

# Un caso di ipotiroidismo congenito e sindrome di Turner

RAFFAELLA DI MASE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOS di Endocrinologia pediatrica-DAI materno-infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli.

*Pervenuto il 3 maggio 2023. Accettato il 28 giugno 2023.*

**Riassunto.** L'ipotiroidismo congenito (IC) adeguatamente trattato consente un regolare accrescimento. Viene qui descritto il caso di una bambina in follow-up per IC diagnosticato tramite screening neonatale, con buona aderenza alla terapia con L-T4 e buon equilibrio della funzione tiroidea. La bambina presenta un rallentamento staturale persistente a partire dai 4 anni di vita. L'approfondimento diagnostico consente di escludere patologie infiammatorie e/o da malassorbimento e conduce alla diagnosi di sindrome di Turner (ST). Viene dunque intrapresa terapia con GH ricombinante (rGH) con soddisfacente recupero accrescitivo. Nel corso del monitoraggio, all'età di 8 anni si rileva una condizione di tiroidite autoimmune per la quale la bambina presentava un eccesso di rischio in virtù della condizione genetica. Salvo piccoli adeguamenti della dose di L-T4, si conferma buon controllo dell'ipotiroidismo con la terapia sostitutiva.

**Parole chiave.** Ipotiroidismo congenito, sindrome di Turner.

*A case of congenital hypothyroidism and Turner syndrome.*

**Summary.** When properly treated, congenital hypothyroidism (CH) allows normal growth. We describe the case of a girl followed-up for CH diagnosed upon newborn screening, with good adherence to L-T4 therapy, who had an impaired linear growth starting from 4 years of age. Diagnostic work-up allowed exclusion of inflammatory diseases and/or malabsorption and led to the diagnosis of Turner syndrome (TS). Recombinant GH (rGH) therapy was undertaken with satisfactory growth recovery. At the age of 8, a condition of autoimmune thyroiditis was detected, due to an increased risk in the context of her syndrome. Except for small adjustments in the dose of L-T4, hypothyroidism remained well-controlled even after starting rGH therapy.

**Parole chiave.** Congenital hypothyroidism, Turner syndrome.

## Introduzione

È noto come gli ormoni tiroidei giochino un ruolo fondamentale nell'accrescimento scheletrico e nello sviluppo del sistema nervoso centrale, per cui una carenza non trattata esita in una compromissione della crescita e dello sviluppo neuropsicologico con conseguenti bassa statura disarmonica e disabilità intellettiva. Grazie all'introduzione dello screening neonatale l'outcome dei pazienti con ipotiroidismo congenito (IC) ha subito un notevole miglioramento. Infatti, la diagnosi precoce e la conseguente introduzione precoce della terapia sostitutiva consentono un regolare accrescimento e un regolare sviluppo neurologico. Nei bambini con IC adeguatamente trattato, dunque, non si prevede una compromissione dell'accrescimento staturale<sup>1,2</sup>.

## Descrizione del caso clinico

La piccola M.V. veniva richiamata allo screening neonatale per ipotiroidismo congenito all'età di 16 giorni per riscontro di valori di TSH su spot di sangue superiori alla soglia di richiamo. Alla visita di conferma vengono riferiti nascita a termine da parto spontaneo dopo gravidanza normocondotta, peso neonatale adeguato per età gestazionale, fenomeni peri- e

neonatali normoevoluti; all'esame obiettivo nulla da segnalare; alla valutazione ormonale su siero riscontro di valori di TSH 100 mcU/ml e valori di FT4 0,65 ng/dl (vn 0,75-1,7) per cui si confermava la condizione di IC. Pertanto, all'età di 16 giorni, iniziava terapia sostitutiva con L-T4 alla dose di circa 11 mcg/kg/die (formulazione in compresse). A completamento diagnostico effettuava ecografia tiroidea, che mostrava presenza di tiroide in sede di normali dimensioni, esame ecocardiografico ed ecografia dell'addome, che non rilevavano la presenza di malformazioni associate. Nel corso del follow-up la paziente presentava buona aderenza al trattamento sostitutivo con L-T4 e conseguente buon equilibrio della funzione tiroidea in corso di trattamento. L'acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio appariva regolare. All'età cronologica di 3 anni, data la presenza di tiroide in sede e il buon controllo della patologia, veniva messa in atto rivalutazione della diagnosi di IC mediante sospensione della terapia con L-T4 ed esecuzione di scintigrafia tiroidea con I<sup>123</sup> dopo 4 settimane di interruzione del trattamento: la scintigrafia tiroidea non mostrava anomalie della captazione del radiotracciante con evidenza di tiroide in sede di normali dimensioni e normale captazione; il test di discharge con perclorato non mostrava significativa dismissione del radioalogeno, non risultando dunque suggestiva di difetto di organificazione dello iodio. Tuttavia, il profilo tiroideo dopo sospensione

della terapia sostitutiva mostrava valori di TSH pari a 30 mcU/ml con FT4 nella metà inferiore del range di normalità (0,9 ng/dl). Veniva pertanto ripresa terapia con L-T4 e proseguiti i controlli clinico-laboratoristici come opportuno.

Nel corso del follow-up clinico e auxologico, intorno all'età di 4 anni, si riscontrava rallentamento staturale, con statura ai limiti inferiori della norma per età, inferiore al target genetico e velocità di crescita pari a 4 cm/anno. Veniva praticato controllo auxologico ravvicinato che confermava ritmo accrescitivo inadeguato (figura 1 A). Considerata la buona aderenza al trattamento con L-T4 e il buon equilibrio della funzione tiroidea, si praticavano indagini di approfondimento di primo livello: l'emocromo, gli indici infiammatori, nutrizionali e di funzionalità d'organo risultavano nella norma; la sierologia per celiachia risultava negativa. Pertanto venivano escluse le principali patologie sistemiche, infiammatorie e da malassorbimento quali potenziali cause di scarsa crescita. Veniva eseguito esame del cariotipo standard, che mostrava la presenza di monosomia del cromosoma X nel 75% delle cellule esaminate e un derivativo del cromosoma X nel 15%. Si poneva, dunque, diagnosi di sindrome di Turner (ST), che consentiva di spiegare la compromissione staturale, e veniva avviato l'opportuno programma di monitoraggio: l'esame ecocardiografico, l'esame ecografico della tiroide e dell'addome, già effettuati in occasione della diagnosi di IC, si confermavano nella norma. Le valutazioni specialistiche di otorinolaringoiatria con

esame audiometrico, visita ortopedica e fisiatrice non rilevavano anomalie. Sulla base del ritmo accrescitivo staturale persistentemente inadeguato in paziente con diagnosi genetica di ST, veniva prescritta terapia con GH ricombinante (rGH). Al follow-up successivo si riscontrava soddisfacente risposta al trattamento in termini di recupero accrescitivo con rientro della statura nella norma e nel target genetico (figura 1 B).

Intorno agli 8 anni di vita, il monitoraggio laboratoristico mostrava marcata positività degli anticorpi anti-TG e anti-TPO con quadro ecografico compatibile con tiroidite autoimmune senza riscontro di lesioni nodulari. Tali rilievi venivano riconfermati in più occasioni attestando la condizione di tiroidite autoimmune. Leggeri adeguamenti della dose di L-T4 si rendevano necessari per riscontro di lievi incrementi dei valori di TSH con valori di FT4 sempre nel range desiderato.

All'età anagrafica di 12 anni venivano riscontrati valori elevati di gonadotropine basali e bassi valori di estradiolo (FSH 49,7 mIU/ml, LH 20,3 mIU/ml, estradiolo <10 pg/ml) e assenza di segni clinici di sviluppo puberale, per cui si documentava la presenza di ipogonadismo ipergonadotropo associato alla condizione sindromica. Iniziava dunque terapia sostitutiva estrogenica per induzione della pubertà mediante estradiolo per via transdermica alla dose iniziale di 6,25 mcg/2 settimane, seguita da incrementi periodici della dose. Al monitoraggio buona risposta clinica documentata da sviluppo mammario e incremento progressivo delle dimensioni uterine.

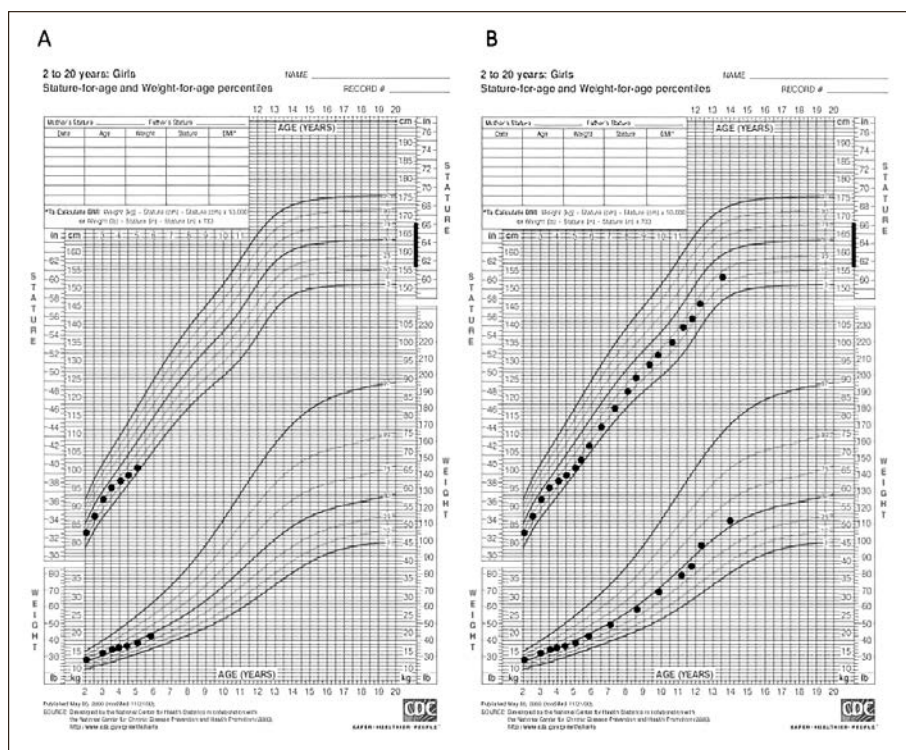


Figura 1. Curva di crescita prima (A) e dopo (B) l'inizio della terapia con rGH.

All'età anagrafica di 13 anni e 10/12 comparsa di menarca, per cui si effettuava un passaggio alla terapia sostitutiva estroprogestinica.

All'ultima valutazione, effettuata all'età anagrafica di 14 anni, si verificavano le seguenti situazioni: all'anamnesi erano riferiti benessere clinico e cicli mestruali regolari con terapia sostitutiva estroprogestinica adeguatamente seguita; all'esame obiettivo, statura nella norma per età (10°-25° pc), inquadrata nel target genetico con ritmo accrescitivo soddisfacente e buona estrogenizzazione clinica; alle indagini di laboratorio, normali indici nutrizionali e di funzionalità d'organo, livelli adeguati di IGF-1 ed estradiolo, per cui si confermava terapia estroprogestinica e si adeguava terapia con rGH alla dose di 45 mcg/kg/die; il profilo tiroideo di controllo mostrava valori di FT4 nel range desiderato con valori di TSH lievemente superiori alla norma per cui si effettuava un piccolo adeguamento della terapia con L-T4.

## Discussione e conclusioni

I bambini con IC adeguatamente trattato presentano di norma un regolare accrescimento staturponderale. Un eventuale rallentamento staturale riscontrato nel corso del follow-up del bambino con buona aderenza alla terapia e buon equilibrio della funzione tiroidea richiede innanzitutto una rivalutazione ravvicinata per verifica del ritmo accrescitivo. In caso di persistenza di inadeguato accrescimento, è necessario un approfondimento diagnostico volto alla ricerca di altre potenziali condizioni patologiche alla base della problematica. La concomitanza dell'IC con altre patologie non è un evento raro, data l'elevata frequenza di tale condizione nella popolazione generale (1-2000-3000 nati vivi)<sup>1,2</sup>. Pertanto l'associazione della terapia con L-T4 ad altri trattamenti può essere necessaria. È noto che alcuni farmaci possono ridurre i livelli di ormoni tiroidei circolanti nel paziente in terapia con L-T4 per riduzione dell'assorbimento dell'ormone tiroideo (inibitori di pompa, calcio, ferro) o aumento della sua clearance (rifampicina, antiepilettici quali fenobarbital, fenitoina, carbamazepina), per cui può essere preso in considerazione un adeguamento della dose e/o una somministrazione distanziata dei farmaci nel corso della giornata. Inoltre, alcune patologie non trattate come la celiachia in fase florida possono compromettere l'assorbimento del farmaco<sup>3</sup>.

Nel caso della terapia con rGH, viene riportato in letteratura che il farmaco incrementa la conversione di T4 in T3 riducendo i livelli circolanti di FT4, che restano tuttavia nei limiti del range senza indurre ipotiroidismo. Infatti non viene posta indicazione all'aumento della dose di L-T4 in caso di associazione delle due terapie<sup>4,5</sup>. Mentre l'associazione della ST (prevalenza 1:2000-2500 nate vive) con l'IC riscontrato nella paziente è verosimilmente casuale, l'associazione con la tiroidite autoimmune esordita in epoca infantile è invece prevista; infatti, nella ST è descritto un eccesso di rischio di patologie autoimmuni che risulta circa il doppio rispetto alla popolazione generale; la più frequente tra tali manifestazioni è la tiroidite di Hashimoto<sup>6</sup>. Nelle pazienti con ST, l'esordio di tale condizione risulta essere più precoce rispetto alla popolazione generale con riscontro di positività degli autoanticorpi anti-tiroide anche nei primi 2 anni di vita; inoltre, vi è in questa categoria di pazienti una maggiore tendenza al deterioramento della funzione tiroidea nel tempo<sup>7</sup>. Pertanto, la terapia con rGH viene comunemente associata a quella con L-T4 nelle pazienti con ST con ipotiroidismo da tiroidite autoimmune senza particolari problematiche né indicazione all'adeguamento della dose.

lenza 1:2000-2500 nate vive) con l'IC riscontrato nella paziente è verosimilmente casuale, l'associazione con la tiroidite autoimmune esordita in epoca infantile è invece prevista; infatti, nella ST è descritto un eccesso di rischio di patologie autoimmuni che risulta circa il doppio rispetto alla popolazione generale; la più frequente tra tali manifestazioni è la tiroidite di Hashimoto<sup>6</sup>. Nelle pazienti con ST, l'esordio di tale condizione risulta essere più precoce rispetto alla popolazione generale con riscontro di positività degli autoanticorpi anti-tiroide anche nei primi 2 anni di vita; inoltre, vi è in questa categoria di pazienti una maggiore tendenza al deterioramento della funzione tiroidea nel tempo<sup>7</sup>. Pertanto, la terapia con rGH viene comunemente associata a quella con L-T4 nelle pazienti con ST con ipotiroidismo da tiroidite autoimmune senza particolari problematiche né indicazione all'adeguamento della dose.

*Conflitto di interessi:* l'autrice ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico.

*Dichiarazioni:* l'open access del documento è stato reso possibile grazie al contributo non condizionante di Merck Serono.

## Bibliografia

1. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital Hypothyroidism: a 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2021; 31: 387-419.
2. Rose SR, Wassner AJ, Kupper A, et al. Section on Endocrinology, AAP Council on Genetics, Pediatric Endocrine Society, American Thyroid Association. *Pediatrics* 2023; 151(1).
3. Colucchi P, Yue CS, Ducharme M, Benvenega S. A review of the pharmacokinetics of levothyroxine for the treatment of hypothyroidism. *Eur Endocrinol* 2013; 9: 40-7.
4. Kalina-Faska B, Kalina M, Koehler B. Effects of recombinant growth hormone therapy on thyroid hormone concentrations. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 30-4.
5. Portes ES, Oliveira JH, MacCagnan P, Abucham J. Changes in serum thyroid hormones levels and their mechanisms during long-term growth hormone (GH) replacement therapy in GH deficient children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 183-9.
6. De Sanctis V, Khater D. Autoimmune diseases in Turner syndrome: an overview. *Acta Biomed* 2019; 90: 341-4.
7. Casto C, Pepe G, Li Pomi A, Corica D, Aversa T, Wasniewska M. Hashimoto's thyroiditis and graves' disease in genetic syndromes in pediatric age. *Genes (Basel)* 2021; 12: 222.

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dott.ssa Raffaella Di Mase  
UOS Endocrinologia Pediatrica  
AOU Federico II  
Via Sergio Pansini 5  
80131 Napoli  
E-mail: raffaella.dimase@unina.it