

INDICE

ABSTRACT.....	I
1. INTRODUZIONE.....	1
1.1 Definizione ⁽¹⁾	1
1.2 Classificazione	1
1.3 Epidemiologia	2
1.4 Patogenesi	2
1.5 Clinica	5
1.6 Screening neonatale	6
1.7 Ipotiroidismo materno: definizione, epidemiologia e impatti.....	9
2. OBIETTIVI.....	11
3. MATERIALI E METODI.....	12
3.1 Descrizione dello studio.....	12
3.2 Raccolta e analisi dei dati.....	12
4. RISULTATI	17
5. DISCUSSIONE	32
5.1 Confronto con la letteratura	32
5.2 Limiti dello studio	36
5.3 Punti di forza dello studio	37
5.4 Possibili sviluppi futuri	38
6. CONCLUSIONI.....	39
7. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	41

ABSTRACT

Introduzione

L'ipotiroidismo congenito (IC) è una condizione clinicamente rilevante che, se non diagnosticata e trattata tempestivamente, può causare ritardi nello sviluppo neurocognitivo e compromettere la crescita fisica. L'ormone tiroideo è essenziale per lo sviluppo cerebrale in utero e nei primi anni di vita, per una normale crescita fisica nell'infanzia e per un normale metabolismo durante tutta la vita; un deficit alla nascita può portare a danni irreversibili. È fondamentale promuovere la sensibilizzazione verso lo screening neonatale, che permette di individuare la condizione sin dalla nascita e avviare un trattamento efficace, garantendo migliori outcome di sviluppo.

Obiettivi

Lo studio si propone di analizzare l'epidemiologia dell'IC nella Regione Marche dal 2011 al 2022, valutando la prevalenza e l'incidenza della patologia. Esplora le caratteristiche gravidiche e perinatali dei neonati, indagando le possibili correlazioni tra complicanze materne e diagnosi di ipotiroidismo congenito, e verifica l'influenza delle patologie tiroidee materne sugli esiti neonatali e sulle complicanze durante la gravidanza e il parto, al fine di migliorare la gestione clinica delle gravidanze a rischio.

Materiali e metodi

L'analisi è stata condotta presso il Centro Regionale di Riferimento per l'Ipotiroidismo Congenito nelle Marche, e ha esaminato neonati positivi allo screening tra il 2011 e il 2022. I dati sono stati raccolti da cartelle cliniche e includevano informazioni su variabili sociodemografiche, caratteristiche gravidiche e perinatali, e dettagli sull'ipotiroidismo. Le analisi hanno valutato la correlazione tra agenesia/disgenesia della ghiandola e condizioni materne, come patologie della gravidanza e dati auxologici del neonato, e l'influenza delle patologie tiroidee materne sugli esiti neonatali.

Risultati

L'epidemiologia dell'IC nella Regione Marche tra il 2011 e il 2022 ha evidenziato 282 casi diagnosticati su 133.383 nati vivi, con un'incidenza dello 0,21. Il 61,35% dei pazienti è di sesso maschile, con una distribuzione geografica predominante nelle province di Ancona e Macerata, riflettendo la maggiore densità di popolazione in queste aree. Il 23,16% dei neonati con IC rientrano nella categoria I SGA (piccolo per l'età gestazionale). L'ittero neonatale (15,33%) e il distress respiratorio (11,11%) sono stati comuni. Il 23,75% dei neonati ha presentato malformazioni, con una prevalenza di cardiopatie. È stata riscontrata una gestazione più lunga (40 settimane) e un peso alla nascita superiore nei neonati con agenesia/disgenesia della ghiandola tiroidea rispetto a quelli con ghiandola in sede. I neonati con diagnosi di agenesia/disgenesia hanno iniziato la terapia prima e con dosi più elevate. Il 27,3% delle madri dei neonati con ipotiroidismo congenito presentava patologie tiroidee, senza differenze significative rispetto alle madri sane per quanto riguarda le variabili perinatali o auxologiche. I livelli medi di TSH nei neonati di madri con patologie tiroidee erano leggermente superiori, ma senza significatività statistica.

Conclusione

Lo studio sottolinea l'importanza di un monitoraggio attento nei neonati con agenesia o disgenesia tiroidea, che richiedono interventi terapeutici urgenti e presentano potenziali implicazioni a lungo termine. È interessante esplorare le relazioni tra complicanze materne e la sua diagnosi, così come l'influenza delle patologie tiroidee materne sugli esiti neonatali e sulle complicanze durante la gravidanza e il parto, per migliorare la gestione clinica delle gravidanze a rischio. Considerata la rilevanza dell'IC e l'efficacia dello screening neonatale, è fondamentale promuovere la sensibilizzazione verso di esso, poiché consente di diagnosticare la condizione sin dalla nascita e avviare tempestivamente la terapia.

1. INTRODUZIONE

1.1 Definizione ⁽¹⁾

L'ipotiroidismo congenito è definito come una disfunzione endocrina caratterizzata da una produzione insufficiente o assente di ormoni tiroidei fin dalla nascita.

Gli ormoni tiroidei, in particolare la triiodotironina (T3) e la tiroxina (T4), sono essenziali per il corretto sviluppo neurologico e fisico del feto e del neonato, regolando molte funzioni metaboliche fondamentali per la crescita e lo sviluppo cerebrale. È per questo motivo che l'ipotiroidismo congenito rappresenta una delle cause più comuni di disabilità cognitiva nei neonati.

1.2 Classificazione

Primario e secondario

L'ipotiroidismo è classificato in base all'eziologia in primario, ovvero causato da malformazioni tiroidee, o secondario, vale a dire causato da disfunzioni dell'asse ipotalamo-ipofisario. La carenza di ormoni tiroidei alla nascita è più comunemente causata da un problema nello sviluppo della ghiandola tiroidea (disgenesia) o da un disturbo della biosintesi degli ormoni tiroidei (dishormonogenesi). Questi disturbi portano a ipotiroidismo primario. L'ipotiroidismo secondario o centrale alla nascita è il risultato di una carenza di ormone stimolante la tiroide (TSH). La carenza congenita di TSH è raramente un problema isolato (causato da mutazioni nel gene della subunità beta del TSH), ma più comunemente è associata a carenze di altri ormoni ipofisari, come parte dell'ipopituitarismo congenito. L'ipotiroidismo periferico è una categoria distinta che deriva da difetti nel trasporto, metabolismo o azione degli ormoni tiroidei. Inoltre, alcune forme di IC sono associate a difetti in altri sistemi di organi: sono classificati come IC sindromico

Transitorio e permanente ⁽¹⁾

Un'ulteriore classificazione dell'IC avviene in base alla sua durata: esso, infatti, può essere permanente o transitorio. L'IC permanente si riferisce a un deficit persistente dell'ormone tiroideo che richiede trattamento a vita. L'IC transitorio consiste, invece, in

un deficit temporaneo di ormone tiroideo alla nascita, ma che si stabilizza in una normale produzione ormonale entro i primi mesi o anni di vita.

1.3 Epidemiologia

Prima dell'introduzione del programma di screening, l'incidenza di ipotiroidismo congenito (IC), diagnosticato sulla base delle manifestazioni cliniche, era compresa tra 1:7.000 e 1:10.000 ⁽²⁾. Con l'implementazione dello screening neonatale, l'incidenza è stata riportata tra 1:3.000 e 1:4.000 ⁽³⁾. Questa variazione evidenzia l'importanza dei programmi di screening nell'identificazione precoce dell'IC.

L'epidemiologia dell'ipotiroidismo congenito mostra significative differenze geografiche. Studi hanno dimostrato che l'incidenza dell'IC può variare in base alla posizione geografica, con alcuni stati che riportano tassi più elevati a causa di fattori genetici, ambientali e nutrizionali. In particolare, è stata osservata un'incidenza più alta in aree con carenza di iodio, dove il rischio di anomalie della tiroide è maggiore. Inoltre, i programmi di screening implementati a livello nazionale e regionale mostrano variazioni significative, influenzate anche dalle politiche sanitarie locali e dalla sensibilizzazione della popolazione.

1.4 Patogenesi

L'ipotiroidismo congenito permanente può essere causato da cause primarie o secondarie (centrali). Le cause primarie includono difetti nello sviluppo della ghiandola tiroidea, carenze nella produzione degli ormoni tiroidei e ipotiroidismo derivante da difetti nel legame del TSH o nella trasduzione del segnale. L'ipotiroidismo periferico risulta da difetti nel trasporto, metabolismo o resistenza all'azione degli ormoni tiroidei. Le cause secondarie o centrali includono difetti nella regolazione ormonale, ovvero nella formazione o nel legame dell'ormone di rilascio della tireotropina (TRH) e nella produzione di TSH.

L'ipotiroidismo transitorio può essere causato da fattori materni o neonatali. I fattori materni includono farmaci antitiroidei, anticorpi bloccanti del recettore della tireotropina trasmessi per via transplacentare e l'esposizione a carenza o eccesso di iodio. I fattori neonatali includono carenza o eccesso di iodio neonatale, emangiomi epatici congeniti e mutazioni nei geni che codificano per DUOX e DUOX2.

Cause Principali

Nei paesi con un adeguato apporto di iodio, circa l'85% dei casi di ipotiroidismo congenito è attribuito a disgenesia tiroidea. Questa condizione si verifica quando ci sono anomalie nello sviluppo della ghiandola tiroidea durante la formazione dell'embrione. Il restante 10-15% dei casi è causato da difetti nella produzione degli ormoni tiroidei, noti come disormonogenesi, o da difetti nel trasporto e nell'azione degli ormoni tiroidei.

Disgenesia Tiroidea

La disgenesia tiroidea può manifestarsi in diverse forme, tra cui:

1. Ectopia Tiroidea: Si verifica quando la ghiandola tiroidea si trova in una posizione anomala nel corpo. Questo è il tipo più comune di disgenesia tiroidea e rappresenta circa due terzi dei casi. È più frequente nelle femmine. In genere, un po' di tessuto tiroideo può essere rintracciato lungo il normale percorso di sviluppo della tiroide, che scende dalla base della lingua fino al collo.
2. Atireo: Questa condizione comporta l'assenza totale di tessuto tiroideo. Insieme all'ipoplasia tiroidea (una riduzione della dimensione della ghiandola), costituisce il restante terzo dei casi di disgenesia tiroidea.
3. Ipoplasia Tiroidea: Rappresenta una riduzione della dimensione e della funzionalità della ghiandola tiroidea. In questi casi, anche se il tessuto tiroideo è presente, non funziona in modo ottimale.

Sebbene la disgenesia tiroidea sia generalmente considerata una condizione rara, ci sono indicazioni che suggeriscono un potenziale fattore genetico. Alcuni studi hanno trovato che una piccola percentuale di casi presenta una storia familiare di disgenesia tiroidea, suggerendo che alcuni geni possano essere associati a queste anomalie.

Disormonogenesi Tiroidea

La disormonogenesi è un'altra causa dell'ipotiroidismo congenito e si verifica quando ci sono difetti nella produzione degli ormoni tiroidei. Questa condizione rappresenta il 10-15% dei casi di ipotiroidismo congenito e può derivare da anomalie in vari enzimi coinvolti nella sintesi degli ormoni tiroidei. Se l'attività di uno di questi enzimi è compromessa, la ghiandola tiroidea non può produrre ormoni sufficienti, portando a una riduzione dei livelli di T4 (tiroxina) e a un aumento del TSH (ormone tireostimolante).

Gli errori innati della sintesi ormonale sono spesso ereditati in modo autosomico recessivo. Un esempio comune di disormonogenesi è rappresentato da difetti nell'enzima perossidasi tiroidea, che è essenziale per la produzione di ormoni tiroidei.

Ipotiroidismo Secondario o Centrale

L'ipotiroidismo centrale è causato da difetti nella produzione di TSH da parte della ghiandola pituitaria, che regola la funzione della tiroide. Questo tipo di ipotiroidismo può manifestarsi in modo isolato o essere parte di un disturbo più ampio, come l'ipopituitarismo congenito, caratterizzato da uno sviluppo anomalo della ghiandola pituitaria.

Difetti Periferici nel Metabolismo degli Ormoni Tiroidei

Alcuni casi di ipotiroidismo congenito sono dovuti a difetti nei meccanismi che consentono agli ormoni tiroidei di entrare nelle cellule del corpo. Un esempio di ciò è la sindrome di Allan-Herndon-Dudley, in cui mutazioni in un gene specifico portano a difficoltà nell'assorbimento di T3 (triiodotironina) nelle cellule cerebrali. Questa condizione può causare ritardi nello sviluppo neurologico e problemi cognitivi.

Ipotiroidismo Congenito Transitorio

L'ipotiroidismo congenito transitorio è una condizione più comune in Europa rispetto agli Stati Uniti. Può essere causato da diverse situazioni

- **Carenza di Iodio:** La mancanza di iodio nell'alimentazione materna è una causa comune, specialmente tra i neonati prematuri, che sono più vulnerabili a questa carenza.
- **Anticorpi Materni:** Gli anticorpi prodotti dalla madre possono attraversare la placenta e interferire con la funzionalità della tiroide nel neonato, causando un abbassamento temporaneo degli ormoni tiroidei. Questo è particolarmente rilevante nelle madri che soffrono di malattie autoimmuni come la tiroidite di Hashimoto.
- **Esposizione a Farmaci:** Alcuni farmaci antitiroidei assunti dalla madre durante la gravidanza possono influenzare la produzione ormonale nel neonato, portando a ipotiroidismo transitorio.

- Iodio Eccessivo: Un'eccessiva esposizione allo iodio, ad esempio tramite farmaci o disinfettanti, può causare ipotiroidismo nei neonati, soprattutto nei prematuri.

1.5 Clinica

Le caratteristiche cliniche dell'ipotiroidismo congenito sono spesso poco evidenti, motivo per cui molti neonati rimangono non diagnosticati alla nascita (4,5). Ciò è dovuto, in parte, al passaggio dell'ormone tiroideo materno attraverso la placenta. Viene misurato nel siero del cordone ombelicale, con valori che vanno dal 25 al 50 percento rispetto alla norma (6). L'ormone tiroideo materno fornisce un effetto protettivo, specialmente per il cervello fetale (7). Lo sviluppo lento dei sintomi clinici evidenti (8), insieme all'importanza di un trattamento precoce, ha portato all'implementazione di uno screening neonatale diffuso per questa condizione (3). Tuttavia, lo screening neonatale per l'ipotiroidismo non viene effettuato in molti paesi del terzo mondo. Si stima che solo un terzo della popolazione mondiale dei neonati venga sottoposta a screening. È quindi importante che l'IC sia riconosciuto a livello clinico in modo da poter trattare il disturbo.

Sintomi

I sintomi dell'ipotiroidismo congenito inizialmente non sono specifici; tuttavia, la storia materna e della gravidanza può fornire alcuni indizi. Nel venti percento dei casi, la gestazione si estende oltre le quarantadue settimane (4). Si può anche riscontrare la presenza di malattie autoimmuni tiroidee materne o una dieta carente di iodio. Il trattamento involontario con iodio radioattivo durante la gravidanza è raro. Altri sintomi includono la letargia, un pianto rauco e la stitichezza. È comune l'iperbilirubinemia neonatale che dura più di tre settimane, dovuta all'immaturità della transferasi glucuronilica epatica (4,9). I sintomi più comuni al momento della diagnosi attraverso lo screening neonatale sono ittero prolungato, letargia, difficoltà di alimentazione e stitichezza (9).

Segni

Fino a un terzo dei neonati ha un peso alla nascita superiore al novantesimo percentile (4). All'esame iniziale, i segni più comuni sono ernia ombelicale, macroglossia e pelle fredda o chiazzata (9). L'ormone tiroideo è anche importante nella formazione e maturazione delle ossa (10,11), l'IC può portare, di conseguenza, a una fontanella posteriore ampia di

oltre 5 mm. Questo, insieme a ittero persistente e difficoltà di alimentazione, è una delle caratteristiche cliniche più evidenti ⁽¹²⁾. Alcuni neonati con ipotiroidismo congenito possono presentare un gozzo palpabile. Questo si riscontra di solito nell'ipotiroidismo dovuto a disormonogenesi tiroidea, dove vi è un difetto nella produzione di ormoni tiroidei. Alcune forme di disormonogenesi sono dovute a difetti nell'enzima all'interno della ghiandola tiroidea. Le caratteristiche tipiche di un neonato ipotiroideo prima dell'avvento dello screening neonatale includono ittero, volto gonfio e fontanella posteriore ampia con suture aperte. Il ponte nasale è piatto e gli occhi mostrano pseudoipertelorismo (apparente anomalia nella distanza tra gli occhi). La bocca può essere leggermente aperta rivelando macroglossia. Un esame più approfondito rivelerebbe bradicardia e un addome sporgente con una grande ernia ombelicale. I reperti dell'esame neurologico includono ipotonia con riflessi ritardati. La pelle può essere fresca al tatto e chiazzata, riflettendo un compromesso circolatorio ⁽⁴⁾.

1.6 Screening neonatale

Lo screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito è uno strumento fondamentale per identificare precocemente questa condizione, che, se non trattata subito, può portare a gravi conseguenze sullo sviluppo neurologico e fisico. In epoca neonatale, infatti, la sintomatologia dell'IC può essere aspecifica o completamente assente, rendendo molto complessa una diagnosi basata esclusivamente sui segni clinici. Anche quando il paziente manifesta sintomi, questi non sono sempre evidenti o specifici.

Questa complessità diagnostica rende indispensabile l'uso dei dosaggi ormonali, poiché essi permettono di rilevare anomalie nei livelli di TSH (ormone tireostimolante) e T4 (tiroxina) che indicano un malfunzionamento della tiroide, anche in assenza di sintomi evidenti. I dosaggi ormonali sono strumenti di grande precisione, in grado di identificare alterazioni funzionali della tiroide sin dai primi giorni di vita, consentendo di diagnosticare l'ipotiroidismo congenito in modo tempestivo. Pertanto, lo screening diventa essenziale per permettere un trattamento precoce ed evitare complicazioni a lungo termine.

A livello globale, questo approccio è stato implementato a partire dagli anni '70 e oggi è attivo in molte regioni del mondo. I programmi di screening sono ben consolidati in Canada, Stati Uniti, Giappone, Europa occidentale, Australia, Nuova Zelanda e Israele,

mentre sono in fase di sviluppo in alcune aree dell'Europa orientale, Asia, Sud America e Africa. Complessivamente, circa il 25% delle 127 milioni di nascite annue viene sottoposto a screening per l'IC ⁽¹⁾.

Il piano nazionale di screening dell'ipotiroidismo congenito in Italia

In Italia, lo screening per l'IC è stato introdotto nel 1977 come progetto pilota e successivamente esteso a livello nazionale. Nel 1992, con la Legge n.104 del 5 febbraio, è diventato obbligatorio per tutti i neonati sul territorio nazionale, garantendo un ottimo livello di copertura della popolazione neonatale. Per migliorare il coordinamento del programma, l'Istituto Superiore di Sanità ha istituito, nel 1999, il Registro Nazionale degli Ipotiroidici Congeniti, una banca dati che raccoglie le informazioni sui casi diagnosticati. Tale sistema è fondamentale per monitorare la prevalenza della malattia, identificare i fattori di rischio e valutare l'efficacia del programma di screening, oltre a ottimizzare la gestione clinica dei pazienti.

Protocollo di Screening Neonatale

Il metodo più efficace per individuare l'ipotiroidismo congenito (IC) si basa principalmente sulla misurazione del TSH (o eventualmente di TSH e T4) ed è l'approccio attualmente adottato in Italia.

La raccolta del campione per lo screening di IC viene generalmente effettuato tra le 48 e le 72 ore dalla nascita, mediante il prelievo di una goccia di sangue dal tallone del neonato, raccolta su una carta da filtro speciale. Questo test prevede la misurazione del TSH, ormone che consente di rilevare in modo efficace l'ipotiroidismo primario. In alcune aree, viene utilizzato un approccio a due fasi, in cui si misura prima il T4 (tiroxina) e successivamente il TSH nei neonati con valori di T4 al di sotto di una soglia prestabilita. Ogni programma stabilisce valori soglia per TSH e T4, generalmente fissati tra 10 e 15 mUI/L per il TSH.

Alcuni sottogruppi di neonati presentano frequentemente un ritardo nell'innalzamento del TSH, come i neonati pretermine, quelli di basso peso, i gemelli e quelli ricoverati in terapia intensiva neonatale. In questi casi, l'ipotiroidismo congenito (IC) può essere mascherato da valori inizialmente ridotti di TSH allo screening a causa dell'imaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, trasfusioni di sangue, patologie e trattamenti farmacologici neonatali. Per questi neonati, a rischio di un ritardo nell'innalzamento del

TSH, è raccomandata l'esecuzione routinaria del prelievo su cartoncino a 2 settimane di vita.. Se questo secondo screening viene effettuato prima delle 36 settimane di età gestazionale, è consigliato un ulteriore test su cartoncino dopo 4 settimane o a 36 settimane di età gestazionale.

Anche i neonati con sindrome di Down sono esposti a un rialzo tardivo di TSH, motivo per cui si raccomanda la ripetizione di TSH su cartoncino alla fine del primo mese di vita, seguita dal dosaggio di TSH sierico a 6 e 12 mesi.

La ripetizione del TSH su cartoncino può essere effettuata anche in tutti i neonati che presentano valori di TSH su cartoncino compresi tra i 6 e i 20 mU/L. Gli obiettivi del protocollo includono l'identificazione e il trattamento dell'ipotiroidismo congenito il prima possibile, garantendo così una diagnosi precoce che possa prevenire complicanze e ridurre il rischio di danni neurologici e fisici associati a un trattamento tardivo. Un risultato positivo al test di screening comporta l'inserimento in un percorso diagnostico volto ad accertare la presenza o l'assenza di IC.

Conferma diagnostica e trattamento

In caso di screening positivo, vengono eseguiti test diagnostici approfonditi, tra cui la misurazione dei livelli sierici di TSH e FT4. Questi test sono accompagnati da un'anamnesi dettagliata e da un esame obiettivo, mirati a identificare eventuali anomalie fisiche o patologie malformative associate all'ipotiroidismo. A seconda dei risultati ottenuti, possono essere condotte ulteriori indagini, come l'ecografia tiroidea e la scintigrafia, utili per distinguere tra forme di ipotiroidismo congenito con ghiandola tiroidea normoconformata e forme disgenetiche.

In alcune situazioni, si procede con il dosaggio degli anticorpi anti-tiroide, della tireoglobulina, e, in presenza di sospetto di eccessivo apporto iodico, si effettua l'analisi delle iodurie. Questi passaggi diagnostici sono fondamentali per una valutazione accurata della condizione del neonato.

Una volta confermata la diagnosi di ipotiroidismo congenito, il trattamento con levotiroxina, un ormone tiroideo sintetico, viene avviato tempestivamente. Tale approccio è cruciale per prevenire danni neurologici e fisici. I neonati in trattamento sono monitorati regolarmente per valutare la risposta al trattamento e per adeguare le dosi di levotiroxina

in base alla crescita e ai livelli ormonali. L'obiettivo è garantire un controllo ottimale della condizione e favorire uno sviluppo sano e normale nel neonato.

1.7 Ipotiroidismo materno: definizione, epidemiologia e impatti

L'ipotiroidismo è uno dei disturbi endocrini più comuni durante la gravidanza e si definisce come una produzione insufficiente di ormoni tiroidei (TH) da parte della ghiandola tiroidea. Questa condizione è particolarmente prevalente tra le donne, con una prevalenza di 18 casi ogni 1000 per l'ipotiroidismo manifesto e 75 casi ogni 1000 per l'ipotiroidismo subclinico ⁽⁸⁾.

L'indagine nazionale sulla salute e la nutrizione (NHANES III) ha rilevato che circa 1 persona su 300 negli Stati Uniti ha ipotiroidismo, con una prevalenza maggiore tra i bianchi rispetto agli afroamericani e agli ispanici (5,1% contro 1,7% e 4,1%, rispettivamente). Un corretto sviluppo fetale dipende da fattori genetici e dagli ambienti ormonali, metabolici e nutrizionali forniti dalla madre. Gli ormoni tiroidei sono essenziali per il metabolismo, lo sviluppo e la crescita normale degli organi fetali. Prima dello sviluppo della ghiandola tiroidea fetale, gli ormoni tiroidei materni rappresentano l'unica fonte di questi ormoni durante la vita fetale. Durante la gravidanza, i valori di riferimento di TSH (ormone stimolante la tiroide) e tiroxina libera (fT4) cambiano a causa delle variazioni fisiologiche nella funzione tiroidea. In particolare, la gravidanza comporta un aumento della produzione di tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) fino al 50%, con un conseguente aumento del fabbisogno giornaliero di iodio.

Tuttavia, i livelli di TSH tendono a diminuire, specialmente nel primo trimestre, in risposta all'effetto stimolante della gonadotropina corionica umana (HCG) sulla tiroide. Nelle donne con riserve tiroidee limitate, lo stress della gravidanza può provocare ipotiroidismo clinico o subclinico, manifestandosi come una malattia conclamata. In aree con sufficienza di iodio, questi adattamenti fisiologici sono ben tollerati grazie a una riserva adeguata di iodio, mentre nelle aree carenti di iodio, tali adattamenti possono portare a significativi cambiamenti durante la gravidanza.

La prevalenza di disfunzioni tiroidee conclamate è del 2-3% nelle donne in gravidanza, mentre quella subclinica è del 10%, con un tasso di autoimmunità del 5-10%. Le complicazioni materne associate all'ipotiroidismo includono aborto spontaneo, anemia, preeclampsia, ipertensione gestazionale, distacco della placenta, parto pretermine, un

aumento del tasso di cesarei e emorragie post-parto. Inoltre, il tipo di parto può avere impatti negativi sull'asse fetale-ipofisario-tiroideo. Gli esiti fetali derivanti da disfunzione tiroidea comprendono parto pretermine, sindrome da distress respiratorio neonatale, basso peso alla nascita, morbidità e mortalità perinatale, aumentato ricorso alla terapia intensiva neonatale, e danni neuropsicologici e cognitivi. Pertanto, è evidente che la gestione dell'ipotiroidismo materno è fondamentale per garantire il benessere della madre e del neonato durante la gravidanza.

2. OBIETTIVI

L'ipotiroidismo congenito (IC) è una patologia di notevole rilevanza clinica, poiché può condurre a ritardi nello sviluppo neurocognitivo e della crescita fisica se non diagnosticata e trattata tempestivamente. Dato il suo impatto e l'efficacia dello screening neonatale, questo studio intende evidenziare l'importanza di questa condizione e promuovere la sensibilizzazione verso lo screening precoce, che permette di individuare la condizione sin dalla nascita e avviare prontamente la terapia.

A tal fine gli obiettivi di questo studio sono stati:

1. Definire l'epidemiologia dell'ipotiroidismo congenito nel periodo temporale che va dall'anno 2011 al 2022 nella Regione Marche
2. Definire le caratteristiche gravidiche, prenatali e perinatali dei pazienti con ipotiroidismo congenito
3. Valutare le possibili correlazioni tra patologie della gravidanza e diagnosi di ipotiroidismo congenito.
4. Valutare la possibile influenza della patologia tiroidea materna sulle caratteristiche del neonato con ipotiroidismo congenito.

Attraverso l'analisi di dati epidemiologici, si intende raccogliere informazioni sulla prevalenza e l'incidenza di questa condizione, esaminando variabili demografiche come l'età materna e il sesso del neonato. Questa analisi faciliterà l'identificazione di eventuali cambiamenti nella frequenza e nella distribuzione dell'ipotiroidismo congenito nel corso degli anni. In aggiunta, si intende valutare le possibili correlazioni tra patologie della gravidanza e diagnosi di ipotiroidismo congenito, indagando se determinate complicanze materne siano significativamente associate a un rischio aumentato di agenesia o disgenesia tiroidea. Questa analisi includerà anche l'esame di variabili relative al parto, come l'età gestazionale alla nascita, i dati auxologici dei neonati ed eventuali problemi neonatali. L'obiettivo è identificare potenziali fattori di rischio e migliorare la sorveglianza e la gestione clinica delle gravidanze a rischio. Relativamente all'ultimo obiettivo, si vuole indagare se esistano correlazioni significative tra le patologie tiroidee nelle madri e gli esiti perinatali nei neonati, al fine di comprendere se una patologia tiroidea materna, trattata o meno, possa influenzare il rischio durante la gravidanza, le complicazioni nel parto e la crescita del bambino.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Descrizione dello studio

Disegno di studio

Studio osservazionale retrospettivo condotto presso la SOD Clinica Pediatrica dell'AOU delle Marche, che è il Centro Regionale di Riferimento di Ipotiroidismo Congenito (Ospedale Pediatrico G. Salesi di Ancona), nell'anno 2024.

Popolazione di riferimento

I neonati delle Marche che risultano positivi allo screening per l'ipotiroidismo congenito vengono inviati al Centro Regionale di Riferimento per la conferma diagnostica. In questo centro, la diagnosi può essere smentita oppure confermata, permettendo così l'avvio tempestivo della terapia e la presa in carico del follow-up del paziente.

La popolazione di riferimento dello studio in questione è rappresentata dai pazienti nati dal 1° gennaio 2011 al 31 dicembre 2022 che hanno avviato la terapia.

3.2 Raccolta e analisi dei dati

Analisi descrittiva

I dati sono stati ricavati dalla consultazione di cartelle cliniche cartacee e cartelle cliniche neonatali informatizzate presso la SOD Clinica Pediatrica dell'AOU delle Marche da luglio a settembre 2024. I valori riscontrati sono stati raccolti e trascritti in un database elettronico Excel.

Per ogni singolo paziente sono state prese in esame le seguenti variabili sociodemografiche:

- data di nascita
- genere
- residenza
- comune di nascita
- etnia⁽³³⁾

In relazione alla gravidanza e al parto, sono stati rilevati:

- tipologia di gravidanza (normodecorsa o con patologie)
- età gestazionale al parto
- modalità del parto (taglio cesareo o parto eutocico)
- PMA (procreazione medicalmente assistita) o spontanea
- patologia perinatale (ante partum, intrapartum e postpartum)
- peso, lunghezza e circonferenza cranica del neonato alla nascita

Inoltre, sono state indagate le seguenti variabili relative all'ipotiroidismo:

- familiarità con l'ipotiroidismo congenito
- assunzione materna di iodio durante la gravidanza
- terapia materna in gravidanza
- esito screening neonatale (1° e 2° cartoncino)
- dosaggio del TSH sierico
- dosaggio di FT4
- dosaggio della tireoglobulina (espresso in ng/ml)
- dosaggio degli anticorpi tiroidei
- esito dell'ecografia
- esito scintigrafia
- esito nucleo di Beclard
- diagnosi di ipotiroidismo congenito
- data avvio terapia
- dosaggio di avvio terapia
- valutazione NPI (Neuropsichiatria Infantile)
- controlli del paziente a 6/12/24/36 mesi/ 6 anni (data, peso, lunghezza, circonferenza cranica, TSH, FT4, dosaggio terapia, sospensione terapia)

L'età gestazionale, che si configura come il numero di settimane trascorse dalla data dell'ultima mestruazione fino al momento attuale ⁽³⁵⁾, è stata valutata al momento del parto. Attraverso questa variabile, si è risaliti alla classificazione di ogni neonato in "pretermine, a termine e post termine" e, in particolare, nel grado di prematurità del neonato ⁽²¹⁾. Tale classificazione viene rappresentata nella Tabella 1.

Tabella 1: Classificazione del neonato in base all'età gestazionale

	Settimane di gestazione
Estremamente	<28
Molto	28 - 31+6
Moderatamente	32 - 33+6
Lievemente	34 - 36+6
A termine	37 - 41+6
Post-termine	>42

I dati auxologici sono stati calcolati in percentile; tramite questi, è stato possibile risalire alla classificazione del peso del neonato alla nascita⁽³⁴⁾:

- SGA (small for gestational age)
- AGA (appropriate for gestational age)
- LGA (large for gestational age)

Come descritto dalla letteratura, nelle aree geografiche con carenza di iodio è più frequente l'IC transitorio. Per questo motivo si è fatta la distinzione dei comuni di residenza in comuni costieri o dell'entroterra.⁽³⁶⁾

Tra le patologie della gravidanza sono state rilevate le seguenti:

- Diabete gestazionale
- Gemellare Bicornale biamniotica
- Gemellare monocoriale biamniotica
- Ipertensione gestazionale
- Ipotiroidismo gravidico
- IUGR
- Oligoidramnios
- Polidramnios
- Preeclampsia

Per quanto riguarda le patologie perinatali, sono state indagate:

- Asfissia neonatale
- Distress respiratorio
- Inalazione liquido amniotico

- Ipoglicemia neonatale
- Ittero neonatale
- Patologie malformative
- Patologie sindromiche
- Sepsi neonatale
- SGA (Small for Gestational Age)

Analisi statistica

È stata condotta un'analisi statistica per valutare la relazione tra le tipologie di ipotiroidismo congenito (agenesia/disgenesia vs. ghiandola in sede) e diverse condizioni patologiche della gravidanza materna, settimane di gestazione al momento del parto, peso alla nascita, e l'età di inizio e la dose della terapia sostitutiva.

Le condizioni materne incluse nello studio sono state: gravidanza normodecorsa (sì/no), diabete gestazionale, preeclampsia, ipertensione gestazionale, polidramnios, oligoidramnios, ritardo di crescita intrauterino (IUGR), gravidanza gemellare bicoriale biamniotica e monocoriale biamniotica.

Per l'analisi delle variabili qualitative, è stato utilizzato il test del chi-quadro (o il test esatto di Fisher quando appropriato) per confrontare la distribuzione delle patologie materne e delle condizioni gestazionali tra i due gruppi di ipotiroidismo (agenesia/disgenesia e ghiandola in sede). Sono state analizzate variabili quali il decorso della gravidanza, le patologie gestazionali (diabete gestazionale, preeclampsia, ipertensione gestazionale), e la classificazione del peso alla nascita (SGA, AGA, LGA), tra gli altri.

Per l'analisi delle variabili continue, è stato utilizzato il test t di Mann-Whitney per confrontare le età gestazionali medie, i percentili di peso, lunghezza e circonferenza cranica alla nascita tra i due gruppi di ipotiroidismo. È stata inoltre analizzata l'età di inizio della terapia sostitutiva e la dose della terapia.

In seguito, è stata condotta un'analisi statistica per esaminare la relazione tra la patologia tiroidea materna e variabili cliniche associate ai neonati con ipotiroidismo congenito. Le variabili considerate includono la tipologia di parto (eutocico o cesareo), lo stato di

prematurità, la classificazione in agenesia/disgenesia o ghiandola in sede, la presenza del nucleo di Beclard, e parametri come il peso, il percentile di peso, la dose di avvio della terapia sostitutiva e l'età di avvio della terapia.

4. RISULTATI

Caratteristiche cliniche, demografiche prenatali e perinatali della popolazione ed epidemiologia

Dal 1° gennaio 2011 al 31/12/2022 323 pazienti sono stati riferiti al nostro centro per la conferma diagnostica. In 41 pazienti (12,69%) la diagnosi non è stata confermata, mentre in 282 pazienti è stata avviata la terapia. Questa coorte di 282 pazienti rappresenta il gruppo di studio.

I dati demografici rivelano che la maggior parte dei neonati è di etnia caucasica (78,01%), seguita da gruppi etnici misti come "bianchi e neri africani" (4,61%) e "bianchi e asiatici" (2,48%). Il 61,35% dei neonati è di sesso maschile, mentre il 53,90% è femminile. Le aree di residenza variano, con la maggior parte della popolazione che risiede nella provincia di Ancona (31,56%) e nelle aree dell'entroterra (55,32%).

Tabella 2: analisi delle caratteristiche demografiche

	Numero	Prevalenza
Etnia		
White	220	78,01%
White and black African	13	4,61%
White and asian	7	2,48%
Any other mixed background	6	2,13%
Indian	5	1,77%
Pakistani	3	1,06%
Bangladesh	3	1,06%
African	3	1,06%
Any other black background	2	0,71%
Chinese	1	0,35%
Any other ethnic group	1	0,35%
White and black caribbean	1	0,35%
Non noto	60	21,28%

Genere		
Maschile	173	61,35%
Femminile	152	53,90%
Provincia di residenza		
AN	89	31,56%
MC	71	25,18%
PU	49	17,38%
FM	35	12,41%
AP	31	10,99%
Fuori regione	7	2,48%
Non noto	2	0,71%
Posizione geografica di residenza		
Entroterra	156	55,32%
Costiera	124	43,97%
Non nota	2	0,71%

In relazione al numero di nati vivi nelle Marche nel periodo di studio (133.383) ⁽³⁷⁾ l'incidenza è risultata essere lo 0,21%.

Per quanto concerne le caratteristiche prenatali della popolazione in studio, la maggior parte delle gravidanze è normalmente decorsa (60,45%). Tra le patologie osservate in gravidanza, l'ipotiroidismo gravidico è presente nel 10,82% dei casi, mentre il diabete gestazionale compare nel 9,70%. Il 7,09% delle gravidanze è complicato da ritardo di crescita intrauterino (IUGR), e il 9,74% delle gravidanze è gemellare (6,74% bicoriale biamniotica e 3,00% monocoriale biamniotica). La modalità di concepimento è spontanea nel 97,16% dei casi, mentre il 2,84% ricorre alla procreazione medicalmente assistita (PMA).

La maggior parte dei neonati nasce a termine (76,92%), mentre una minoranza (5,98%) è molto prematura (tra le 28 e le 31+6 settimane di gestazione).

Tabella 3: analisi delle caratteristiche della gravidanza

	Numero	Prevalenza
Patologie in gravidanza		
Gravidanza normodecorsa	162	60,45%
Ipotiroidismo gravidico	29	10,82%
Diabete gestazionale	26	9,70%
IUGR	19	7,09%
Gemellare Bicoriale biamniotica	18	6,74%
Ipertensione gestazionale	13	4,87%
Gemellare monocoriale biamniotica	8	3,00%
Preeclampsia	6	2,25%
Oligoidramnios	4	1,50%
Polidramnios	4	1,50%
Modalità di concepimento		
Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)	8	2,84%
Gravidanza spontanea	274	97,16%
Epoca di gestazione		
Estremamente prematuro (<28 w)	1	0,43%
Molto prematuro (28-31+6 w)	14	5,98%
Moderatamente prematuro (32-33+6 w)	9	3,85%
Lievemente prematuro (34-36+6 w)	29	12,39%
A termine (37-41+6 w)	180	76,92%
Post -termine (>42 w)	1	0,43%

Il peso medio alla nascita è di 2871,2 grammi, con un percentile medio di 39,68. La lunghezza media alla nascita è di 49,2 cm (percentile medio 51,34), mentre la circonferenza cranica media è di 35,0 cm (percentile medio 49,53)

Tabella 4: analisi dei dati auxologici al momento della nascita

	Media±DS (gr)	Media±DS (PCT)
Peso alla nascita	2871,2 ± 747,17	39,68 ± 28,38
Lunghezza alla nascita	49,2 ± 4,14	51,34 ± 31,05
Circonferenza cranica alla nascita	35,0 ± 3,30	49,53 ± 31,38

La classificazione del peso alla nascita mostra che il 72,06% dei neonati è appropriato per l'età gestazionale (AGA), il 23,16% è small for gestational age (SGA) e il 4,41% è large for gestational age (LGA). Le patologie neonatali associate sono comuni: il 45,98% dei neonati non presenta complicanze, mentre il 24,52% ha ritardo di crescita intrauterino (IUGR), il 23,75% manifesta patologie malformative, e il 15,33% sviluppa ittero neonatale. Tra le malformazioni più comuni si osservano le cardiopatie (13,79%) e l'ernia ombelicale (3,45%). Il 10% dei neonati presenta microcefalia.

Tabella 5: analisi delle caratteristiche del periodo neonatale

Classificazione per peso		
AGA	196	72,06%
LGA	12	4,41%
SGA	63	23,16%
Microcefalia	8	10,00%
Patologia perinatale		
Normodecorso	120	45,98%
SGA	64	24,52%
Patologia malformativa	62	23,75%
Ittero neonatale	40	15,33%
Distress respiratorio	29	11,11%
Sepsi neonatale	12	4,60%
Cromosomopatie	10	3,83%
Ipoglicemia neonatale	9	3,45%
Asfissia neonatale	1	0,38%

Inalazione liquido amniotico	1	0,38%
Patologie malformative associate		
Cardiopatìa	36	13,79%
Ernia ombelicale	9	3,45%
(microcefalia)	8	3,07%
Fontanella posteriore pervia	5	1,92%
Macroglossia	4	1,53%
Pielectasia	4	1,53%
Criptorchidismo	3	1,15%
Malformazione renale	3	1,15%
Ernia inguinale	2	0,77%
Idrocele	2	0,77%
Piede torto	2	0,77%
Agenesia ovaio	1	0,38%
Ano imperforato	1	0,38%
Atresia esofagea	1	0,38%
Atresia intestinale	1	0,38%
Fontanella anteriore pervia	1	0,38%
Malformazione cerebrale complessa	1	0,38%
Varicocele	1	0,38%
Patologie sindromiche		
Sindrome di Down	3	1,06%
Sospetta condizione sindromica	3	1,06%
Delezione cromosomica non riconducibile a malattia rara	1	0,35%
Sindrome di Miller-Dieker	1	0,35%
Sindrome di Williams	1	0,35%
Sospetto X-fragile non confermato al cariotipo	1	0,35%

Tra le famiglie dei neonati, il 40,39% non presenta familiarità per patologie tiroidee, mentre il 25,39% ha una storia familiare positiva di primo grado. Le patologie tiroidee

materne sono presenti nel 62,67% dei casi: il 18,67% delle madri ha ipotiroidismo gravidico e l'11,33% ha tiroidite di Hashimoto. Solo il ... delle madri assume iodio in gravidanza, mentre l'83,96% non riceve trattamenti per patologie tiroidee.

Diagnosi di ipotiroidismo

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti a esame ecografico, e tra questi, 53 pazienti hanno effettuato anche una scintigrafia per approfondire la diagnosi. Le diagnosi definitive di ipotiroidismo congenito sono riportate nella tabella seguente e includono diverse forme della patologia.

Dai dati emerge che la maggior parte dei pazienti (82,86%) presenta la ghiandola tiroidea in sede, indicando una condizione di ipotiroidismo con ghiandola anatomicamente normale ma funzionamento ridotto. Nel 17,14% dei casi totali, invece, si riscontra una disfunzione tiroidea legata ad anomalie strutturali della ghiandola. Tra queste, l'agenesia tiroidea, ovvero l'assenza completa della tiroide, è stata diagnosticata nel 5,71% dei pazienti. Il sottogruppo con agenesia rappresenta la forma più grave, poiché la mancanza totale della ghiandola impedisce la produzione di ormoni tiroidei essenziali per la crescita e lo sviluppo.

La disgenesia, che si riferisce a un'anomalia nello sviluppo della ghiandola, è stata riscontrata nell'11,43% dei casi. All'interno di questo gruppo, si distinguono due sottocategorie principali: l'ectopia tiroidea, in cui la ghiandola è situata in una posizione anomala, presente nel 5,36% dei pazienti, e l'ipoplasia tiroidea, ovvero uno sviluppo incompleto o ridotto della ghiandola, che colpisce il 6,07% dei pazienti.

Tabella 6: prevalenza della diagnosi di ipotiroidismo congenito

Diagnosi di ipotiroidismo congenito	Numero	Prevalenza
Agenesia	16	5,71%
Disgenesia	32	11,43%
- <i>Ectopia</i>	15	5,36%
- <i>Ipoplasia</i>	17	6,07%
Ghiandola in sede	232	82,86%

Analisi dei fattori gravidici e neonatali sulla tipologia di diagnosi di ipotiroidismo

Nelle gravidanze con decorso normale, il 73,33% dei neonati con agenesia o disgenesia tiroidea ha avuto una gravidanza normodecorsa, rispetto al 58,64% dei neonati con ghiandola tiroidea in sede. Sebbene questa differenza suggerisca una maggiore prevalenza di gravidanze senza complicazioni nel gruppo agenesia/disgenesia, non è risultata statisticamente significativa ($p = 0,0924$). Per quanto riguarda il diabete gestazionale, il 6,67% dei neonati con agenesia o disgenesia ha avuto una madre affetta da questa patologia, rispetto al 10,45% dei neonati con ghiandola in sede, ma anche in questo caso la differenza non è risultata significativa ($p = 0,5868$). La gravidanza gemellare bicoriale biamniotica è stata osservata nello 0% dei neonati con agenesia o disgenesia tiroidea, contro il 7,27% nel gruppo con ghiandola in sede, con una differenza che, pur non significativa ($p = 0,0823$), potrebbe indicare una tendenza. Le gravidanze gemellari monocoriali biamniotiche sono state più frequenti nel gruppo agenesia/disgenesia (6,67%) rispetto al gruppo con ghiandola in sede (2,27%), ma anche questa differenza non ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,1378$).

Tabella 7: analisi dei fattori gravidici sulla tipologia di diagnosi di ipotiroidismo

			Agenesia/Disgenesia	Ghiandola in sede	p
Gravidanza	Normodecorsa	Sì	33 (73,33%)	129 (58,64%)	ns 0,0924
		No	12 (26,67%)	91 (41,36%)	
	Diabete gestazionale	Sì	3 (6,67%)	23 (10,45%)	ns 0,5868
		No	42 (93,33%)	197 (89,55%)	
	Gemellare Bicoriale biamniotica	Sì	0	16 (7,27%)	ns 0,0823
		No	45 (100%)	204 (92,73%)	
	Gemellare monocoriale biamniotica	Sì	3 (6,67%)	5 (2,27%)	ns 0,1378
		No	42 (93,33%)	215 (97,73%)	

	Ipertensione gestazionale	Si	0	13 (5,91%)	ns 0,1339
		No	45 (100%)	207 (94,09%)	
	IUGR	Si	1 (2,22%)	17 (7,73%)	ns 0,3257
		No	44 (97,78%)	203 (92,27%)	
	Oligoidramnios	Si	1 (2,22%)	2 (0,91%)	ns 0,4292
		No	44 (97,78%)	218 (99,09%)	
Polidramnios	Si	0	4 (1,82%)	ns >0,9999	
	No	45 (100%)	216 (98,18%)		
Preeclampsia	Si	1 (2,22%)	6 (2,71%)	ns >0,9999	
	No	44 (2,71%)	215 (97,29%)		
Settimane di gestazione	Estremamente pretermine	Si	0	1 (0,52%)	ns >0,9999
		No	41 (100%)	191 (99,48%)	
	Molto pretermine	Si	1 (2,44%)	12 (6,25%)	ns 0,4743
		No	40 (97,56%)	180 (93,75%)	
	Moderatamente pretermine	Si	1 (2,44%)	8 (4,17%)	ns >0,9999
		No	40 (97,56%)	184 (95,83%)	
	Lieve pretermine	Si	3 (7,32%)	26 (13,54%)	ns 0,4330
No		38 (92,68%)	166 (86,46%)		
A termine	Si	35 (85,37%)	145 (75,52%)	ns 0,2195	
	No	6 (14,63%)	47 (24,48%)		
Post-termine	Si	1 (2,44%)	0	ns 0,1760	
	No	40 (97,56%)	192 (100%)		
<37 (Pretermine)	Si	5 (12,20%)	47 (24,48%)	ns 0,1002	
	No	36 (87,80%)	145 (75,52%)		
Età gestazionale			40,00 (38,60-41,30)	38,60 (27,00-40,00)	0,0002

Nessuna delle variabili studiate ha mostrato una correlazione statisticamente significativa con la diagnosi di agenesia o disgenesia rispetto alla presenza della ghiandola tiroidea in sede. Risultati simili sono stati osservati anche per altre complicanze della gravidanza,

come ipertensione gestazionale, preeclampsia, IUGR, oligoidramnios e polidramnios, indicando che queste condizioni non influenzano in modo rilevante il rischio di agenesia o disgenesia tiroidea.

Infine, l'età gestazionale mediana è risultata significativamente più alta nei neonati con agenesia o disgenesia rispetto a quelli con ghiandola in sede (40,00 settimane contro 38,60 settimane, $p=0,0002$). Tale relazione suggerisce che i neonati con agenesia o disgenesia tendono a nascere a termine o dopo il termine, ipotizzando un possibile legame tra una gestazione prolungata e la malformazione tiroidea.

Tabella 8: analisi dei fattori neonatali sulla tipologia di diagnosi di ipotiroidismo

			Agenesia/Disgenesia	Ghiandola in sede	p
Classificazione peso	SGA	Si	7 (15,22%)	54 (24,11%)	ns 0,2459
		No	39 (84,78%)	170 (75,89%)	
	AGA	Si	37 (80,43%)	160 (71,43%)	ns 0,2743
		No	9 (19,57%)	64 (28,57%)	
	LGA	Si	2 (4,35%)	10 (4,46%)	ns >0,9999
		No	44 (95,65%)	214 (95,54%)	
Percentile Peso			48,90 (22,73-72,25)	33,00 (10,60-57,50)	0,0211
Percentile Lunghezza			67,70 (46,80-85,95)	46,80 (15,93-74,75)	0,007
Percentile Circonferenza Cranica			68,64+-25,99	46,6+-30,19	0,0399
Età avvio tp (giorni)			12,00 (9,00-21,75)	36,50 (20,25-66,75)	<0,0001
Dose avvio tp (µg)			10,00 (7,00-10,00)	4,29 (2,69-7,00)	<0,0001

Non è stata osservata una differenza significativa tra i gruppi relativamente alla classificazione SGA, AGA o LGA per il peso alla nascita. Tuttavia, i neonati con agenesia o disgenesia presentavano un peso alla nascita significativamente più alto rispetto a quelli con ghiandola in sede, con una mediana del 48,90° percentile contro il 33,00° percentile ($p=0,0211$). Ciò suggerisce che i neonati con agenesia o disgenesia tendono a essere più pesanti alla nascita rispetto ai loro coetanei con ghiandola in sede.

Una differenza significativa è stata osservata anche nei percentili di lunghezza alla nascita, con i neonati affetti da agenesia o disgenesia che mostravano una lunghezza maggiore, con una mediana del 67,70° percentile rispetto al 46,80° percentile nei neonati con ghiandola in sede ($p=0,007$). La correlazione indagata potrebbe indicare una crescita longitudinale normale o accelerata nei neonati con malformazioni tiroidee.

Anche la circonferenza cranica alla nascita è risultata significativamente maggiore nei neonati con agenesia o disgenesia rispetto a quelli con ghiandola in sede, con una mediana di 68,64 contro 46,60 ($p=0,0399$). Tale valore potrebbe indicare uno sviluppo cerebrale adeguato, nonostante la disfunzione tiroidea, oppure riflettere fattori compensatori che si manifestano nella crescita cranica.

I neonati con agenesia o disgenesia hanno iniziato la terapia sostitutiva significativamente prima rispetto a quelli con ghiandola in sede, con una mediana di 12 giorni rispetto ai 36,50 giorni ($p<0,0001$). Il dato suggerisce che la diagnosi di agenesia o disgenesia viene generalmente fatta più precocemente.

Infine, la dose di avvio della terapia è risultata significativamente più alta nei neonati con agenesia o disgenesia, con una mediana di 10,00 μg rispetto a 4,29 μg nei neonati con ghiandola in sede ($p<0,0001$).

Correlazioni tra la terapia sostitutiva e parametri neonatali

È stata ricercata un'eventuale correlazione per valutare la relazione tra la dose di avvio della terapia sostitutiva del neonato (tp) e i percentili di peso, lunghezza e circonferenza cranica (cc) al momento della nascita. Le correlazioni sono state analizzate utilizzando il coefficiente di correlazione di Pearson, che quantifica la forza e la direzione della relazione lineare tra due variabili.

Tabella 9: analisi della terapia sostitutiva in relazione ai parametri neonatali

CORRELAZIONI	r	p
Dose avvio tp / pct peso	-0,02244	ns 0,7151
Dose avvio tp / pct lunghezza	0,007114	ns 0,9239
Dose avvio tp / pct cc	0,01036	ns 0,9288

I risultati delle correlazioni sono stati i seguenti:

1. La correlazione con il percentile di peso è -0,02244 ($p = 0,7151$), indicando assenza di significatività.
2. La correlazione con il percentile di lunghezza è 0,007114 ($p = 0,9239$), suggerendo anch'essa una mancanza di significato.
3. La correlazione con il percentile di circonferenza cranica è 0,01036 ($p = 0,9288$), confermando ulteriormente la mancanza di correlazione significativa.

In sintesi, nessuna delle correlazioni analizzate ha mostrato significatività statistica, suggerendo che la dose di avvio della terapia sostitutiva non è associata in modo rilevante ai percentili di peso, lunghezza e circonferenza cranica nei neonati inclusi nello studio.

Patologia tiroidea materna: epidemiologia e correlazione con la patologia tiroidea neonatale

Nel periodo di studio sono stati osservate 77 patologie materne con una prevalenza di 27,3% nei neonati con ipotiroidismo congenito nel medesimo periodo (282 pazienti).

La tabella mostra la prevalenza della patologia tiroidea materna tra le madri di neonati diagnosticati con ipotiroidismo congenito dal 2011 al 2022. Si evidenzia un picco nel 2021, con il 58,82% delle madri con patologia tiroidea, suggerendo un possibile aumento della consapevolezza e dello screening in quel periodo. Al contrario, nel 2013 si registra la prevalenza più bassa, con solo l'8,70%, che potrebbe indicare meno diagnosi o una minore attenzione verso il monitoraggio delle patologie tiroidee.

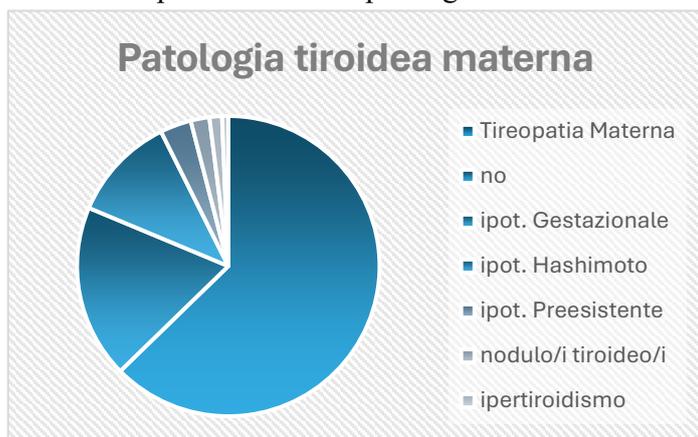
L'andamento della prevalenza nel tempo riflette possibili cambiamenti nei protocolli di screening e nella salute delle donne in gravidanza, meritando ulteriori ricerche per comprendere meglio il legame tra la patologia tiroidea materna e l'ipotiroidismo congenito nei neonati.

Tabella 10: distribuzione della patologia tiroidea nel periodo 2011-2022

Patologia tiroidea materna	Numero	Prevalenza
2011	12	33,33%
2012	9	24,32%
2013	2	8,70%
2014	6	17,65%
2015	6	18,75%
2016	6	24,00%
2017	8	36,36%
2018	6	37,50%
2019	1	7,69%
2020	8	40,00%
2021	10	58,82%
2022	3	42,86%

In linea con questi dati, il grafico a torta offre una visione complessiva della distribuzione delle tireopatie materne nel campione studiato. La maggioranza delle madri non presentava patologie tiroidee (62,7%), mentre una parte significativa (18,7%) soffriva di ipotiroidismo gestazionale, seguito dall'11,3% con tiroidite di Hashimoto. Le altre condizioni tiroidee, come l'ipotiroidismo preesistente, i noduli, l'ipertiroidismo e la sospetta tiroidite, sono meno comuni e rappresentano percentuali minori della popolazione studiata.

Grafico 11: prevalenza della patologia tiroidea materna nella popolazione di neonati con IC



L'analisi statistica effettuata ha confrontato variabili relative a neonati di madri con patologia tiroidea e senza, senza evidenziare correlazioni statisticamente significative tra i gruppi analizzati.

Tabella 12: analisi della patologia tiroidea materna e correlazione con la patologia tiroidea neonatale

	Patologia tiroidea materna		p
	Sì	No	
Eutocico	26 (24,53%)	80 (75,47%)	ns 0,2530
Cesareo	24 (31,34%)	92 (68,66%)	
<37	14 (28,57%)	35 (71,43%)	ns 0,7165
>37	46 (25,84%)	132 (74,16%)	
Agenesia/Disgenesia	10 (21,28%)	37 (78,72%)	ns 0,2854
Gh in sede	65 (30,09%)	151 (69,91%)	
Nucleo Beclard presente	39 (23,49%)	127 (76,51%)	ns 0,4589
Nucleo Beclard assente	1 (10,00%)	9 (90,00%)	
Percentile Peso			ns 0,9974
Peso	34,00 (10,60-62,55)	35,90 (12,70-61,00)	ns 0,8436
Dose avvio tp	3090 (2435-3405)	3050 (2490-3378)	ns 0,6809
Età avvio tp	5,00 (3,00-8,00)	5,00 (3,00-8,00)	ns 0,5660
TSH	21,64 (10,56-750,00)	19,18 (9,938-67,15)	ns 0,7355

Per quanto riguarda il tipo di parto, il tasso di eutocico è stato del 24,53% tra le madri con patologia tiroidea, mentre il 31,34% dei neonati è nato con cesareo. Tuttavia, il valore di p (0,2530) suggerisce che non ci sia una differenza significativa tra i due gruppi. Rispetto alla prematurità, il 28,57% dei neonati nati prima della 37^a settimana di gestazione apparteneva al gruppo con patologia tiroidea, ma anche in questo caso il p -value (0,7165) indica l'assenza di un'associazione rilevante. Relativamente alla diagnosi di agenesia/disgenesia, il 21,28% dei casi con patologia tiroidea ha mostrato questa condizione, senza una correlazione significativa ($p = 0,2854$). L'analisi del Nucleo di Beclard non ha mostrato differenze significative, con un 23,49% dei neonati con il nucleo presente e un 10% con il nucleo assente ($p = 0,4589$). Le misurazioni del percentile di peso e il peso alla nascita non hanno mostrato significative variazioni, con un p -value di 0,9974 e un confronto tra i pesi mediali di 34,00 g e 35,90 g rispettivamente, senza rilevanza statistica ($p = 0,8436$). Infine, l'età di avvio della terapia sostitutiva, la dose di avvio della terapia e il dosaggio del TSH sierico non hanno mostrato differenze significative tra i due gruppi, con p -values di 0,6809, 0,5660 e 0,7355 rispettivamente.

Tabella 13: analisi della terapia sostitutiva materna in relazione ai parametri neonatali

CORRELAZIONI	r	p
Dose tp materna / pct peso	0,1906	ns 0,4963
Dose tp materna / pct lunghezza	0,1095	ns 0,8364

In seguito, sono state ricercate delle eventuali correlazioni tra la dose di terapia sostitutiva materna per ipotiroidismo ("Dose tp materna"), vale a dire la levotiroxina in mcg, e i percentili di peso ("pct peso") e di lunghezza ("pct lunghezza") del neonato alla nascita. Vengono riportati i coefficienti di correlazione (r) e i valori di p , con una nota sull'assenza di significatività statistica (indicata come "nr").

Relativamente al dosaggio della terapia materna e al percentile del peso alla nascita, il coefficiente di correlazione ($r = 0,1906$) indica una debole relazione positiva tra la dose della terapia materna e il percentile del peso del neonato. Tuttavia, il valore di p di 0,4963 (superiore alla soglia di 0,05 per la significatività statistica) mostra che questa relazione

non è significativa. Non possiamo quindi affermare con certezza che esista un'associazione tra la dose di terapia e il peso del neonato alla nascita.

Analogamente, per quanto riguarda il dosaggio della terapia materna e il percentile della lunghezza alla nascita, il coefficiente di correlazione ($r = 0,1095$) indica una relazione ancora più debole tra la dose e il percentile di lunghezza del neonato. Anche qui, il valore di p ($0,8364$) è ben lontano dalla significatività, suggerendo che questa correlazione sia probabilmente casuale e non indichi una vera associazione.

DISCUSSIONE

4.1 Confronto con la letteratura

Partendo dagli obiettivi prefissati, i punti salienti dello studio possono essere sintetizzati come segue:

Epidemiologia dell'ipotiroidismo congenito nel periodo temporale dello studio nella Regione Marche

Nel periodo compreso tra il 2011 e il 2022, nella Regione Marche sono stati diagnosticati 282 casi di ipotiroidismo congenito (IC) su un totale di 133.383 nati vivi, con un'incidenza dello 0,21%. Questo valore è in linea con quanto riportato in diversi studi internazionali⁽³⁸⁾, dove l'incidenza di IC varia generalmente tra 1: 3.000 e 1:4.000 nati. Sebbene ci possano essere differenze a seconda della popolazione studiata e delle metodologie di screening utilizzate, l'incidenza osservata nelle Marche è coerente con tendenze più ampie in popolazioni simili. In termini di distribuzione etnica, la maggior parte dei pazienti (78,01%) appartiene al gruppo etnico "White" (bianchi), seguito da piccole percentuali di altri gruppi, come "White and Black African" (4,61%) e altri gruppi misti.

Questa predominanza di pazienti di etnia "White" è in linea con i dati demografici delle popolazioni europee, dove l'ipotiroidismo congenito è generalmente più comune tra i bianchi. Le percentuali di altri gruppi etnici, sebbene più basse, riflettono una realtà eterogenea simile a quella di altre regioni italiane ed europee. Inoltre, l'etnia non era disponibile per il 21,28% dei casi, un dato che evidenzia un limite nella completezza delle informazioni raccolte. Analizzando la variabile di genere, il 61,35% dei pazienti affetti da IC sono di sesso maschile, mentre il 53,90% è di sesso femminile. Il rapporto appena descritto è in accordo con la letteratura⁽³⁸⁾, che spesso riporta una prevalenza di casi maschili rispetto a quelli femminili, con un rapporto di circa 1,5:1 o 2:1 in molti studi sull'IC. In relazione alla posizione geografica di residenza, il 55,32% dei pazienti vive nell'entroterra della regione, mentre il 43,97% risiede in aree costiere.

Dal punto di vista della distribuzione geografica, la maggior parte dei pazienti risiede nelle province di Ancona (31,56%) e Macerata (25,18%), seguite da Pesaro-Urbino (17,38%), Fermo (12,41%) e Ascoli Piceno (10,99%). La concentrazione di neonati con

ipotiroidismo congenito in queste province, essendo più densamente popolate, è coerente con il fatto che queste aree tendono a registrare un numero maggiore di casi di patologie, come l'ipotiroidismo congenito, a causa del numero elevato di nati. In generale, le province con una maggiore densità di popolazione presentano più registrazioni di neonati, aumentando così la probabilità di identificare casi di IC. Complessivamente, i dati ottenuti forniscono un quadro utile per comprendere la distribuzione della malattia in base a variabili demografiche.

Analisi delle caratteristiche gravidiche, prenatali e perinatali dei pazienti con ipotiroidismo congenito

In merito alla modalità di concepimento, il 97,16% delle gravidanze è stato spontaneo, mentre solo l'2,84% ha utilizzato procreazione medicalmente assistita (PMA). Questi dati sono simili a quelli di altre coorti ⁽³⁹⁾, che evidenziano una predominanza di gravidanze spontanee tra i pazienti con IC.

Analizzando i parametri alla nascita, si nota una prevalenza di neonati di peso adeguato all'età gestazionale (AGA) pari al 72,06%. La percentuale di neonati piccoli per l'età gestazionale (SGA) è stata del 23,16%, che è coerente con la letteratura, che riporta una maggiore incidenza di SGA nei neonati affetti da disfunzioni tiroidee ⁽⁴⁰⁾. Tra le patologie perinatali, il 45,98% dei neonati ha avuto un decorso normale. Tuttavia, il 15,33% ha presentato ittero neonatale, mentre l'11,11% ha sofferto di distress respiratorio. Questi risultati sono in linea con quanto riportato dalla letteratura ⁽⁸⁾, che identifica l'ittero e il distress respiratorio come comuni manifestazioni cliniche associate all'ipotiroidismo congenito. Infine, il 23,75% dei neonati ha presentato patologie malformative, con una predominanza di cardiopatie (13,79%) e altre malformazioni associate. Questi dati sono simili a quelli riportati in studi precedenti ⁽²³⁾, che evidenziano un rischio aumentato di anomalie congenite nei neonati con IC.

Valutazione delle possibili correlazioni tra patologie della gravidanza e diagnosi di ipotiroidismo congenito

Nel presente studio non sono state osservate correlazioni significative tra l'ipotiroidismo congenito e fattori di rischio della gravidanza. Questi risultati sono in linea con quelli riportati da Sadeghi et al. ⁽⁴¹⁾, i quali hanno rilevato che fattori di rischio della gravidanza

come il diabete gestazionale, la preeclampsia e le gravidanze gemellari non influenzano in modo significativo il rischio di sviluppare agenesia o disgenesia tiroidea.

Per quanto riguarda l'età gestazionale, invece, l'ultimo studio citato ha concluso che i pretermine sono più a rischio di avere un alto livello di TSH. In questo campione, al contrario, l'età gestazionale mediana dei neonati con agenesia o disgenesia è risultata significativamente più alta, pari a 40,00 settimane rispetto a 38,60 settimane ($p=0,0002$) per quelli con ghiandola in sede. Ciò suggerisce che i neonati con agenesia o disgenesia tendono a nascere a termine o dopo il termine, ipotizzando un possibile legame tra gestazione prolungata e malformazioni tiroidee.

Tuttavia, è necessaria ulteriore ricerca per chiarire se la gestazione prolungata sia un fattore predisponente o una conseguenza delle malformazioni. Per quanto riguarda il peso alla nascita, Tan et al. ⁽⁴²⁾ hanno evidenziato l'assenza di associazioni significative tra ipotiroidismo congenito e fattori quali peso alla nascita, genere, etnia ed età gestazionale. Nel campione preso in considerazione, invece, i neonati con agenesia o disgenesia hanno mostrato un peso significativamente maggiore, con una mediana del 48,90° percentile contro il 33,00° percentile ($p=0,0211$), suggerendo che tendono a essere più pesanti alla nascita rispetto ai coetanei con ghiandola in sede.

Inoltre, il presente studio ha rivelato che i neonati con agenesia o disgenesia presentano una lunghezza alla nascita e una circonferenza cranica significativamente maggiori rispetto a quelli con ghiandola in sede, rispettivamente con una mediana del 67,70° percentile contro il 46,80° percentile ($p=0,007$) e 68,64 contro 46,60 ($p=0,0399$). Questi dati potrebbero indicare una crescita in lunghezza normale o accelerata nei neonati con malformazioni tiroidee. Tuttavia, la letteratura esistente non ha ancora fornito un consenso chiaro riguardo a queste misurazioni.

Pertanto, i risultati del presente studio potrebbero offrire un contributo significativo per approfondire la comprensione di tali aspetti e stimolare ulteriori ricerche in questo ambito.

Relativamente al trattamento dei neonati con IC, i pazienti con agenesia o disgenesia hanno iniziato la terapia sostitutiva significativamente prima rispetto a quelli con ghiandola in sede (12 giorni contro 36,50 giorni, $p<0,0001$). Tale esito è coerente con la letteratura esistente. Diversi studi hanno evidenziato che nei neonati con anomalie

strutturali della tiroide, come l'agenesia o disgenesia, i livelli ormonali tendono a essere più alterati, rendendo la diagnosi più precoce e più chiara. Ad esempio, Léger et al. ⁽⁴²⁾ sottolineano l'importanza di un rapido avvio della terapia sostitutiva per ridurre al minimo i rischi di ritardi cognitivi e di crescita nei neonati con ipotiroidismo congenito. Un inizio tempestivo della terapia consente di migliorare l'outcome neurologico per prevenire danni irreversibili ⁽¹⁷⁾. Per quanto concerne la dose di avvio della levotiroxina, la mediana significativamente più alta nei neonati con agenesia o disgenesia (10,00 µg vs. 4,29 µg, $p < 0,0001$) è anch'essa confermata dalla letteratura. Secondo le linee guida della European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) ⁽⁴²⁾, i neonati con agenesia o disgenesia richiedono dosi più elevate di levotiroxina per compensare la completa assenza o il malfunzionamento della ghiandola tiroidea.

Le linee guida hanno dimostrato che le dosi iniziali più alte sono necessarie per raggiungere rapidamente livelli ormonali adeguati, cruciali per evitare deficit nello sviluppo. Pertanto, i risultati del tuo studio sono in linea con la letteratura internazionale, confermando l'importanza di una diagnosi e terapia precoce e l'adeguamento della dose di levotiroxina per ottenere risultati ottimali nello sviluppo dei neonati con ipotiroidismo congenito. Riguardo alle eventuali correlazioni dirette o inverse indagate, la dose di avvio della terapia sostitutiva non è risultata associata in modo rilevante ai percentili di peso, lunghezza e circonferenza cranica alla nascita dei neonati inclusi nello studio.

Valutazione della possibile influenza della patologia tiroidea materna sulle caratteristiche del neonato con ipotiroidismo congenito

Vi è una prevalenza del 27,3% di patologie tiroidee materne tra i neonati con ipotiroidismo congenito (IC) nel periodo di studio, con un picco nel 2021 del 58,82% e un minimo nel 2013 dell'8,70%. Questi risultati possono riflettere una crescente consapevolezza e implementazione di protocolli di screening tiroideo materno negli ultimi anni. L'analisi condotta nel presente studio non ha evidenziato differenze significative tra i neonati di madri con disturbi della tiroide o di madri in salute riguardo a variabili come tipo di parto, prematurità, diagnosi di agenesia/disgenesia, presenza del nucleo di Beclard e misurazioni del peso alla nascita. Questi risultati si allineano con quanto riportato in studi recenti, uno dei quali ha indicato un aumento del rischio di basso peso alla nascita nei neonati da madri con ipertiroidismo. Tuttavia, non è stata trovata

un'associazione significativa per l'ipotiroidismo o i casi subclinici. ⁽⁴³⁾. Mentre il presente studio non ha trovato correlazioni significative tra la patologia tiroidea e le variabili perinatalità, altre ricerche evidenziano chiaramente il legame tra l'ipotiroidismo materno e l'aumento del rischio di parto prematuro ⁽⁴⁴⁾.

Tale discrepanza potrebbe derivare da differenze nei protocolli di gestione delle patologie tiroidee durante la gravidanza o nella popolazione studiata. È fondamentale approfondire ulteriormente questi aspetti per migliorare gli esiti della salute materno-infantile. Allo stesso modo dei dati auxologici, non sono state riscontrate variazioni rilevanti nell'età di avvio della terapia sostitutiva o nella dose iniziale di trattamento del figlio. Ciò potrebbe essere dovuto a fattori come le differenze tra i singoli pazienti, le diverse condizioni di salute delle madri o dei neonati, oppure dalla mancanza di un'analisi più dettagliata che consideri altre variabili che potrebbero aver influenzato i risultati.

In merito al TSH sierico, lo studio, sebbene mostri livelli medi di TSH lievemente più alti nei neonati con madri affette da patologia tiroidea (21,64) rispetto ai neonati senza madre affetta da patologia tiroidea (19,18), suggerisce una differenza non significativa tra i due gruppi. Il dato è coerente con altri studi pubblicati ⁽⁴⁵⁾, che non hanno rilevato una correlazione significativa tra l'ipotiroidismo materno e i valori di TSH e T4 nei neonati. Tale risultato, come indicato dallo studio citato, potrebbe essere attribuito al riconoscimento precoce dell'ipotiroidismo durante la gravidanza e alla tempestiva integrazione con levotiroxina.

4.2 Limiti dello studio

I fattori vincolanti dello studio sono stati i seguenti:

- Non è stato effettuato un confronto tra i neonati con ipotiroidismo congenito e la popolazione sana nella regione Marche per verificare eventuali differenze nelle variabili correlate all'IC.
- I dati relativi ad alcune variabili risultano incompleti a causa della difficoltà di reperire informazioni precise dalle cartelle cliniche.
- Lo studio ha una natura retrospettiva, basandosi su dati raccolti in passato e analizzati a posteriori.

Non aver incluso un gruppo di controllo costituito da neonati sani rappresenta una limitazione, in quanto non è stato possibile confrontare le variabili indagate nei pazienti con IC con la popolazione sana. Ciò avrebbe permesso di identificare meglio eventuali differenze e correlazioni significative. In alcune circostanze, le informazioni necessarie non sono state disponibili o complete, principalmente a causa di difficoltà nel recuperare dati dalle cartelle cliniche. Alcuni dati fondamentali per l'analisi non erano presenti, compromettendo la completezza della ricerca per determinate variabili. La natura retrospettiva dello studio, ossia il fatto che i dati sono stati raccolti successivamente agli eventi, può comportare un rischio di errori o distorsioni. Poiché si tratta di uno studio che si fonda su documentazione già esistente e non progettata specificamente per scopi di ricerca, è possibile che la qualità o la quantità delle informazioni disponibili possa risultare limitata.

4.3 Punti di forza dello studio

Gli aspetti rilevanti dello studio sono stati:

- I dati raccolti sono rappresentativi della realtà regionale delle Marche, considerando tutti i neonati marchigiani con diagnosi di IC che sono stati sottoposti a screening neonatale e poi indirizzati al centro specialistico dell'Ospedale Salesi di Ancona.
- Lo studio copre un lungo periodo di osservazione, dal 2011 al 2022, offrendo una base solida e rilevante per l'analisi.

Lo studio ha il vantaggio di basarsi su dati che rappresentano in modo fedele la popolazione neonatale della regione Marche. I dati provengono dalle cartelle cliniche dei neonati che hanno ricevuto una diagnosi di ipotiroidismo congenito (IC) a seguito della conferma diagnostica presso il Centro Regionale di Riferimento, l'Ospedale Pediatrico G. Salesi di Ancona. Questa diagnosi è stata effettuata dopo che i pazienti sono stati presi in carico a causa del risultato positivo dello screening regionale effettuato presso il loro centro nascita. Ciò permette di includere nella ricerca tutti i casi di IC registrati nella regione, rendendo lo studio altamente rappresentativo. La durata del periodo di osservazione è un ulteriore punto di forza: lo studio copre un arco temporale di oltre un decennio, dal 2011 al 2022. Ciò consente di esaminare i dati di un numero significativo

di pazienti, offrendo una panoramica più completa e robusta delle caratteristiche dell'IC nel contesto regionale, e aumentando la validità e la rilevanza delle conclusioni tratte.

4.4 Possibili sviluppi futuri

Le implicazioni di questo studio aprono diverse direzioni per future ricerche in ambito ostetrico. È fondamentale ottimizzare i protocolli di screening per l'ipotiroidismo materno durante la gravidanza, affinando tali protocolli per identificare in modo più efficace le donne a rischio, garantendo un monitoraggio adeguato e interventi tempestivi. Inoltre, è importante condurre studi longitudinali per investigare la relazione tra patologie tiroidee materne ed esiti neonatali nel lungo termine, al fine di osservare eventuali effetti duraturi. Un'analisi approfondita del legame tra la patologia tiroidea materna e le complicanze ostetriche potrebbe rivelare meccanismi biologici o clinici che influenzano il decorso della gravidanza.

È altresì opportuno esplorare l'impatto della terapia sostitutiva per l'ipotiroidismo materno sugli esiti neonatali, prendendo in considerazione fattori come la dose e il timing della terapia. Un altro aspetto interessante da considerare è l'esame delle modalità di parto e le relative conseguenze per le madri affette da ipotiroidismo.

Un'analisi dettagliata delle complicazioni durante il parto e del recupero postpartum potrebbe fornire dati preziosi per le decisioni cliniche. Inoltre, è fondamentale incentivare l'importanza del follow-up postnatale per i neonati da madri con patologia tiroidea, assicurando un monitoraggio attento e interventi tempestivi in caso di ipotiroidismo congenito.

Infine, la formazione e la sensibilizzazione dei professionisti della salute riguardo alla gestione dell'ipotiroidismo materno sono aspetti cruciali per migliorare la qualità delle cure ostetriche e neonatali. Questi sviluppi potrebbero arricchire la ricerca, fornendo chiarimenti sulla relazione tra la salute tiroidea materna e l'ipotiroidismo congenito nei neonati, e avere un impatto significativo sulla pratica clinica in ambito ostetrico, migliorando i protocolli di screening e gestione clinica per ottimizzare gli esiti per le donne e i loro neonati.

5. CONCLUSIONI

Lo studio mostra osservazioni riguardanti diverse variabili relative alla gravidanza (come patologie gestazionali), ai fattori neonatali (peso alla nascita, età gestazionale), e alla terapia sostitutiva ormonale (età di inizio e dosaggio) e i loro effetti sulla diagnosi di ipotiroidismo congenito (IC) nei neonati, suggerendo spunti per migliorare la gestione clinica e aprire nuove aree di ricerca.

In primo luogo, i risultati non hanno mostrato correlazioni statisticamente significative tra la diagnosi di IC con agenesia/disgenesia e la presenza di patologie della gravidanza come il diabete gestazionale, la preeclampsia o la gravidanza gemellare. Tuttavia, alcune tendenze, come la maggiore prevalenza di IC in neonati da gravidanze gemellari monocoriali biamniotiche, potrebbero giustificare ulteriori indagini. Nonostante ciò, l'età gestazionale al momento del parto e il peso alla nascita sembrano avere un ruolo più rilevante.

I neonati con agenesia/disgenesia hanno presentato una maggiore associazione con un peso alla nascita inferiore e con percentili più bassi di peso, lunghezza e circonferenza cranica rispetto a quelli con ghiandola in sede.

Inoltre, l'età di avvio della terapia sostitutiva è risultata significativamente più precoce e la dose iniziale più elevata nei neonati con agenesia/disgenesia, suggerendo una maggiore gravità della condizione. Questi esiti dell'analisi forniscono informazioni importanti sulle caratteristiche cliniche dei neonati con agenesia/disgenesia rispetto a quelli con ghiandola in sede, evidenziando differenze significative che potrebbero avere implicazioni cliniche rilevanti per la diagnosi e la gestione terapeutica. In merito alle correlazioni tra variabili continue, la dose di avvio della terapia sostitutiva non è associata in modo rilevante ai percentili di peso, lunghezza e circonferenza cranica nei neonati inclusi nello studio. Questi risultati indicano che ulteriori ricerche potrebbero essere necessarie per esplorare in modo più approfondito le dinamiche tra la terapia sostitutiva e i parametri di crescita neonatale.

In secondo luogo, l'analisi della correlazione tra la patologia tiroidea materna e la diagnosi di IC nei neonati non ha evidenziato differenze rilevanti tra i casi di agenesia/disgenesia e quelli con ghiandola in sede. Anche il tipo di parto (eutocico o cesareo) e la prematurità

non sembrano aver influenzato significativamente gli esiti neonatali nelle madri con patologia tiroidea. Allo stesso modo, non si sono riscontrate variazioni nel dosaggio del TSH, nell'età e nella dose di avvio della terapia sostitutiva tra i neonati, sottolineando l'importanza di una gestione terapeutica standardizzata per tutti i casi di IC, indipendentemente dalla patologia tiroidea materna. Nel complesso, i risultati suggeriscono che, nel campione preso in considerazione, la presenza di patologie tiroidee materne non ha avuto un impatto significativo sulle variabili analizzate relative ai neonati, indicando la necessità di ulteriori ricerche per esplorare possibili associazioni in campioni e contesti diversi.

Dal punto di vista assistenziale, lo studio evidenzia l'importanza di un monitoraggio attento e tempestivo nei neonati con agenesia o disgenesia tiroidea, date le loro necessità terapeutiche più urgenti e le potenziali implicazioni a lungo termine. È fondamentale migliorare le pratiche cliniche per garantire diagnosi rapide e trattamenti adeguati.

Le aree di ricerca futura relative all'ipotiroidismo congenito potrebbero concentrarsi su diversi aspetti per migliorare la solidità dei risultati e affrontare i limiti dello studio. La mancanza di un gruppo di controllo costituisce un'importante limitazione.

È fondamentale considerare studi futuri che includano un confronto tra neonati con ipotiroidismo congenito e una popolazione sana nella regione Marche. Questo approccio consentirebbe di identificare differenze significative nelle variabili correlate all'IC, fornendo così un quadro più chiaro delle relazioni esistenti. Per affrontare le difficoltà nella raccolta di dati completi dalle cartelle cliniche, sarebbe utile adottare sistemi di raccolta dati che siano uniformi e centralizzati. Stabilire protocolli chiari per la registrazione delle informazioni potrebbe rendere i dati più affidabili e completi. In tal modo, si faciliterebbe anche il lavoro del personale sanitario, contribuendo a migliorare la qualità delle informazioni raccolte. Infine, considerare studi prospettici invece di retrospettivi potrebbe contribuire a una migliore qualità dei dati.

La raccolta di informazioni in tempo reale, sin dall'inizio della gravidanza, consentirebbe di ridurre il rischio di errori e distorsioni. Sviluppare una coorte di studio che segua le madri e i neonati nel tempo fornirebbe un quadro più chiaro delle correlazioni tra patologie tiroidee materne e risultati neonatali.

6. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- (1) Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Jun 10;5:17. doi: 10.1186/1750-1172-5-17. PMID: 20537182; PMCID: PMC2903524.
- (2) Alm J, Larsson A, Zetterstrom R: Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. *Acta PaediatrScand* 1978, 67(1):1-3.
- (3) Fisher DA: Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *JPediatr* 1983, 102(5):653-654.
- (4) LaFranchi SH: Hypothyroidism. *PediatrClinNorth Am* 1979, 26(1):33-51.
- (5) Kaplan SA: Clinical pediatric endocrinology. Philadelphia: SaundersSolomon A Kaplan, 2 1990, 1990.
- (6) Vulsmä T, Gons MH, de Vijlder JJ: Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *NEnglJMed* 1989, 321(1):13-16.
- (7) Calvo R, Obregon MJ, de Ona Ruiz C, del Rey Escobar F, de Escobar Morreale G: Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *JClinInvest* 1990, 86(3):889-899.
- (8) Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K: Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *BrMedJ (ClinResEd)* 1984, 289(6453):1171-1175.
- (9) Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J: Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *ArchDisChild* 1992, 67(1):87-90
- (10) Abu EO, Bord S, Horner A, Chatterjee VK, Compston JE: The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone* 1997, 21(2):137-142. 16.
- (11) Murphy E, Williams GR: The thyroid and the skeleton. *ClinEndocrinol(Oxf)* 2004, 61(3):285-298.
- (12) Delange F: Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *HormRes* 1997, 48(2):51-61.

- (13) Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, Argyriou A: High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990 2000. *JPediatrEndocrinol* 2005, 18(5):453-461.
- (14) van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, Verkerk PH, Vulsma T: Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *JClinEndocrinolMetab* 2005, 90(6):3350-3359.
- (15) Vigone, M.C., Cassio, A., Cesaretti, G. *et al.* Il percorso diagnostico terapeutico del paziente con ipotiroidismo congenito: dalla migliore pratica clinica all'organizzazione territoriale delle strutture dedicate. *L'Endocrinologo* **23**, 33–39 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40619-021-01010-3>
- (16) Ministero della Salute (2016) Decreto del 13 ottobre 2016 “Di disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie”. G.U. Serie Generale 267, pp. 101–110
- (17) Susan R. Rose, Ari J. Wassner, Kupper A. Wintergerst, Nana-Hawa Yayah-Jones, Robert J. Hopkin, Janet Chuang, Jessica R. Smith, Katherine Abell, Stephen H. LaFranchi, SECTION ON ENDOCRINOLOGY EXECUTIVE COMMITTEE, COUNCIL ON GENETICS EXECUTIVE COMMITTEE; Congenital Hypothyroidism: Screening and Management. *Pediatrics* January 2023; 151 (1): e2022060420. 10.1542/peds.2022-060420
- (18) Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP): PDTA Ipotiroidismo Congenito, 2023
- (19) Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J; AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant). Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May;86(5):2009-14. doi: 10.1210/jcem.86.5.7501. PMID: 11344199.
- (20) De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev.* 2004 Oct;25(5):722-46. doi: 10.1210/er.2003-0028. is

- (21) Spong CY. Defining “Term” Pregnancy: Recommendations From the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *JAMA*. 2013;309(23):2445–2446. doi:10.1001/jama.2013.6235
- (22) Liu R, Tian JL, Huang XL, Song YZ. Genetic Factors Causing Thyroid Dysmorphogenesis as the Major Etiologies for Primary Congenital Hypothyroidism: Clinical and Genetic Characterization of 33 Patients. *J Clin Med*. 2022 Dec 9;11(24):7313. doi: 10.3390/jcm11247313. PMID: 36555929; PMCID: PMC9786654.
- (23) Bert Bakker, Hennie Bikker, Thomas Vulmsma, Janine S. E. de Randamie, Brenda M. Wiedijk, Jan J. M. de Vijlder, Two Decades of Screening for Congenital Hypothyroidism in the Netherlands: TPO Gene Mutations in Total Iodide Organification Defects (an Update), *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 85, Issue 10, 1 October 2000, Pages 3708–3712, doi: 10.1210/jcem.85.10.6878
- (24) Rodriguez-Diaz E, Pearce EN. Iodine status and supplementation before, during, and after pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101430. doi: 10.1016/j.beem.2020.101430. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32792134.
- (25) Glinouer D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutrition*. 2007;10(12A):1542-1546. doi:10.1017/S1368980007360886
- (26) van Trotsenburg ASP. Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101437. doi: 10.1016/j.beem.2020.101437. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32651060.
- (27) Bhavani N. Transient congenital hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 Jul;15(Suppl 2):S117-20. doi: 10.4103/2230-8210.83345. PMID: 21966647; PMCID: PMC3169860.
- (28) Ghanbari M, Ghasemi A. Maternal hypothyroidism: An overview of current experimental models. *Life Sci*. 2017 Oct 15;187:1-8. doi: 10.1016/j.lfs.2017.08.012. Epub 2017 Aug 12. PMID: 28807719.
- (29) Ares S, Quero J, Sáenz-Rico B, Morreale de Escobar G. Hypothyroidism and Thyroid Function Alterations During the Neonatal Period, A New Look at

- Hypothyroidism. Dr. Drahomira Springer (Ed.), ISBN: 978-953-51-0020-1, InTech; 2012
- (30) Stoupa A, Kariyawasam D, Nguyen Quoc A, Polak M, Carré A. Approach to the Patient With Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Nov 25;107(12):3418-3427. doi: 10.1210/clinem/dgac534. PMID: 36107810.
- (31) oelen A, Zwaveling-Soonawala N, Heijboer AC, van Trotsenburg ASP. Neonatal screening for primary and central congenital hypothyroidism: is it time to go Dutch? *Eur Thyroid J.* 2023 Jul 27;12(4):e230041. doi: 10.1530/ETJ-23-0041. PMID: 37326450; PMCID: PMC10388664.
- (32) Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;28(2):175-87. doi: 10.1016/j.beem.2013.05.008. Epub 2013 Jun 18. PMID: 24629860.
- (33) Pineda-Moncusí, M., Allery, F., Delmestri, A. *et al.* Ethnicity data resource in population-wide health records: completeness, coverage and granularity of diversity. *Sci Data* **11**, 221 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41597-024-02958-1>
- (34) Deter RL, Levytska K, Melamed N, Lee W, Kingdom JC. Classifying neonatal growth outcomes: use of birth weight, placental evaluation and individualized growth assessment. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec;29(24):3939-49. doi: 10.3109/14767058.2016.1157576. Epub 2016 Mar 21. PMID: 26998592.
- (35) Età gestazionale. Manuale MSD. Arcangela Lattari Balest , MD, University of Pittsburgh, of Medicine. 2023. <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/pediatria/problemi-perinatali/et%C3%A0-gestazionale>
- (36) Lazarus, J.H. I disordini da carenza nutrizionale di iodio in Europa: aggiornamento 2019. *L'Endocrinologo* **21**, 166–170 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40619-020-00732-0>
- (37) http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_NATI2
- (38) Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):923-31. doi: 10.1210/jc.2013-2409. Epub 2014 Jan 1. PMID: 24423323.

- (39) Ooki, S. Congenital hypothyroidism after assisted reproductive technology in Japan: comparison between multiples and singletons, 2005–2009. *Int J Pediatr Endocrinol* **2013**, 5 (2013). <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2013-5>
- (40) Abbasi, F., Janani, L., Talebi, M. *et al.* Risk factors for transient and permanent congenital hypothyroidism: a population-based case-control study. *Thyroid Res* **14**, 11 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13044-021-00103-3>
- (41) Sadeghi, N., Mousavi, S., Mirmohammadkhani, M. *et al.* Cross-sectional analysis of maternal and neonatal factors influencing cord blood TSH and free T4 levels in congenital hypothyroidism screening. *Discov Med* **1**, 13 (2024). <https://doi.org/10.1007/s44337-024-00026-6>
- Tan KM, Chu AH, Loy SL, Rajadurai VS, Ho CK, Chong YS, *et al.* Association of cord blood thyroid-stimulating hormone levels with maternal, delivery and infant factors. *Ann Acad Med Singap.* 2020;49:937–47.
- (42) Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb;99(2):363-84. doi: 10.1210/jc.2013-1891. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24446653; PMCID: PMC4207909.
- (43) Gin, Chiu., Xiaotian, Zhang., Enfa, Zhao., Baomin, Liu. (2017). Maternal Thyroid Disease and Neonatal Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 07(7):778-789. doi: 10.4236/OJOG.2017.77079.
- (44) Roshni, Vamja., M, Yogesh., Monika, Patel., Vijay, Vala., Arya, Ramachandran., Bhumika, Surati., Jay, Nagda. (2024). 2. Impact of Maternal Thyroid Dysfunction on Fetal and Maternal Outcomes in Pregnancy: A Prospective Cohort Study. doi: 10.21203/rs.3.rs-3902289/v1
- (45) Vijayalakshmi, Chandrasekhar., Komal, Sahithi, Barla., Suchitra, Pusapati., Kalyan, Kolli., Venkata, Manasa, Rongala., Viswa, Kalyan, Kolli. (2023). Maternal hypothyroidism and its effects on neonatal thyroid function: a retrospective study. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, doi: 10.22159/ajpcr.2023v16i9.48824