PDTAA19

IPOTIROIDISMO CONGENITO PRIMARIO

IL PRESENTE PDTAA AGGIORNA IL DOCUMENTO RICHIAMATO NELLA DELIBERAZIONE AZIENDALE N. 1144 DEL 18/12/2020

REVISIONI DEL PERCORSO	
REV. N°	DATA
00	21 01 2021

SINTESI DELLE MODIFICHE RISPETTO ALLA VERSIONE PRECEDENTE DEL PDTAA19 - REV. 00 DEL 21 01 2021			
REV. N°	PAR. N°	ALL. N°	MOTIVO
01	6	--	Aggiornamento delle strutture coinvolte
01	6.3.2	--	Aggiornamento delle Analisi dei geni candidati

FASI	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
REDATTO	Prof. M. Tonacchera	Referente PDTAA	29 12 2022	
VERIFICATO	Prof. F. Santini	Direttore UO Endocrinologia 1	12 01 2023	
	Prof.ssa M. Brunetto	Direttore DAI Specialità Mediche	12 01 2023	
	Dott. M. Cristofano	Direttore UO Organizzazione dei Servizi Ospedalieri	12 01 2023	
APPROVATO	Dott.ssa G. Luchini	Direttore Sanitario	13 01 2023	
EMESSO	Dott. S. Giuliani	Direttore UO Accreditamento e Qualità	16 01 2023	

Il presente documento è stato redatto a cura di:

- Prof. Massimo Tonacchera, referente del percorso, medico UO Endocrinologia 1
- Dott.ssa Lucia Montanelli, medico UO Endocrinologia 1
- Dott.ssa Patrizia Agretti, biologo SOD Laboratorio di Chimica e Endocrinologia
- Dott.ssa Maria Rita Sessa, responsabile SOD Laboratorio di Chimica e Endocrinologia

con la collaborazione di:

- Prof. Diego Peroni, direttore UO Pediatria
- Dott.ssa Federica Marchetti, IFC UO Accreditamento e Qualità
- Dott.ssa Giulia Gemignani, medico UO Organizzazione dei Servizi Ospedalieri

e con il coinvolgimento e la collaborazione di: Prof. Giovanni Cioni (Direttore Scientifico IRCCS Fondazione Stella Maris), Prof. Renzo Guerrini e Prof. Giancarlo La Marca (AOU Meyer Firenze), Dott. Roberto Andreini e Dott. Luigi Gagliardi (ASL Toscana Nord Ovest).

Revisione editoriale a cura di:

- Dott. Michele Cristofano, direttore UO Organizzazione dei Servizi Ospedalieri
- Dott.ssa Monica Scateni, direttore Dipartimento Professioni Infermieristiche
- Dott. Davide Pelliccia, direttore Dipartimento Professioni Tecnico Sanitarie
- Prof.ssa Marta Mosca, coordinatrice Aziendale Rete Clinica Malattie Rare, Coordinatore ERN ReCONNET, direttore UO Reumatologia
- Dott.ssa Mojgan Azadegan, coordinatrice Aziendale Direzione Sanitaria Malattie Rare
- Dott. Alberto Tulipani, medico Cabina di Regia Ambulatoriale - Direzione Sanitaria
- Dott.ssa Carola Martino, Clinical Risk Manager
- Prof.ssa Maurizia Brunetto, direttore DAI Specialità Mediche
- Dott. Roberto Cioni, direttore DAI Radiologia Diagnostica Interventistica e Medicina Nucleare
- Prof. Romano Danesi, direttore DAI Medicina di Laboratorio
- Dott.ssa Grazia Luchini, direttore ff DAI Area Medica ed Oncologica
- Dott. Pietro Bottone, direttore DAI Materno Infantile e Direttore UO Ostetricia e Ginecologia 2
- Prof. Ferruccio Santini, direttore UO Endocrinologia 1
- Dott. Giuseppe Boni, responsabile SOD Terapia Endocrino-Oncologica
- Prof. Luca Filippi, direttore UO Neonatologia
- Prof. Tommaso Simoncini, direttore UO Ostetricia e Ginecologia 1
- Dott.ssa Benedetta Toschi, responsabile SOD Genetica Medica
- Dott.ssa Maria Adelaide Caligo, responsabile SOD Genetica Molecolare

La UO Accreditamento e Qualità, in ottemperanza alla PA01: 'Gestione documentazione qualità', ha provveduto ad effettuare:

- la verifica di conformità (requisiti attesi, codifica, congruità con la documentazione aziendale esistente);
- l'attivazione ed il coordinamento della 'revisione editoriale'
- la convalida e l'attribuzione della codifica
- la raccolta delle firme per l'approvazione
- l'emissione e diffusione, con definizione lista di distribuzione
- l'archiviazione e la conservazione.

INDICE

1. PREMESSA 4
2. SCOPO ED OBIETTIVI 5
3. CAMPO DI APPLICAZIONE 5
4. RESPONSABILITÀ 5
5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE 6
6. MODALITÀ OPERATIVE 7
6.1 STRUTTURE ORGANIZZATIVE E PERSONALE COINVOLTO 7
6.2 DESCRIZIONE DEL PERCORSO 10
6.2.1 MODALITÀ DI ACCESSO AL PERCORSO 11
6.3 FASI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE-ASSISTENZIALI 12
6.3.1 CONFERMA DIAGNOSTICA 12
6.3.2 ANALISI DEI GENI CANDIDATI 15
6.3.3 TERAPIA 17
6.4 USCITA DAL PERCORSO ED EVENTUALE FOLLOW UP 19
6.4.1 QUALITÀ DELLA VITA - QOL 20
6.4.2 FOLLOW-UP E OUTCOME NEUROCOGNITIVO 20
6.4.3 TRANSIZIONE ALLA VITA ADULTA 21
6.4.4 INTERAZIONE TRA CENTRO DI RIFERIMENTO E RETE ASSISTENZIALE TERRITORIALE 22
6.5 INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO 23
7. DIAGRAMMA DI FLUSSO 24
8. MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ 25
9. RIFERIMENTI NORMATIVI/BIBLIOGRAFICI ED EXCURSUS STORICO CENTRO RIFERIMENTO AOUP 25

1. PREMESSA

L'ipotiroidismo congenito (IC) è la più frequente causa prevenibile di ritardo mentale. Poiché la sintomatologia alla nascita è sfumata o spesso assente, in tutti i Paesi ad elevato standard socio-sanitario sono stati introdotti programmi di screening neonatale per l'IC, al fine di ottenere una diagnosi precoce e la tempestiva introduzione della terapia sostitutiva. Questa strategia di prevenzione ha permesso di cambiare radicalmente il destino dei bambini affetti da questa patologia.
In epoca pre-screening l'incidenza di IC era di circa 1:7.000-10.000 nati vivi. Con l'introduzione dello screening neonatale l'incidenza è diventata 1:3000-4000 nati vivi. Negli ultimi 10-15 anni l'incidenza è ulteriormente aumentata ed oggi si attesta intorno a 1:2000-2500 nati vivi *(Rastogi & LaFranchi, 2010; Donaldson & Jones, 2013; Olivieri et al., 2014; 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., 2012; 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. Tuttavia, anche il crescente numero di neonati pretermine e di basso peso, dovuto all'impiego delle tecniche di procreazione assistita *(Rastogi & LaFranchi, 2010)*, nonché il maggior tasso di sopravvivenza di questi neonati, ottenuto grazie ai progressi della medicina pre- e perinatale, hanno contribuito all'aumento dell'incidenza osservato negli ultimi anni. Infine, poiché neonati pretermine, con basso peso, gemelli o ricoverati in TIN possono avere un ritardato innalzamento del TSH, la progressiva adozione da parte di molti programmi di screening di procedure speciali (re-test a 15 giorni di vita) ha certamente aumentato la possibilità, per questi neonati, di ricevere un test di screening e, quindi, una diagnosi di IC.
L'IC si distingue in forme permanenti (da cause primitive, secondarie o periferiche) e transitorie. L'IC primario è dovuto a difetti dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea (disgenesia) in circa il 60% dei casi, mentre nel rimanente 40% la causa è rappresentata da difetti funzionali della tiroide (disormonogenesi). Nei neonati con IC frequentemente si osservano malformazioni extratiroidee, soprattutto cardiache *(Olivieri et al., 2002)*.
L'UO Endocrinologia 1 in qualità di **Centro Clinico di Riferimento per il Trattamento dell'Ipotiroidismo Congenito dell'Area Vasta Nord-Ovest della Toscana** (da questo momento Centro Clinico di Riferimento) garantisce un percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare al fine di definire diagnosi, terapia e gestione del bambino e dell'adulto con ipotiroidismo congenito primario.
L'ambulatorio per l'IC della UO Endocrinologia 1 garantisce un percorso assistenziale ai pazienti con IC che vengono selezionati all'interno dell'Area Vasta Nord-Ovest (AVNO) e ai pazienti che afferiscono da altre Regioni che richiedano l'assistenza.
Fino al 2018 lo screening per l'IC veniva eseguito per l'AVNO direttamente presso il Centro di Screening AOUP e vi afferivano i cartoncini di circa novemila neonati ogni anno. Tra questi venivano individuate una media di 7/8 disgenesie tiroidee e circa 40 casi di disormonogenesi con tiroide in sede, di cui circa il 40 % aveva difetti transitori 20 % venivano confermati con IC e messi in terapia sostitutiva e 40 % non venivano confermati.
Come da delibera regionale del 2018 la Toscana ha attribuito all'AOU Meyer la funzione di coordinamento del sistema screening neonatale regionale ed ha unificato le attività di screening per malattie metaboliche, fenilchetonuria, fibrosi cistica e ipotiroidismo congenito presso l'AOU Meyer promuovendo forme di collaborazione in particolare con il Centro di Pisa, e identificando a livello regionale il laboratorio dell'AOU Meyer come sede per lo screening dell'ipotiroidismo congenito. Nel periodo compreso tra marzo 2019 e dicembre 2021 sono stati richiamati in totale 21 neonati dell'AVNO e sono stati confermati 8 casi di ipotiroidismo congenito con inizio della terapia sostitutiva. Di questi, 6 presentavano una tiroide in sede e 2 una disgenesia tiroidea.

La presa in carico di un paziente affetto da IC deve essere multidisciplinare al fine di definire un piano terapeutico ed assistenziale personalizzato e necessita di uno specifico percorso clinico che permetta:

- una corretta diagnosi
- una presa in carico globale
- una garanzia di accesso ai migliori e tempestivi livelli di qualità clinica ed assistenziale
- un tutoraggio continuo del paziente e dei suoi familiari.

Per questo motivo, in ambito aziendale, il Centro Clinico di Riferimento ha sviluppato un network efficace coinvolgendo numerosi specialisti al fine di fornire un inquadramento completo per ciascun paziente.

2. SCOPO ED OBIETTIVI

Lo scopo del presente percorso è quello di offrire al paziente affetto da Ipotiroidismo Congenito un corretto approccio diagnostico e terapeutico.
Gli obiettivi che si intendono raggiungere sono:

- migliorare la qualità della diagnosi, delle cure e dei tempi di intervento per la presa in carico del paziente con IC in età neonatale e pediatrica;
- favorire l'aderenza alle linee guida internazionali per l'IC;
- favorire l'interazione tra Centro Clinico di Riferimento e strutture territoriali di assistenza (Medici di Medicina Generale - MMG, Pediatri di Libera Scelta - PLS) per una gestione integrata del bambino con IC.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente percorso viene applicato da medici, biologi ed infermieri di:

- ambulatori della UO Endocrinologia 1 – Centro Clinico di Riferimento per il Trattamento dell'Ipotiroidismo Congenito dell'AVNO
- strutture direttamente coinvolte nel percorso (Neonatologia, Pediatria, Ostetricia e Ginecologia 1 e 2, Laboratorio di Chimica e Endocrinologia, Terapia Medico Nucleare Endocrino-Oncologica, Medicina 1, Genetica Molecolare)

ogniqualvolta si debba prendere in carico un paziente con diagnosi di IC in età neonatale o pediatrica. Il percorso dettaglia inoltre il coinvolgimento e la collaborazione con strutture extra-AOUP (Neuropsichiatria Infantile, MMG, PLS, Centri Nascita AVNO)

4. RESPONSABILITÀ

Le responsabilità delle singole attività verranno indicate di volta in volta nelle varie fasi.
Il Referente del percorso:

- è responsabile della realizzazione di tutte le fasi del percorso
- coordina gli specialisti al momento dell'accesso del paziente e segue l'iter di valutazione diagnostica, terapeutica e assistenziale
- diviene il punto di riferimento per i contatti successivi

Ogni specialista ed ogni figura professionale avrà la responsabilità delle attività di sua competenza, ma dovrà garantire anche la continuità degli scambi di informazione con gli altri specialisti al fine di consentire al paziente di acquisire una migliore conoscenza della malattia con un'ottimizzazione dell'assistenza.

5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE

AbTG	Anticorpi Anti-tireoglobulina	MMG	Medico di Medicina Generale
AbTPO	Anticorpi Anti-tireoperossidasi	PLS	Pediatra di Libera Scelta
AVNO	Area Vasta Nord-Ovest Toscana	QoL	*Quality of Life*
b-TSH	*Blood*-TSH	s-TSH	*Serum*-TSH
DBS	*Dried Blood Spot* (spot ematico)	TG	Tireoglobulina
FT3	*Free* Triiodotironina	TIN	Terapia Intensiva Neonatale
FT4	*Free* Tetraiodotironina o Tiroxina	TRAB	Anticorpi Anti-recettore del TSH
IC	Ipotiroidismo Congenito	TSH	Ormone Tireotropo
LBW e VLBW	*Low Birth Weight*/*Very Low Birth Weight* (basso peso alla nascita e peso molto basso alla nascita)	Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico	Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico
LT4	L-Tiroxina	SOD	Sezione Dipartimentale

6. MODALITÀ OPERATIVE

6.1 STRUTTURE ORGANIZZATIVE E PERSONALE COINVOLTO

AOUP			
STRUTTURE AZIENDALI	**UBICAZIONE**	**PERSONALE COINVOLTO***	**TIPOLOGIA DI PRESTAZIONI EROGATE**
UO Endocrinologia 1 Direttore: Prof. Ferruccio Santini **Centro Clinico di Riferimento per il Trattamento dell'Ipotiroidismo Congenito Area Vasta Nord Ovest Toscana** Responsabile: Prof. Massimo Tonacchera	Edificio 7-piano terra Edificio 8-piano terra/1°piano Cisanello	Personale medico Prof. Massimo Tonacchera (Referente del Percorso) Dott.ssa Lucia Montanelli (Medico) Dott.ssa Brunella Bagattini (Borsista) Personale infermieristico Sig.ra Donatella Bartalini Sig.ra Sabrina Moretto Sig.ra Chiara Mencaraglia Biologi Dott.ssa Giuseppina De Marco Dott.ssa Eleonora Ferrarini	Coordinamento del percorso Visita endocrinologica (anamnesi, esame obiettivo) Ecografia tiroidea Prelievi ematici Supporto tecnico allo svolgimento di indagini di laboratorio come da progetto QualiAssi (delibera n. 138 del 10/02/2020)
SOD Laboratorio di Chimica e Endocrinologia Responsabile: Dott.ssa Maria Rita Sessa	Edificio 8-piano terra Cisanello	Dott.ssa Patrizia Agretti (Biologo) Dott.ssa Chiara Nencetti (TSLB) Dott.ssa Elisa Magistro (TSLB)	Dosaggi ormonali Analisi molecolare dei geni candidati
SOD Terapia Medico Nucleare Endocrino-Oncologica Responsabile: Dott. Giuseppe Boni	Edificio 10-piano terra Cisanello	Dott.ssa Federica Brozzi (Medico) Dott.ssa Francesca Bianchi (Medico) Dott.ssa Pierina Santini (Medico)	Scintigrafia tiroidea con 123I Test al perclorato
UO Pediatria Direttore: Prof. Diego Peroni	Edificio 1 S. Chiara	Dott. Silvano Bertelloni (Medico) Dott. Giampiero Baroncelli (Medico) Personale infermieristico: Dott.ssa Federica Melani Sig.ra Sonia Stabilini	Visita pediatrica
UO Neonatologia Direttore: Prof. Luca Filippi	Edificio 2 S. Chiara	Dott. Armando Cuttano (Medico) Dott.ssa Rosa Teresa Scaramuzzo (Medico) Dott. Marco Vuerich (Medico) Dott.ssa Marta Del Pistoia (Medico)	Visita neonatologica
UO Ostetricia e Ginecologia 1 Direttore: Prof. Tommaso Simoncini	Edificio 2 S. Chiara	Dr. Carlo Luchi (Medico)	Visita ginecologica in donne con IC Ecografia fetale in gravide con IC Diagnosi prenatale in pazienti con IC
UO Ostetricia e Ginecologia 2 Direttore: Dott. Pietro Bottone	Edificio 2 S. Chiara	Dott.ssa Arianna Carmignani (Medico)	Consulenza ostetrica in donne tireopatiche
SOD Genetica Medica Responsabile: Dott.ssa Benedetta Toschi	Edificio 12 S. Chiara	Dott.ssa Silvia Romano (Medico) Dott.ssa Caterina Congregati (Medico)	Consulenze genetiche
SOD Genetica Molecolare Responsabile: Dott.ssa Maria Adelaide Caligo	Edificio 57 – ex stabulario S. Chiara	Dott.ssa Fulvia Baldinotti (Biologo) Dott.ssa Antonella Fogli (Biologo)	Analisi molecolare del gene TSHR nell'ipotiroidismo non autoimmune e del gene SLC26A4 nella sindrome di Pendred

STRUTTURE EXTRA-AZIENDALI			
STRUTTURE EXTRA-AZIENDALI COINVOLTE	**UBICAZIONE**	**PERSONALE COINVOLTO***	**TIPOLOGIA DI PRESTAZIONI EROGATE**
UO Neurologia e Neuroriabilitazione Direttore: Prof. Giovanni Cioni	IRCCS Fondazione Stella Maris-Calambrone	Dott.ssa Stefania Bargagna (Medico)	Visita neuropsichiatrica (le visite avvengono all'interno dell'ambulatorio della UO Endocrinologia 1 dedicato all'IC)
Dipartimento Neuroscienze SOC Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie Responsabile ff: Prof. Renzo Guerrini **Screening neonatale, biochimica e farmacologia. Laboratorio diagnostica delle malattie del sistema nervoso e del metabolismo** Responsabile: Prof. Giancarlo La Marca	AOU Meyer Firenze	Dott.ssa Marta Daniotti (Medico)	Screening neonatale regionale per le malattie metaboliche, fenilchetonuria, fibrosi cistica e ipotiroidismo (come da DGRT 420 del 16/04/2018).
Dipartimento Medico Azienda USL Toscana Nord-Ovest Responsabile: Dott. Roberto Andreini	Ospedale Versilia	Dott.ssa Caterina Di Cosmo (Medico)	Consulenza endocrinologica sul territorio
Dipartimento Materno Infantile Azienda USL Toscana Nord Ovest Responsabile: Dott. Luigi Gagliardi	Ospedale Lucca	Dott.ssa Franca Lia Giusti (Medico)	Consulenza endocrinologica sul territorio

***Al percorso partecipa il personale infermieristico, tecnico e di supporto delle strutture sopraelencate.**

Si specificano di seguito le attività ed i ruoli delle singole figure professionali coinvolte nel percorso.

- **ENDOCRINOLOGI**

- attivano i processi di conferma diagnostica, valutazione clinica e, se necessario, start terapia
- comunicano ai genitori la diagnosi e la necessità di una corretta adesione al programma terapeutico
- eseguono il follow-up auxo-endocrinologico e la valutazione dello sviluppo psicomotorio in condivisione, con il pediatra e il neuropsichiatra infantile
- condividono con i PLS/MMG le informazioni cliniche dei pazienti e la gestione sanitaria in età pediatrica del binomio "paziente – famiglia"
- condividono con l'endocrinologo dell'adulto informazioni cliniche dei pazienti in età di transizione
- indicano, in casi selezionati, l'esecuzione dell'analisi genetica al fine di un corretto inquadramento diagnostico
- eseguono il follow-up endocrinologico dell'età adulta.

- **NEONATOLOGI**

- assicurano che ogni bambino con test di screening positivo abbia il corretto percorso informativo e di conferma diagnostica in collaborazione con il Centro Clinico di Riferimento e con il Centro Clinico Pediatrico di Riferimento
- condividono con l'endocrinologo informazioni cliniche dei pazienti.

- **TEAM MULTIDISCIPLINARE PRESSO IL CENTRO CLINICO DI RIFERIMENTO**

Pediatra con competenze endocrinologiche
- valuta con l'endocrinologo eventuali problematiche legate a problemi auxologici o di rilievo in età pediatrica

Medico di medicina nucleare
- esegue le procedure ecografiche ed eventualmente scintigrafiche a fini diagnostici e di follow-up

Psicologo/neuropsichiatra infantile
- esegue il follow-up neuropsichico al raggiungimento delle tappe critiche dello sviluppo

- **GINECOLOGI**

- assicurano un corretto monitoraggio della gravidanza nelle donne affette da IC
- assicurano un corretto monitoraggio della gravidanza di donne tireopatiche a rischio fetale di IC (carenza iodica, gozzo fetale, ecc)

- **TSLB**

- eseguono gli esami ematochimici necessari per la conferma diagnostica e l'analisi molecolare dei geni candidati

- **BIOLOGI**

- collaborano con i clinici alla selezione dei geni candidati a completamento del percorso diagnostico dopo revisione della letteratura scientifica
- eseguono lo studio dei geni candidati propedeutico alla applicazione delle tecniche per l'analisi molecolare
- eseguono la validazione clinica e la refertazione degli esami ematochimici e molecolari

- **MEDICI GENETISTI**

- eseguono la consulenza genetica che è sempre indicata in presenza di varianti genetiche identificate con gli esami molecolari

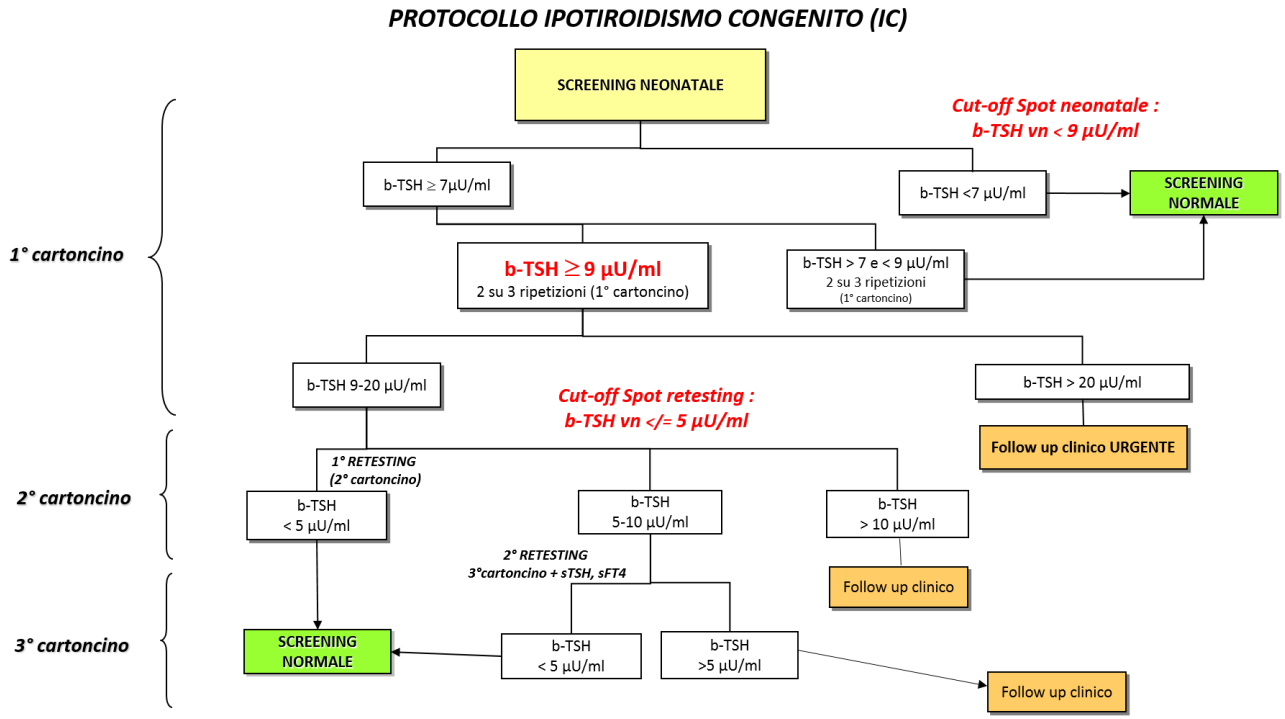
- **PLS/MMG**

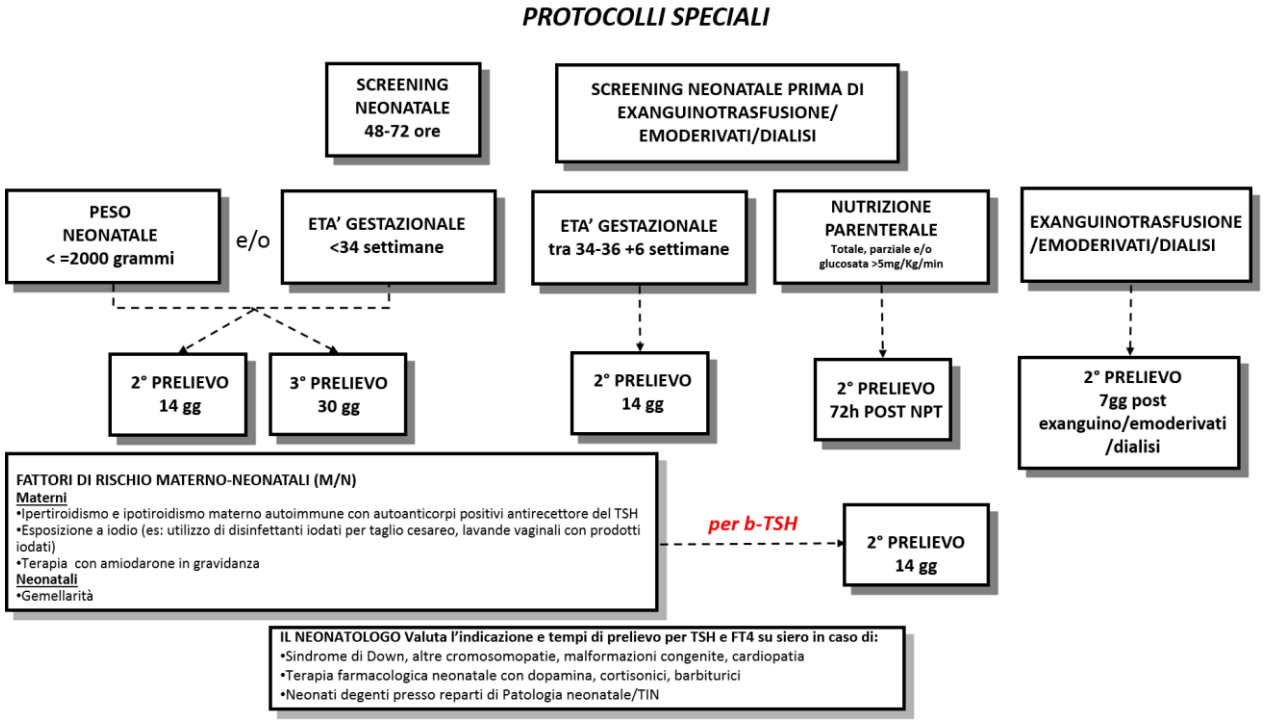
- hanno il ruolo di interagire con il Centro Clinico di Riferimento per il percorso di cura dei pazienti ed il monitoraggio terapeutico.

6.2 DESCRIZIONE DEL PERCORSO

A chi è rivolto il percorso?

Hanno accesso diretto al percorso i neonati con test di screening positivo in campione DBS (*Dried Blood Spot* o spot ematico) confermato da corrette procedure di laboratorio riassunte nel seguente algoritmo:





Lo screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito è compreso negli screening obbligatori (come da All. 1 del Decreto del Ministero della Salute del 13 ottobre 2016).

Dopo l'esecuzione del prelievo su Spot presso Neonatologia dell'AOUP o presso l'Ospedale periferico di nascita nell'AVNO, il cartoncino del prelievo Spot viene inviato presso il Laboratorio dell'AOU Meyer, che unifica le attività di screening neonatale regionale per le malattie metaboliche, fenilchetonuria, fibrosi cistica e ipotiroidismo (come da DGRT 420 del 16/04/2018 e Decreto Dirigenziale n. 919 del 29/01/2019).
I neonati dell'AOUP e dell'AVNO risultati positivi allo screening secondo l'algoritmo diagnostico prima descritto vengono segnalati dal Laboratorio dell'AOUMeyer al referente del percorso IC AOUP o ad un suo collaboratore tramite contatto telefonico diretto e posta elettronica (con ricevuta di ritorno) e presi in carico dal Centro Clinico di Riferimento per il Trattamento dell'Ipotiroidismo Congenito dell'AVNO (UO Endocrinologia 1 – Responsabile Prof. M. Tonacchera).

All'interno del Centro Clinico di Riferimento per il Trattamento dell'Ipotiroidismo Congenito (Ambulatorio IC Endocrinologia 1), il neonato effettua il prelievo per la conferma diagnostica, esegue esame clinico completo ed ecografia del collo; verrà inoltre eseguita, se indicata, scintigrafia tiroidea dopo il compimento del 3° anno di età.

Le valutazioni del neonato avvengono in un ambulatorio integrato in presenza di endocrinologo, pediatra, neonatologo e neuropsichiatra infantile (a cura dei medici della Neuropsichiatria infantile Stella Maris), con impostazione di terapia sostitutiva laddove indicata e follow-up clinico-terapeutico.

Il Centro Clinico di Riferimento si prende carico dei neonati e dei bambini effettuando rivalutazioni periodiche secondo scadenze precise (ogni 2 mesi nel primo anno di vita, poi ogni 4-6 mesi, poi ogni 6 mesi), fino all'età adulta.

I controlli periodici consistono in esame clinico, prelievo ematico per dosaggi ormonali, interpretazione dei dati di laboratorio, rivalutazione della terapia in atto.

6.2.1 MODALITÀ DI ACCESSO AL PERCORSO

Su segnalazione da parte del Laboratorio AOU Meyer della positività allo screening nelle modalità sopradescritte, il responsabile del Centro richiama il neonato tramite il centro nascita dell'AVNO o dell'AOUP e lo avvia all'ambulatorio del Centro.
Possono accedere direttamente al percorso ambulatoriale anche pazienti con IC appartenenti ad altre zone della regione Toscana o ad altre regioni tramite CUP di secondo livello (tel: 050/995077) con impegnativa dematerializzata per "Visita Endocrinologica", con specifica per IC nel campo del quesito diagnostico e "altra tipologia di accesso" nel campo apposito.
In alternativa, è possibile l'accesso al percorso a seguito di una prima visita endocrinologica secondo i consueti canali aziendali di primo accesso.
Il numero delle prestazioni previste è mediamente di n. 15 dalle ore 8.30 alle ore. 13.00 del venerdì di ogni settimana.
L'ambulatorio viene effettuato al piano terra dell'Edificio 7 Ospedale Cisanello, stanze 4 e 5.

6.3 FASI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE-ASSISTENZIALI

6.3.1 CONFERMA DIAGNOSTICA

L'obiettivo prioritario del programma di screening è quello di individuare precocemente tutte le forme di IC, sia severe che moderate-lievi, ed il test più sensibile per realizzare questo obiettivo è il dosaggio di TSH su campioni di sangue capillare raccolto dopo le 48 ore di vita del neonato.
Vi sono alcune categorie particolari di neonati (pretermine, LBW e VLBW, gemelli, neonati critici ricoverati in TIN) nei quali l'IC può essere mascherato da valori inizialmente ridotti di TSH al test di screening per immaturità ipotalamo-ipofisaria, trasfusioni di sangue fetale, discordanza di IC nei gemelli, malattie e trattamenti farmacologici neonatali. In queste categorie di neonati è fortemente raccomandata una strategia specifica di screening, con ripetizione routinaria del TSH su spot a 2 e/o 4 settimane di vita, secondo protocolli messi a punto in collaborazione con i reparti di neonatologia.
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. Al momento dell'iniziale conferma del sospetto diagnostico alcune procedure sono da ritenersi "obbligatorie" e sono rappresentate da anamnesi, esame obiettivo e controlli ormonali tiroidei. L'anamnesi deve riguardare una eventuale patologia tiroidea e/o l'uso di farmaci in gravidanza, l'apporto iodico (in particolare un eccesso iodico iatrogeno), le caratteristiche del parto e del periodo perinatale. L'esame obiettivo, oltre a valutare la presenza di segni clinici suggestivi (Tabella 1), deve evidenziare eventuali malformazioni congenite extratiroidee, soprattutto di tipo cardiaco, che sono più frequenti nei soggetti con IC con avvio del neonato presso i centri specifici di riferimento.

SEGNI E SINTOMI DI IPOTIROIDISMO CONGENITO	
Ittero prolungato	Fontanella anteriore ampia, fontanella posteriore < 0.5 cm
Distensione addominale con ernia ombelicale	Deficit di suzione
Sonnolenza	Stipsi
Macroglossia	Cute marezzata
Pianto roco	*Facies* tipica
Gozzo (in rari casi)	

Tabella 1 – Possibili sintomi e segni neonatali di Ipotiroidismo Congenito

Particolare attenzione deve essere rivolta anche al controllo del profilo tiroideo sierico che deve essere eseguito nel contesto di un laboratorio con particolare esperienza nel campo dei dosaggi ormonali. Infatti, questi dosaggi vengono prevalentemente eseguiti in alta automazione con metodica immunometrica che notoriamente è soggetta a interferenze di vario tipo legate soprattutto alle caratteristiche di ogni singolo campione. Tali interferenze, se non individuate, portano alla refertazione di risultati non corretti con conseguente eventuale intervento terapeutico assente, ritardato o inappropriato. Al momento della conferma diagnostica può essere sufficiente determinare i livelli di sTSH e sFT4, valutando tuttavia la possibilità di eseguire esami opzionali quali anticorpi contro antigeni tiroidei, tireoglobulina e ioduria. Tali esami vengono eseguiti dalla SOD Laboratorio Chimica e Endocrinologia.
Il controllo dei livelli sierici di TSH (sTSH) e FT4 (sFT4) deve essere eseguito in tutti i neonati con valori di TSH ≥20 mU/L al test di screening, mentre per valori tra 10 e 20 mU/L può essere sufficiente la ripetizione di uno spot, tenendo comunque sempre presenti eventuali fattori di rischio evidenziati all'anamnesi e all'esame obiettivo. Al momento dell'iniziale conferma diagnostica, senza incidere sulla tempestività dell'intervento, è opportuno altresì acquisire ulteriori informazioni sulla etiologia (Tabella 2) e sulla severità prenatale dell'IC spesso correlata all'etiologia. Indagini bioumorali utili in questo senso sono rappresentate dal dosaggio degli anticorpi anti-tiroide (AbTg, AbTPO, TRAB): la positività

anticorpale, con anamnesi positiva per una patologia tiroidea autoimmune materna, può suggerire una forma transitoria di IC per passaggio transplacentare di anticorpi bloccanti il recettore del TSH (TRAB). La valutazione della ioduria può essere utile nel singolo caso quando si sospetti un eccessivo apporto iodico di natura iatrogena. Anche il dosaggio sierico della Tireoglobulina (Tg) può essere di ausilio in associazione con la diagnostica per immagini: livelli elevati in presenza di una tiroide normale o di un gozzo sono suggestivi di disormonogenesi, livelli indosabili in presenza di tiroide in sede suggeriscono un difetto nella sintesi di Tg, mentre, in assenza di immagini ecografiche di una tiroide in sede cervicale, livelli dosabili di Tg fanno ipotizzare la presenza di tessuto tiroideo (ipoplastico o ectopico). Infine, livelli indosabili di Tg suggeriscono una atireosi. Un altro marker della severità dell'IC è rappresentato dal ritardo della maturazione ossea neonatale, valutata mediante radiografia o ecografia dei nuclei delle ginocchia.
Le maggiori informazioni sull'etiologia dell'IC vengono fornite dalla diagnostica per immagini. L'ecografia è oggi accettata come metodica di prima scelta per verificare la presenza o meno di una ghiandola nella normale posizione cervicale, mentre difficilmente riesce a dare, in età neonatale, informazioni su una eventuale localizzazione ectopica. L'impiego di tecniche ecografiche più sofisticate migliora la qualità dell'informazione, ma al tempo stesso richiede una sempre maggiore esperienza da parte dell'operatore nel riconoscimento di quadri dubbi richiedenti ulteriori approfondimenti diagnostici *(Jones et al, 2010)*. La scintigrafia tiroidea con ^{123}I resta la tecnica più accurata sia per determinare le forme disgenetiche di IC (ectopia, ipoplasia, atireosi) che per fornire informazioni sulla funzionalità della ghiandola. In epoca neonatale viene più frequentemente utilizzato il ^{99}Tc, più facilmente e rapidamente disponibile, ma non in grado di fornire informazioni funzionali adeguate come lo ^{123}I. La diagnosi di atireosi "vera" deve essere confermata sempre anche dal riscontro ecografico, in quanto una atireosi "apparente" può essere mimata da mutazioni inattivanti del gene del recettore del TSH o del trasportatore dello iodio (NIS) o dalla presenza di TRAB (Tabella 2).

FORME PERMANENTI
Disgenesia tiroidea Ectopia Atireosi Ipoplasia Emiagenesia **Tiroide in situ (volume normale o aumentato)** Difetto di trasporto dello iodio (mutazioni gene NIS) Difetto di organificazione dello iodio (mutazioni geni TPO, DUOX2, DUOXA2, TG) Difetto dell'enzima iodotirosina deiodinasi (mutazioni gene DEHAL1/IYD) Resistenza al TSH (mutazioni inattivanti gene TSHR)
FORME TRANSITORIE
Fattori materni (passaggio transplacentare di farmaci o anticorpi) Fattori neonatali (prematurità, gemellarità, TIN) Difetto o eccesso di iodio Mutazioni in eterozigosi dei geni DUOX2 o DUOXA2 Emangioma epatico congenito
FORME SINDROMICHE
IC associato a mutazioni geneSLC26A4/PENDRIN (Sindrome di Pendred): gozzo e sordità neurosensoriale IC associato a mutazioni gene NKX2.1/TTF1 (Sindrome cervello-polmone-tiroide: variabili disturbi neurologici tipo coreoatetosi, distress respiratorio) IC associato a mutazioni gene FOXE-1/TTF2 (Sindrome di Bamforth-Lazarus: atresia delle coane, palatoschisi, "spikyhair") IC associato a mutazioni gene PAX8 (Agenesia renale monolaterale, malformazioni genito-urinarie) IC associato a mutazioni gene NKX2.5 (Cardiopatia congenita) IC associato a mutazioni gene GNAS (Pseudoipoparatiroidismo 1A)

Tabella 2 – Cause di Ipotiroidismo Congenito Primario

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 (la presenza di uno psicologo e di un mediatore culturale, nei casi necessari, sarebbe fortemente raccomandabile). In questa fase, oltre al beneficio derivante dalla diagnosi precoce, deve essere sottolineata l'importanza di una corretta aderenza alla terapia sostitutiva e di un regolare follow-up. L'uso di "depliant" informativi può essere di ausilio ma non deve sostituire questa fase di confronto con le famiglie. L'acquisizione, fin dall'iniziale conferma diagnostica, di informazioni sulla severità ed eziologia dell'IC migliora notevolmente la qualità di informazione alla famiglia, in particolare per ciò che riguarda la necessità di terapia sostitutiva "*life-long*" nelle forme permanenti, o la necessità di una rivalutazione della diagnosi negli altri casi.
Il pediatra di riferimento deve mantenere viva una vigilanza sulla possibile comparsa di segni clinici evolutivi anche nell'era della diagnostica precoce permessa dai programmi di screening neonatale. Infatti vi è sempre la possibilità, anche se rara, di un falso negativo al test di screening o della provenienza di un bambino da Paesi in cui il programma di screening non si realizza. Segni clinici che possono comparire nei mesi successivi all'epoca neonatale sono rappresentati da un ritardo nella dentizione, nel ritmo accrescitivo e nella chiusura delle fontanelle, nonché da una accentuazione di segni come stipsi, distensione addominale ed eccesso ponderale. Naturalmente una particolare attenzione dovrà essere posta anche all'eventuale ritardo nell'acquisizione delle principali tappe di sviluppo psicomotorio. Alla presa in carico del neonato e/o del paziente pediatrico a rischio di IC, l'Endocrinologo del Centro Clinico di Riferimento deve fornire a tutti i genitori, in forma chiara e comprensibile, informazioni circa quadro clinico, epidemiologia e percorso diagnostico-terapeutico dell'IC nelle sue differenti forme; in alcuni casi a tale profilo informativo deve essere associata un'azione di consulenza genetica (*genetic counselling*), definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come processo di informazione e conoscenza circa gli aspetti genetici ed eredo-familiari della malattia (*van Trotsenburg et al., 2021*). In ambito di IC, il *genetic counselling* dovrebbe essere offerto in modo appropriato e selezionato solo in alcuni contesti clinici, quali:

- consanguineità dei genitori
- quadri di ipotiroidismo persistente con ghiandola in sede e familiarità per tireopatia
- quadro di IC con associazione di almeno una tra le seguenti caratteristiche:
  - ✓ cromosomopatie
  - ✓ cardiopatia congenita sia isolata che associata a note sindromiche
  - ✓ altre malformazioni associate
  - ✓ sordità
  - ✓ segni neurologici quali ipotonia, coreoatetosi, ritardo intellettivo
  - ✓ distress respiratorio neonatale
  - ✓ segni di osteodistrofia di Albright/alterazioni del metabolismo calcico

In alcuni casi la presenza di alcune malformazioni o segni clinici può orientare verso una specifica sindrome, come ad esempio:

- "Pendred syndrome"
- "Bamforth-Lazarus syndrome"
- "Lung-brain-thyroid syndrome"

Sono attualmente note mutazioni geniche (causative) associate a quadri clinici di IC (Tabella 2). Tuttavia, ad oggi non ci sono indicazioni per effettuare analisi genetiche in tutti i pazienti affetti da IC, azione che deve essere riservata solo a casi selezionati. In tali casi, l'analisi genetica permette di definire gli aspetti patogenetici di alcuni quadri di IC evidenziando, nel paziente e/o nel contesto familiare, mutazioni e/o varianti genetiche che possono completare la definizione diagnostica del singolo caso ed il relativo follow-up. Ad esempio, la presenza della mutazione DUOX2 in eterozigosi semplice si associa a quadri di ipotiroidismo transitorio dopo i primi anni di vita; la presenza di mutazione del

recettore del TSH in eterozigosi semplice si associa generalmente a quadri di IC che non necessitano di terapia sostitutiva con L-Tiroxina; la presenza di mutazione dei geni Tg o TPO identifica casi in cui la terapia deve essere individualizzata e che necessitano di una attenta sorveglianza per il rischio di insorgenza di tumori tiroidei nell'ambito di una condizione di gozzo in età adulta.
Infine, devono essere valutate attentamente lo sviluppo neuromotorio in caso di presenza di mutazione FOXE-1, l'apparato urinario in caso di presenza di mutazione PAX8, l'udito in caso di presenza di mutazione SLC26A4/PDS.

6.3.2 ANALISI DEI GENI CANDIDATI

La UO di Endocrinologia 1 dell'AOUP insieme alla Sezione di Endocrinologia del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Pisa esegue dal 1996 l'analisi genetica a completamento diagnostico sul sangue di neonati e bambini selezionati afferenti al Centro. In seguito a tale attività sono state pubblicate numerose ricerche su importanti riviste internazionali (*Tonacchera et al., 2000; Tonacchera et al., 2003; Tonacchera et al., 2004; Tonacchera et al., 2007; Tonacchera et al., 200;, Montanelli et al., 2009, De Marco et al. 2009, Montanelli &Tonacchera, 2010, Di Cosmo et al. 2010, De Marco et al., 2011, Agretti et al., 2013; Bagattini et al., 2014; Agretti et al., 2016).* L'esame genetico viene eseguito ai bambini con IC. Nel caso di presenza di mutazione l'esame genetico verrà esteso ai familiari del probando di primo grado (genitori e fratelli/sorelle).
Questo esame verrà eseguito in tutte le forme di IC che comprendono la presenza di gozzo, tiroide in sede di normali dimensioni, disgenesie (ectopia, agenesia, ipoplasia). L'analisi genetica è indispensabile per chiarire la causa del difetto, prevedere il grado di difetto di funzionamento, prevedere se il difetto sia a carattere transitorio o permanente, e se il difetto sia correggibile con terapie diverse dalla L-tiroxina (ad esempio dosi fisiologiche di iodio nelle forme da disormonogenesi) e se sia trasmissibile alle generazioni successive. Valutando che le forme genetiche attualmente conosciute e responsabili del fenotipo sono riferibili al 15-20 % dei pazienti, l'IC può essere considerato come malattia rara. E' anche importante considerare che l'esame genetico viene eseguito una volta soltanto al momento dell'accertamento diagnostico di malattia. Inoltre, mentre sul probando viene eseguita l'analisi dei geni in base alle caratteristiche cliniche, biochimiche e strumentali, sui familiari verrà eseguita l'analisi mirata solo degli eventuali geni alterati identificati come possibile causa di malattia. Lo screening genetico familiare è particolarmente importante per scoprire se altri membri della famiglia sono portatori dell'anomalia genetica eventualmente identificata. Quindi, se esiste il sospetto che l'IC possa avere causa genetica vengono richieste le analisi dei geni candidati. La genotipizzazione può includere il sequenziamento di un singolo gene, di un gruppo di geni, o può comprendere l'intero genoma o esoma. Gli studi condotti fino ad oggi hanno portato all'identificazione di numerosi geni coinvolti nella patogenesi dell'IC (Tabella 2).
L'analisi genetica viene eseguita su DNA genomico estratto da linfociti di sangue periferico. Nella maggior parte dei casi, alcuni tratti dei geni soggetti allo studio vengono amplificati tramite reazione polimerasica a catena (PCR), purificati e sottoposti a sequenziamento diretto secondo il metodo di Sanger. In pochi casi particolari può essere indicata l'analisi dell'intero genoma, esoma o di un particolare pannello di geni utilizzando tecniche di next generation sequencing (NGS). La competenza dell'analisi genetica a completamento diagnostico in bambini affetti da IC viene affidata dall'AOUP alla SOD Laboratorio di Chimica e Endocrinologia e alla SOD Genetica Molecolare in caso di ricerca mutazioni del gene TSHR nell'ipotiroidismo non autoimmune e del gene SLC26A4 nella sindrome di Pendred, integrata da consulenza genetica specialistica. Il clinico che ritiene opportuno eseguire l'analisi molecolare in bambini affetti da IC compila, oltre ai moduli per invio campione e consenso informato riportati in allegato, una o più impegnative per estrazione e conservazione DNA e per sequenziamento diretto di uno o più geni, a seconda della forma di IC dalla quale è affetto il paziente e secondo le Tabelle 4 e 5 in seguito riportate.

	IC DA DIFETTO ORGANOGENESI TIROIDEA	GENE	CODICE
1	**Agenesia tiroidea**	PAX8	6949- 6945-6917x3
2	**Agenesia tiroidea sindromica** (sindrome di Bamforth-Lazarus spesso associata a palatoschisi e atresia delle coane)	PAX8 TTF2/FOXE1	6949-6945-6917x6
3	**Agenesia tiroidea con difetto cardiaco**	PAX8 NKX2-5	6949-6945-6917x6
4	**Agenesia tiroidea sindromica con difetto cardiaco**	PAX8/TTF2/FOXE1 NKX2-5	6949-6945-6917x9
5	**Ectopia tiroidea**	PAX8	6949-6945-6917x3
6	**Ectopia tiroidea con difetto cardiaco**	PAX8 NKX2-5	6949-6945-6917x6
7	**Ipoplasia tiroidea**	PAX8 TSHR	6949-6945-6917x9
8	**Ipoplasia tiroidea sindromica** (sindrome cervello-polmone-tiroide con corea e distress respiratorio)	PAX8/TSHR TTF1/NKX2-1	6949-6945-6917x12
9	**Resistenza al TSH** (tiroide in sede con difetto di funzionamento non da disormonogenesi)	PAX8 TSHR	6949-6945-6917x9
10	**Resistenza al TSH sindromica**	PAX8 TSHR/TTF1/NKX2-1	6949-6945-6917x12
Note	*1: Codice del catalogo regionale delle prestazioni ambulatoriali da utilizzare per impegnative dematerializzate*		

Tabella 4 – Codici esame per analisi genetica in IC da difetto di **organogenesi tiroidea.**

	IC DA DIFETTO ORMONOGENESI TIROIDEA	GENE	CODICE
11	**Difetto di trasporto dello iodio** (ridotta o assente captazione dello iodio alla scintigrafia)	NIS/SLC5A5	6949-6945-6917x5
12	**Difetto totale di organificazione dello iodio** (normale captazione dello iodio alla scintigrafia con test al perclorato positivo)	TPO DUOX2	6949-6945-6917x19
13	**Difetto parziale di organificazione dello iodio**	DUOX2 DUOXA2 TPO	6949-6945 6917x21
14	**Sindrome di Pendred** (normale captazione dello iodio alla scintigrafia con test al perclorato positivo, nanismo e difetto uditivo)	DUOX2 DUOXA2 TPO PENDRIN/SLC26A4	6949-6945 6917x27
15	**Difetto di sintesi o trasporto della tireoglobulina** (normale captazione dello iodio alla scintigrafia con test al perclorato negativo e tireoglobulinaindosabile)	TG	6949-6945 6917x21
16	**Deficit enzima iodotirosinadeiodinasi** (normale captazione dello iodio alla scintigrafia con test al perclorato negativo e gozzo)	DEHAL1/IYD	6949-6945 6917x2
17	**Sindrome di Allan-Herndon-Dudley o Sindrome da difetto del trasportatore transmembrana degli ormoni tiroidei** (alterazione congenita del profilo tiroideo con bassa T4, elevata T3, TSH lievemente aumentato o normale, e grave ritardo psicomotorio)	MCT8/SLC16A2	6949-6945 6917x4
Note	*1: Codice del catalogo regionale delle prestazioni ambulatoriali da utilizzare per impegnative dematerializzate*		

Tabella 5 – Codici esame per analisi genetica in IC da difetto di **ormonogenesi tiroidea**.

Se il clinico ritiene invece necessaria l'esecuzione dell'analisi NGS devono essere compilate tre impegnative per estrazione e conservazione DNA (codice catalogo regionale 6949x1) e analisi Target NGS per panel Ipotiroidismo Congenito Primario (codice catalogo regionale 6917x23). I geni inclusi nel panel, selezionati secondo la letteratura più recente, sono riportati in Tabella 6 *(Stoupa et al., 2022)*. Tutte le mutazioni identificate tramite analisi Target NGS vengono confermate tramite sequenziamento di Sanger del gene implicato. L'analisi Target NGS viene eseguita dalla SOD Laboratorio di Chimica e Endocrinologia dell'AOUP.

PANEL IPOTIROIDISMO CONGENITO PRIMARIO					
ASXL3	CDCA8	DCAF17	DIO1	DIO2	DIO3
DNAJC17	DUOX1	DUOX2	DUOXA1	DUOXA2	GBP1
GLIS3	GNAS	HHEX	HOXB3	HOXD3	IYD
JAG1	NKX2-5	NTN1	PAX8	SECISBP2	SLC16A2
SLC26A4	SLC26A7	SLC5A5	TBX1	TG	THRA
THRB	TPO	TRPC4AP	TSHR	TTF1	TTF2
TUBB1	ZBTB26				

Tabella 6 – Elenco di 38 geni implicati nella patogenesi dell'Ipotiroidismo Congenito Primario studiati per analisi Target NGS.

6.3.3 TERAPIA

Scopo della terapia dell'IC è assicurare una normale crescita e un normale sviluppo neuro-cognitivo 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.
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 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)*.
E' opportuno in questi casi discutere con la famiglia e coinvolgerla nella decisione. Anche in assenza di trattamento questi pazienti vanno seguiti nel tempo in quanto l'ipertireotropinemia neonatale può essere comunque espressione di una lieve anomalia tiroidea.
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 (*American Academy of*

Pediatrics et al. 2006), le linee di indirizzo italiane *(Cassio et al., 2013a)* e la recente Consensus Europea sull'IC *(Leger et al., 2014)* suggeriscono una dose iniziale di L-T4 tra 10 e 15 mcg/kg/die. Nell'ambito di questo intervallo terapeutico è consigliabile usare dosi più alte nei neonati con ipotiroidismo più severo e dosi più basse nei soggetti con ipotiroidismo lieve o moderato *(Leger et al., 2014; Rastogi & LaFranchi, 2010)*. La terapia va somministrata per os e se in casi eccezionali non è possibile, allora può essere somministrata e.v. e la posologia non deve superare l'80% della dose calcolata come dose orale (terapia non disponibile nel prontuario sanitario nazionale).
Successivi aggiustamenti della dose vanno effettuati in base ai livelli sierici di FT4 e TSH mantenendo il sTSH nell'intervallo di riferimento per la fascia d'età e il sFT4 nel range alto-normale *(Ford & LaFranchi, 2014)*. Attenzione va posta nei soggetti con insufficienza cardiaca in cui la terapia con L-T4va introdotta molto gradualmente iniziando con la metà della dose, aumentando gradualmente ogni 2 settimane e monitorando i livelli di sFT4 *(Leger et al., 2014)*.
Va sottolineato che il trattamento con dosi iniziali elevate, se non adeguatamente monitorato, può determinare periodi di sovra-trattamento con possibili effetti avversi transitori o anche a lungo termine sull'outcomeneurocognitivo *(Bongers-Schokking et al., 2013)*. L'incidenza di sovra-trattamento e di sintomatologia ad esso correlata è rara, tuttavia un attento monitoraggio dei livelli di sFT4 e sTSH e di eventuali segni e sintomi quali irrequietezza, agitazione, disturbi del sonno, tremori, tachicardia, vomito, diarrea, calo ponderale, può minimizzare il rischio.
Attenzione deve essere posta alla concomitante assunzione di alcune sostanze che possono interferire con l'assorbimento della L-T4 quali: formule contenenti proteine della soia, fibre, medicinali a base di ferro o carbonato di calcio, colestiramina, antiacidi a base di alluminio e sucralfato. Inoltre barbiturici, rifampicina, carbamazepina, fenitoina e altri induttori degli enzimi epatici possono aumentare la clearance epatica della levotiroxina, mentre glucocorticoidi e beta-simpaticolitici inibiscono la conversione periferica di T4 a T3. Anche la presenza di emangiomi di grandi dimensioni può interferire con la terapia a causa di un'elevata attività della deiodinasi che può aumentare la degradazione della T4. In tutti questi casi è raccomandato uno stretto monitoraggio di sFT4 e sTSH nel caso sia necessario un aggiustamento della terapia.
Nel caso della formulazione in compresse la terapia andrebbe somministrata a digiuno lontano dai pasti, al fine di ottenere un migliore assorbimento e una più sicura assunzione (rigurgiti abituali nel lattante), ma questo non è sempre possibile nel neonato e nel bambino. Per tale motivo va raccomandato ai genitori di avere una regolarità nelle modalità di somministrazione in modo tale che il medico possa adattare correttamente la terapia in base ai valori di sFT4 e sTSH.
Il prelievo per il monitoraggio di sFT4 e sTSH va effettuato prima di assumere la terapia o almeno 4 ore dopo l'assunzione *(Leger et al., 2014)*.
La gestione del neonato pretermine e dell'ipotiroxinemia transitoria del pretermine è a tutt'oggi controversa. Per quanto riguarda il pretermine con diagnosi di IC non vi sono al momento chiare indicazioni in letteratura sulla dose di L-T4 da utilizzare. E' necessario tuttavia considerare che: 1) in alcuni casi si tratta di neonati in precarie condizioni di salute, spesso di peso molto basso e talora affetti da forme transitorie con tiroide in sede; 2) studi recenti evidenziano come una condizione di *over treatment* nelle prime settimane/mesi di vita possa risultare in una riduzione delle abilità neurocognitive in età successive *(Scratch et al., 2014; Bongers-Schokking et al., 2013)*; 3) la Consensus Europea del 2014 suggerisce di graduare la dose iniziale di L-T4 sulla base della gravità dell'ipotiroidismo utilizzando dosi più basse (ad esempio 10 mcg/kg/die) in caso di ipotiroidismo meno severo, come spesso succede nei casi con tiroide in sede.
Alla luce di queste considerazioni è consigliabile nel pretermine, soprattutto nei gravi prematuri o in quelli di peso molto basso, iniziare la terapia con L-T4 con dosaggi lievemente più bassi di quelli suggeriti nel neonato a termine, 8-10 mcg/kg/die da graduare comunque in base alla severità dell'ipotiroidismo ed alle condizioni cliniche del paziente *(Vigone et al., 2014; Vaidyanathan et al., 2012)*.

Inoltre, è opportuno programmare controlli di sTSH e sFT4 ravvicinati, ogni 10 giorni, fino a normalizzazione della funzione tiroidea.
La gestione terapeutica nell'ipotiroxinemia del pretermine è ancora controversa e non vi sono al momento chiare evidenze che un trattamento con L-T4 sia associato ad un miglioramento dell'outcome generale e neurocognitivo *(Uchiyamaet al., 2017; Wassner & Brown, 2015)*.
In Italia sono presenti diverse formulazioni di L-T4: compresse, gocce, flaconcini orali e capsule molli.

Formulazione	Dosaggi (mcg)
compresse	25-50-75-88-100-112-125-137-150-175-200
gocce	3.57/1gtt
soluzione orale	25-50-75-100
capsule molli	13-25-50-75-88-100-112-125-137-150-175-200

Tabella 7 – Principali formulazioni di levotiroxina

Esistono anche formulazioni generiche il cui uso non è suggerito nei primi anni di trattamento in quanto il farmaco generico e il brand non sono equivalenti *(Leger et al., 2014)*.
Il vantaggio delle formulazioni liquide è rappresentato dal minor tempo che è necessario attendere prima dell'assunzione del cibo. Le capsule molli, a carico dell'assistito, sono invece utili nel bambino più grande (dopo i 6 anni di età e comunque in grado di deglutire le capsule) e nell'adolescente. Va infatti sottolineato che la dose iniziale attualmente suggerita di 10-15 mcg/kg/die è indicata per la formulazione in compresse.
Due recenti studi *(Cassio et al., 2013b; Peroni et al., 2014)* suggeriscono che l'utilizzo della formulazione liquida sia più efficace nel consentire una rapida normalizzazione dei livelli di sTSH, verosimilmente legata ad un migliore assorbimento del farmaco. Pertanto, per evitare il rischio di sovra-trattamento alle dosi attualmente suggerite, è consigliabile un monitoraggio clinico ed ormonale molto ravvicinato.
Nonostante diverse perplessità suscitate dalla presenza di etanolo come eccipiente della formulazione liquida, le dosi di L-T4 utilizzate nel trattamento dell'IC non sembrano associarsi ad un aumento eccessivo del tasso ematico di etanolo nel sangue *(Peroni et al., 2014)*.

6.4 USCITA DAL PERCORSO ED EVENTUALE FOLLOW UP

La rivalutazione diagnostica è una procedura utile in tutti i casi di IC con ghiandola in sede o in cui non sia stata effettuata all'esordio una completa definizione diagnostica e finalizzata a confermare la permanenza della condizione di ipotiroidismo.
Per una corretta rivalutazione si consiglia la sospensione della terapia generalmente ad un'età di 36 mesi o superiore. 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:
- misura serica di TSH, FT4, eventuale di Tg
- misura serica di anticorpi anti-tireoperossidasi (TPO), anticorpi anti-Tg, anticorpi anti-recettore TSH, se presente familiarità per patologia autoimmune
- esecuzione di ecografia tiroidea per studio morfologico e dimensionale
- esecuzione di scintigrafia con ^{99}Tc (qualora non eseguita alla diagnosi e in caso di tiroide non visualizzabile ecograficamente); l'eventuale esecuzione di scintigrafia con ^{123}I associata a perclorato permette di distinguere tra difetti completi o parziali di organificazione dello iodio e deve essere effettuata solo in casi selezionati.

Schematicamente, dopo la sospensione della terapia si possono presentare quadri bioumorali differenti, che prevedono azioni di follow-up diversificate:
- valori di sTSH<5 mU/L e di sFT4 entro i limiti di riferimento per la fascia d'età: utile ricontrollare i livelli di sTSH e sFT4 dopo 30/60 giorni. Controllo dopo 6 mesi di sTSH e sFT4. Successivamente se la funzionalità tiroidea è normale effettuare esami solo in presenza di sintomi/segni di ipotiroidismo
- valori di sTSH compreso tra 5 e 10 mU/L e sFT4 entro i limiti di riferimento per la fascia d'età: proseguire il follow-up trimestrale/semestrale nell'anno successivo, senza intraprendere terapia; follow-up successivo annuale dal PLS.
- valori di sTSH compreso tra 10 e 20 mU/L: utile controllare sTSH e sFT4 dopo 7-15 giorni
- valori di sTSH>20 mU/L e/o di sFT4 inferiore ai limiti di riferimento per la fascia d'età: riprendere la terapia al medesimo dosaggio pre-sospensione

Utile ulteriore rivalutazione di sTSH e sFT4 alla pubertà nelle forme borderline.

6.4.1 QUALITÀ DELLA VITA - QOL

L'IC come tutte le malattie croniche può avere un impatto sulla qualità della vita, cioè sulla percezione del proprio benessere psicofisico e sociale. Se confrontati con coetanei sani i soggetti con IC riportano una frequenza significativamente superiore di altre malattie croniche, deficit uditivi ed eccesso ponderale, nonché livelli inferiori di qualità di vita percepita, in particolare evidenziando come fonte di svantaggio sociale limitazioni fisiche e mentali nella realizzazione del proprio ruolo. La severità dell'IC e l'adeguatezza del trattamento a lungo termine risultano le principali determinanti di queste difficoltà *(Leger et al., 2011)*. Tali evidenze sottolineano l'importanza della determinazione precoce della severità di questa patologia con conseguente monitoraggio più attento dei casi severi e la necessità di curare la compliance terapeutica non solo in età evolutiva ma anche nelle età successive.

6.4.2 FOLLOW-UP E OUTCOME NEUROCOGNITIVO

Il follow-up pediatrico, neuropsicomotorio e neurocognitivo dell'IC deve essere effettuato per riconoscere disturbi specifici in ambito motorio, linguistico, comportamentale, dell'interazione, dell'attenzione, di apprendimento, ed eventuali deficit cognitivi.
Prevede due livelli:
1° livello – pediatrico/psicologico. Valutazioni a tutti i pazienti affetti da IC da effettuare presso il Centro Clinico di Riferimento in collaborazione con lo psicologo ed eventualmente in collaborazione con il pediatra di famiglia che segue il bambino.

2° livello – specialistico (NPI). La valutazione di 2° livello è necessaria in tutte le situazioni di IC in terapia nelle quali la valutazione di 1° livello ha evidenziato aree di fragilità. Tale tipo di 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 intellettivo a tutte le età
- sviluppo psicologico, psicomotorio e del linguaggio, intersoggettività e skills socio-comunicativi 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.

Età nelle quali può essere effettuata valutazione:
- 3-6, 12-18 mesi: per anomalie della postura e dei primi "atti sociali" (sorriso sociale, sguardo, vocalizzo)
- 2 anni: per ritardo di linguaggio, disturbo dell'interazione e della comunicazione
- 5 anni: per deficit dei prerequisiti della letto-scrittura e del calcolo
- 8 anni: per disturbi specifici dell'apprendimento
- 14 anni: per disturbi emotivo-comportamentali.

I controlli si ritengono molto indicati fino a 8 anni, il controllo dei 14 anni può essere riservato ai soggetti che hanno presentato fragilità evolutive precedenti.

6.4.3 TRANSIZIONE ALLA VITA ADULTA

I bambini affetti da IC vengono seguiti presso lo stesso Centro di Screening anche in età adulta. La valutazione clinica e biochimica dovrebbe essere fatta ogni 12 mesi fino al completamento della crescita o più frequentemente se il controllo biochimico (misura di sFT4 e sTSH) non è adeguato per cattiva aderenza alla terapia sostitutiva con ormoni tiroidei. Considerando che la terapia sostitutiva deve essere proseguita per tutta la vita, è assolutamente necessario evitare sia fasi di sovradosaggio con ipertiroidismo franco o ipertiroidismo subclinico che periodi con ipotiroidismo franco o ipotiroidismo subclinico per gli effetti deleteri sull'apparato cardiovascolare o sul tessuto osseo. I giovani adulti affetti da IC possono presentare più frequentemente rispetto ai soggetti della popolazione generale delle malformazioni cardiache (soprattutto i difetti del setto). Inoltre, vari studi hanno mostrato un incremento del rischio cardiovascolare nel giovane adulto con IC con disfunzione diastolica, ridotta capacità allo sforzo, ispessimento della intima dei vasi imputabili a non corretta terapia sostitutiva con ormoni tiroidei. In caso di trattamento non adeguato con ipertiroidismo subclinico di lunga durata si possono avere tachicardia, ridotta capacità a svolgere attività fisica e, nel lungo periodo, un aumento della massa ventricolare sinistra mentre nei soggetti più anziani aritmie come la fibrillazione atriale. Anche periodi prolungati di ipotiroidismo possono provocare disfunzione diastolica e ridotta funzione vascolare, aumentando il rischio aterosclerotico. Inoltre, è stato rilevato un aumento della adiposità nei bambini con IC ed una maggior proporzione di bambini con IC è affetto da obesità rispetto ai controlli; l'incremento del peso corporeo che si può protrarre nella vita adulta si può associare ad un aumento del rischio cardiovascolare. Per tale motivo questi giovani adulti con IC dovrebbero essere istruiti per adeguata alimentazione e regolare e costante attività fisica. Gli ormoni tiroidei hanno effetti sulla fisiologia dell'osso. Il trattamento con ormone tiroideo deve essere ben calibrato anche dopo i 18 anni quando la mineralizzazione ossea non è ancora completata. I pazienti non ben trattati con tiroxina (soprattutto quelli con tireotossicosi medicamentosa) hanno un maggior riassorbimento osseo con perdita di massa ossea; tuttavia, i pochi dati a disposizione relativi a giovani adulti con IC hanno mostrato livelli di massa ossea nel range di normalità per l'età studiata. L'ipertiroidismo subclinico non modifica la densità minerale ossea nelle giovani donne prima della menopausa, mentre in post menopausa potrebbe accelerare la perdita di massa ossea; in questi casi sarebbe opportune eseguire

integrazione con calcio e vitamina D. Le giovani adulte con IC trattate con tiroxina vengono valutate nel periodo del concepimento (sia il lieve iper- che ipotiroidismo riducono la fertilità e possono determinare alterazioni del ritmo del flusso mestruale). Inoltre, la richiesta di tiroxina aumenta durante la gravidanza. Nella maggior parte delle giovani adulte con IC è opportuno aumentare la dose di tiroxina soprattutto nelle prime di settimane di gravidanza e questo garantisce un adeguato andamento della gravidanza e una normale sviluppo neuropsichico nel bambino. In questi casi è opportuno ripetere gli esami di funzione tiroidea ogni 4-6 settimane per tutto il periodo della gravidanza. Nella maggior parte delle giovani adulte la terapia con tiroxina deve essere ridotta nel periodo post-gravidico.
Nel giovane adulto con IC è importante la valutazione neuropsicologica perché possibili disturbi della funzione cognitiva e motoria in età neonatale o durante l'infanzia possono essere ancora presenti nella età di transizione o nella età adulta con implicazioni nella vita sociale di relazione, nella autostima, e nella labilità emozionale *(Leger, 2015)*. Grazie al riconoscimento della patologia in epoca neonatale e all'istituzione precoce della terapia sostitutiva le alterazioni neuropsicologiche più gravi non sono più riportate ed il quoziente intellettivo dei bambini con IC adeguatamente trattati è di circa 20 punti superiore rispetto ai bambini dell'epoca pre-screening. Tuttavia, alcuni studi hanno rilevato che bambini con IC, sia pur adeguatamente trattati, possono presentare dei lievi disturbi neuropsicologici che possono essere ancora presenti in età adulta. Ci possono essere lievi disturbi della psicomotricità, ridotta capacità nei movimenti fini, ridotti tempi di reazione, deficit della memoria e della attenzione. Infine, dal punto di vista comportamentale sono state descritte poche differenze fra giovani adulti con IC e controlli, fra queste ridotta maturità (ritardo nel lasciare la casa dei genitori) e ridotta autonomia; questi ultimi problemi potrebbero essere imputati alla cronicità della condizione clinica indipendentemente dalla adeguatezza del trattamento. Giovani adulti con IC possono avere piccoli difetti dell'udito e, se non diagnosticati, possono portare a problemi dello sviluppo del linguaggio, interazione sociale, rendimento scolastico anche in età adulta. E' importante che sia i genitori che i medici specialisti preposti a seguire il giovane adulto con IC incoraggino il giovane adulto a continuare e implementare le proprie attività sociali, le attività ludico-sportive, stimolare le attività motorie e neuropsichiche, aumentare la propria autostima.

6.4.4 INTERAZIONE TRA CENTRO DI RIFERIMENTO E RETE ASSISTENZIALE TERRITORIALE

L'implementazione di questo percorso non può prescindere dall'esistenza di un'efficiente *rete operativa regionale per l'IC*, basata su una stretta interazione tra Laboratorio di Screening Neonatale, Centro Clinico di Riferimento, centri afferenti per le consulenze del caso e rete territoriale di assistenza (MMG e PLS). In particolare, data la frequenza della patologia (1:2000-2500 nati vivi) e per assicurare un'adeguata continuità assistenziale al bambino con IC, è necessaria una costante ed efficace interazione tra team multispecialistico afferente al Centro Clinico di Riferimento e PLS/MMG.
Il ruolo di questi ultimi si esplicita attraverso la condivisione con il Centro Clinico di Riferimento del percorso diagnostico-terapeutico del soggetto con IC, in particolare nel paziente con età superiore ai 5 anni e senza gravi fattori di rischio; il Centro Clinico di Riferimento ha la responsabilità della presa in carico di tutti i pazienti con IC, ma per i pazienti da 5 a 18 anni senza fattori di rischio vi può essere una gestione delle cure condivisa con il PLS/ MMG.
Il ruolo proattivo di PLS e MMG e del team multispecialistico afferente al PDTA di fatto introduce una semplificazione del percorso e offre un sicuro vantaggio per il paziente e la sua famiglia i quali, rivolgendosi al proprio medico, beneficiano di una più semplice gestione delle cure. Allo stesso tempo la riduzione degli accessi alla medicina specialistica permette all'endocrinologo del Centro Clinico di Riferimento di poter dedicare maggior tempo alla presa in carico di casi a maggiore complessità, con conseguente ottimizzazione delle risorse disponibili.

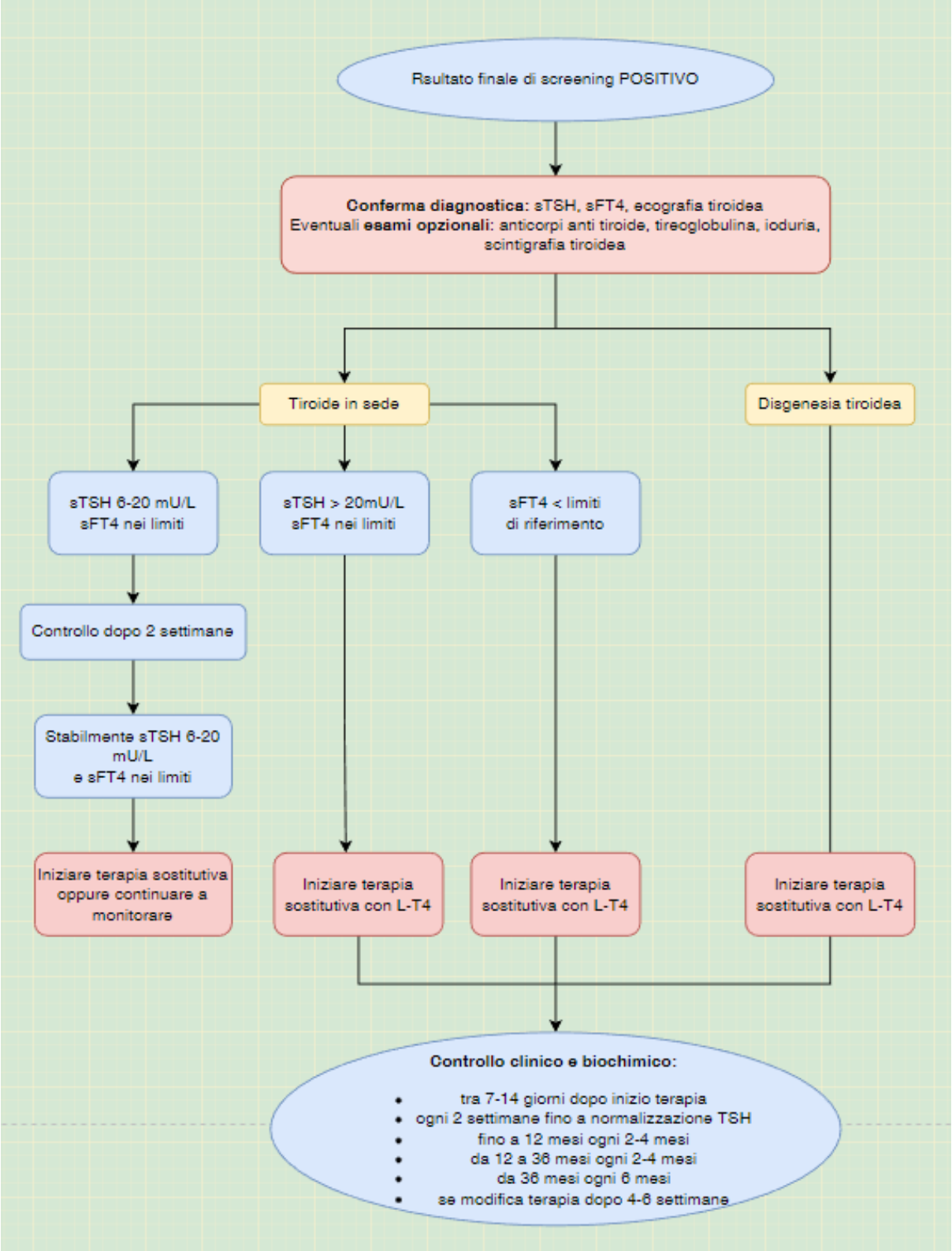
6.5 INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

INDICATORI DI PROCESSO						
CARATTERISTICA MONITORATA	INDICATORE	STANDARD	RESP.LE RILEVAZIONE ED ELABORAZIONE	STRUMENTI RILEVAZIONE	FREQUENZA RILEVAZIONE ED ELABORAZIONE	RESPONSABILE ANALISI DATI
Indice di attrazione del percorso a livello regionale e nazionale	% di pazienti ambulatoriali che hanno accesso al percorso in base al numero di pazienti affetti da IC della regione Toscana e del territorio nazionale	Raccolta del dato	Referente percorso o suo delegato	Registro Nazionale Ipotiroidei Congeniti (RNIC) dell'ISS	Annuale	Referente percorso
Aderenza alla compilazione del Registro	% di pazienti seguiti al Centro e inseriti nel RNIC	100%	Referente percorso o suo delegato	RNIC	Annuale	Referente percorso
Aderenza al follow-up	% di pazienti che vengono valutati in follow up su base annuale	100%	Referente percorso o suo delegato	Relazione clinica	Annuale	Referente percorso

INDICATORI DI ESITO						
CARATTERISTICA MONITORATA	INDICATORE	STANDARD	RESP.LE RILEVAZIONE ED ELABORAZIONE	STRUMENTI RILEVAZIONE	FREQUENZA RILEVAZIONE ED ELABORAZIONE	RESPONSABILE ANALISI DATI
Transizione alla vita adulta degli IC	% pazienti con età superiore a 18 anni indirizzati al Centro dai pediatri	Raccolta del dato	Referente percorso o suo delegato	Monitoraggio del numero di pazienti con età maggiore di 18 anni che afferiscono al Centro per la prima volta	Annuale	Referente percorso
Miglioramento della QoL	% di pazienti che riferiscono miglioramento della QoL in base a compilazione di specifico questionario	Raccolta del dato	Referente percorso o suo delegato	Questionario	Annuale	Referente percorso
Miglioramento del quadro clinico. Diagramma di flusso	% di pazienti in cui si dimostra un miglioramento del quadro clinico	Raccolta del dato	Referente percorso o suo delegato	Referti degli esami strumentali ed ematochimici	Annuale	Referente percorso

I dati raccolti saranno oggetto di Audit clinici o M&M per standardizzare comportamenti e procedure, misurare l'aderenza dei professionisti al percorso definito, individuare eventuali ulteriori finestre per la corretta presa in carico di tali pazienti, migliorare l'efficienza clinica e garantire elevati standard assistenziali.

7. DIAGRAMMA DI FLUSSO



8. MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ

L'aggiornamento della presente procedura è consequenziale al mutamento delle norme nazionali, regionali o etico-professionali o in occasione di mutamenti di indirizzo proposti da norme, regolamenti ed indicazioni tecniche degli organismi scientifici nazionali ed internazionali o in occasione di mutamenti delle strategie, delle politiche complessive e delle esigenze organizzative aziendali. Si precisa che, ad ogni modo, la revisione va effettuata almeno ogni 3 anni.

9. RIFERIMENTI NORMATIVI/BIBLIOGRAFICI ED EXCURSUS STORICO CENTRO DI RIFERIMENTO AOUP

Riferimenti normativi

- 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. In Italia è attivo anche un Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (www.iss.it/rnic), coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, che effettua la sorveglianza su scala nazionale della patologia.

Centro di Pisa, disposizioni Regione Toscana e disposizioni Nazionali

1. Alla fine degli anni '70 il Centro per la Prevenzione e la Cura del Gozzo diretto dal Prof. Baschieri ed in seguito dal Prof. Pinchera ha iniziato, su iniziativa volontaria, lo screening dell'ipotiroidismo neonatale per circa la metà dei nati nelle province di Massa, Lucca, Pisa e Livorno.
2. Nel 1982 la Regione Toscana ha reso obbligatorio lo screening per l'ipotiroidismo congenito e la fenilchetonuria con la Delibera Regionale n. 301 DEL 02/06/1981 "Avvio di attività per l'accertamento dell'ipotiroidismo e fenilchetonuria da effettuarsi a cura della USL FI 10, area Pisana, area Senese" (1983 anche per fibrosi cistica).
3. Vengono attivate tre sedi operative per gli screening di cui una a Firenze, una a Pisa, una a Siena. Relativamente al centro operativo di riferimento per le USL che fanno capo all'Area Pisana questo è organizzato presso il Centro Ospedaliero per la Prevenzione e Cura del Gozzo. Il Consiglio Regionale delibera di impegnare e liquidare a favore delle varie USL le somme necessarie per personale, strumentazione e spese depistage (screening).
4. Già nel 1983 il Prof. Baschieri fa richiesta alla USL12-Area Pisana di personale per il funzionamento del servizio di Screening dell'ipotiroidismo neonatale eseguito dal 1977 presso il Centro per la Prevenzione e la Cura del Gozzo (1 Medico, 1 Biologo, 2 Tecnici di Laboratorio, 1 Amministrativo). Il personale amministrativo viene richiesto per attività di inserimento dati anagrafici relativi ai neonati (accettazione campioni).
5. Nel 1992 con la Legge Nazionale n. 104 del 05/02/1992 gli screening per ipotiroidismo fenilchetonuria e fibrosi cistica sono diventati obbligatori in tutto il territorio nazionale.
6. Nel 1999 il Decreto Presidenziale del 09/07/1999 determina un atto di indirizzo e coordinamento alle regioni per screening e tempestivo trattamento di ipotiroidismo congenito, fenilchetonuria e fibrosi cistica. Modalità di esecuzione del prelievo, invio al Centro di Screening del cartoncino, comunicazione del risultato positivo dal Centro di Screening al Centro Nascita che richiama il neonato, conferma biochimica della diagnosi ed eventuale presa in carico del neonato da parte del Centro di Cura e Controllo.
7. Dal 2004 la Regione Toscana con la Delibera Giunta Regionale n. 800 del 02/08/2004 "Estensione screening neonatale per le malattie metaboliche ereditarie con utilizzazione della strumentazione LC/MS/MS (Tandem Massa) presso l'A.O. Meyer: indirizzi alle Aziende sanitarie" è l'unica in Italia ad aver reso obbligatorio per tutti i nuovi nati lo screening neonatale allargato a oltre 40 malattie metaboliche rare. Per la stessa DRG si mantiene per le province dell'Area pisana e senese un secondo cartoncino per lo screening dell'ipotiroidismo fino all'attivazione di un processo unificato con le competenze presenti in queste realtà.
8. Con Legge Nazionale n. 167 del 19 agosto 2016 è introdotta l'obbligatorietà dello screening neonatale allargato a 40 patologie metaboliche rare.
9. Con Delibera Giunta Regionale n. 707 del 19/07/2016 la regione Toscana definisce la governace della rete pediatrica regionale riconoscendo all'AOU Meyer il ruolo di coordinamento operativo.
10. Con Delibera Giunta Regionale n. 420 del 16/04/2018 la regione Toscana attribuisce all'AOU Meyer la funzione di coordinamento del sistema screening neonatale regionale nel suo complesso ed unifica le attività di screening per

malattie metaboliche, fenilchetonuria, fibrosi cistica e ipotiroidismo congenito presso l'AOU Meyer promuovendo forme di collaborazione in particolare con il Centro di Pisa.

11. Con Decreto Dirigenziale n. 919 del 29/01/2019 la regione Toscana ha approvato il documento "Sistema regionale di screening neonatale: aggiornamento, organizzazione e modalità operative" identificando a livello regionale il laboratorio dell'AOU Meyer come sede per lo screening dell'ipotiroidismo congenito.

Riferimenti bibliografici

1. Agretti P, De Marco G, Di Cosmo C, Ferrarini E, Montanelli L, Bagattini B, Vitti P, Tonacchera M. 2013 Congenital hypothyroidism caused by a novel homozygous mutation in the thyroglobulin gene. Eur J Pediatr 172:959-64.
2. Agretti P, Bagattini B, De Marco G, Di Cosmo C, Dionigi G, Vitti P, Tonacchera M. 2016 Papillary thyroid cancer in a patient with congenital goitrous hypothyroidism due to a novel deletion in NIS gene. Endocrine 54:256-258.
3. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. 2006 Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics 117:2290-303.
4. Bagattini B, Cosmo CD, Montanelli L, Piaggi P, Ciampi M, Agretti P, Marco GD, Vitti P, Tonacchera M. 2014 The different requirement of L-T4 therapy in congenital athyreosis compared with adult-acquired hypothyroidism suggests a persisting thyroid hormone resistance at the hypothalamic-pituitary level. Eur J Endocrinol 171:615-21.
5. Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de RijkeYB et al. 2013. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? J Clin Endocrinol Metab 98:4499-506.
6. Cassio A, Corbetta C, Antonozzi I et al. 2013a. The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: actions to improve screening, diagnosis, follow-up, and surveillance. J Endocrinol Invest 36:195-203.
7. Cassio A, Monti S, Rizzello A et al. 2013b. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. J Pediatr 162:1264-9.
8. De Marco G, Agretti P, Camilot M, Teofoli F, Tatò L, Vitti P, Pinchera A, Tonacchera M.2009 Functional studies of new TSH receptor (TSHr) mutations identified in patients affected by hypothyroidism or isolated hyperthyrotrophinaemia. Clin Endocrinol (Oxf) 70:335-8.
9. De Marco G, Agretti P, Montanelli L, Di Cosmo C, Bagattini B, De Servi M, Ferrarini E, Dimida A, Freitas Ferreira AC, Molinaro A, Ceccarelli C, Brozzi F, Pinchera A, Vitti P, Tonacchera M. 2011 Identification and functional analysis of novel dualoxidase 2 (DUOX2) mutations in children with congenital or subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 96:E1335-9.
10. Di Cosmo C, Liao XH, Dumitrescu AM, Philp NJ, Weiss RE, Refetoff S. 2010 Mice deficient in MCT8 reveal a mechanism regulating thyroid hormone secretion. J Clin Invest 120:3377-88.
11. Donaldson M, Jones J 2013 Optimising outcome in congenital hypothyroidism; current opinions on best practice in initial assessment and subsequent management. J Clin Res Pediatr Endocrinol 5 Suppl 1:13-22.
12. Ford G, LaFranchi SH 2014 Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 28:175-87.
13. Jones JH, Attaie M, Maroo S, et al. 2010 Heterogeneous tissue in the thyroid fossa on ultrasound in infants with proven thyroid ectopia on isotope scan-a diagnostic trap. Pediatr Radiol 40:725-31.
14. Leger J, Ecosse E, Roussey M, et al 2011 Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 96: 1771-82.
15. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. 2014 European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 99:363-84.
16. Leger J. 2015 Congenital hypothyroidism: a clinical update of longterm outcome in young adults. Eur J Endocrinol 172: R67-77.
17. Montanelli L, Agretti P, De Marco G, Bagattini B, Ceccarelli C, Brozzi F, Lettiero T, Cerbone M, Vitti P, Salerno M, Pinchera A, Tonacchera M. 2009 Congenital hypothyroidism and late-onset goiter: identification and characterization of a novel mutation in the sodium/iodide symporter of the proband and family members. Thyroid 19:1419-25.
18. Montanelli L, Tonacchera M. 2010 Genetics and phenomics of hypothyroidism and thyroid dys- and agenesis due to PAX8 and TTF1 mutations. Mol Cell Endocrinol 322:64-71.
19. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al. 2002 A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991–1998). J Clin Endocrinol Metab 87:557–562.

20. Olivieri A; Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. 2012 Epidemiology of congenital hypothyroidism: what can be deduced from the Italian registry of infants with congenital hypothyroidism. J Matern Fetal Neonatal Med 25(Suppl 5):7-9.
21. Olivieri A, Corbetta C, Weber G, et al. 2013 Congenital hypothyroidism due to defects of thyroid development and mild increase of TSH at screening: data from the Italian National Registry of Infants with Congenital Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 98:1403–1408.
22. Olivieri A, Radetti G, Medda E; Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. 2015 Incidence of congenital hypothyroidism in the Autonomous Province of Bolzano: benefit of increased iodine intake. J Endocrinol Invest 38:185-7.
23. Olivieri A, Fazzini C, Medda E, et al. 2015 Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. Horm Res Paediatr 83:86–93.
24. Peroni E, Vigone MC, Mora S, et al. 2014 Congenital hypothyroidism treatment in infants: a comparative study between liquid and tablet formulations of levothyroxine. Horm Res Paediatr 81:50-54.
25. Rastogi MV, LaFranchi SH. 2010 Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis 10;5:17.
26. Rosenthal NA, Bezar E, Mann S, et al. 2017 Primary care provider management of congenital hypothyroidism identified through newborn screening. Ann Thyroid Res 3:95-101.
27. Scratch SE, Hunt RW, Thompson DK, et al. 2014 Free thyroxine levels after very preterm birth and neurodevelopmental outcomes at age 7 years. Pediatrics 133:e955-63.
28. Stoupa A, Kariyawasam D, Polak M, Carré A. 2022 Genetics of congenital hypothyroidism: Modern concepts. Pediatr Investig 6:123-134.
29. Tonacchera M, Agretti P, Pinchera A, Rosellini V, Perri A, Collecchi P, Vitti P, Chiovato L. 2000 Congenital hypothyroidism with impaired thyroid response to thyrotropin (TSH) and absent circulating thyroglobulin: evidence for a new inactivating mutation of the TSH receptor gene. J Clin Endocrinol Metab 85:1001-8.
30. Tonacchera M, Agretti P, de Marco G, Elisei R, Perri A, Ambrogini E, De Servi M, Ceccarelli C, Viacava P, Refetoff S, Panunzi C, Bitti ML, Vitti P, Chiovato L, Pinchera A. 2003 Congenital hypothyroidism due to a new deletion in the sodium/iodide symporter protein. Clin Endocrinol (Oxf) 59:500-6.
31. Tonacchera M, Banco M, Lapi P, Di Cosmo C, Perri A, Montanelli L, Moschini L, Gatti G, Gandini D, Massei A, Agretti P, De Marco G, Vitti P, Chiovato L, Pinchera A. 2004 Genetic analysis of TTF-2 gene in children with congenital hypothyroidism and cleft palate, congenital hypothyroidism, or isolated cleft palate. Thyroid 14:584-8.
32. Tonacchera M, Banco ME, Montanelli L, Di Cosmo C, Agretti P, De Marco G, Ferrarini E, Ordookhani A, Perri A, Chiovato L, Santini F, Vitti P, Pinchera A. 2007 Genetic analysis of the PAX8 gene in children with congenital hypothyroidism and dysgenetic or eutopic thyroid glands: identification of a novel sequence variant. Clin Endocrinol (Oxf) 67:34-40.
33. Tonacchera M, De Marco G, Agretti P, Montanelli L, Di Cosmo C, Freitas Ferreira AC, Dimida A, Ferrarini E, Ramos HE, Ceccarelli C, Brozzi F, Pinchera A, Vitti P. 2009 Identification and functional studies of two new dual-oxidase 2 (DUOX2) mutations in a child with congenital hypothyroidism and a eutopic normal-size thyroid gland. J Clin Endocrinol Metab 94:4309-14.
34. Uchiyama A, Kushima R, Watanabe T, Kusuda S. 2017 Effect of L-thyroxine supplementation on very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 3 years of age. J Perinatol 37:602-605.
35. Vaidyanathan P, Pathak M, Kaplowitz PB. 2012 In congenital hypothyroidism, an initial L-thyroxine dose of 10-12 µg/kg/day is sufficient and sometimes excessive based on thyroid tests 1 month later. J Ped Metab 25:849-52.
36. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. 2021 Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. Thyroid 31:387-419.
37. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M et al. 2014 Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. J Pediatr 164:1296-30.
38. Wassner AJ, Brown RS. 2015 Congenital hypothyroidism: recent advances. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 22:407-12.