

# Ipotiroidismo subclinico in età pediatrica: patologia tiroidea o variante della norma?

Mauro Pocecco  
Pediatra

## Introduzione

Il pediatra e l'endocrinologo pediatrico si trovano frequentemente a dover fronteggiare quella condizione che usualmente viene denominata come Ipotiroidismo Subclinico (IS) ed è caratterizzata dalla normalità degli ormoni tiroidei e da una moderata elevazione del TSH, compresa fra 5 e 10 mU/l [1]. I motivi per cui il pediatra "generico" richiede questi esami sono i più disparati, ma è opinione corrente che tale condizione vada trattata tempestivamente. Lo specialista endocrinologo pediatrico può assumere comportamenti diversi, che possono andare dalla prescrizione immediata della terapia sostitutiva con l'ormone tiroideo alla raccomandazione di controllare ripetutamente il livello del TSH o al raccomandare l'attesa vigile fino a quando il TSH non si eleva ulteriormente o il T4 dimostra di abbassarsi a livelli subnormali.

Le ragioni di questa assenza di consenso sono molteplici:

- 1) ci sono pochi studi che valutano la storia naturale dell'IS in età pediatrica ed è opinione corrente che l'IS se non trattato evolva inesorabilmente verso l'Ipotiroidismo Conclamato (IC), definito come basso livello di T4 e TSH > 20 mU/l;
- 2) non ci sono studi in età pediatrica, diversamente che nell'adulto, che valutino il follow-up dell'IS in bambini trattati vs bambini non trattati con ormone tiroideo;
- 3) la nozione che il neonato con IC non trattato è esposto al rischio di ritardo di sviluppo, e che anche l'IS scoperto alla nascita o durante il primo anno di vita richiede un prudentiale trattamento, porta a credere che l'IS debba essere sempre e comunque trattato tempestivamente.

A prescindere dal costo del farmaco, che in realtà non è particolarmente elevato, un trattamento sostitutivo con ormone tiroideo dell'IS va programmato per tutta la vita e anche quando non comportasse

dei sostanziali rischi implicherebbe perlomeno la necessità di ripetuti controlli dei dosaggi ormonali che oltretutto non sono a costo zero.

La vera ragione per cui la diagnosi di IS è in continuo aumento sta nel fatto che sempre più frequentemente il pediatra richiede un dosaggio degli ormoni tiroidei. Mentre il dosaggio andrebbe limitato solo a quelle condizioni caratterizzate da gozzo o da espliciti segni o sintomi riferibili a ipo- o ipertiroidismo, o nella diagnosi differenziale di alcune condizioni che si accompagnano a ritardo dello sviluppo, disabilità, disturbo del comportamento, nella pratica clinica invece il dosaggio viene richiesto in numerose situazioni in cui la diagnosi di ipotiroidismo è assolutamente remota e cioè:

- 1) nell'ambito della batteria di esami richiesti nell'obesità,
- 2) nel bambino "stanco" e "svogliato",
- 3) nei bambini che hanno una storia familiare di ipotiroidismo,
- 4) in bambini di bassa statura ma senza decelerazione della velocità di crescita,
- 5) in bambini con pubertà tarda o precoce,
- 6) nelle ragazze con irregolarità mestruali.

In uno studio tedesco che ha valutato il livello degli ormoni tiroidei in 1400 bambini obesi, un ipotiroidismo è stato trovato in meno dello 0,3% dei soggetti esaminati indicando l'inutilità di una tale valutazione [2]. Una compagnia di assicurazione israeliana ha evidenziato che il 24% di adolescenti di età compresa fra 12 e 16 anni viene sottoposto almeno una volta al dosaggio del TSH nell'arco di un periodo di cinque anni [3]. In sostanza, se l'IS nell'adulto ha una prevalenza di tutto rispetto, compresa fra il 4% e il 10% della popolazione generale con predominanza del sesso femminile e progressivo incremento con l'età, non si può dire altrettanto per l'età pediatrica in cui la prevalenza è sicuramente molto, molto minore e comunque non chiaramente definita in letteratura [4-5].

## Storia naturale dell'IS

Nell'adulto il rischio di evoluzione dell'IS verso un IC è molto elevato, interessando, ogni anno, il 5% dei soggetti con IS. Il rischio aumenta al 20% in caso di positività degli autoanticorpi anti-tiroidei o di valori di TSH > 20 mU/l. Un trattamento con levotiroxina intrapreso tempestivamente non pare però essere in grado di arrestare questa evoluzione. Molto scarsi sono invece i dati relativi alla storia naturale dell'IS in età pediatrica quando l'IS nella maggior parte dei casi non è una condizione acquisita dovuta a una modesta tiroidite autoimmune (TA) come nell'adulto, bensì piuttosto a una situazione congenita compensata. La maggior parte dei casi di IS in età pediatrica è identificata alla nascita mediante lo screening. In uno studio italiano sono stati seguiti longitudinalmente 44 neonati risultati positivi allo screening e che alla ripetizione dell'esame a una età media di 22 giorni presentavano un TSH normale (< 5 mU/l, n = 23) o moderatamente elevato (5-12 mU/l, n = 21) [6]. Tutti i 16 bambini che presentavano un TSH normale (< 4 mU/l) a 16-44 mesi continuavano a presentarlo normale anche a 4,1-6,6 anni e a 7,2-9,5 anni. Dei rimanenti 28 casi in cui il TSH era compreso fra 4 e 11 mU/l all'età di 16-44 mesi, 1/3 si normalizzò al successivo follow-up mentre 2/3 continuarono a presentare un TSH elevato. 20/28 furono trattati con levotiroxina e, quando la terapia fu interrotta, in nessun caso si assistette a un incremento del TSH a livelli > 10 mU/l. L'ecografia tiroidea rivelò una ipoplasia di un lobo o una emiagenesia della ghiandola o un gozzo nella metà dei casi. Gli Autori conclusero che una modesta elevazione del TSH nel periodo neonatale può rappresentare il marker di un'alterazione anatomica congenita o di un'anomalia funzionale tiroidea successiva e pertanto questi bambini sono ad alto rischio di presentare una persistente elevazione del TSH. Ciononostante, poiché nessuno di questi soggetti presentò un IC

Per corrispondenza:

Mauro Pocecco

e-mail: mauro.pocecco@libero.it

formazione a distanza

durante il follow-up condotto fino all'età di 9,5 anni, il significato pratico di queste anomalie congenite rimane non chiarito.

Un nuovo approccio di valutazione della storia naturale dell'IS in età pediatrica è stato adottato da un gruppo israeliano che ha seguito 121.000 casi sottoposti a screening nel 2002 da una unica organizzazione [3]. Solo i pazienti che presentavano sia un T4 basso che un TSH > 10 mU/l allo screening iniziale o al follow-up (0,4%) furono trattati. Il 2,9% dei pazienti presentò inizialmente un TSH compreso fra 5,5 e 10 mU/l. Nel 73,6% di questi soggetti il TSH si normalizzò nei successivi cinque anni, in 1/4 il TSH rimase borderline e in pochissimi casi aumentò fino a livelli > 10 mU/l. Nei pazienti con T4 normale e TSH > 10 mU/l, che non furono sottoposti a trattamento il secondo TSH fu normale nel 40% dei casi, fu borderline nel 33% e rimase > 10 mU/l solo nel rimanente 25%.

In un recente lavoro prospettico italiano di 92 bambini di età compresa fra 5 e 15 anni con IS idiopatico (senza gozzo e senza autoanticorpi) 38 pazienti presentarono una spontanea normalizzazione del TSH (nessuno nei primi 6 mesi, 16 entro 6-12 mesi e 22 entro 12-24 mesi). In 54 pazienti (59%) il TSH rimase borderline (5-10 mU/l) e in 11 pazienti il TSH fu compreso fra 10 e 15 mU/l. Il T4 si mantenne normale in tutti i casi. Nessun elemento iniziale fu in grado di predire l'evoluzione successiva del TSH [7].

La causa più comune di IC sia nell'adulto che nel bambino è rappresentata dalla TA di Hashimoto. Moore descrive 18 bambini e adolescenti (10-19 anni) con TSH elevato (10-60 mU/l), T4 normale, presenza di autoanticorpi e in alcuni casi presenza di gozzo [8]. Di questi 11 furono seguiti senza terapia, 7 furono trattati per un periodo di cinque-dieci anni e rivalutati dopo un altro anno di sospensione della terapia. In 7 pazienti il TSH si normalizzò, in 10 il TSH si mantenne borderline ma con T4 normale e solo in 1 paziente rivelò un IC con T4 basso e TSH elevato. Tre pazienti nel gruppo dei trattati con un TSH iniziale compreso fra 50 e 64 mU/l presentarono una normalizzazione del TSH alla sospensione della terapia. Questo studio dimostra come l'IS secondario a TA possa persistere per anni senza progredire e come in alcuni casi si possa assistere a una regressione

spontanea della malattia con normalizzazione dei livelli ormonali.

In uno studio policentrico italiano sono stati studiati 160 soggetti con TA di Hashimoto (autoanticorpi presenti, ecografia compatibile) con TSH normale o compreso fra 1 e 2 volte i valori superiori della norma (approssimativamente 10 mU/l). I pazienti furono trattati solo quando il TSH superava di 2 volte il valore superiore della norma e furono seguiti per un periodo di almeno cinque anni. Nei 55 pazienti con TSH compreso fra 1 e 2 volte alla prima visita il TSH si normalizzò nel 29% dei casi, rimase moderatamente elevato nel 29% e si elevò più di 2 volte nel 42%. Poiché il trattamento fu iniziato non appena il TSH eccedeva il 200%, non è dato sapere quanti pazienti avrebbero potuto sviluppare un IC. Non era inoltre possibile predire inizialmente l'evoluzione della funzione tiroidea successiva, anche se il volume iniziale e la presenza di autoanticorpi antitiroglobulina erano più spesso correlati con una evoluzione sfavorevole [9].

Kaplowitz ha recentemente analizzato un gruppo di 30 bambini iniziati a trattare con levotiroxina quando avevano un T4 normale e un TSH compreso fra 5 e 40 mU/l. In 17/30 soggetti il trattamento fu iniziato nel primo anno di vita (10 nei primi 2 mesi) e 6 avevano una sindrome di Down. Tutti i soggetti furono trattati per un periodo medio di 3,5 anni (0,5-8,5). Alla sospensione del trattamento tutti i soggetti avevano un T4 normale, 14/30 avevano un TSH < 5 mU/l, 12/30 un TSH di 5,0-9,9 mU/l, 4 avevano un TSH di 10-15 mU/l. Nessuno al follow-up aveva un TSH superiore a quello iniziale e nessuno sviluppò segni o sintomi riferibili all'IC [10]. Questo studio, al pari di quelli precedenti, indica come i bambini con T4 normale e TSH elevato, più spesso identificati nel primo anno di vita, non dimostrino successivamente una evoluzione verso l'IC.

### IS nella sindrome di Down e in altre sindromi

È noto da tempo che l'IS è particolarmente frequente nella sindrome (s.) di Down. Rubello ha segnalato una prevalenza del 32,5% in un gruppo di 344 bambini italiani affetti da s. di Down senza peraltro alcun incremento degli autoanticorpi antitiroide che avevano una prevalenza

simile a quella di un gruppo di bambini con s. di Down senza IS [11]. Durante un follow-up di tre anni in 70 di questi bambini il TSH si normalizzò nel 27% dei casi e rimase moderatamente elevato nel 66%. Un IC si è manifestato nel 7% dei casi e un ipertiroidismo nel 4%, ma solo nel sottogruppo che presentava contemporaneamente una positività per autoanticorpi antitiroide. Un altro studio condotto su 137 bambini con s. di Down ha documentato quattro casi di ipotiroidismo congenito (3%), 8 casi di IC acquisito (6%) e 4 casi di ipertiroidismo (3%) [12]. Anche in questo studio tutti i casi di IC acquisito o ipertiroidismo presentavano una positività per autoanticorpi antiperoxidasi. Non si è osservato alcun incremento nella velocità di crescita in 9 soggetti con TSH elevato trattati con L-tiroxina. La causa di questa aumentata frequenza di IS nei bambini con s. di Down non è nota. Tonacchera non ha ritrovato alterazioni del recettore del TSH in 12 bambini con s. di Down e TSH elevato, e Konings non ha ritrovato una riduzione di attività biologica del TSH nel siero di un gruppo di bambini con s. di Down rispetto a un gruppo di controllo [13-14]. In uno studio condotto su 92 bambini con sindrome di Williams di età compresa fra 0,2 e 17 anni nessuno aveva un IC, il 31,5% un IS ma senza autoanticorpi e senza tendenza a evolvere verso un IC nel tempo (tabella 1) [15].

### Le cause dell'IS

Poiché studi longitudinali recenti indicano che in circa 1/3 dei casi di IS si assiste a una normalizzazione del TSH e nei rimanenti casi persiste una moderata elevazione del TSH, è corretto mantenere i due gruppi separati.

*IS transitorio (< 1 anno)*

1. *Fisiologiche variazioni del TSH.* Normalmente nel soggetto sano si osservano fluttuazioni del TSH sia nell'ambito della giornata che nel tempo. In uno studio sono stati paragonati i livelli di TSH presenti al mattino presto con quelli della tarda mattinata in 100 soggetti. In 97 soggetti i livelli del TSH si ridussero nell'arco della mattinata anche del 26% [16]. In base a questo studio, se noi definiamo un livello di TSH > 5 mU/l anormale, un bambino potrebbe avere un TSH di 6 mU/l in una occasione e di 4 mU/l in

TABELLA 1

Popolazione	N° casi	Follow-up (anni)	Esito (*)			Referenza
			N	IS	IC	
Falsi + allo screening	28	7-9,5			0/28	JCEM, 2008
Screening: 121.000 casi (Israele)	3475 (2,9%) TSH 5-10	5 trattati	74%		0%	JCEM, 2009
<b>Casi di IS senza patologie</b>	92	2	41%		0%	Eur J End, 2009
Tiroiditi autoimmuni	160 (TSH 55)	5		42%	0%	J Ped, 2006
Tiroiditi (TSH 10-60)	18	5,8 trattati			1/18	Arch Ped Adolesc Med, 1996
Tiroiditi (T4 ok, TSH 5-40)	30	3,5 trattati		13%	0%	Kaplowitz, 2009

(\*) N = normali (TSH e T4 normali); IS = ipotiroidismo subclinico; IC = ipotiroidismo conclamato

una successiva (specie se ripetuto in un altro momento della giornata) senza che vi sia una reale funzione tiroidea alterata.

2. *Malattia intercorrente non legata alla tiroide.* Durante una malattia intercorrente il bambino può presentare una caduta transitoria nella produzione degli ormoni tiroidei. Si comprende quindi come nella fase di convalescenza si possa osservare una transitoria elevazione del TSH finalizzata a riportare nella norma i livelli di T4.
3. *Tiroidite autoimmune di lieve entità che si autorisolve.* Come riportato nei lavori sopracitati, la TA in età pediatrica non distrugge inevitabilmente la ghiandola. La malattia può guarire, il TSH normalizzarsi spontaneamente anche in presenza di un gozzo persistente.

*IS persistente (> 1 anno)*

1. *Il range normale del TSH* è definito come quel range nel quale si colloca il 95% dei soggetti normali, per cui è giocoforza che il 2,5% dei soggetti normali può stare al di sopra e il 2,5% al di sotto di questo range.
2. *Lievi anomalie di sviluppo della tiroide* come riportato nel lavoro sopracitato [4]. Queste anomalie sembrano condizionare una elevazione del TSH, ma il tessuto tiroideo residuo appare sufficiente a produrre la normale quantità richiesta di ormoni tiroidei. Non sappiamo però se in questi casi durante la pubertà, quando le richieste di ormone aumentano, si possa o meno verificare un IC.
3. *Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA).* In un recente studio argentino condotto su 53 soggetti nati

SGA con età di  $5,6 \pm 3,2$  anni senza recupero staturale e con anticorpi anti-tiroide assenti, è stata documentata una esagerata risposta del TSH al carico di TRH in metà dei soggetti. Tutti i soggetti presentavano un T4 normale ma quelli con carico di TRH patologico avevano un TSH significativamente più elevato rispetto a quelli con carico di TRH normale (6,2 vs 3,2 mU/l rispettivamente). Gli Autori ipotizzano che i bambini con ritardo intrauterino presentino un alterato "set point" del TSH senza avere un'alterata funzione ghiandolare [17].

4. *Tiroidite autoimmune lieve e persistente.* Anche se più spesso la TA o guarisce o evolve verso l'IC vi possono essere dei casi in cui la TA persiste di lieve entità.
5. *Obesità.* Ci sono numerose trattazioni che segnalano il legame fra obesità e TSH elevato. In uno studio condotto negli USA su 86 soggetti, che furono sottoposti a un trattamento chirurgico per l'obesità, si documenta che in più del 10% dei soggetti prima della chirurgia vi era un IS che si risolveva successivamente e si documentava inoltre una stretta correlazione fra BMI e livello di TSH [18]. Uno studio pediatrico mirato a ricercare le cause dell'IS ritrovò che il 28,4% di 88 pazienti con IS era obeso o sovrappeso in assenza di autoanticorpi antitiroide [19]. Sebbene non sia noto il motivo per cui i soggetti obesi presentino livelli più elevati di TSH non sorprende il fatto che quando si vanno a studiare gli obesi si ritrovino con molta frequenza dei casi di IS e mai di IC.
6. *Mutazioni del recettore del TSH.* Lo studio delle mutazioni del recettore

del TSH ha portato nuova luce nelle nostre conoscenze sull'IS. In un recente studio giapponese condotto su 102 soggetti risultati positivi allo screening è stata individuata una mutazione in 3/70 con TSH > 10 mU/l e in 3/32 con TSH 5-10 mU/l [20]. Osservazioni analoghe sono state riportate da gruppi italiani [21]. Si comprende quindi come mai in un gruppo di soggetti con IS si documenti un TSH moderatamente elevato già dai primi giorni di vita e come questo si mantenga stabile nel tempo (box 1).

## Trattamento

La necessità di un trattamento sostitutivo nell'IS è tuttora oggetto di dibattito. Gli

### Box 1

#### Transitorio

- Variazioni fisiologiche diurne del TSH (ampiezze > 25%)
- Incrementi del TSH secondari a malattie intercorrenti
- Tiroiditi di Hashimoto modeste e transitorie

#### Persistente

- "Limite normale della gaussiana"
- anomalie minori di sviluppo della ghiandola
- SGA: alterato "set point" con T4 ok
- Tiroiditi di Hashimoto stabili e non evolutive
- Obesità: 28% di 88 IS sono obesi (JCEM, 2009)
- Mutazioni del recettore: 3/70 con TSH > 10, 2/70 con TSH 5-10 (JCEM, 2009) e 11/39 con TSH 5-19 (JCEM, 2009)

studi clinici randomizzati a riguardo sono pochi e non hanno per ora dimostrato una chiara evidenza di un effetto benefico della terapia sostitutiva. In letteratura c'è in ogni modo unanimità nel ritenere che un trattamento sostitutivo vada comunque intrapreso in presenza di un TSH > 10 mU/l rilevato in diverse misurazioni, specie se associato alla presenza di autoanticorpi a elevato titolo. È inoltre raccomandato nelle donne in gravidanza anche senza sostanziale elevazione del TSH e solo in presenza di livelli di T4 un po' sotto il range alto della norma. Va inoltre considerato in presenza di disfunzione anovulatoria, infertilità, dislipidemia severa, gozzo TSH-dipendente, sintomatologia correlata a una insufficienza tiroidea e in presenza di familiarità per patologia tiroidea [22-25].

#### Motivi per non trattare

1. Non esistono studi che dimostrino una influenza della terapia sulla storia naturale dell'IS.
2. La terapia sostitutiva implica periodici controlli laboratoristici che sono spesso fonte di ansia per la famiglia e un disagio per il bambino.
3. Il rischio maggiore legato al trattamento è quello di indurre un ipertiroidismo anche solo subclinico e oscillante, ma evidenziato da una eccessiva soppressione dell'ipofisi con conseguente riduzione dei livelli di TSH al di sotto della normalità [26]. A tale proposito nell'adulto è dimostrato che l'ipertiroidismo subclinico determina una riduzione della densità minerale ossea e alterazioni della funzionalità cardiaca [27-29]. È bene considerare soprattutto la prima di queste due complicanze in età pediatrica quando un trattamento sostitutivo ingiustificato e protratto può compromettere il raggiungimento di un adeguato picco di massa ossea.
4. Sembra che la terapia sostitutiva possa causare disturbi cognitivi, anche se generalmente lievi, quali riduzioni delle prestazioni scolastiche, difficoltà dell'apprendimento, alterazioni dell'umore, pur in assenza di una soppressione del TSH [30]. Si tratta peraltro di segnalazioni non recenti che hanno trovato però conferme successive.
5. È opinione ormai consolidata che un trattamento con L-tiroxina non vada mai considerato nell'obesità e tantomeno nel sovrappeso.

#### Motivi per trattare

1. Una ipofunzione tiroidea, sia pure lieve e transitoria, può influire negativamente sulla maturazione del sistema nervoso centrale e sullo sviluppo psicomotorio. Può inoltre essere associata a sintomi aspecifici (astenia, depressione, deficit della memoria e dell'attenzione), rallentamento della crescita, alterazioni della funzionalità cardiaca, ipercolesterolemia e arteriosclerosi. La letteratura a riguardo non è univoca [31-37].
2. Queste condizioni possono essere migliorate o prevenute dalla terapia sostitutiva. Anche qui i dati della letteratura non sono univoci [31-37].

#### Comportamento pratico

1. Se uno screening degli ormoni tiroidei deve essere fatto ci si deve limitare a dosare solo l'fT4 e il TSH e non l'fT3, che è costoso e non aggiunge nulla. È discutibile se valga la pena dosare in prima battuta anche gli anticorpi antitiroidei che possono essere positivi in una buona percentuale di soggetti sani. In uno studio su larga scala condotto negli Stati Uniti, nella fascia di età 12-19 anni la positività degli anticorpi antiperoxidasi e antitireoglobulina era rispettivamente del 4,8% e 6,3% con una chiara prevalenza nelle femmine nella popolazione sana [38].
2. Un fT4 normale con TSH compreso fra 5 e 10 mU/l non può essere responsabile di alcun segno o sintomo di ipotiroidismo.
3. Se c'è gozzo o se il livello di TSH è > 10 mU/l si può ritenere ragionevole intraprendere un trattamento sostitutivo con levotiroxina poiché le probabilità di trovarsi di fronte a una patologia tiroidea sono decisamente più elevate. Resta comunque il fatto che in letteratura non c'è alcuna indicazione formale per l'età pediatrica. Nell'adulto, dopo i 55 anni la probabilità di progressione di un IS in un IC è di 1,76 casi su 100 pazienti, 19,67 e 73,47 nelle fasce di TSH 5-10, 10-15 e > 15 mU/l rispettivamente [39].
4. Se non c'è gozzo e il TSH è < 10 mU/l ci si può limitare a un controllo di fT4 e TSH dopo 6-12 mesi. Non è utile, come spesso accade, ripetere l'esame subito dopo o dopo 1-2 mesi perché lo si ritroverà probabilmente uguale al primo dosaggio, mentre una latenza di 6-12 me-

si è usualmente indispensabile per permettere una evoluzione (o verso la normalizzazione o verso l'IC). È più ragionevole dosare gli autoanticorpi al secondo dosaggio e non a quello iniziale. La presenza di autoanticorpi indica l'opportunità di mantenere ulteriori controlli, altrimenti una TA di Hashimoto può essere esclusa e il follow-up può essere rallentato.

5. Sono necessari ulteriori studi per stabilire con sicurezza per quanto tempo si debba monitorare un IS al fine di essere certi che non evolva verso un IC. Al momento si suggerisce di monitorare il TSH per un periodo di 2 anni e per un periodo più lungo solo in quelle situazioni in cui siano presenti un gozzo evidente o una marcata elevazione degli anticorpi antitiroidei. Se il TSH si mantiene nel range di 5-10 mU/l si può essere ragionevolmente certi di trovarsi di fronte a una situazione stabile di moderato IS e il monitoraggio può essere concluso a meno che non compaia un gozzo o compaiono chiari segni di ipotiroidismo.

6. Se un bambino ha valori di TSH compresi fra 5 e 10 mU/l, senza gozzo e anticorpi negativi, è assai improbabile che evolva verso un IC. Risulta assai difficile giustificare un trattamento sostitutivo con tiroxina in queste situazioni. E quand'anche in qualche caso si dovesse verificare una evoluzione verso l'IC in tali situazioni è ben noto che la terapia non è in grado di prevenirne l'evoluzione. Nei casi, invece, in cui l'fT4 è normale e il TSH è compreso fra 10 e 15 mU/l le probabilità di una evoluzione verso l'IC sono molto più elevate e in questi casi un trattamento sostitutivo è giustificato. Ma anche in tali situazioni il trattamento non deve essere programmato in eterno bensì vanno considerate delle sospensioni.

7. Nei bambini < 2 anni con fT4 normale e TSH moderatamente elevato il rischio di una compromissione dello sviluppo alla sospensione della terapia è molto remoto, anche perché a questa età il rischio di una TA è eccezionale. E se proprio si decidesse di trattare un bambino con questo quadro ormonale e il TSH si attestasse su valori < 5 mU/l in terapia si dovrebbe prevedere una sospensione della stessa per almeno un mese verso i 3 anni con una rivalutazione del caso (box 2).

## Box 2

## Comportamento pratico

- TSH 5-10 e fT4 ok NON sono responsabili di alcuna sintomatologia
- TSH > 10 o presenza di gozzo: ragionevole iniziare il trattamento
- TSH 5-10 e assenza di gozzo: NON TRATTARE e programmare un controllo non prima di 6-12 mesi prevedendo anche un dosaggio degli autoanticorpi:
  - anticorpi +: mantieni il follow-up
  - anticorpi -: allenta il follow-up
- Il follow-up va concluso dopo 2 anni (> 2 anni se autoanticorpi + o presenza di gozzo)
- Nei primi 2 anni di vita un trattamento "più largo" è ragionevole ma non obbligatorio

## Conclusioni

La letteratura a nostra disposizione indica come l'IS in età pediatrica sia piuttosto una situazione stabile, espressione di un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide piuttosto che una situazione evolutiva verso l'IC come più spesso si osserva in età adulta. Anche se le forme documentate di mutazione del recettore del TSH sono rare, ciononostante queste situazioni possono offrire il modello di ciò che si osserva in età pediatrica: un IS stabile, non evolutivo, espressione di una situazione congenita e non acquisita. ♦

## Abbreviazioni

- IS: Ipotiroidismo subclinico  
 IC: Ipotiroidismo conclamato  
 TSH: Thyroid stimulating hormone  
 TA: Tiroidite autoimmune

## Bibliografia

- [1] Papi G, Uberti ED, Betterle C, et al. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(3):197-208.
- [2] Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, et al. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150(6):618-22.
- [3] Lazar L, Frumkin RB, Battat E, et al. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1678-82. doi: 10.1210/jc.2008-2615.
- [4] Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J Endocrinol Invest* 1999;22(9):693-7.
- [5] Alemzadeh R, Friedman S, Fort P, et al. Is there compensated hypothyroidism in infancy? *Pediatrics* 1992;90(2 Pt1):207-11.
- [6] Leonardi D, Polizzotti N, Carta A, et al. Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2679-85. doi: 10.1210/jc.2007-2612.
- [7] Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in children and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2009;160(3):417-21. doi: 10.1530/EJE-08-0625.
- [8] Moore DC. Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150(3):293-7.
- [9] Radetti G, Gottardi E, Bona G, et al. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr* 2006;149(6):827-32.
- [10] Kaplowitz PB, Mehra R. Outcome of children with presumed hypothyroidism when selectively taken off therapy hormone. Proceedings of the 91<sup>st</sup> Annual Meeting of the Endocrine Society. Washington DC, USA, June 2009.
- [11] Rubello D, Pozzan GB, Casara D, et al. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest* 1995;18(1):35-40.
- [12] Gryuneiro de Papendieck L, Chiesa A, Bastida MG, et al. Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(9):1543-8.
- [13] Tonacchera M, Perri A, De Marco G, et al. TSH receptor and Gs(alpha) genetic analysis in children with Down's syndrome and subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2003;26(10):997-1000.
- [14] Konings CH, van Trotsenburg AS, Ris-Stalpers C, et al. Plasma thyrotropin bioactivity in Down's syndrome children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001;144(1):1-4.
- [15] Cambiaso P, Orazi C, Digilio MC, et al. Thyroid morphology and subclinical hypothyroidism in children and adolescents with Williams syndrome. *J Pediatr* 2007;150(1):62-5.
- [16] Scobbo RR, VonDohlen TV, Hassan M, Islam S. Serum TSH variability in normal individuals: the influence of time of sample collection. *W V Med J* 2004;100(4):138-42.
- [17] Keselman A, Chiesa A, Malozowski S, et al. Abnormal responses to TRH in children born small for gestational age that failed to catch up. *Horm Res* 2009;72(3):167-71. doi: 10.1159/000232492.
- [18] Chikunguwo S, Brethauer S, Nirujogi V, et al. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3(6):631-5.
- [19] Rapa A, Monzani A, Moia S, et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical and genetic factors involved. *J Clinical Endocrinol Metab* 2009;94(7):2414-20. doi: 10.1210/jc.2009-0375.
- [20] Narumi S, Muroya K, Abe Y, et al. TSHR mutations as a cause of congenital hypothyroidism in Japan: a population-based genetic epidemiology study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1317-23. doi: 10.1210/jc.2008-1767.
- [21] Nicoletti A, Bal M, De Marco G, et al. Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4187-94. doi: 10.1210/jc.2009-0618.
- [22] Adlin V. Subclinical hypothyroidism: deciding when to treat. *Am Fam Physician* 1998;57(4):776-80.
- [23] Benediktsson R, Toft AD. Management of the unexpected result: compensated hypothyroidism. *Postgrad Med J* 1998;74(878):729-32.
- [24] Cooper DS, Halpern R, Wood LC, et al. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984;101(1):18-24.
- [25] Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291(2):228-38.
- [26] Jaruratanasirkul S, Leethanaporn K, Khuntijig P, Sriplung H. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(2):177-84.
- [27] Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Int Med* 1999;130(9):750-8.
- [28] Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Int Med* 1996;11(12):744-9.
- [29] Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(2):334-8.
- [30] Rovet JF, Daneman D, Bailey JD, et al. Psychologic and psychoeducational consequences of thyroxine therapy for juvenile acquired hypothyroidism. *J Pediatr* 1993;122(4):543-9.
- [31] Elder J, McLelland A, O'Reilly DS, et al. The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and tri-iodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism. *Ann Clin Biochem* 1990;27(Pt 2):110-3.
- [32] Ladenson PW, Wilson MC, Gardin J, et al. Relationship of subclinical hypothyroidism to cardiovascular risk factors and disease in an elderly population. *Thyroid* 1994;4:S18.
- [33] Vanderpump NPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996;6(3):155-60.
- [34] Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000;132(4):270-8.
- [35] Ineck BA, Ng TM. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. *Ann Pharmacother* 2003;37(5):725-30.
- [36] Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2099-106.
- [37] Meier C, Roth CB, Huber G, et al. Clinical and metabolic effects of thyroxine replacement in patients with mild thyroid failure: results of a double-blind placebo-controlled study. Proceedings of the 82<sup>nd</sup> Annual Meeting of Endocrine Society, Toronto, 2000:2372-3.
- [38] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T, and thyroid antibodies in United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):489-99.
- [39] Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):4890-7.