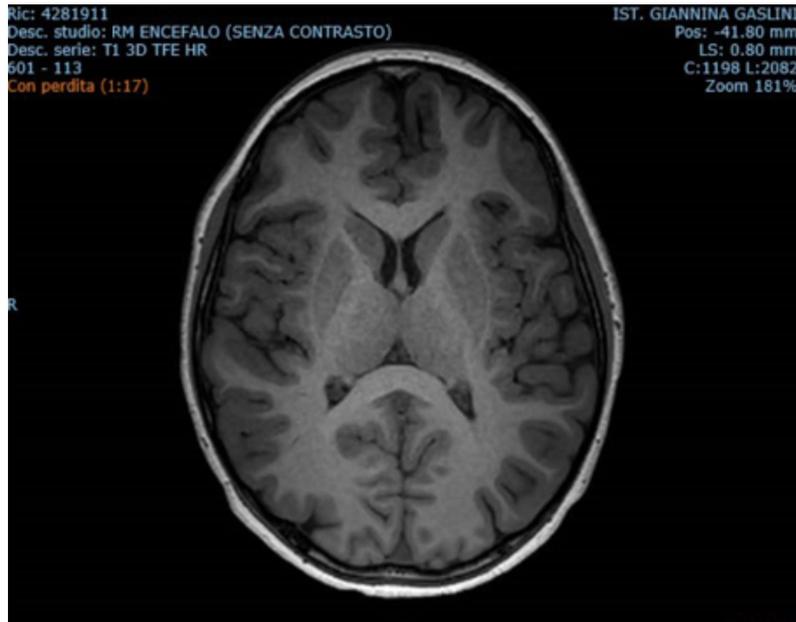


Figura 9 – RM Encefalo senza contrasto

È stato ottenuto il consenso per la RM di 35 pazienti su 41. Dei 35 casi sottoposti a RM in 19 casi si sono evidenziate delle alterazioni (11 con IC permanente e 8 con IC transitorio), in particolare a livello della sostanza bianca, regione frontale sottocorticale (rilevate focali iperintensità T2 e FLAIR), e a carico della ghiandola pineale, con presenza talvolta, di cisti a livello di quest'ultima.

Tra gli altri reperti incidentali si documentano: sella vuota, dismorfismo della linea mediana, spina sellare, cisti ipofisarie, nodulo eterotopico, gliosi, aracnoidocele, alterazioni dell'ippocampo e del sistema venoso.

I reperti encefalici non sono finora risultati significativi e correlati con l'outcome cognitivo dei casi analizzati. I risultati della RM sono riportati nel seguente prospetto.

Tabella 18 – Esiti Risonanza Magnetica

	Casi totali (N=35)	Ipotiroidismo transitorio (N=10)	Ipotiroidismo permanente (N=25)
Pineale cistica	6	3 (30%)	3 (12%)
Sella vuota	2	0	2 (8%)
Dismorfismo linea mediana	1	0	1 (4%)
Alterazioni sostanza bianca	6	3 (30%)	3 (12%)
Spina sellare	1	1 (10%)	0
Cisti ipofisarie	1	0	1 (4%)
Nodulo eterotopico	1	0	1 (4%)
Gliosi	1	0	1 (4%)
Aracnoidocele	2	0	2 (12%)
Alterazioni ippocampo	1	0	1 (4%)
Chiari	2	1 (10%)	1 (4%)
Alterazioni sviluppo venoso	1	0	1 (4%)

Da ulteriori analisi dei dati provenienti dalla RMI 3T a livello di diffusività assiale (DA - misura della diffusione dell'acqua lungo l'asse principale di diffusione) all'interno del campione sperimentale, ovvero confrontando i partecipanti con IC Permanente vs Transitorio emerge una tendenza a livello di differenza di volume rispetto alle regioni indicate in tabella 19, le parti maggiormente significative sono circa le commissure cerebrali (come ad esempio il fornice o il corpo calloso), ovvero fibre nervose necessarie per collegare formazioni corticali dei due emisferi cerebrali.

Emerge inoltre una tendenza circa la regolazione della componente motoria, funzione regolata dal talamo e dai peduncoli cerebrali i quali mostrano un volume con dati significativi.

Il confronto tra il gruppo sperimentale (IC) e il gruppo di non controllo non evidenzia significatività a livello di variazione di volumi cerebrali, cioè l'IC non comporta dati clinicamente patologici a livello di variazione dei volumi cerebrali.

	Group	Mean	SD	P Value
Braccio posteriore della capsula interna DX del peduncolo cerebrale	Permanente	0,001281	0,000094	0,094
	Transitorio	0,001334	0,0001	
Braccio posteriore della capsula interna SX del peduncolo cerebrale	Permanente	0,001272	0,000086	0,086
	Transitorio	0,00131	0,000079	
Parte retrolenticolare della capsula interna DX del peduncolo cerebrale	Permanente	0,001264	0,00011	0,032
	Transitorio	0,00132	0,00009	
Radiazione talamica posteriore SX	Permanente	0,001437	0,000155	0,076
	Transitorio	0,001507	0,000107	
Strato Sagittale DX del Talamo	Permanente	0,001344	0,00011	0,072
	Transitorio	0,001392	0,000088	
Strato Saggittale SX del Talamo	Permanente	0,001366	0,000093	0,082
	Transitorio	0,001406	0,000091	
Cresta del fornice / stria terminalis DX	Permanente	0,001409	0,000134	0,072
	Transitorio	0,001408	0,000113	
Tapetum (Corpo Calloso) DX	Permanente	0,002138	0,000311	0,083
	Transitorio	0,002335	0,000195	

Tabella 19- Confronto diffusività assiale IC permanente vs transitorio

Sono state svolte delle correlazioni tra aree cerebrali analizzate e i 20 soggetti con IC permanente che hanno acconsentito all'indagine tramite fMRI – 3T e le cui immagini sono risultate nitide (ovvero senza interferenze da movimenti).

Si sono verificate le correlazioni, utilizzando come riferimento ancora l'analisi attraverso la diffusività assiale (AD):

Attenzione visiva sostenuta - omissioni	peduncolo cerebrale medio
	spleno corpo calloso
	retrolenticolare capsula DX
Attenzione visiva sostenuta - tempo	fornice corticospianale tratto DX

IRP - Indice di Ragionamento Visuo-Percettivo WISC-IV	fornice corticospianale tratto SX
QI Totale	Pontine crossing tract
	fornice tratto corticospinale DX e SX
	talamo
Matematica - conoscenza numerica	corpo calloso
Matematica - accuratezza	corpo calloso
	fornice
Matematica - tempo di svolgimento prova	corona radiale
	talamo
	ippocampo
	fornice

I dati significativi ($p < 0.05$) provenienti dalla somministrazione dei test Neuropsicologici sono riferiti a:

- Attenzione visiva sostenuta
- Ragionamento Visuo-Percettivo (Intelligenza Fluida)
- Il funzionamento cognitivo generale
- Alcune componenti delle abilità matematiche (accuratezza, tempo di svolgimento e conoscenza numerica).

Le aree cerebrali che maggiormente evidenziano una correlazione con i precedenti dati ottenuti sono:

- corpo calloso (-0.429 per conoscenza numerica, -0.287 accuratezza, 0.213 tempo di svolgimento)
- talamo (-0,156 per QI, 0,183 per Attenzione visiva sostenuta, 0,21 per Ragionamento Visuo-Percettivo, -0,369 per accuratezza)
- fornice (-0,502 per QI, -0,051 per Attenzione visiva sostenuta, 0,478 tempo di svolgimento)

4. Discussione

L'IC rappresenta l'endocrinopatia più frequente dell'infanzia, data la sua incidenza annua intorno a 1:3000-4000 nel mondo, mentre in Italia risulta pari a 1: 2200 (Fonte dati Registro nazionale Ipotiroidismo Congenito periodo 2000-2008) ed è definita come deficienza di ormoni tiroidei alla nascita. L'IC deriva da uno sviluppo o funzione anormale della ghiandola tiroidea o in una piccola percentuale dei casi da un difetto a carico dell'ipotalamo o ipofisi, che regolano la tiroide. In letteratura la disgenesia tiroidea è causa di ipotiroidismo congenito nell'80-85% dei casi. Nel restante 15-20% dei casi la tiroide si sviluppa correttamente e il difetto è riconducibile all'alterazione di una o più fasi della sintesi e della secrezione degli ormoni tiroidei. Nel nostro studio sulla base dell'eziologia il 63,4% dei casi presentava tiroide in sede, il 26,8% ectopia linguale e il 2,4% agenesia.

In effetti, ricerche (Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G, 2011) mostrano una maggiore frequenza dei casi di IC con la ghiandola in situ, probabilmente a causa della riduzione del valore di cut off negli ultimi anni con conseguente maggiore diagnosi di IC da difetti funzionali della ghiandola.

Nel nostro studio abbiamo voluto porre l'attenzione su eventuali differenze tra i casi con IC permanente e IC transitorio: nei dati auxologici é emerso che alla nascita i bambini con IC transitorio hanno un più basso peso e lunghezza. Un'ulteriore differenza significativa si è vista nel valore di TSH su spot e alla diagnosi con valori significativamente più elevati nel gruppo IC permanente. Questa discrepanza non è invece presente ai controlli successivi, probabilmente perché i soggetti con IC permanente sono stati trattati con dosaggi più elevati di L-tiroxina.

All'ultimo controllo effettuato durante il nostro studio non si sono apprezzate differenze significative nei due gruppi per quanto riguarda i parametri auxologici; tutti i bambini hanno mostrato una crescita e uno sviluppo puberale adeguato all'età.

Salerno et al. (2001, 2002) hanno dimostrato che bambini con IC identificato allo screening neonatale sono in grado di raggiungere una statura finale appropriata, al di sopra del target parentale, indipendentemente dall'eziologia della malattia di base, dalla sua gravità e

dalla dose iniziale di L-T4. Allo stesso risultato sono giunti anche Delvecchio et al. (2015) che hanno valutato bambini, sempre identificati attraverso lo screening neonatale (dunque individuati e trattati precocemente), che raggiungevano una statura superiore al target parentale in entrambi i sessi, indipendentemente dalla causa e dalla gravità dell'IC.

Per quanto concerne l'outcome cognitivo un considerevole numero di studi sull'IC ha dimostrato che i bambini affetti, indipendentemente dalla durata del deficit, possono avere alcuni minimi handicap psico-intellettivi.

Dall'anamnesi dei 41 casi analizzati è emerso che 5 (12,2%) bambini con IC permanente hanno il sostegno scolastico, a fronte del 3,7% riscontrato in alunni che frequentano le scuole primarie e secondarie di primo grado (dato nazionale MIUR, a.s. 2017/2018). Notevoli le differenze di genere: 213 maschi ogni 100 femmine. Il problema più frequente è la disabilità intellettiva che riguarda il 46% degli alunni con sostegno; seguono i disturbi dello sviluppo e quelli del linguaggio (rispettivamente 25% e 20%). Molti gli alunni che hanno più di un problema di salute (48%).

In accordo con altri studi (Pardo Campos ML et al. 2017; Ramírez BY e Marchena MH, 2009), i nostri risultati confermano che i pazienti con IC presentano disturbi dell'attenzione. Le dimensioni compromesse sono quella selettiva (uditiva e visiva 21,60%), valutata tramite la batteria BVN 5-11, e la sostenuta, batteria BIA (attenzione uditiva alterata nel 56,70%, visiva omissis 29,40% e visiva tempo 41,20%). I bambini hanno presentato difficoltà nel concentrarsi sugli stimoli rilevanti, ignorando quelli irrilevanti e scarsa abilità di dirigere e mantenere l'attività cognitiva su stimoli specifici.

Gli ormoni tiroidei sono essenziali per l'omeostasi e la maturazione morfofisiologica delle vie uditive centrali (Dow-Edwards D et al, 1986; Friauf E et al, 2008). È plausibile supporre che una mancanza di questi ormoni possa causare alterazioni nell'elaborazione del segnale acustico dalle vie periferiche alla corteccia uditiva con conseguenti compromissioni linguistiche, cognitive, del rendimento scolastico e/o problemi socio-emotivi, che caratterizzano i cosiddetti disturbi dell'elaborazione uditiva centrale – CAPD (Oliveira de AndradeCL et al, 2019). Tra i sintomi correlati con la CAPD si citano: la difficoltà di comprensione orale, specialmente in presenza di altri suoni, la lentezza nell'elaborazione delle

informazioni vocali, la scarsa capacità di ascolto, il deficit di attenzione uditiva selettiva e conseguentemente anche la compromissione nel linguaggio e nell'apprendimento.

Quindi il deficit di attenzione, riscontrato in molti bambini con IC, potrebbe essere in parte dovuto ad una compromissione nell'elaborazione del segnale acustico dalle vie periferiche alla corteccia uditiva dovuto ad un deficit di ormoni tiroidei in un momento fondamentale di maturazione di tale via.

Un'altra regione correlata ai meccanismi dell'attenzione è la corteccia prefrontale e, dato che gli ormoni tiroidei sono necessari per una distribuzione cellulare adeguata nella corteccia cerebrale, un deficit di tali ormoni durante il periodo prenatale potrebbe determinare inadeguato sviluppo degli strati corticali frontali con conseguente disturbo dell'attenzione.

Nell'ultima osservazione il Quoziente Intellettivo (QI) è stato in media di 90,88, quindi nei range di normalità (85-115). Separando però i due gruppi, casi con IC permanente e IC transitorio, le differenze riguardanti il QI sono state significative: nei casi di IC transitorio solo 1 paziente ha presentato un valore borderline (range 70-85) e nei restanti si è ottenuto un punteggio normale (85-115); nei casi di IC permanente, invece, il QI di 8 bambini è risultato borderline, in 5 casi il punteggio è risultato patologico (<70, ritardo mentale) e negli altri entro i range di normalità.

Duncan J et al. (2000) hanno correlato i risultati ridotti nei test di intelligenza fluida con alterazioni a carico del lobo frontale. Tramite RM abbiamo ritrovato delle alterazioni puntiformi a carico della sostanza bianca (iperintensità T2 e FLAIR) in regione frontale ma di significato aspecifico.

Per quanto concerne la sfera del linguaggio, i bambini con IC, nei test CO-TT e DDE-2, hanno mostrato scarse abilità di lettura, comprensione orale (50,0%) e scritta(37,0%).

Nel 2017, l'indagine condotta da Camargo Frezzato et al. ha preso in considerazione 117 bambini di età media 21 mesi con diagnosi di IC alla nascita, con il TSH normalizzato durante lo screening, e 51 bambini sani. Nei bambini con ipotiroidismo, rispetto al gruppo di controllo, non si evidenziano differenze significative nello sviluppo del linguaggio; i bambini con IC,

però, sono stati classificati come non competenti nelle abilità del linguaggio ricettivo nel 21,4% dei casi, e in linguaggio espressivo, nel 35% dei casi.

Una revisione bibliografica condotta nel 2008 ha mostrato che, su 14 articoli riguardanti i pazienti con IC e lo sviluppo del linguaggio, 11 hanno riportato la presenza di diversi deficit, tra i quali: linguaggio ritardato, difficoltà di comprensione orale e compromissione morfosintattica (Ouro MPC 2012).

Nel 2000 l'analisi di Rovet J.e Ehrlich R. ha dimostrato una maggiore frequenza delle alterazioni nella comprensione del linguaggio quando la diagnosi e l'inizio del trattamento avvengono più tardivamente.

Secondo Camargo Frezzato R et al. (2017) i bambini con ipotiroidismo congenito che presentano alterazioni delle capacità motorie hanno una probabilità doppia di presentare un deficit del linguaggio espressivo.

Nel nostro studio non abbiamo notato tale correlazione, verosimilmente perché sarebbe necessario arruolare un numero maggiore di pazienti e sottoporre questi a più test cognitivi al fine di valutare attentamente le due sfere, motoria e linguistica. Non emergono nei nostri risultati nessi tra l'età alla diagnosi (comunque precoce) e i test di valutazione linguistica.

In letteratura è noto che i soggetti con IC evidenziano deficit di memoria; nei nostri 41 casi studiati si è rilevata una compromissione della memoria visuo-spaziale (35,1%) e di lavoro (34,2%).

In una ricerca del 2014 (Willoughby KA et al), sono stati esaminati 24 casi con IC e 30 soggetti-controllo sani, i primi hanno mostrato maggiore deficit di memoria a breve termine statisticamente significativo. Nello stesso studio è stato osservato che due segmenti dell'ippocampo, anteriore sinistro e posteriore destro, che sono responsabili dell'apprendimento di nuove informazioni verbali e del riconoscimento o del richiamo delle informazioni visive passate, rispettivamente, erano influenzati differentemente dall'ipotiroidismo materno in gravidanza. Non è evidente, tuttavia, perché queste due sottoregioni particolari siano più compromesse delle altre. Plausibile ragione è un'interazione

tra i tempi di carenza ormonale e i tempi di sviluppo di diverse sottostrutture ippocampali sottostanti all'interno di ogni sottoregione. Secondo Gogtay et al. (2006), lo sviluppo strutturale dell'ippocampo non è omogeneo e può anche riflettere diversi modelli di mutazione nelle regioni corticali collegate a diverse regioni dell'ippocampo destro e sinistro.

In letteratura è riportata anche un'associazione significativa tra volume ridotto dell'ippocampo destro (in particolare l'ippocampo anteriore destro) e livelli elevati di TSH del terzo trimestre o livelli ridotti di fT4 (Thompson DK et al, 2009). Il corretto sviluppo dell'ippocampo può dipendere in modo critico da una normale presenza di ormoni tiroidei nella fase di gestazione tardiva (che ovviamente non è disponibile dopo la nascita pretermine). Le madri con un migliore controllo ormonale (fT3 e fT4) durante il terzo trimestre hanno avuto bambini con volume ippocampale più grande.

L'accuratezza della memoria autobiografica (Willoughby KA et al, 2014) è stata analizzata in due popolazioni con deficit precoce di ormoni tiroidei: bambini con madri ipotiroidiche trattate ma con scarso controllo della patologia (valori TSH > 2,5 micriU/L) che quindi hanno ricevuto insufficiente livello di ormoni tiroidei materni durante la gestazione, e bambini con ipotiroidismo congenito trattato precocemente, che hanno quindi avuto un deficit di tali ormoni in fase prenatale tardiva e post-natale precoce a causa di una disfunzione della ghiandola tiroidea fetale (Zoeller e Rovet, 2004).

I bambini con IC in trattamento precoce e i bambini nati da donne con ipotiroidismo materno trattato presentano difficoltà nel ricordare dettagli episodici di eventi passati. Questa debolezza sembra essere associata sia alla riduzione dei volumi dell'ippocampo anteriore sia alla più grave carenza di ormoni tiroidei nel periodo perinatale. Nei 12 test cognitivi, cui abbiamo sottoposto i pazienti, però, non siamo andati a valutare la memoria a lungo termine ma solo quella a breve termine, di lavoro, quindi nessuna considerazione può essere fatta al riguardo.

In accordo con dati della letteratura, che dimostrano un deficit della memoria di lavoro nei soggetti affetti da IC, (Rovet JF, 2002; Hepworth SL, 2005; Hepworth SL et al, 2006; Ramírez BY e Marchena MH, 2009), nel nostro studio il 35,10% presentava punteggi al di sotto dei valori di normalità nella memoria di lavoro visuo-spaziale e nel 34,20% memoria di lavoro. Oltre all'ippocampo, altre aree sono importanti per la memoria, tra queste: la corteccia prefrontale, che è implicata sia nei processi che garantiscono la memoria di lavoro, sia la plasticità cognitiva.

Tale regione, oltre ad essere correlata con la memoria di lavoro, è importante anche per la sfera attentiva; sia la memoria sia l'attenzione risultano compromessi nei bambini con IC.

Dato che gli ormoni tiroidei sono necessari per una distribuzione cellulare adeguata nella corteccia cerebrale, un deficit di tali ormoni durante il periodo prenatale potrebbe comportare inadeguato sviluppo degli strati corticali frontali

Nella nostra ricerca abbiamo posto l'attenzione anche su un eventuale differente outcome cognitivo tra IC permanenti e IC transitori. Nei test somministrati, i soggetti con IC transitorio hanno mostrato, nella quasi totalità dei punteggi, risultati migliori ma solo in due test si è apprezzata una differenza significativa: test motorio, VMI e indice di ragionamento pratico, IRP. Un ulteriore divario si è evidenziato nel QI. Infatti, ponendo a 85 il valore del cutoff di normalità, si è visto che tutti gli IC transitori avevano un QI nei range di normalità eccetto uno con valore borderline, mentre negli IC permanenti 8 sono risultati con valore borderline e 5 con valore patologico.

Negli altri test, la non rilevata differenza tra i due gruppi potrebbe essere dovuta al fatto che, indipendentemente dalla durata, gli effetti della carenza degli ormoni tiroidei sono correlati al momento in cui questo deficit è avvenuto; quindi anche in presenza di lieve carenza di ormoni tiroidei, se questa si è verificata in un momento fondamentale dello sviluppo, vi possono essere alterazioni dal punto di vista neurocognitivo.

Diverse ricerche correlano gli effetti dello sviluppo neurologico e l'eziologia, il periodo di inizio del trattamento, così come la dose iniziale, la severità dell'ipotiroidismo e il tempo di normalizzazione del TSH.

Dal nostro studio emergono connessioni tra sviluppo cognitivo e severità dell'IC alla diagnosi, età e dose di terapia alla diagnosi.

I bambini che hanno cominciato il trattamento con Levotiroxina dopo il ventesimo giorno hanno mostrato un QI in media più basso rispetto al resto dei pazienti. In un solo caso la terapia è stata iniziata dopo i 50 giorni e alle prove neurocognitive, specialmente per la valutazione della memoria visuospatiale, l'attenzione, l'apprendimento e il linguaggio, i risultati non sono stati adeguati rispetto all'età e molto più bassi rispetto alla media.

L'età alla diagnosi è stata anche correlata con le competenze visuo-spaziali, in e l'attenzione (attenzione visiva tempo, BIA). In tali test si sono ottenuti punteggi migliori quando la diagnosi veniva effettuata precocemente.

Secondo Oerbeck B. et al. (2003), l'outcome motorio dei bambini con IC dipenderebbe da un ipotiroidismo in epoca prenatale con effetto irreversibile. Questo risultato é coerente con gli studi eseguiti sugli animali che dimostrano come l'IC porti alla riduzione della diffusione dendritica nelle cellule del Purkinje del cervelletto dei topi. Per prevenire questa riduzione, la supplementazione con L-Tiroxina dovrebbe essere somministrata prima della seconda settimana postnatale, equivalente al periodo prenatale nell'uomo.

Pardo Campos ML et al. (2017) evidenziano che i bambini con IC hanno ridotte performance nelle abilità visuo-spaziali, probabilmente in relazione all'assenza degli ormoni tiroidei durante lo sviluppo della corteccia motoria primaria in epoca postnatale. L'insufficienza tiroidea prenatale influenza prevalentemente lo sviluppo della via dello striato occipitale nella via parietale superiore, che elabora la posizione spaziale, mentre lo sviluppo della via della percezione visiva può invece rimanere preservata (sviluppo della via dello striato occipitale nella via parietale inferiore).

Risulta altrettanto importante valutare l'influenza della posologia di L-T4. Nel periodo neonatale, infatti, lo sviluppo del Sistema Nervoso Centrale è molto sensibile all'over-trattamento: modelli animali (Stone JM et al. 1975, Marta CB et al. 1998, Yilmazer-Hanke DM et al. 2004), hanno dimostrato che l'over-trattamento precoce può migliorare la crescita e lo sviluppo neurale ma, se eccessivo, può portarlo ad un arresto irreversibile.

Bulus et al. (2017) hanno sottoposto 112 bambini affetti da IC (età compresa tra 24 e 56 mesi, in terapia con L-T4 alla posologia iniziale raccomandata dalle linee guida internazionali), a valutazione dello sviluppo cognitivo tramite DDST (Denver Developmental Screening Test), confermando che è assolutamente indispensabile iniziare il trattamento immediatamente dopo la diagnosi e durante i primi giorni di vita, ma non si è potuto determinare la posologia ottimale di L-T4 per iniziare il trattamento.

Nel 2018 Bongers-Schokking JJ et al. affermano che il trattamento iniziale a basse dosi di L-T4 sembra essere preferibile rispetto alle alte dosi, in contrasto con altre recenti ricerche (Albert BB et al. 2013, Soliman AT et al. 2012) e le linee guida internazionali (Léger J. et al, 2014).

Essi hanno analizzato il Quoziente Intellettivo (QI) in 69 bambini affetti da IC, da 6 a 11 anni di età, riscontrando, inaspettatamente, un punteggio decrescente del QI all'età di 11 anni nei pazienti over-trattati (soprattutto tra 0-5 mesi di età); nei soggetti sani infatti il QI all'età di 6 anni è un buon predittore per il QI a 11 anni e per il QI a 13 anni (Marcus Jenkins JV et al, 2013).

Dal nostro studio è emersa una correlazione tra la dose di terapia alla diagnosi e le abilità nell'attenzione sostenuta visiva (attenzione visiva omissis e tempo, BIA).

Non siamo però riusciti ad individuare una dose ideale di L-T4 con cui iniziare la terapia in modo da limitare il più possibile effetti sullo sviluppo psico-cognitivo dei soggetti affetti da IC. È necessario tuttavia un attento e stretto monitoraggio della funzionalità tiroidea in modo da evitare episodi di sovra e sottotrattamento che possono incidere in maniera negativa sull'outcome dei bambini.

A livello neurobiologico, a seguito del deficit degli ormoni tiroidei, i processi fondamentali come la neurogenesi, la migrazione neuronale, la sinaptogenesi e la mielinizzazione si sviluppano in maniera atipica, mentre strutture come l'ippocampo, lo striato e la corteccia presentano delle alterazioni. All'interno della corteccia, un deficit degli ormoni tiroidei nell'ultimo trimestre di gravidanza/epoca postnatale precoce, è associata con alterata corticogenesi a causa di un'anormale divisione asimmetrica dei neuroni che migrano verso la superficie corticale. Studi di neuro-imaging hanno dimostrato un assottigliamento e un ispessimento corticale in multiple regioni corticali di entrambi gli emisferi. L'assottigliamento si evidenzia soprattutto nei lobi frontale, parietale e temporale mentre l'ispessimento coinvolge soprattutto i solchi: centrale sinistro, sopra marginale, calcarino, orbitofrontale mediale destro, l'occipitale medio e superiore (Clairman H et al., 2014). Per quanto riguarda invece l'ippocampo è stato visto che bambini con ipotiroidismo congenito hanno un ridotto volume, in particolare a sinistra e rispetto ai soggetti sani di pari età, che hanno un incremento volumetrico in entrambe le parti durante gli anni, questo non è stato invece dimostrato nei soggetti con IC. Gli effetti del ridotto volume ippocampale sembrerebbero essere correlati con il deficit di memoria, soprattutto verbale (Wheeler SM et al, 2011).

Nel nostro studio solo in 1 caso abbiamo evidenziato anomalie a carico dell'ippocampo, con riduzione del volume, e nei test per la valutazione della memoria di lavoro sono risultati

punteggi più bassi rispetto agli altri casi. Negli altri soggetti, però, nonostante una compromissione della memoria a breve termine, alla RM il volume ippocampale è risultato nella norma.

Abbiamo valutato una eventuale correlazione tra inizio della terapia, gravità dell'IC alla diagnosi, dose iniziale della terapia e alterazioni cognitive rispetto ai reperti di RM, ma non è stata rilevata nessuna correlazione significativa. Inoltre non vi sono differenze tra i casi di IC transitorio e IC permanente.

Tali risultati sono in accordo con uno studio del 2013 (M. Rachmiel et al., 2013), che ha confrontato la frequenza e la gravità dei risultati accidentali di neuroimaging strutturale di bambini con IC e controlli sani. Il 43% dei pazienti pediatrici con IC presentava risultati accidentali asintomatici non correlati alla tempistica e alla dose della gestione ormonale sostitutiva o all'eziologia della IC. Questa prevalenza era simile a una popolazione sana, derivata dalla stessa area geografica e rivista allo stesso modo nello stesso periodo di tempo. In entrambi i gruppi, non è stata osservata alcuna associazione tra i risultati e i test neuropsicologici. L'unico precedente rapporto di neuroimaging nella popolazione di bambini con IC proveniva dalla stessa popolazione e riguardava solo i ridotti volumi dell'ippocampo, in particolare sul lato sinistro (S.M. Wheeler et al., 2011). Le scoperte dimostrano una prevalenza più elevata di risultati incidentali in entrambi i gruppi rispetto a quelli riportati nella popolazione sana. La prevalenza dei risultati accidentali nelle coorti pediatriche rilevate a causa di mal di testa, epilessia, ADHD ed emicrania varia dal 20% al 51% (S.N. Gupta et al. 2008, T.J. Schwedt et al., 2006), 21% anomalie in volontari sani di età compresa tra 4 e 18 (B.S. Kim et al., 2002), 10,9% nelle età di 5-8 (A. Seki et al., 2010) e il 6,6% in una popolazione di 5-14 anni di anemia falciforme (L.C. Jordan et al., 2010). I risultati anormali in quegli studi includevano malformazioni di Chiari I, anomalie non specifiche della sostanza bianca, angiomi venosi, cisti aracnoidi, spazi di Virchow-Robin allargati, cisti pineali e leucomalaciaperiventricolare, simili ai risultati che abbiamo rilevato.

Nello stesso studio del 2013, anomalie nell'area della sella, come la sella parzialmente vuota e la ghiandola pituitaria ipoplastica, sono state osservate nel 13,3% della popolazione di IC e nel 7,9% dei controlli sani e non è stata trovata connessione con gli aspetti cognitivi. Takanashi et al. hanno riportato una prevalenza dell'1,1% in una popolazione pediatrica che frequentava

cliniche di neurologia, in associazione con disturbi ipofisari. Foresti et al. hanno rilevato nel 28% di una popolazione di età inferiore ai 40 anni, sottoposta a RM cerebrale per altri motivi, casi di sella vuota.

Per ciò che riguarda i risultati della RM, il 5,7% dei pazienti ha mostrato sella vuota. Altri reperti ritrovati: dismorfismo linea mediana, spina sellare, nodulo eterotopico, gliosi, alterazioni ippocampo e dello sviluppo venoso.

Un recentissimo studio di agosto 2019 (Hannah E. Cooper, 2019) ha valutato l'effetto dell'IC grave, trattato tuttavia precocemente, sullo sviluppo della sostanza bianca e l'aspetto cognitivo, in particolare l'udito, il linguaggio e la comunicazione in tali bambini. Hanno identificato, tramite studi di RM, riduzioni dell'integrità microstrutturale della sostanza bianca in tali bambini. I risultati suggeriscono anomalie soprattutto a livello del cervelletto, del talamo e del lobo temporale destro. Le alterazioni della densità della sostanza bianca sono state associate a difficoltà di ascolto, linguaggio e comunicazione nei bambini con IC.

Nei nostri risultati, nonostante si siano rilevate anomalie alla RM nel 54,2 %, queste sono state eterogenee e non associate all'IC, pertanto interpretate come reperti non significativi e incidentali.

Per quanto riguarda lo studio della DA attraverso la RM 3 T non emergono differenze significative tra il gruppo sperimentale (IC) e il gruppo di controllo a livello di variazione di volumi cerebrali, cioè l'IC non comporta dati clinicamente patologici a livello di variazione dei volumi cerebrali.

Al contrario confrontando i pazienti con IC Permanente vs Transitorio emerge una tendenza a livello di differenza di volume rispetto ad alcune aree cerebrali ma le più significative sono le commissure cerebrali (come ad esempio il fornice o il corpo calloso), ovvero fibre nervose necessarie per collegare formazioni corticali dei due emisferi cerebrali.

Emerge inoltre una tendenza circa la regolazione della componente motoria, funzione regolata dal talamo e dai peduncoli cerebrali i quali mostrano un volume con dati significativi.

Lucia F. S. Et al. (2018) nel loro studio eseguito sui cervelli di ratti evidenziarono livelli volumetrici significativi relativamente alla commisura anteriore, nell'uomo tale indagine risulterebbe poco significativa in quanto la stessa area cerebrale è di dimensioni troppo ridotte. Dal nostro studio emerge un dato altrettanto significativo legato al volume di alcune commissure cerebrali analizzate nel cervello dei partecipanti con IC permanente.

I limiti del nostro studio sono rappresentati dalla scarsa numerosità della casistica sia per ciò che riguarda l'indagine neuroradiologica che i tests cognitivi.

5. Conclusioni

I bambini con IC, seppur diagnosticati e trattati precocemente, grazie allo screening neonatale, presentano delle problematiche dal punto di vista cognitivo, in particolare: la sfera dell'attenzione, sia uditiva sia visiva, il linguaggio e la memoria a breve termine.

La gravità dell'IC, l'età alla diagnosi e la dose di inizio terapia giocano un ruolo importante negli effetti dello sviluppo neurocognitivo.

Bambini con IC transitorio hanno un migliore sviluppo cognitivo rispetto ai bambini con IC permanente, probabilmente per un minor deficit degli ormoni tiroidei.

Nello studio di neuroimaging non vi è stato finora riscontro di anomalie strutturali specifiche dell'IC e quelle identificate non sono state correlate all'outcome cognitivo, sono però in corso studi ulteriori sulle possibili correlazioni di anomalie dei lobi frontali e dei nuclei della base con tale patologia.

In conclusione gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo essenziale negli aspetti cognitivi del soggetto, per cui i bambini con IC, oltre ad essere diagnosticati e trattati precocemente, devono essere attentamente seguiti, tramite un programma di follow up, che, oltre a rivolgere

l'attenzione all'aspetto auxologico, si rivolga anche all'outcome cognitivo, in modo tale da mettere in atto, laddove necessario, strategie di potenziamento della specifica componente cognitiva deficitaria sia in ambito scolastico sia nell'ambiente familiare.

6. Bibliografia

Alatzoglou KS, Azriyanti A, Rogers N, Ryan F, Curry N, Noakes C, Bignell P, Hall GW, Littooij AS, Aunders D. SOX3 deletion in mouse and human is associated with persistence of the craniopharyngeal canal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014; **99**: E2702–E2708.

Albert BB et al. Neurodevelopmental and Body Composition Outcomes in Children With Congenital Hypothyroidism Treated With High-Dose Initial Replacement and Close Monitoring. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; **98 (9)**: 3663–3670.

Alkemade A, Friesema EC, Kalsbeek A, Swaab DF, Visser TJ, Fliers E. Expression of thyroid hormone transporters in the human hypothalamus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; **6**: E967–E971.

Alkemade A. Thyroid hormone and the developing hypothalamus. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2015; **9**: 15.

Amano I et al. Effects of Mild Perinatal Hypothyroidism on Cognitive Function of Adult Male Offspring. *Endocrinology*.2018; **159**:1910-1921.

Anastasi G et al. *Trattato di Anatomia Umana, vol. II.* Milano, Ed..Ermes. 2007; ISBN 978-88-7051-286-1: 505.

Bamforth JS, Hughes IA, Lazarus JH, Weaver CM, Harper PS. Congenital hypothyroidism, spiky hair, and cleft palate. *J Med Genet.* 1989; **26**:49–51.

Beery K E, Buktenica N A, Beery N A. The Beery-Buktenica developmental test of visual-motor integration: Administration, scoring and teaching manual. 2004; Minneapolis, MN: NCS Pearson.

Bellinger LL, Bernardis LL, McCusker RH. Champion DR. Plasma hormone levels in growth-retarded rats with dorsomedial hypothalamic lesions. *PhysiolBehav.* 1985; **34**:783–790.

Bernardis LL, Bellinger LL. The dorsomedial hypothalamic nucleus revisited: 1998 update. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1998; **218**: 284–306.

Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002; **23**:38–89.

Bishop DVM.*TROG-2 Test for Reception of Grammar - Un test logopedico per la misura dei contrasti grammaticali.* 2009; Giunti ed.

Bisiacchi SP, Cendron M, Gugliotta M, Tressoldi PE, Vio C. *BVN 5-11 - Batteria di valutazione neuropsicologica per l'età evolutiva.* 2005. Erickson ed.

Bongers-Schokking J.J. et al. Relation between Early Over- and Undertreatment and Behavioural Problems in Preadolescent Children with Congenital Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2018; **90**: 247–256.

Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(11):4499-506.

Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, Weintraub BD. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. *Ann Int Med.*, 1995; **123**:572–583.

Bulus AD, Tiftik E. Evaluation of neurodevelopment of children with congenital hypothyroidism by the Denver Developmental Screening Test. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; **30**:1061-6.

Caio L et al. Congenital Hypothyroidism as a risk factor for central hearing process disorders. *Rev Paul Pediatr.* 2019; 37(1):82-89.

Camargo Frezzato R et al. Fine motor skills and expressive language: a study with children with congenital hypothyroidism. *CoDAS.* 2017; 29 (1) **On-line version ISSN 2317-1782.**

Carretti B, Cornoldi C, Caldarola N, Tencati C. *Test CO-TT scuola primaria. Comprensione Orale-Test e Trattamento.* 2013; Trento, Erickson ed.

Cassio A, Corbetta C, Antonozzi I, Calaciura F, Caruso U, Cesaretti G, Gastaldi R, Medda E, Mosca F, Pasquini E, Salerno MC, Stoppioni V, Tonacchera M, Weber G, Olivieri A. The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: actions to improve screening, diagnosis, follow-up, and surveillance. *J Endocrinol Invest.* 2013; **36(3)**: 195-203.

Cassio A. et al., Ipotiroidismo Congenito. *Prospettive in Pediatria-* 2014; 44 (173): 2-7

Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, Balsamo A, Bal M, Gualandi S. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics.* 2003 May;111(5 Pt 1):1055-60.)

Cassio A, Monti S, Rizzello A, Bettocchi I, Baronio F, D'Addabbo G, Bal MO, Balsamo A. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2013 Jun;162(6):1264-9, 1269.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.070;

Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; **86**: 2009–2014.

Clairman H, Skocic J, Lischinsky JE, Rovet J. Do children with congenital hypothyroidism exhibit abnormal cortical morphology? Clin investigation. 2014. **78(3)**: 1001-1008.

Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, Ludgate M, Chatterjee VK. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet.* 1998; **19**: 399–401.

Congdon T, Nguyen LQ, Nogueira CR, Habiby RL, Medeiros-Neto G, Kopp P. A novel mutation (Q40P) in PAX8 associated with congenital hypothyroidism and thyroid hypoplasia: evidence for phenotypic variability in mother and child; *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; **86**: 3962–3967.

Cornoldi C, Carretti B. Prove MT-3 Clinica. La valutazione delle abilità di Lettura e Comprensione per la scuola primaria e secondaria di I grado. 2016 Giunti ed.

Cornoldi C, Lucangeli D, Bellina M. Test AC-MT 6-11 - Test di valutazione delle abilità di calcolo e soluzione di problemi. 2012; Erickson ed.

Cornoldi C. Difficoltà nella comprensione e rappresentazione di descrizioni visuospatiali in bambini con disturbi non verbali dell'apprendimento, *Psicologia clinica e dello sviluppo*, vol. 1, n. 1, 1997, pp. 189-217, ISSN 1824-078X

Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature.* 1996; **379**:458–460.

Damante G, Di Lauro R. Thyroid-specific gene expression. *Biochim Biophys Acta.* 1994; **1218**:255–266.

Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Martensson IL, Toresson H, Fox M, Wales JK, Hindmarsh PC, Krauss S, Beddington RS, Robinson IC. Mutations in the homeobox gene HESX1/ Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet.* 1998; **19**:125–133.

De Felici et al. *Embriologia Umana*. Padova, Ed. Piccin. 2009, ISBN: 978-88-299-2348-9: 174.

De la Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev.* 2000; **80**:1083–1105.

De Vijlder JJM, Baas F, Koch CAM, Kok K, Gons M. Autosomal dominant inheritance of a thyroglobulin abnormality suggests cooperation of subunits in hormone formation. *Ann Endocrinol.* 1983; **44**:36.

Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. *Journal clinical endocrinology metabolism.* 2011; **96**: 2422-2429.

Delvecchio M et al. Final height in Italian patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: a 20-year observational study. *Ital J Pediatr.* 2015; **41**: **82**.

Dow-Edwards D, Crane AM, Rosloff B, Kennedy C, Sokoloff L. Local cerebral glucose utilization in the adult cretinous rat. *Brain Res.* 1986; **373**:139-45.

Duncan J, Seitz RJ, Kolodny J, Bor D, Herzog H, Ahmed A, Newell FN, Emslie H. A Neural Basis for General Intelligence, *Science.* 2000; **289**, **5478**; 457–60.

Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid.* 2001; **11**:407-414.

Fekete C, Lechan R M. Central Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Under Physiological and Pathophysiological Conditions. *Endocrine Reviews.* 2014; **35(2)**: 159–194.

Fekete C, Lechan RM. Negative feedback regulation of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH) synthesizing neurons: role of neuronal afferents and type 2 deiodinase. *Front Neuroendocrinol.* 2009; **28**: 97–114.

Fliers E, Unmehopa U, Alkemade A. Functional neuroanatomy of thyroid hormone feedback in the human hypothalamus and pituitary gland. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2006; **251**:1–8.

Fluck C, Deladoey J, Rutishauser K, Eble A, Marti U, Wu W, Mullis PE. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation resulting in the substitution of Arg–Cys at codon 120 (R120C). *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; **83**:3727–3734.

Friauf E, Wenz M, Oberhofer M, Nothwang HG, Balakrishnan V, Knipper M, et al. Hypothyroidism impairs chloride homeostasis and onset of inhibitory neurotransmission in developing auditory brainstem and hippocampal neurons. *Eur J Neurosci.* 2008; **28**:2371-80.

Füzesi T, Wittmann G, Lechan RM, Liposits Z, Fekete C. Noradrenergic innervation of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in rats. *Brain Res.* 2009; **1294**: 38–44.

García M, Fernández A, Moreno JC. Central hypothyroidism in children. *PaediatricThyroidology. Endocrine Development.* 2014, **26**, 79–107.

García M, Fernández A, Moreno JC. Central hypothyroidism in children. *PaediatricThyroidology. Endocrine Development.* 2014; **26**: 79–107.

Garcia Morales L et al. Atención sostenida en niños con hipotiroidismo congénito en edad escolar. Influencia de los episodios de sobretratamiento en los primeros 3 años de vida. *Neurología*; 2017; S0213-4853 (17) 30299-2.

Gausden E, Armour JA, Coyle B, Coffey R, Hochberg Z, Pembrey M, Britton KE, Grossman A, Reardon W, Trembath R. Thyroid peroxidase: evidence for disease gene exclusion in Pendred’s syndrome. *ClinEndocrinol.* 1996; **44**:441–446.

Germinario EAP, Arcieri R, Marzi M, Panei P, Vella S. Registro nazionale dell’ADHD (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*): dati dal 2007 al 2016. Rapporti ISTISAN **16/37** ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online).

Gillam MP, Kopp P. Genetic regulation of thyroid development. *Curr Opin Pediatr.* 2001; **13**:358–372.

Glinoer D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid.* 1999; **9**: 631-5.

Gnidehou S, Caillou B, Talbot M, Ohayon R, Kaniewski J, Noël-Hudson MS, Morand S, Agnangji D, Sezan A, Courtin F, Virion A, Dupuy C. Iodotyrosine dehalogenase 1 (DEHAL1) is a transmembrane protein involved in the recycling of iodide close to the thyroglobulin iodination site. *FASEB J.* 2004;**18(13)**:1574-1576.

Gogtay N et al. Dynamic mapping of normal human hippocampal development. *Hippocampus.* 2006; **16(8)**: 664-72.

Grasberger H, De Deken X, Miot F, et al. Missense mutations of Dual Oxidase 2 implicated in congenital hypothyroidism have impaired trafficking in cells reconstituted with DUOX2 maturation factor. *Mol Endo.* 2007; **21(6)**: 1408-21.

Guilherme VP, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol.* 2014; **43(2)**: 434-42.

Gupta SN, Belay B. Intracranial incidental findings on brain MR images in a pediatric neurology practice: a retrospective study. *Journal of the Neurological Sciences,* 2008;**264 (1-2)**: 34–37.

Hannah E. Cooper, Enrico Kaden, Lorna F. Halliday, Doris-Eva Bamoiu, Kshitij Mankad, Catherine Peters, Cristopher A. Clark. White matter microstructural abnormalities in children with severe congenital hypothyroidism. *Elsevier Inc.* 2019; **24**: 2213-1582.

Hepworth SL, Pang E, Rovet J. Word and Face Recognition in Children with Congenital Hypothyroidism: An Event-Related Potential Study. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2006; **28(4)**: 509-27.

Hepworth SL. Verbal working memory in children with congenital hypothyroidism (microform). Toronto: Thesis - University of Toronto, 2005.

Hinkle PM, Gehret AU, Jones BW. Desensitization, trafficking and resensitization of the pituitary thyrotropin-releasing hormone receptor. *Frontiers in Neuroscience.* 2012; **6**:180.

Hollenberg AN, Monden T, Flynn TR, Boers ME, Cohen O, Wondisford FE. The human thyrotropin-releasing hormone gene is regulated by thyroid hormone through two distinct classes of negative thyroid hormone response elements. *Molecular Endocrinology*. 1995; **9** (5), 540–550.

James SR, Franklyn JA e Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; **21**: 253-64.

Jordan LC, McKinstry III RC, Kraut MA et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging of children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2010; **126**(1): 53–61.

Keith L Moore, Persaud TV. *Lo sviluppo prenatale dell'uomo*. Napoli, Ed. SES. 2009; ISBN 978-88-7959-348-9: 173

KimBS, Illes J, Kaplan RT, Reiss A, Atlas SW. Incidental findings on pediatric MR images of the brain. *American Journal of Neuroradiology*. 2002; **23**(10): 1674–1677.

Kopp P. The TSH receptor and its role in thyroid disease. *Cell Mol Life Sci*. 2001; **58**:1301–1322.

Kopp P. Perspective: genetic defects in the etiology of Congenital Hypothyroidism, *The Endocrine Society*. 2002; **143**(6):2019–2024.

La Franchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. *Thyroid*. 1999; **9**: 735-40.

Lain S, Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A and Van Vliet G. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted?. *European Journal of Endocrinology*. 2017; **177**: D1-D2.

Lane LC, Cheetham T. Congenital hypothyroidism – what’s new? *Paediatrics and Child Health*. 2015; **25**: 302-307.

Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G. Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric

Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2014; **81(2)**:80-103.

F.S. Lucia, J. Pacheco-Torres, S. González-Granero, S. Canals, M.J. Obregón, José M. García-Verdugo and P. Berbel. Transient Hypothyroidism During Lactation Arrests Myelination in the Anterior Commissure of Rats. A Magnetic Resonance Image and Electron Microscope Study. *Frontiers in Neuroanatomy* , 2018; 12,31.

Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, Souabni A, Baserga M, Tassi V, Pinchera A, Fenzi G, Gruters A, Busslinger M, Di Lauro R. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid agenesis. *Nat Genet.* 1998; **19**:83–86.

Marcus Jenkins JV, Woolley DP, Hooper SR, De Bellis MD. **Direct and Indirect Effects of Brain Volume, Socioeconomic Status and Family Stress on Child IQ.** *J Child Adolesc Behav.* 2013;1(2).

Marianna Rachmiel, Susanne Blaser, ElysaWidjaja e Joanne RovetChildren with Congenital Hypothyroidism Have Similar Neuroradiological Abnormal Findings as Healthy Ones. *The Scientific World Journal.* 2013.

Marta CB et al. **Sustained neonatal hyperthyroidism in the rat affects myelination in the central nervous system.** *NeuroscienceResearch.* 1998; 53(2): 251-259.

Marzocchi GM, Re AM, Cornoldi C. **BIA - Batteria italiana per l'ADHD.** 2010; Erickson ed.

Maschietto D, Baioni E, Vio C, Novello F, Germinario EAP, Regini FM, Panei P. Prevalenza dell'ADHD in una popolazione pediatrica e sua esposizione al trattamento psico-comportamentale e farmacologico. *Medico e Bambino.* 2012; **31**: 667-8.

Mitchell ML, Hsu HW, Sahai I. The increased incidence of congenital hypothyroidism: fact or fancy? *Clinical endocrinology.* 2011; **75**: 806-810.

Moreno JC, Bikker H, Marlies JE, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *New England Journal of Medicine.* 2002; **347**; 95-102.

Najmi SB, Hashemipour M, Maracy MR, Hovsepian S, Ghasemi M. Intelligence quotient in children with congenital hypothyroidism: The effect of diagnostic and treatment variables. *J Res Med Sci.* 2013; **18(5)**:395-9.

Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, Duriez B, Cacheux V, Moers A, Goossens M, Gruters A, Amselem S. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 2000; **25**:182–186.

Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: Influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics.* 2003; **112**: 923–30.

Oliveira de Andrade CL et al. Congenital Hypothyroidism as a risk factor for central hearing process disorders. *Rev Paul Pediatr.* 2019; **37(1)**: 82-89.

Olivieri A, Fazzini C, Medda E and Italian study group for congenital H. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening, *Hormone Research in Paediatrics.* 2015;**83**: 86-89.

Orsini A, Pezzuti L, Hulbert S. The unitary ability of IQ in the WISC-IV and its computation. *Personality and Individual Differences.* 2014; **69**, 173–175.

Orsini A, Pezzuti L, Picone L. WISC-IV: *Contributo alla taratura Italiana.* [WISC-IV Italian Edition]. 2012; Florence, Italy, Giunti O. S.ed.

Orsini A, Pezzuti L. L'indice di abilità generale della scala WISC-IV ([The WISCIV General Ability Index]. *Psicologia Clinica Dello Sviluppo.* 2014; **18(2)**, 301–310.

Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nature Reviews Endocrinology.* **10**: 582–591.

Ouro MPC. Desempenho motor de lactentes com hipotireoidismo congênito acompanhado em um serviço de referência em triagem neonatal [dissertação]. 2012 Piracicaba: UNIMEP.

Pardo Campos ML et al. Perfiles cognitivo sen pacientes con hipotiroidismo congénito detectado y tratado en forma temprana Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism. *Arch Argent Pediatr.* 2017; **115(1)**: 12-17.

Pardo Campos ML, Musso M, Keselman A, Gruñeiro L, Bergadá I, e Chiesa A. Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism. *Arch Argent Pediatr.* 2017; **115(1)**: 12-17.

Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? *Thyroid.* 2013; **23**: 523-528.

Perello M, Friedman T, Paez-Espinosa V, Shen X, Stuart RC, Nillni EA. Thyroid Hormones Selectively Regulate the Posttranslational Processing of Prothyrotropin-Releasing Hormone in the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus. *Endocrinology*, 2006; **147 (6)**, 2705–2716.

Peroni E, Vigone MC, Mora S, Bassi LA, Pozzi C, Passoni A, Weber G. Congenital hypothyroidism treatment in infants: a comparative study between liquid and tablet formulations of levothyroxine. *Horm Res Paediatr.* 2014; **81(1)**:50-4. doi: 10.1159/000356047. Epub 2013 Nov 12).

Persani L. Hypothalamic thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin biological activity. *Thyroid.* 1988; **10**:941–946.

Pohlenz J, Weiss RE, Macchia PE, Pannain S, Lau IT, Ho H, Refetoff S. Five new families with resistance to thyroid hormone not caused by mutations in the thyroid hormone receptor α gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; **84**:3919–3928.

Prummel MF, Brokken LJ, Wiersinga WM. Ultra short-loop feedback control of thyrotropin secretion. *Thyroid.* 2004; **14**:825–829.

Radovick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, Wondisford FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science.* 1992; **257**:1115–1118.

Ramírez BY, Marchena MH.Características neuropsicológicas del niño preescolar con Hipotiroidismo Congénito en la Provincia de Cienfuegos. *Rev Chil Neuropsicol* 2009; **4(1)**: 36-43.

Ramírez BY, Marchena MH. Características neuropsicológicas del niño preescolar con Hipotiroidismo Congénito en la Provincia de Cienfuegos. *Rev Chil Neuropsicol.* 2009; **4(1)**: 36-43.

Rastogi MV, La Franchi SN. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2010; **5**:17.

Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev.* 1993; **14**:348–99.

Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early- treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2000; **105(3)**: 515-23.

Rovet JF. Congenital Hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Child Neuropsychol.* 2002; **8(3)**: 150-6.

Salerno M, Micillo M, Di Maio S et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol.* 2001; **14**: 377-83.

Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid.* 2002; **12**: 45-52.

Sartori G, Job R, Tressoldi PE. *DDE-2 - Batteria per la Valutazione della Dislessia e della Disortografia Evolutiva-2.* 2007; Giunti ed.

Schoenmakers N et al. Recent advances in central congenital hypothyroidism, *The journal of Endocrinology.* 2015; **227**: R51-R71.

Schwedt TJ, Guo Y, Rothner AD. Benign imaging abnormalities in children and adolescents with headache. *Headache*. 2006;**46(3)**: 387–398.

Seki A, Uchiyama H, Fukushi T, Sakura O, Tatsuya K. Incidental findings of brain magnetic resonance imaging study in a pediatric cohort in Japan and recommendation for a model management protocol. *Journal of Epidemiology*. 2010; **20 (2)**: 498–504.

Soliman AT et al. Linear growth and neurodevelopmental outcome of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: A controlled study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; **16(4)**: 565–568.

Stella G, Pizzioli C, Patrizio E, Tressoldi PE. *Lloyd M. Dunn - PhD Leota - M. Dunn - Adattamento italiano e standardizzazione*. 2000; ISBN 9788872413265, Omega ed.

Stoll C, Dott B, Alembik Y, Koehl C. Congenital anomalies associated with congenital hypothyroidism. *Ann Genet*. 1999; **42(1)**:17-20.

Stone JM, Greenough WT. Excess neonatal thyroxine: Effects on learning in infant and adolescent rats. *Developmental Psychobiology*. 1975; 8 (6): 479-488.

Sun Y, Bak B, Schoenmakers N, van Trotsenburg AS, Oostdijk W, Voshol P, Cambridge E, White JK, le Tissier P, Gharavy SN, et al. Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. *Nature Genetics*. 2012;**44**:1375–1381.

Sunthornthepvarakul T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med*. 1995; **332**:155–16.

Takanashi JI, Suzuki H, Nagasawa K, Kobayashi K, Saeki N, Kohno Y. Empty sella in children as a key for diagnosis. *Brain and Development*. 2001;**23**: 422–423.

Thomas PQ, Dattani MT, Brickman JM, McNay D, Warne G, Zacharin M, Cameron F, Hurst J, Woods K, Dunger D, Stanhope R, Forrest S, Robinson IC, Beddington RS. Heterozygous HESX1 mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. *Hum Mol Genet*. 2001; **10**:39–45.

Thompson DK, Wood SJ, Doyle LW, Warfield SK, Egan GF, Inder TE. MR-determined hippocampal asymmetry in full-term and preterm neonates. *Hippocampus*. 2009; **19**:118-123.

Van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Wiedijk BM, Last BF, Grootenhuis MA, Vulsma T. Evaluation of cognitive and motor development in toddlers with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2012; **33(8)**:633-40.

Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, Ghirardello S, Corbetta C, Mosca F, et al. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2014;**164**:1296–302.

Vigone MC, Fugazzola L, Zamproni I, Passoni A, Di Candia S, Chiumello G, Persani L, Weber G. Persistent mild hypothyroidism associated with novel sequence variants of the DUOX2 gene in two siblings. *Hum Mutat.* 2005; **26(4)**:395.

Vilain C, Rydlewski C, Duprez L, Heinrichs C, Abramowicz M, Malvaux P, Renneborg B, Parma J, Costagliola S, Vassart G. Autosomal dominant transmission of congenital thyroid hypoplasia due to loss-of-function mutation of PAX8. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; **86**:234–238.

Wang F1, Lu K, Yang Z, Zhang S, Lu W, Zhang L, Liu S, Yan S. Genotypes and phenotypes of congenital goitre and hypothyroidism caused by mutations in dual oxidase 2 genes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; **81(3)**:452-7.

Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nature Reviews Genetics.* 2009; **10**:57–63.

Wasniewska M, De Luca F, Cassio A, Oggiaro N, Gianino P, Delvecchio M, Aiazzi R, Stoppioni V, Lombardo F, Messina MF, Valenzise M, Arrigo T. In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first Year of life irrespective of other variables related to treatment. *Eur J Endocrinol.* 2003 Jul;**149(1)**:1-6)

Wechsler D. *Scala d'intelligenza Wechsler per bambini*, Firenze, Organizzazioni Speciali, 1987.

Weiss R, Hayashi Y, Nagaya T, Petty K, Murata Y, Tunca H, Seo H, Refetoff S. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptor _ or _ genes may be due to a defective co-factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; **81**:4196–4223.

Weiss RE, Balzano S, Scherberg NH, Refetoff S. Neonatal detection of generalized resistance to thyroid hormone. *JAMA.* 1990; **264**:2245–2250.

Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev EndocrMetabDisord.* 2000; **1(1–2)**:97–108.

Weiss RE. Management of patients with resistance to thyroid hormone. *Thyroid Today.* 1999; **12**:1–11.

WheelerSM , Willoughby KA, McAndrews MP,Rovet JF. Hippocampal size and memory functioning in children and adolescents with congenital hypothyroidism.*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011; **96 (9)**: 1427-1437.

Willoughby KA, Mc Andrews MP, Rovet JF. Accuracy of episodic autobiographical memory in children with early thyroid hormone deficiency using a staged event.*Developmental Cognitive Neuroscience.* **2014**; **9**: 1-11.

Willoughby KA, Mc Andrews MP, Rovet JF. Effects of Maternal Hypothyroidism on Offspring Hippocampus and Memory. *Thyroid.* **2014**; **24(3)**.

Wolff J. Congenital goiter with defective iodide transport. *Endocr Rev.* 1983; **4**:240-254.

Yilmazer-Hanke M et al.Two Wistar Rat Lines Selectively Bred for Anxiety-Related Behavior Show Opposite Reactions in Elevated Plus Maze and Fear-Sensitized Acoustic Startle Tests. *Behavior Genetics.*2004; **34 (3)**: 309–318.

Zoeller RT, Rovet JF. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *Journal of Neuroendocrinology.* 2004; **16 (10)**: 809-818.