UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA
"TOR VERGATA"

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN

MEDICINA PRENATALE

Coordinatore: Prof. D. Arduini

XIX CICLO

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO MATERNO COME FATTORE DI RISCHIO PER I DIFETTI CONGENITI SETTALI

TESI DI DOTTORATO

Docente
Prof. Herbert Valensise

Dottorando
Dr. Corrado Montoneri

ABSTRACT
Title: Maternal subclinical hypothyroidism is a risk factor for fetal cardiac septal anomalies

Background: Maternal clinical and subclinical hypothyroidism is linked with an increased risk of fetal cardiac structural anomalies. The report of the National Registry of Neonatal hypothyroidism support this finding allowing evidence of an increased incidence of these anomalies in neonates with congenital hypothyroidism.
Objective of the study : The identification of a correlation between congenital cardiac anomalies and maternal clinical and subclinical hypothyroidism.
Methods: A) With a retrospective study on the National Registry of Congenital hypothyroidism the incidence of congenital heart defects has been evaluated. Furthermore the risk of specific cardiac septal defects was calculated when maternal thyroid function was reduced or a goiter present. B) The evaluation of the risk for cardiac septal defects was then evaluated with a retrospective study identifying in patients with hypothyroidism in treatment before and during pregnancy. C) With a case control study maternal thyroid function has been evaluated at delivery in fetuses with and without specific septal defects.
Results : In the population of neonates with Congenital Hypothyroidism, the frequency of maternal hypothyroidism or goiter was significantly increased when cardiac septal defects were identified (17.1 %) versus Isolated neonatal hypothyroidism without congenital anomalies (6.3%, p=0.02), with other kind of cardiac defects (2.4%, p=0.04), with other kind of congenital anomalies (1.7%, p=0.01). These differences give an estimation of increased risk for cardiac septal defects in neonatal hypothyroidism 3 times higher if the mother has hypothyroidism or goiter (OR=3,1; I.C. 95%: 1,11-8.17). Taking care only for interventricular septal defects, this risk increases up to six times (OR=5,98; I.C.: 1,5-21,5).
Analyzing 1007 neonate that underwent echocardiography during pregnancy 85 of these showed congenital cardiac disease. The frequency of maternal hypothyroidism in treatment was similar in neonates with (4/85= 4,7%) and without (38/922=4,1%).congenital cardiac disease.
In the case control study 93 patients have been recruited (45 cases and 48 controls). Analyzing the results of thyroid functional test at delivery mothers of cases with septal defects showed mean values of TSH significantly higher than those of controls and other cardiac defects (p= 0.02). Taking the upper level of normality for TSH as 2.5, if the mother has a TSH ≥ 2,6 μUI/ml the risk of cardiac septal defects is three time higher (OR=2,9; I.C. 95%: 0,5-22,8) versus the normal population.
Conclusions: Maternal hypothyroidism in the first weeks of pregnancy might play a significant role in the appearance of fetal cardiac septal defects. This risk seems to be 6 times higher in congenital hypothyroidism, and three times higher in normal population when TSH values are higher than the upper limit of normality. When maternal hypothyroidism is treated no increase in the incidence of septal defects is noted.
Keywords: Maternal subclinical hypothyroidism, fetal cardiac septal defects, congenital hypothyroidism.

1. INTRODUZIONE

Le cardiopatie congenite costituiscono un capitolo importante della patologia ostetrica, rappresentando la principale causa di morbilità e mortalità neonatale (1-3). In diversi studi epidemiologici la prevalenza delle malformazioni cardiache congenite è riportata essere di 4-8 casi su 1000 nati vivi (4-6) con un tasso circa 10 volte superiore nei nati morti (6-10).

L'identificazione di un'anomalia cardiaca è, quindi, fondamentale anche per una condotta ostetrica e neonatale ottimale, ma risulta difficoltosa per la complessa etiopatogenesi di questa patologia.

Un'accurata anamnesi è sicuramente utile nell'individuazione dei numerosi fattori di rischio noti, come pure l'ecocardiografia fetale, che dagli anni '80 ha consentito un incremento delle diagnosi "*in utero*".

Resta, tuttavia, il grosso problema della prevenzione che risulta spesso impossibile, perché ancora non si conoscono gli

esatti meccanismi etiopatogenetici che intervengono nel determinismo delle cardiopatie congenite.

Sono state proposte varie ipotesi etiopatogenetiche e tra le possibili cause è stato ipotizzato che l'ipotiroidismo materno possa giocare un ruolo chiave. Ad avvalorare tale ipotesi vi è l'osservazione che nella popolazione degli ipotiroidei congeniti, per i quali è frequente una storia familiare di distiroidismo, ci sia un'aumentata frequenza di anomalie cardiache. (11)

Pertanto l'obiettivo di questa tesi è stato la valutazione della funzione tiroidea di gestanti nelle quali era stata posta diagnosi di cardiopatia congenita, al fine d'individuare una possibile correlazione tra ipofunzione della tiroide materna (clinica e, soprattutto subclinica) e particolari tipi di cardiopatia fetale.

1.1 Epidemiologia delle cardiopatie congenite

Le cardiopatie congenite costituiscono la patologia di più frequente riscontro alla nascita e rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità neonatale (1-3).

Il 25% della mortalità neonatale è, infatti, dovuta alle malformazioni congenite e, in questo ambito, la patologia cardiaca rappresenta circa il 33 % (1-3).

L'incidenza delle cardiopatie congenite alla nascita varia tra 5-10 casi per 1000 nati vivi (4, 6, 8), e rappresentano il 12,5% di tutte le malformazioni riscontrate nel neonato nella prima settimana di vita, anche se il numero dei feti affetti da tali anomalie, è sicuramente maggiore; infatti se si considerano anche gli aborti spontanei prima della 24ª settimana, le cardiopatie congenite hanno addirittura un'incidenza del 15,4 % (9-10).

Questi dati farebbero ritenere che la penetranza del fenomeno sia maggiore di quanto constatato alla nascita.

E' necessario, inoltre, tener presente che le cardiopatie congenite nel 50% dei casi sono mortali o richiedono un

intervento chirurgico e vengono definite cardiopatie congenite maggiori, mentre la restante metà è del tutto asintomatica (4).

Anche nei casi più gravi, tuttavia, se non si associano dei fattori di rischio come le alterazioni cromosomiche o i difetti del tubo neurale, che rendono probabile la coesistenza di una cardiopatia congenita, quest'ultima può essere identificata anche tardivamente (12, 13). Dai dati della tabella sottostante (Tab.1) (14) si evince l'incidenza delle principali malformazioni congenite:

Tabella 1

Malformazione		Frequenza per 1000 nati vivi
SISTEMA CARDIOVASCOLARE		
Difetto interventricolare		1.963
Pervietà dotto arterioso		1.840
Difetto interatriale		0.833
Anomalie delle valvole cardiache		0.698
Trasposizione dei grossi vasi		0.381
Stenosi arteria polmonare		0.378
Coartazione aortica		0.333
Altre anomalie aortiche		0.300
Tetralogia di Fallot		0.276
Anomalie dei ritorni venosi		0.183
Canale atrio-ventricolare		0.180
Truncus arterioso		0.090
Fibroelastosi cardiaca		0.042
	Totale	7.496

DIFETTI DEL TUBO NEURALE		
Anencefalia		0.716
Spina bifida		0.573
Encefalocele		0.546
	Totale	1.835
ANOMALIE CROMOSOMICHE		
Trisomia 21		0.953
Altre		0.204
	Totale	1.157

Ovviamente, la percentuale di diagnosi in utero è costantemente migliorata a partire dagli anni '80 con l'introduzione e la diffusione dell'ecocardiografia fetale, che identifica circa il 60% delle patologie cardiache diagnosticate nel primo anno di vita, con un'ampia variabilità a seconda del tipo di anomalia (15).

1.2 Eziopatogenesi delle cardiopatie congenite, gruppi di rischio e indicazioni all'ecocardiografia fetale

Nonostante i rilevanti progressi ottenuti negli ultimi anni nel campo della cardiologia pediatrica, le conoscenze sulle possibili cause dei vizi cardiaci congeniti, rimangono a tutt'oggi molto scarse.

In base a osservazioni empiriche o a sperimentazioni su animali si distinguono 4 gruppi etiologici (16, 17):

- Cause genetiche
- Fattori ambientali
- Difetti cromosomici
- Genesi multifattoriale.

CAUSE GENETICHE

Una causa genetica può essere sospettata nei casi con ricorrenza familiare di vizi cardiaci congeniti. Queste malformazioni cardiache "monogeniche" sono caratterizzate da una trasmissione sia autosomica dominante che autosomica

recessiva e molto più raramente da un'ereditarietà legata al cromosoma X.

Il rischio di tale evento per il feto è variabile, a seconda del tipo di lesione e della relazione tra feto e parente affetto. Il rischio di patologia cardiaca congenita in un feto con fratello affetto è di circa 2-4% (18-22). Se sono affetti due o più fratelli, il rischio aumenta al 10%. Quando il parente affetto è la madre, il rischio di patologia cardiaca è di circa 10-12% (21, 23, 24).

FATTORI AMBIENTALI

Come è noto molte malattie metaboliche materne vengono considerate come fattori ambientali con potenziale teratogeno. Gli esempi più importanti sono rappresentati dal diabete mellito e dalla fenilchetonuria. In caso di diabete materno, alterazioni cardiache fetali si riscontrano nel 3-5% dei feti, mentre la fenilchetonuria ha un rischio riportato intorno al 12-16% (25).

Un'altra stretta correlazione sussiste anche tra il blocco cardiaco completo nel feto e le malattie collageno-vascolari

materne (lupus eritematoso sistemico). In queste pazienti gli anticorpi antinucleo di tipo SSA o SSB sembrano danneggiare il tessuto di conduzione in via di sviluppo (26).

Altri fattori teratogeni specifici sono rappresentati dalle infezioni e dall'assunzione di farmaci durante la gravidanza (27). Mentre finora si è ritenuto che l'effetto teratogeno si esercitasse solo nella fase vulnerabile dello sviluppo embrionale, più recentemente si pensa che effetti dannosi possano verificarsi anche oltre il I trimestre, interessando per esempio le valvole semilunari e le valvole A-V o le arterie polmonari. Un esempio tipico è costituito dalla stenosi polmonare periferica nella fetopatia rubeolica. Riguardo ai farmaci con possibile effetto teratogeno sull'apparato cardiocircolatorio, vi è un'incidenza sensibilmente più elevata di difetti cardiaci congeniti nelle gestanti che hanno assunto farmaci antiepilettici durante la gravidanza.

ABERRAZIONI CROMOSOMICHE

Un'anomalia cromosomica è riscontrabile nel 13% dei nati vivi con patologia cardiaca congenita (28-31).

Nel periodo fetale questa percentuale risulta anche più elevata, in quanto non tutti i feti affetti da alterazioni cromosomiche nascono vivi (32, 33).

Alcuni cariotipi patologici hanno un'associazione relativamente poco frequente con difetti cardiaci, mentre altri, come la trisomia 21, sono associati ad un'incidenza del 40-50% (31). La correlazione più evidente è con le trisomie 13 e 18, nelle quali l'associazione con patologia cardiaca congenita è quasi del 100% (34).

GENESI MULTIFATTORIALE

La maggior parte dei difetti cardiaci congeniti (circa 70-80%) non appartiene ai primi tre gruppi così che, in caso di un'etiologia poco chiara, si suppone una genesi multifattoriale. Pertanto, nella classificazione in gruppi di rischio per malformazioni cardiache

congenite, bisogna orientarsi non soltanto in base a fattori anamnestici ma anche secondo "sospetti ecografici".

INDICAZIONI DELL'ECOCARDIOGRAFIA FETALE

La diagnosi prenatale della patologia cardiaca congenita è fondamentale per una condotta ostetrica e neonatale ottimale.

L'identificazione in utero della patologia cardiaca congenita permette di prendere in considerazione una varietà di approcci, tra cui l'espletamento del parto in una struttura adeguata, l'interruzione della gravidanza, ed in alcuni casi la terapia in utero (35-38). Al contrario, un'ecocardiografia fetale normale in caso di presenza di fattori di rischio è una rassicurazione sia per la paziente sia per il medico.

Nella seguente tabella (25) sono riportate le principali indicazioni all'ecocardiografia fetale:

Tabella 2

Indicazioni all'ecocardiografia fetale

Anamnesi familiare positiva

- Figlio precedente affetto da cardiopatia congenita
- Madre affetta da cardiopatia congenita
- Parenti stretti con difetti cardiaci congeniti

Patologie materne

- Diabete mellito
- Fenilchetonuria
- Lupus eritematoso sistemico e altre collagenopatie
- Sindromi ereditarie con vizi associati

Esposizione materna a teratogeni cardiovascolari

Farmaci, infezioni materne e abuso di alcolici

Idrope fetale non immunologico (NIHF)

Ritardato accrescimento intrauterino (IUGR)

Malformazioni extracardiache

Aberrazioni cromosomiche

Sospetto di cardiopatia congenita nello screening ecografico

Gravidanza gemellare

Aritmie fetali

La classe di rischio più importante, per un'approfondita valutazione ecocardiografica, è rappresentata dai feti con riscontri

cardiaci sospetti allo screening ecografico o con diagnosi di anomalie extracardiache (39), in modo particolare nei casi di idrope fetale su base non immunologica (NIHF).

A tal proposito è bene ricordare che l'incidenza globale di malformazioni extracardiache, in bambini con diagnosi di patologia cardiaca congenita, varia dal 25 al 45% (39, 40). Malformazioni cardiache quali i difetti del setto atrioventricolare sono associate a malformazioni extracardiache in oltre il 50% dei casi, mentre i difetti del setto interventricolare, la tetralogia di Fallot e le malposizioni cardiache sono associati a malformazioni extracardiache in circa il 30% dei casi (40).

Inoltre l'idrope fetale non immunologica può essere dovuta ad anomalie cardiache strutturali, oppure essere il risultato di un'aritmia fetale (40).

1.3 Studio prenatale del cuore fetale

Sebbene siano stati pubblicati alcuni studi sulla valutazione dell'anatomia cardiaca fetale nel primo trimestre (41, 42), il Bollettino Tecnico per l'Esecuzione dell'Esame Ecografico Cardiaco Fetale dell'AIUM (American Institute of Ultrasound in Medicine) raccomanda che l'esame ecocardiografico fetale venga eseguito tra 18 e 22 settimane di gestazione (43). E' in questo periodo che si ottiene una qualità d'immagine ottimale e, quindi, la migliore accuratezza diagnostica. Prima di quest'epoca, molte strutture cardiache possono essere troppo piccole per essere esaminate accuratamente.

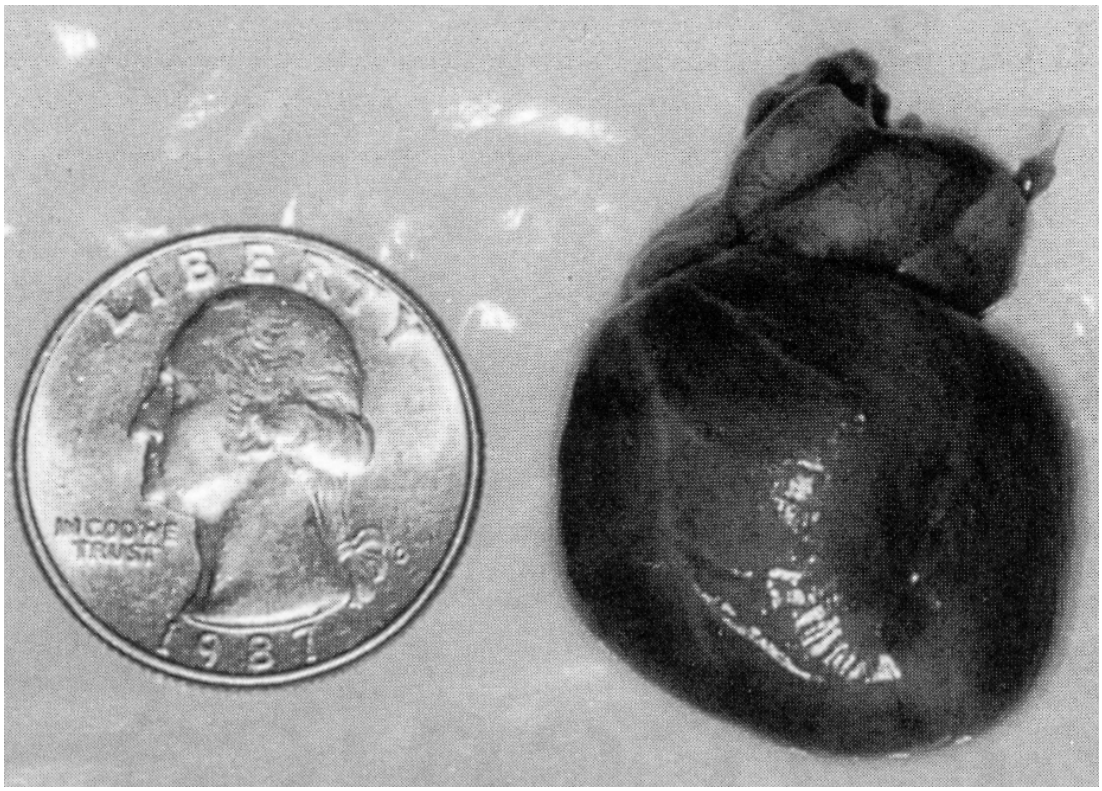

Figura 1: Cuore fetale a 20 settimane messo a confronto con una moneta da 25 centesimi di dollaro

Più avanti nella gravidanza, l'esame ecocardiografico può essere compromesso a causa dell'aumentata attenuazione degli echi delle coste, della colonna vertebrale e degli arti, come pure dalla diminuzione del liquido amniotico con il progredire della gravidanza (44, 45).

Per una corretta valutazione ecocardiografica, il primo passo è la valutazione della posizione fetale. Una volta valutato tale dato, si procede alla localizzazione ed all'orientamento del cuore. In una sezione trasversa del torace fetale, l'orientamento corretto di tale organo è con l'apice verso sinistra e con la maggior parte del corpo cardiaco posto nell'emitorace sinistro.

Le successive scansioni ecocardiografiche (figura 2) (46), necessarie per eseguire una valutazione completa del sistema cardiaco fetale, includono:

- Valutazione del situs.
- 4 camere.
- Efflusso aortico.
- Efflusso arteria polmonare.
- Scansione 3 vasi.
- Arco aortico.
- Arco duttale.
- Ritorni venosi sistemici.

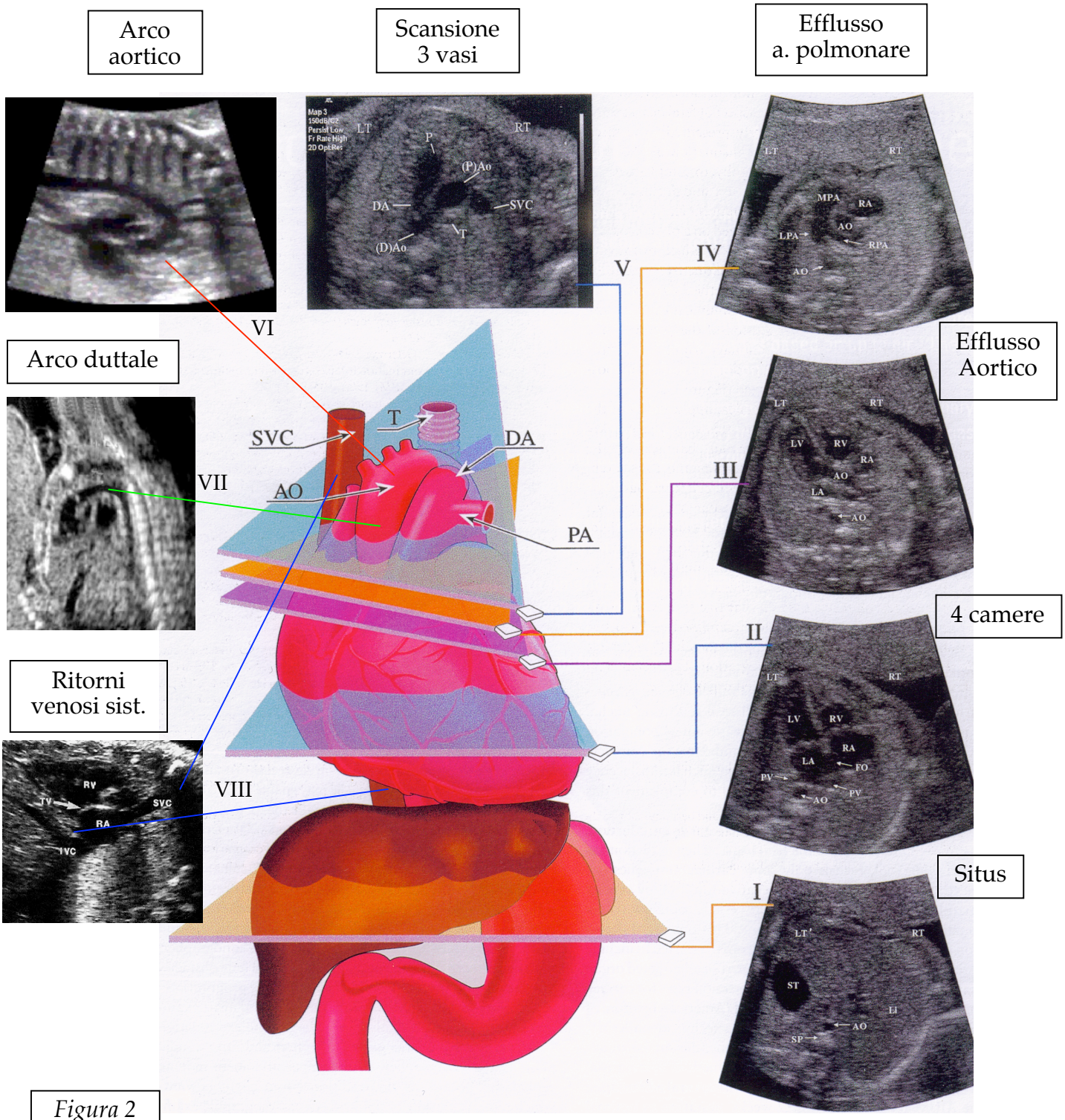
Arco aortico
Scansione 3 vasi
Efflusso a. polmonare
Arco duttale
Efflusso Aortico
4 camere
Ritorni venosi sist.
Situs
VI
V
IV
VII
III
VIII
II
I
SVC
T
DA
AO
PA
LT
RT
P
(P)Ao
(D)Ao
MPA
RA
LPA
RPA
LV
RV
LA
FO
PV
RV
TV
SVC
RA
IVC
ST
LI
SP

Figura 2

1.4 Funzionalità tiroidea materna e fetale

Funzionalità tiroidea materna

In gravidanza si verifica una modificazione della normale omeostasi corporea, per questo avvengono una serie di variazioni ormonali e metaboliche che coinvolgono la maggior parte delle ghiandole endocrine, inclusa la tiroide (47). Durante la gestazione, infatti, si osservano, sia nella madre che nel feto, specifiche modificazioni dei parametri di funzionalità tiroidea che sono da correlare agli eventi biochimici che accompagnano da un lato il progressivo sviluppo della tiroide fetale e dall'altro l'assestamento dell'omeostasi tiroidea materna ai mutamenti indotti dallo stato gravidico.

Nel corso della gravidanza si osserva in genere una diminuzione del pool dello iodio inorganico materno dovuta sia all'aumento della velocità di filtrazione glomerulare (che determina un aumento della clearance renale per lo iodio) sia al trasferimento di iodio e ormoni tiroidei dalla madre al feto (47).

Sebbene tale passaggio sia di modesta entità è indispensabile al feto, specie nelle prime 10 settimane di gestazione, in quanto una carenza di questo elemento, può causare irreversibili danni neurologici dovuti ad un mancato sviluppo neuronale. Tuttavia tale quadro clinico è estremamente raro, specie nei paesi occidentali; però è bene assicurarsi che la gestante, in questo periodo, abbia un adeguato apporto iodico alimentare. (48)

Nel compartimento materno, in seguito all'aumento del livello degli estrogeni circolanti, l'evento adattativo centrale della tiroide è, tuttavia, rappresentato da un aumento dei livelli plasmatici di Tiroxine Binding Globuline (TBG), una proteina specifica responsabile del trasporto degli ormoni tiroidei nel sangue. L'incremento di questi ultimi induce un aumento della sintesi epatica della TBG che raggiunge il plateau alla 12ª-14ª settimana di gestazione, per poi rimanere costante fino alla fine della gravidanza. L'iperestrogenismo causa inoltre un incremento della glicosilazione della TBG e quindi una ridotta degradazione della globulina da parte del fegato. L'incremento risultante della

concentrazione di TBG determina un aumento della concentrazione plasmatica della quota totale di T3 e T4 (TT3, TT4), il cui andamento è parallelo quindi a quello della globulina. La concentrazione delle frazioni libere di T3 (FT3) e di T4 (FT4), aumenta leggermente durante il I trimestre e quindi decresce fino a tornare ai livelli pregravidici. Parallelamente all'incremento di FT3 ed FT4 si ha una diminuzione della concentrazione di TSH nel plasma (49). Tale andamento è dovuto all'incremento progressivo della Gonadotropina Corionica (HCG) che viene secreta dalla placenta nel primo trimestre di gravidanza e che possiede una discreta attività tireotropino-simile (50). L'aumento di HCG in alcuni casi è di tale entità da determinare la comparsa di gozzo tiroideo o l'aggravamento di un gozzo preesistente. Questa evenienza può avere anche un altro fattore patogenetico: la carenza iodica assoluta o relativa. Poiché nella gestante la concentrazione plasmatica di iodio tende a diminuire, le donne che vivono in zone dove l'apporto di iodio inorganico con l'alimentazione è scarso, inferiore a 50 mg al giorno, possono

andare incontro ad un deficit assoluto o relativo di questo elemento con la comparsa del gozzo quando la concentrazione plasmatica di iodio scende al di sotto di circa 0,08 mg/ml. Anche nelle aree in cui lo iodio e presente in quantità sufficienti, il volume della tiroide aumenta del 10-20% durante la gravidanza indicando una pluralità di eventi patogenetici (51).

Funzionalità tiroidea fetale

Per quanto riguarda il feto, la tiroide e i meccanismi di controllo ipofisari iniziano a funzionare alla fine del primo trimestre di gravidanza. Nelle prime 10-12 settimane di gestazione, l'ormone tiroideo presente nella circolazione fetale deriva, infatti, dal circolo materno attraverso la barriera emato-placentare, che è in grado di far passare modeste, ma indispensabili quantità di T4 (52). Solo a partire dall'11ª-12ª settimana di gestazione la tiroide fetale comincia a produrre T4, la cui concentrazione aumenta gradualmente fino ad eguagliare la concentrazione materna al termine della gravidanza. La

concentrazione di T3 fetale si mantiene bassa ed alla nascita equivale ad 1/3 di quella materna. Con l'aumentare della produzione di T4 il feto necessita di quantità progressivamente crescenti di iodio inorganico il quale deriva direttamente dal sangue materno o viene ricavato dalla desiodazione delle iodio-tironine da parte delle desiodasi placentari (desiodasi II e III). Inoltre, poiché nel feto la secrezione di TBG è inferiore alla secrezione di T4 la concentrazione di FT4 è alta e, al termine della gravidanza, è maggiore di quella materna. La concentrazione plasmatica di T3, al contrario, si mantiene bassa per tutto il periodo gestazionale, a causa della bassa attività della desiodasi di tipo I fetale. Il TSH compare alla 12ª settimana e la sua concentrazione sierica cresce progressivamente fino a raggiungere la concentrazione di 4-10 mU/litro alla nascita (53).

1.5 Ipotiroidismo e gravidanza

La sindrome ipotiroidea conclamata è relativamente poco frequente nelle pazienti gravide, similmente a quanto avviene nella popolazione generale. L'ipotiroidismo dell'adulto ha una prevalenza dello 0,6-0,8 % con una maggior frequenza nel sesso femminile e nell'età avanzata. (54)

Relativamente più frequente è invece l'individuazione di un ipotiroidismo subclinico in genere causato dalla progressione di una tiroidite cronica linfocitaria nel quadro di una tireopatia autoimmune.

Una condizione d'ipotiroidismo subclinico in gravidanza può esporre il feto ad uno sviluppo neuropsichico non perfetto.

L'associazione di una grave carenza iodica della madre e di conseguenza del feto con l'ipotiroidismo materno durante le prime 12 settimane gestazionali, sortisce effetti devastanti sullo sviluppo neurologico del feto con la comparsa di deficit intellettivi irreversibili durante la vita adulta. L'ormone tiroideo

materno è pertanto la fonte di iodio indispensabile per un armonico sviluppo fetale, in particolare per lo sviluppo cerebrale; inoltre tale apporto iodico ed ormonale, è in grado di assicurare un'adeguata omeostasi tiroidea fetale sia in caso di agenesia o disgenesia tiroidea sia quando la funzione di tale ghiandola è compromessa da processi patologici intrauterini (53).

I sintomi lamentati più di frequente dalle pazienti ipotiroidee (freddo, costipazione, aumento ponderale, pelle secca e fredda, capelli grassi, difficoltà di concentrazione) sono utili per la diagnosi, che tuttavia dovrà basarsi su reperti laboratoristici di un aumento del TSH sierico basale o dopo stimolo con TRH associato alla diminuzione dell'FT4. La natura autoimmune dell'ipotiroidismo potrà inoltre essere confermata dal riscontro di anticorpi antiperossidasi (TPOAb) (54).

1.6 Basi embriologiche di tiroide e cuore

Tiroide

L'abbozzo tiroideo inizia a svilupparsi nella 4ª settimana (55) di sviluppo più precisamente intorno alla 17ª giornata, e si forma dalla fusione di due strutture che hanno differente origine embriologica:

- il ***diverticolo tiroideo*** che origina dall'epitelio endodermico del pavimento faringeo (47, 56);
- il ***corpo ultimo branchiale*** che si forma dal tessuto mesenchimale della 4ª tasca faringea, da cellule migrate dalla cresta neurale(47, 57);

Per quanto riguarda il diverticolo tiroideo, questo origina da un ispessimento endodermico mediano che compare nel pavimento della faringe primitiva, caudalmente al futuro sito del tubercolo impari e che successivamente si estroflette verso il basso (47, 56).

Con l'allungarsi dell'embrione ed il crescere della lingua, la tiroide in via di sviluppo discende nella regione frontale del collo.

È collegata alla lingua per mezzo di uno stretto canale, il dotto tireoglosso, la cui apertura a livello della lingua è denominata forame cieco.

Il diverticolo tiroideo si accresce rapidamente e si divide in due lobi. Verso la 7ª settimana la tiroide ha di solito raggiunto il suo sito definitivo di fronte alla trachea (47, 55). In quest'epoca il dotto tireoglosso è di solito scomparso. Un lobo piramidale, che si estende verso l'alto, a partire dall'istmo, è presente in circa la metà delle ghiandole tiroidi esaminate, deriva dalla parte inferiore del dotto tireglosso (47). L'apertura originale di questo dotto persiste come fossa rudimentale, il forame cieco della lingua (47, 55).

Per quanto concerne, invece, alla seconda struttura embriologica sopra citata, il corpo ultimobranchiale, si sviluppa dalla porzione ventrale allungata di ciascuna delle tasche del 4° paio e si fonde con la tiroide. In seguito il corpo ultimobranchiale si distribuisce dando origine alle cellule parafollicolari o cellule C della ghiandola tiroide, che producono la calcitonina (47, 57).

Tale processo ontogenetico della tiroide inizia ed evolve in maniera del tutto indipendente, senza sottostare all'influenza ormonale del TSH, in quanto l'ipofisi acquisisce la capacità di sintetizzare e secernere questo ormone solo a partire dalla 10ª-12ª settimana, epoca in cui la tiroide, come si è visto, risulta essere già formata come unità anatomica. Infatti essa inizia a funzionare alla fine della 12ª settimana di gestazione, quando comincia ad essere visibile colloide contenuta nei primi follicoli. Tuttavia la tiroide fino alla 18ª-20ª settimana produrrà solo piccole quantità di ormone (47, 52, 58).

Cuore

Il sistema cardiovascolare origina dal foglietto germinale mesodermico (59, 60). Il processo embriologico che porta alla formazione del cuore è estremamente complesso e, per comodità, può semplificarsi in tre fasi principali:

Fase del tubo endocardico:

Il 18°-19° giorno dello sviluppo, le cellule mesenchimali derivate dalla splacnopleura posta ventralmente al celoma pericardico, si aggregano a formare un paio di cordoncini allungati detti cordoni cardiogenici che successivamente si cavitano e formano due tubi endoteliali a pareti sottili, i tubi endocardici destro e sinistro. Verso il 22° giorno di sviluppo essi si avvicinano e si fondono in senso cranio-caudale sino a formare il tubo endocardico mediano (figura 3).

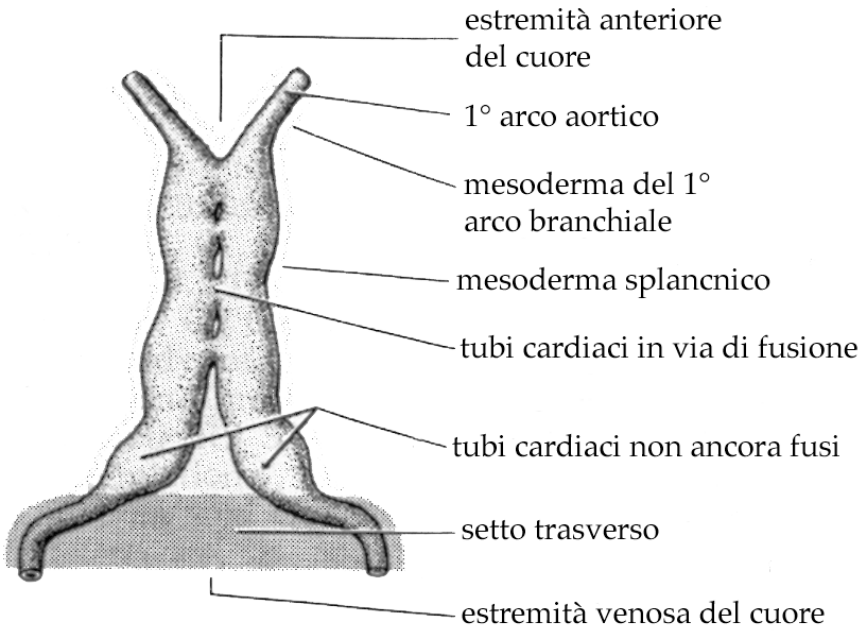

Figura 3

Il mesenchima circostante s'ispessisce a costituire il mantello mioepicardico, che è separato dal tubo endocardico da un connettivo gelatinoso denominato "*gelatina cardiaca*" (57, 59, 61).

Il mantello epicardico darà origine al miocardio e al pericardio viscerale, la gelatina cardiaca all'endocardio (59, 62).

Fase della piega bulbo ventricolare:

Il tubo mediano presenta dei restringimenti che identificano tre zone: il bulbo, il ventricolo e l'atrio; in seguito all'accrescimento dell'embrione e con lo sviluppo della piega cefalica, il tubo mediano viene a trovarsi ventralmente all'intestino faringeo e caudalmente alla membrana bucco-faringea.

Dal momento che il bulbo e il ventricolo si accrescono più rapidamente delle altre regioni, il tubo cardiaco si flette su se stesso determinando la piega bulbo-ventricolare ad U e poi una struttura ad S (figura 4) (57, 59, 62).

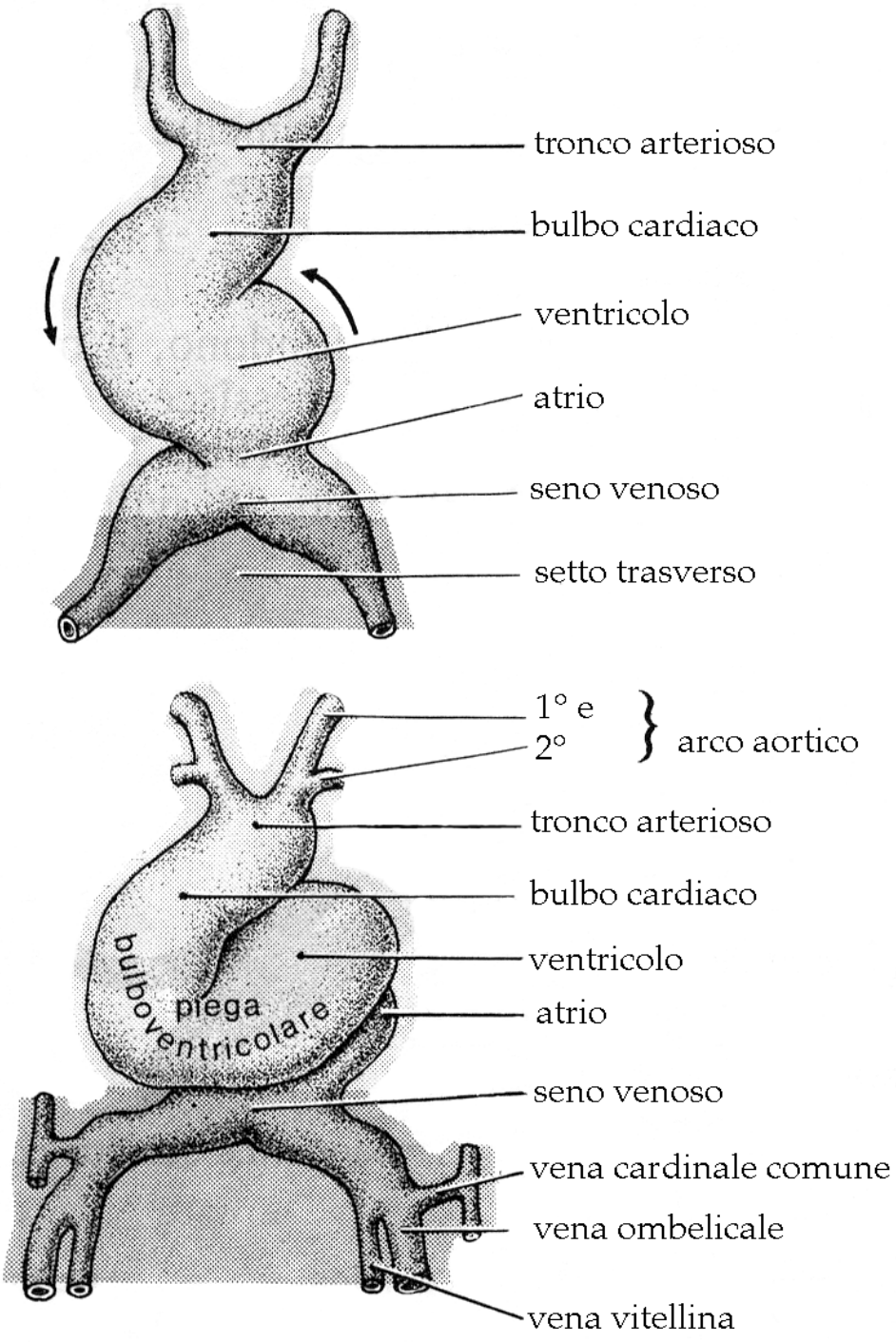
tronco arterioso
bulbo cardiaco
ventricolo
atrio
seno venoso
setto trasverso
1° e
2°
arco aortico
tronco arterioso
bulbo cardiaco
ventricolo
atrio
seno venoso
vena cardinale comune
vena ombelicale
vena vitellina
bulbo
piega
ventricolare

Figura 4

Intorno al 28° giorno, l'abbozzo cardiaco così formato, inizia la sua attività contrattile (63).

Fase della formazione delle quattro camere:

Tra la metà della 4ª settimana e la fine della 5ª settimana, si formano gli atri e i ventricoli in seguito al contemporaneo verificarsi di due processi:

1. suddivisione del canale atrioventricolare: tale processo avviene attraverso la formazione d'ispessimenti del tessuto subendocardico delle pareti dorsale e ventrale nella regione del canale stesso, denominati "cuscinetti endocardici". Nel corso della 5ª settimana i cuscinetti si fondono dando origine a due canali atrioventricolari, il destro (da cui origina la valvola tricuspide) e il sinistro (da cui origina la valvola mitrale).
2. suddivisione dell'atrio primitivo: tale processo inizia con la formazione del "septum primum", uno sperone falciforme che, scendendo dal tetto dell'atrio lo divide

parzialmente delimitando l'ostium primum; successivamente quest'ultimo si chiude per il congiungimento del septum primum con i cuscinetti endocardici e si apre l'ostium secundum. Esso viene parzialmente chiuso dal septum secundum formando il forame ovale che rimarrà pervio fino alla nascita.

Entro la 7ª settimana di sviluppo inizia a formarsi il setto interventricolare che deriva dalla dilatazione dei due ventricoli primitivi, i rigonfiamenti conali destro e sinistro. In principio si forma solo la porzione muscolare del setto definitivo e rimane una comunicazione tra i due ventricoli (57, 59, 62). La porzione membranosa del setto interventricolare invece, si forma nella 7ª settimana per la fusione del setto del bulbo e il tessuto dei cuscinetti endocardici inferiori (61, 62).

Nell'8ª settimana, degli ispessimenti opposti, detti creste, comparsi fin dalla 5ª settimana a livello del bulbo cardiaco e del tronco, crescono e si fondono formando il setto aorticopolmonare.

Questo setto, tipicamente avvitato su se stesso, divide gli efflussi cardiaci destro e sinistro.

Il bulbo cardiaco viene gradualmente incorporato nei ventricoli: a destra formerà l'infundibolo, a sinistra il vestibolo aortico.

Tra la 5ª e la 7ª settimana si ha la formazione delle valvole semilunari a partire da tre creste del tessuto subendocardico a livello degli orifizi sia dell'aorta che della polmonare; queste creste si cavitano e assumono la forma di tre cuspidi a parete sottile (57, 59, 62).

2. RAZIONALE DELLA TESI

L'etiologia dei difetti cardiaci è estremamente eterogenea e probabilmente dipende dall'interazione di fattori genetici e ambientali.

Tra le possibili cause è stato ipotizzato che l'ipotiroidismo materno può giocare un ruolo fondamentale nel determinare anomalie cardiache (67, 68). A supporto di tale ipotesi è stata riportata una recente osservazione basata sui dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC) che ha evidenziato, nella popolazione italiana di ipotiroidei congeniti (IC), un'aumentata frequenza di anomalie cardiache significativamente elevata (5/100 nati vivi) (11) rispetto a quella osservata nella popolazione generale, che è di 7 casi per 1000 nati vivi. Per giustificare quest'associazione gli autori fanno due ipotesi:

1. Quella genetica che prevede una lesione molecolare a carico dei meccanismi che controllano la proliferazione e la migrazione delle cellule della cresta neurale,

struttura embrionale precocissima da cui originano parte del cuore e parte della tiroide (69-71).

2. Quella relativa al possibile ruolo dell'ipotiroidismo nelle prime fasi dell'embriogenesi, dal momento che i recettori per l'ormone tiroideo compaiono sui tessuti embrionari molto prima che la tiroide fetale cominci a funzionare (72, 73).

Pertanto il razionale di questa tesi sperimentale è stato quello di valutare i seguenti tre aspetti della ricerca:

1. Mediante uno studio retrospettivo, utilizzando i dati del RNIC, è stata valutata innanzitutto la supposta correlazione tra IC e le anomalie cardiache congenite; successivamente sono stati esaminati nella popolazione di bambini con IC, le cui madri erano affette da ipotiroidismo e/o gozzo materno, i seguenti rischi:

a) valutazione del rischio dei difetti settali.

b) valutazione del rischio di uno specifico difetto settale.

2. Mediante uno studio retrospettivo è stato verificato se nella popolazione generale la condizione di ipotiroidismo materno in trattamento può rappresentare un fattore di rischio per la nascita di bambini con difetti cardiaci settali.

3. Mediante uno studio caso-controllo è stata valutata la funzione tiroidea al momento del parto in donne nella quali era stata effettuata una diagnosi fetale di cardiopatia congenita al fine di verificare una possibile relazione tra una condizione di ipofunzione tiroidea materna (clinica e soprattutto sub-clinica) e particolari tipi di cardiopatia congenita, data la comune origine embriologica.

Tale studio è stato realizzato in collaborazione con il Laboratorio del Metabolismo e di Biochimica Patologica dell'Istituto Superiore di Sanità ed il Dipartimento Medico Chirurgico di Cardiologia Pediatrica dell'I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.

2.1 Studio retrospettivo: ipotiroidismo congenito e cardiopatie congenite

2.1.1 Razionale

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) è una delle cause più comuni di ritardo mentale. In Italia, è una patologia relativamente frequente, ha infatti una prevalenza di 1/3000 nati vivi. (64). Nel nostro paese dal 1987 i bambini affetti da questa patologia sono individuati grazie allo screening neonatale ed iscritti nel Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC). Dall'analisi dei dati afferiti e codificati nel RNIC, dal 1991 al 1998, si è riscontrata nell'ambito di questi bambini un'alta frequenza di difetti malformativi congeniti (65). Si è ritenuto pertanto fondamentale studiare tale problematica, per poter chiarire il meccanismo etiologico e l'eventuale correlazione tra queste due entità cliniche.

Nell'ambito delle malformazioni congenite associate all'IC la più frequente è data dal riscontro di anomalie cardiache che si manifestano con una prevalenza del 5,5 %; in questo ambito la patologia rilevata con maggiore frequenza sono i difetti settali

(13,8/1000). Inoltre appaiono significativamente più frequenti anche la Tetralogia di Fallot e la Stenosi Polmonare (11).

Scopo di questo studio è stato quello di valutare dapprima la supposta correlazione tra l'IC e le anomalie cardiache congenite e successivamente quello di esaminare nella popolazione di bambini con IC, le cui madri erano affette da ipotiroidismo e/o gozzo materno, i seguenti rischi:

a) valutazione del rischio dei difetti settali.

b) valutazione del rischio di uno specifico difetto settale.

2.1.2 Materiali e Metodi

Dal 1991 è stata inserita, nel questionario utilizzato dal RNIC per la raccolta dei dati sui bambini con IC, una scheda specifica per la raccolta delle informazioni su eventuali Malformazioni Congenite (MC) associate all'IC e sullo stato di funzionalità tiroidea materna. La disponibilità di un tale strumento di rilevamento ha consentito di realizzare uno studio mirato alla comprensione di tale associazione.

L'analisi è stata condotta sulla base dei dati dell'RNIC nel periodo 1991-1998 (n=1170), avendo escluso da questa popolazione i bambini affetti da Sindrome di Down presenti nel registro per la nota associazione di questa sindrome con forme transitorie di ipotiroidismo, e i bambini pretermine portatori di anomalie cardiache (*patent ductus arteriosus)* legate all'incompleto sviluppo.

Per ciò che riguarda l'analisi statistica, sono stati utilizzati dei test parametrici (t-Test e Anova) per il confronto dei valori medi delle variabili in studio. L'Odds Ratio (OR) con il calcolo dei limiti di confidenza al 95% è stato utilizzato per la stima dei rischi.

2.1.3 Risultati e Discussione

I risultati ottenuti hanno messo in evidenza una prevalenza di MC significativamente più elevata nella popolazione di IC (8,4%) rispetto a quella osservata nella popolazione generale (1-2%) (65).

Il confronto del T4 allo screening ha mostrato valori significativamente più bassi nel gruppo di bambini IC con MC associate rispetto al gruppo con IC isolato (3,1±2,4 *vs* 4,0±2,8 μg/dl, p=0.04).

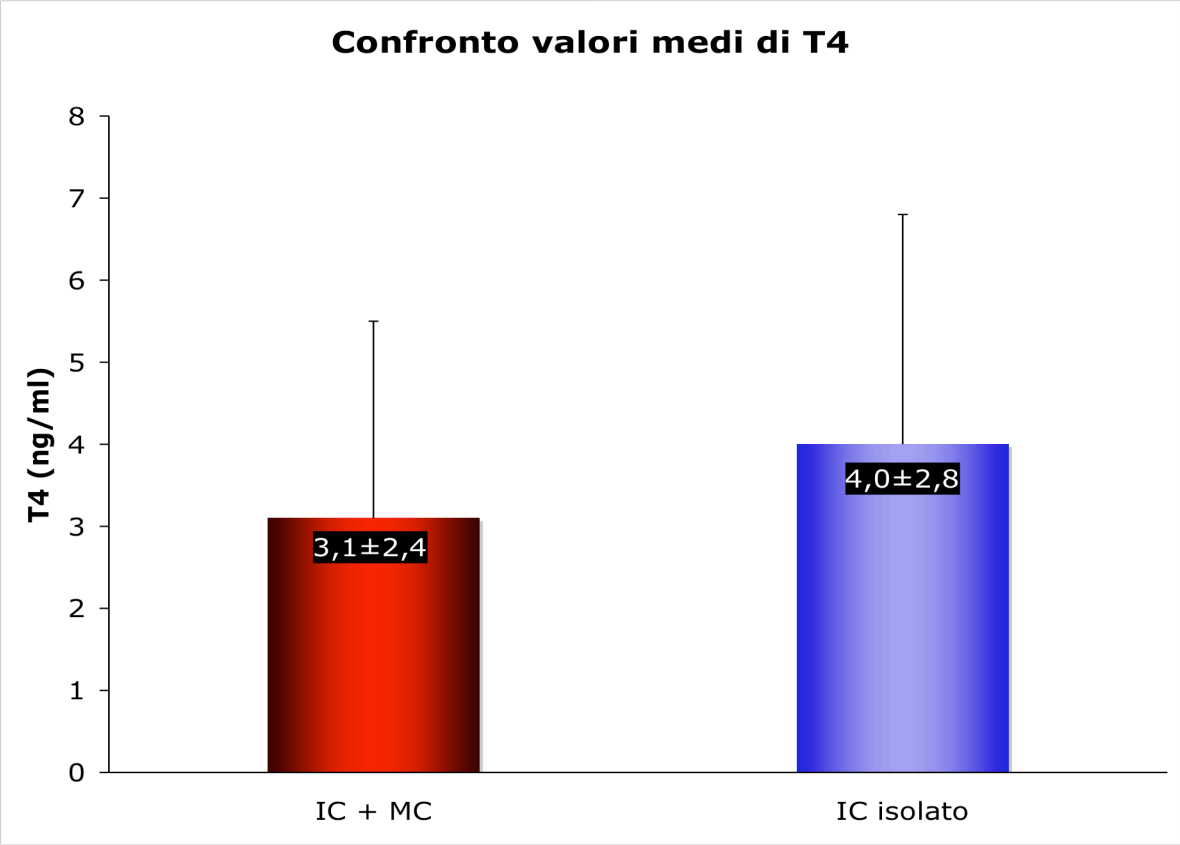

Figura 5 Confronto valori medi di T4 allo screening di bambini con IC associato a MC vs IC isolato

Come nella popolazione generale, anche nella popolazione di bambini con IC le più frequenti malformazioni rilevate sono

risultate le malformazioni cardiache con una prevalenza del 5,5% (11). E' stato interessante osservare che, nella popolazione di bambini affetti da IC, è emerso che la frequenza di ipotiroidismo e/o gozzo materno è significativamente più elevata nei bambini IC con difetti settali rispetto:

- ai bambini con IC isolato (17,1% vs 6,3%, p=0.02)
- ai bambini con IC con altro tipo di CC (17,1% vs 2,4% p=0.04)
- ai bambini con IC con altre malformazioni congenite (17,1% vs 1,7%, p=0,01)

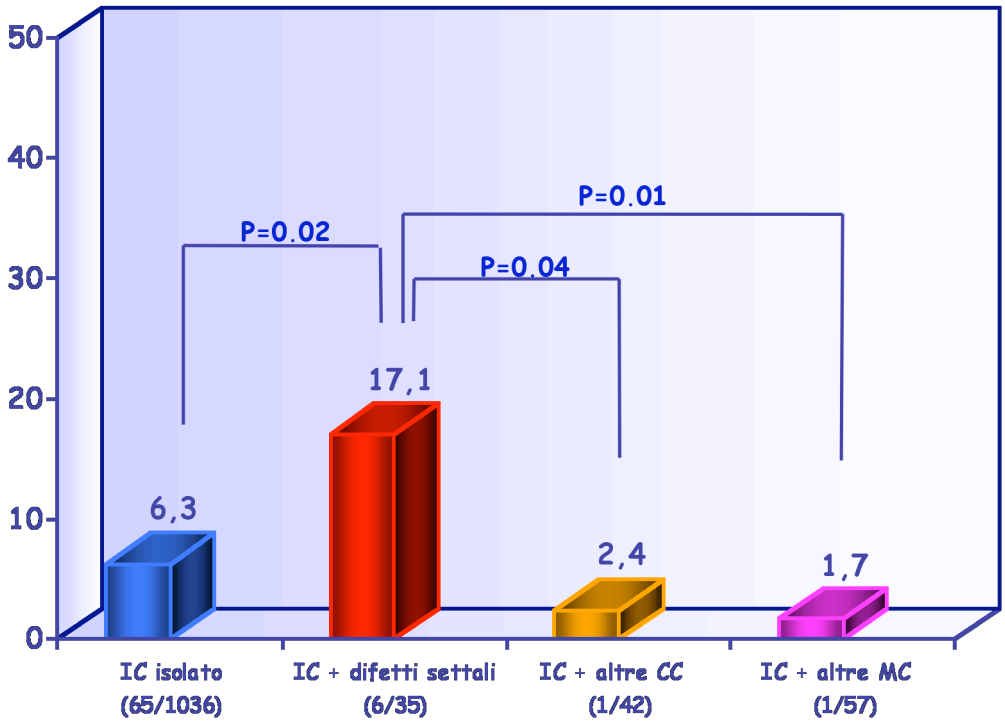

Figura 6 Frequenza di ipotiroidismo e/o gozzo nelle madri di bambini con IC isolato o associato a malformazioni congenite gravi

Tali differenze si traducono in un rischio di difetti settali nella popolazione di IC di circa 3 volte più elevato se la madre è affetta da ipotiroidismo e/o gozzo (OR=3,1; I.C. 95%: 1,11-8.17). Tale condizione materna non rappresenta invece un fattore di rischio per l'insorgenza di altri tipi di cardiopatie congenite o di altre malformazioni congenite gravi.

Sempre nella popolazione di IC, al fine di verificare la possibilità che una condizione di ipotiroidismo e/o gozzo materno potesse essere associato ad uno specifico difetto settale, abbiamo analizzato i bambini affetti da IC con DIV e DIA separatamente. L'analisi ha mostrato una prevalenza significativamente più elevata di ipotiroidismo e/o gozzo materno in bambini con IC associato a DIV rispetto ai bambini con IC isolato (28,6% vs 6,3%, p=0,01) o associato ad altri tipi di cardiopatie congenite (28,6% vs 2,4%, p=0,01) mentre, per ciò che riguarda i bambini ipotiroidei con DIA, questi non mostravano differenze significative nella frequenza di ipotiroidismo materno rispetto agli altri gruppi analizzati.

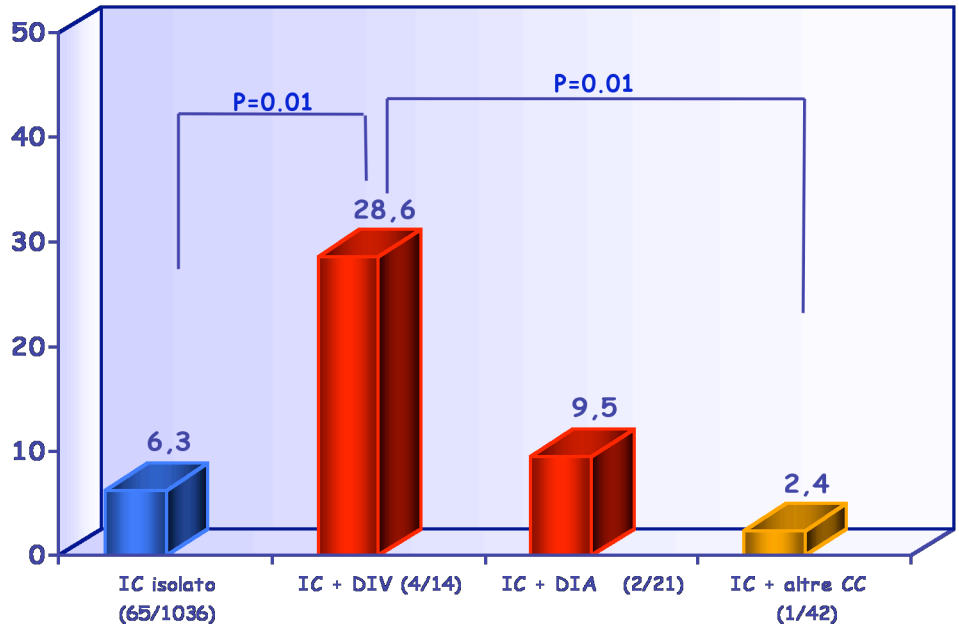

Figura 7 Frequenza di ipotiroidismo e/o gozzo nelle madri di bambini con IC isolato o associato a difetti settali o a malformazioni congenite gravi

Tutto ciò si traduce in un rischio di insorgenza di DIV, nella popolazione di IC, 6 volte più elevato in presenza di ipotiroidismo e/o gozzo nella madre (OR=5,98; I.C.: 1,5-21,5).

In conclusione, i dati in nostro possesso relativi alla più elevata frequenza di difetti settali nella popolazione di bambini con IC le cui madri erano affette da ipotirodismo e/o gozzo rispetto a quella osservata nella popolazione generale,

suggeriscono che la condizione di ipotiroidismo materno non compensato, soprattutto se presente nelle prime settimane di sviluppo, può giocare un ruolo importante nella insorgenza dell'IC associato a CC.

2.2 Studio retrospettivo: ipotiroidismo materno in trattamento e difetti settali

Al fine di verificare se anche nella popolazione generale la condizione di ipotiroidismo materno in trattamento terapeutico potesse rappresentare un fattore di rischio per la nascita di bambini con difetti settali, abbiamo analizzato la frequenza di ipotiroidismo materno nei nati dell'anno 2002 presso l'Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina di Roma che sono stati sottoposti ad ecocardiografia fetale e a valutazione ecocardiografica postnatale. Sono stati analizzati 1007 bambini e di questi 85 sono risultati essere affetti da CC (di cui 21 DIV). La frequenza di ipotiroidismo materno è risultata simile sia nei bambini con CC (4/85= 4,7%) sia nei bambini senza CC (38/922=4,1%). Tra i 4 bambini con CC + ipotiroidismo materno solo 1 caso aveva il DIV (1 DIV, 1 costrizione duttale + Insufficienza tricuspidalica, 1 insufficienza mitralica, 1 destrocardia). Ciò significa che nella popolazione generale la condizione di ipotiroidismo materno in trattamento

non rappresenta un fattore di rischio per i bambini nati con CC e, tanto meno, per i bambini nati con DIV.

2.3 Studio Caso - Controllo

2.3.1 Razionale

Scopo di questo studio è stato quello di valutare la funzione tiroidea al momento del parto in donne nella quali era stata effettuata una diagnosi fetale di cardiopatia congenita al fine di verificare una possibile relazione tra una condizione di ipofunzione tiroidea materna misconosciuta (clinica e soprattutto sub-clinica) e particolari tipi di cardiopatia congenita, data la comune origine embriologica del cuore e della tiroide.

2.3.2 Pazienti e Metodi

Reclutamento delle pazienti

In questo studio caso-controllo sono state reclutate 93 pazienti: 45 casi e 48 controlli.

Le pazienti afferite al gruppo dei casi dovevano rispettare i seguenti criteri di inclusione:

- Diagnosi ecocardiografica di cardiopatia congenita.

- Storia clinica negativa per distiroidismi.

Le restanti 48 donne sono state reclutate nel gruppo di controllo secondo i seguenti criteri di inclusione:

- Gravidanza fisiologica.
- Assenza di fattori di rischio per cardiopatia congenita.
- Storia clinica negativa per distiroidismi.

Diagnostica fetale

La diagnosi ecocardiografica fetale è stata effettuata dai cardiologi pediatri del Dipartimento Medico Chirurgico di Cardiologia Pediatrica dell'I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, utilizzando un'apparecchiatura ecografica del tipo Hewlett Packard Sonos 5500 con sonda S8 multifrequenza (3-8 MHz). I genitori sono stati informati della patologia cardiaca, della prognosi e della necessità in alcuni casi di intervento cardiochirurgico dopo la nascita. Le donne con feto affetto da cardiopatia congenita sono state inserite nel programma di collaborazione tra la l'Unità Organizzativa di Medicina Prenatale e Patologia Ostetrica Università Tor Vergata presso l'Ospedale

Fatebenefratelli Isola Tiberina e il Dipartimento Medico Chirurgico di Cardiologia Pediatrica dell'I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, in base al quale hanno effettuato dei controlli (ostetrici ed ecocardiografici) seriati nel tempo fino al termine della gravidanza, allo scopo di escludere l'insorgenza di un quadro clinico di scompenso cardiaco e quindi di poter meglio ottimizzare il timing del parto.

L'esame ecocardiografico fetale è stato condotto, sempre dal medesimo operatore, secondo una metodologia standardizzata che prevede la determinazione della posizione del feto, la localizzazione e l'orientamento del cuore in rapporto al situs viscerale, seguiti dall'effettuazione delle seguenti scansioni:

- Valutazione del situs.
- 4 camere.
- Efflusso aortico.
- Efflusso arteria polmonare.
- Scansione 3 vasi.
- Arco aortico.

- Arco duttale.
- Ritorni venosi sistemici

Espletamento del parto

La modalità del parto è stata scelta per poter meglio programmare un'eventuale assistenza neonatale di terapia intensiva, sulla base della gravità della patologia cardiaca fetale. La necessità di praticare un taglio cesareo si è verificata nell'87,5% dei casi, mentre nel restante 12,5% è stato possibile effettuare un parto spontaneo.

Raccolta campioni di sangue in toto

Al momento del parto è stato effettuato alle madri un prelievo ematico di 6 ml di sangue intero aspirati direttamente con un sistema "Vacutainer system" in una provetta sterile senza aggiunta di anticoagulante; successivamente tale provetta è stata centrifugata per 10 minuti ad una velocità di 3700 rpm. Il siero ottenuto è stato aliquotato e conservato in freezer a –80° C fino all'esecuzione dei dosaggi ormonali.

Diagnostica neonatale

Alla nascita, avvenuta presso l'l'Unità Organizzativa di Medicina Prenatale e Patologia Ostetrica Università Tor Vergata presso l'Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, i neonati affetti da cardiopatia, sono stati trasferiti presso le unità di terapia intensiva o sub-intesiva del Dipartimento Medico Chirurgico di Cardiologia Pediatrica dell'I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, e sottoposti ad una serie di accertamenti clinico-diagnostici tra cui l'esame ecocardiografico al fine di verificare la diagnosi posta in epoca fetale; inoltre un ulteriore conferma della diagnosi malformativa è stata data dal reperto intraoperatorio dei neonati sottoposti ad intervento cardiochirurgico.

L'esame ecocardiografico neonatale è stato condotto, secondo una metodologia standardizzata che prevede la determinazione del situs viscero-atriale e l'effettuazione delle seguenti proiezioni ecografiche del cuore:

- sotto-xifoidea obliqua destra
- sotto-xifoidea obliqua sinistra
- sotto-xifoidea asse corto
- apicale quattro camere
- parasternale asse lungo
- parasternale asse corto
- soprasternale

Dosaggi ormonali

La valutazione del pattern di funzionalità tiroidea è stata effettuata presso il Laboratorio del Metabolismo e di Biochimica Patologica dell'Istituto Superiore della Sanità; sono stati eseguiti i dosaggi radioimmunologici per la determinazione dei livelli sierici degli ormoni tiroidei totali (T3, T4), della frazione libera di questi (FT3, FT4), della tireotropina ipofisaria (TSH), della tireoglobulina (Tg) e degli autoanticorpi anti-tireoglobulina (AbTg) ed antiperossidasi tiroidea (AbTPO).

Per ciò che riguarda l'analisi statistica, è stato utilizzato il t-Test per il confronto dei valori medi delle variabili in studio mentre per il confronto tra prevalenze si è utilizzato il test del X^2 e il test del chi quadro per il trend. L'Odds Ratio (OR) con il calcolo dei limiti di confidenza al 95% è stato utilizzato per la stima dei rischi.

2.3.3 Risultati

Il campione da noi analizzato era omogeneo per le seguenti caratteristiche:

Tabella 3

	CASI n= 45	**CONTROLLI n= 48**
Età materna	31,2±4,2	29,5±4,8
Sett. gestaz. parto	38±2,36	39±1,7
Peso nascita gr.	3202±591	3304±641
Centile alla nascita	57±26	61±30

Come riportato nella successiva tabella (tab 4), nei due gruppi sono stati confrontati gli indici di massa corporea pre-gravidico (BMI 1) e post-gravidico (BMI 2):

Tabella 4

	BMI 1	BMI 2
Casi	23.6 ±3.5	28.2 ± 3.0
Controlli	21.7 ± 2.2	26.6 ± 2.6
t-test	p= 0.01	p= 0.03

In tale confronto il BMI pre-gravidico e quello post-gravidico risultano significativamente più elevati nelle madri di nati con CC rispetto alle madri di controllo.

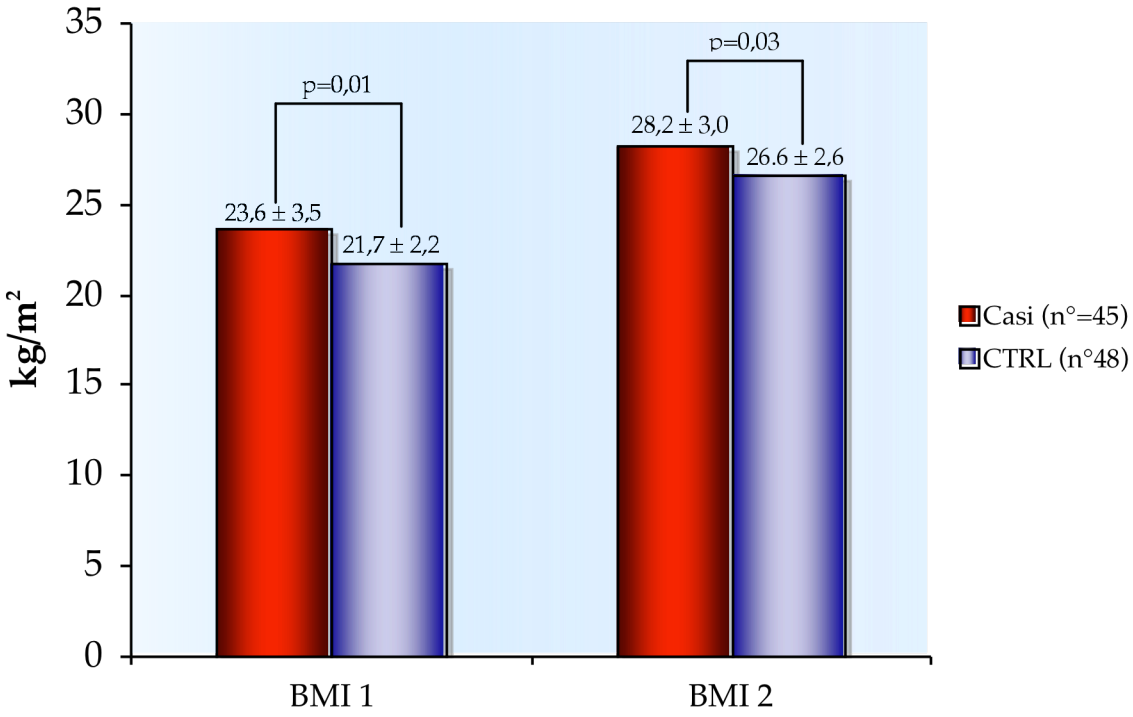

Figura 8 Confronto dei valori di BMI pre e post-gravidico tra casi e controlli

Le anomalie cardiache riscontrate all'esame ecocardiografico fetale sono state tutte rivalutate alla nascita. Effettuando l'ecocardiografia sul neonato infatti, si può confermare il sospetto diagnostico fetale, in quanto vengono a mancare alcuni dei limiti che sono insiti nell'esecuzione della diagnostica prenatale quali: i movimenti fetali, le ridotte dimensioni del cuore, i coni d'ombra delle costole e degli arti, l'adipe materno e la quantità del liquido amniotico.

Nel nostro studio è stato evidenziato un elevato livello di concordanza per cui 43 casi su 45 hanno avuto la conferma alla nascita della diagnosi fetale, con una capacità diagnostica del 95.5%

I due casi in cui la diagnosi fetale differiva da quella neonatale erano dati da:

1. un neonato con atresia polmonare con associato difetto interventricolare che nel feto era stato identificato come Truncus tipo A1;
2. un neonato affetto da Tetralogia di Fallot con absent pulmonary valve e compressione del bronco sinistro che aveva avuto una diagnosi fetale di truncus tipo A.

Nella tabella 5 sono riportate le frequenze con cui sono state osservate alla nascita le diverse cardiopatie:

Tabella 5

Tipo cardiopatia neonatale	**N° casi**	**Frequenza(%)**
Sindr. cuore sx ipoplasico	10/45	22,2
Tetralogia di Fallot	9/45	20
Difetto interventricolare	6/45	13,3
Ventricolo destro a doppia uscita	5/45	11,1
Atresia tricuspide	4/45	8,8
Stenosi polmonare	3/45	6,6
Trasposizione grandi arterie + DIV	2/45	4,4
Truncus	2/45	4,4
Coartazione aortica	2/45	4,4
Canale atrioventricolare	1/45	2,2
Trasposizione corretta grandi arterie+DIV	1/45	2,2

La valutazione del pannello di funzionalità tiroidea materna dei casi e dei controlli è rappresentata nella tabella 6:

Tabella 6

Ormone	***Valori normali***	***Casi (n=45)***	***Controlli (n=48)***
T3	0.8 – 2.1 ng/ml	2.0 ± 0.4 (mediana: 1.9)	1.7 ± 0.6 (mediana: 1.6)
T4	60 – 120 ng/ml	120 ± 24 (mediana: 114)	118 ± 38 (mediana: 110)
FT3	2.3 ± 5.3 pg/ml	2.2 ± 0.5 (mediana: 2.2)	2.4 ± 0.6 (mediana: 2.4)
FT4	7.8±19.4 pg/ml	9.6 ± 2 (mediana: 9.4)	9.7 ± 1.6 (mediana: 9.5)
TSH	0.2 ± 4 μUI/ml	1.52 ± 0.81 (mediana: 1.5)	1.25 ± 0.68 (mediana: 1.2)
Tg	0 – 40 ng/ml	13 ± 12 (mediana: 10)	12 ± 9 (mediana: 9)
Ab TG	% positività	0%	2.1% (1/48)
Ab TPO	% positività	8.9% (4/45)	12.5% (6/48)

t-test; $p < 0.01$

Confrontando questi dati, si evince che non ci sono significative differenze tra i valori medi dei parametri ormonali dei due gruppi. Tuttavia analizzando le distribuzioni cumulative percentuali del TSH (Figura 5),

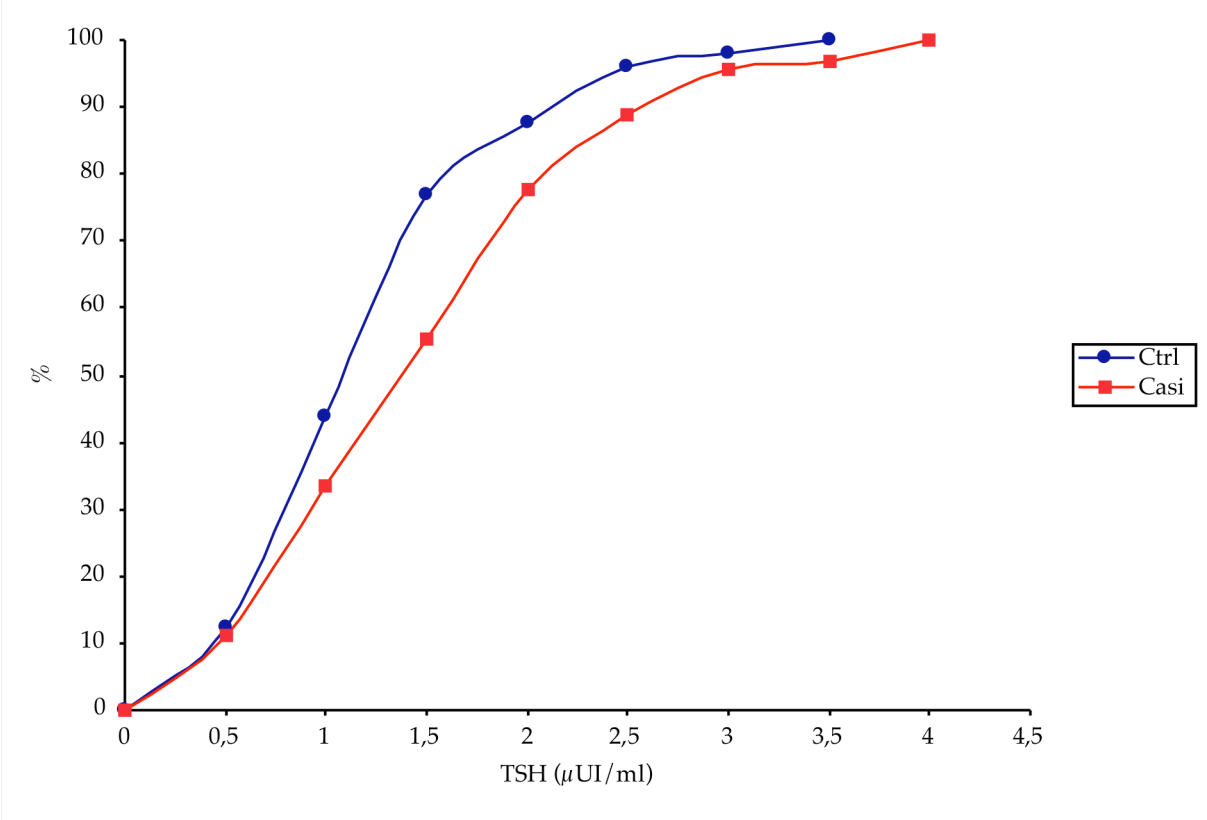

Figura 9: Curve di distribuzione cumulative percentuali

si è osservato che la curva dei casi è più spostata verso la destra del grafico rispetto a quella dei controlli, indicando una maggior frequenza di valori elevati di TSH nel gruppo dei casi. Pertanto per verificare la possibile associazione tra una specifica malformazione cardiaca e i livelli elevati di TSH, è stata effettuata una stratificazione dei casi e sono stati così isolati due gruppi:

A. n°25 casi con Difetto Interventricolare isolato o associato ad altre anomalie cardiache.

B. n°20 casi con altre patologie cardiache strutturali.

La tabella n° riporta il pattern biochimico tiroideo materno (media ± DS) secondo la suddetta stratificazione:

Tabella 7

Ormone	***Valori normali***	***DIV (n=25)***	***Altre CC (n=20)***	***Controlli (n=48)***
T3	0.8 – 2.1 ng/ml	1.96 ± 0.4	2.1 ± 0.4	1.7 ± 0.6
T4	60 – 120 ng/ml	117 ± 26	124 ± 21	118 ± 38
FT3	2.3 ± 5.3 pg/ml	2.17 ± 0.5	2.24 ± 0.6	2.4 ± 0.6
FT4	7.8±19.4 pg/ml	9.8 ± 2.2	9.3 ± 1.6	9.7 ± 1.6
TSH	0.2 ± 4 μUI/ml	1.59 ± 0.7	1.43 ± 0.9	1.25 ± 0.68*
Tg	0 – 40 ng/ml	12 ± 8	14 ± 15	12 ± 9
Ab TG	% positività	0%	0%	2.1% (1/48)
Ab TPO	% positività	12% (3/25)	5% (1/20)	12.5% (6/48)

* trend p= 0.02

Il confronto dei parametri di funzionalità tiroidea, ha evidenziato un trend significativo dei valori medi di TSH, con valori più elevati nelle madri di bambini con DIV isolato o associato ad altra cardiopatia rispetto sia alle madri di bambini affetti da altre cardiopatie sia ai controlli (trend p= 0.02). Ciò è anche rappresentato graficamente dalla distribuzione dei valori serici di TSH nei tre gruppi in studio (Figura 10)

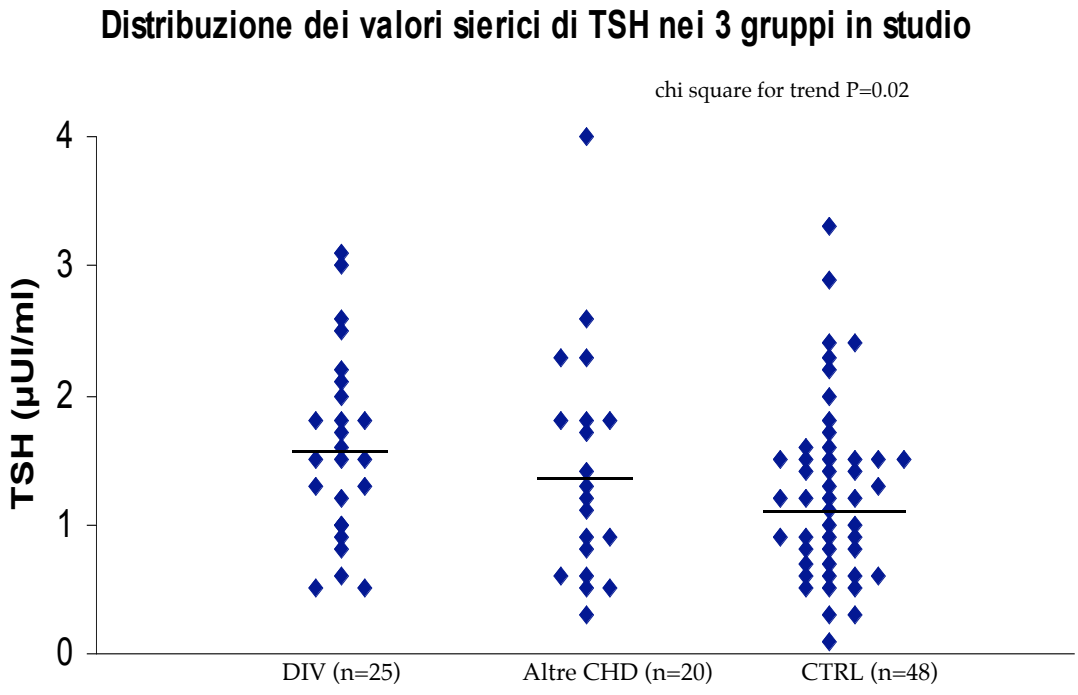

Figura 10

Poiché è ormai noto che la gravidanza determina una serie di profondi cambiamenti fisiologici nella madre che riguardano anche la funzionalità tiroidea materna, si ha come conseguenza che utilizzando dei range di normalità dei test di funzionalità tiroidea valutati su individui non in gravidanza, si determina un'erronea interpretazione del pattern ormonale tiroideo gravidico. (76) Rivedendo questi dati, alla luce di un recente articolo scientifico che dimostrata l'importanza di utilizzare dei valori di riferimento per i test di funzionalità tiroidea che siano specifici per il periodo gravidico al fine di mettere in evidenza anche condizioni di ipotiroidismo subclinico difficilmente diagnosticabili (76), abbiamo individuato anche nel nostro studio un valore soglia del TSH calcolato come media + 2 DS dei valori osservati nel gruppo di controllo. Sono stati considerati, quindi, elevati i valori di TSH $\geq$ 2,6 μ UI/ml. Il calcolo dei rischi, utilizzando questo parametro, ha mostrato un rischio di CC aumentato di circa 3 volte se, al parto, la madre ha un TSH $\geq$ 2,6

μ UI/ml (OR=2,9; I.C. 95%: 0,5-22,8). I risultati, inoltre, hanno mostrato un rischio 3 volte superiore di DIV isolati o associati ad altre cardiopatie se la madre ha un valore di TSH ≥ 2,6 μ UI/ml (OR=3,14; I.C. 95%: 0,4-29,4), mentre il rischio stimato per le altre tipologie di cardiopatie congenite è circa 2 volte superiore.

2.3.4 Discussione

L'Unità Organizzativa di Medicina Prenatale e Patologia Ostetrica Università Tor Vergata presso l'Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina insieme all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, rappresentano la principale struttura di riferimento per il Centro-Sud per la gestione delle gravidanze ad alto rischio, inclusa quindi la patologia malformativa fetale. Nel caso specifico del nostro studio, quindi, la popolazione di gestanti che afferisce presso il nostro centro, è costituita nella maggior parte dei casi da donne che hanno un elevato rischio per cardiopatia congenita fetale e da pazienti che già nell'ecografia

ostetrica hanno avuto una diagnosi sospetta di patologia malformativa. Ciò ci ha consentito di poter studiare un elevato numero di pazienti in un periodo di osservazione di circa 2 anni (Novembre 2001- Novembre 2003), nonostante la relativa bassa incidenza delle cardiopatie congenite nella popolazione generale, stimata intorno a 7 casi su 1000 nati vivi.

Lo studio da noi condotto ha messo in evidenza un'elevata concordanza diagnostica tra l'ecocardiografia fetale e quella neonatale (95.5%), sottolineando l'importanza dell'esame ecografico del cuore fetale. L'individuazione di una sospetta cardiopatia congenita consente una migliore gestione del singolo caso clinico; ovviamente, come nella nostra esperienza, è fondamentale la collaborazione e il confronto tra ostetrici e cardiologi pediatri al fine di seguire la gravidanza con feto affetto da sospetta cardiopatia congenita, dal momento della diagnosi fino all'espletamento del parto. In questo modo si riesce a monitorizzare attentamente il benessere fetale e ad evitare, quindi, l'insorgenza dello scompenso cardiaco.

E' importante sottolineare che il nostro studio è stato caratterizzato da una sensibilità molto elevata, che è da attribuire alla notevole esperienza degli ecocardiografisti cardiologi.

Analizzando i risultati ottenuti dal confronto del BMI si è dimostrato come l'indice di massa corporea sia pre-gravidico sia post-gravidico delle madri di bambini affetti da CC, era significativamente più elevato rispetto al gruppo di madri appartenenti ai controlli. Poiché è ben noto che clinicamente uno dei segni dell'ipotiroidismo anche subclinico è proprio l'aumento ponderale, questo dato potrebbe essere suggestivo di una condizione di ipotiroidismo subclinico precedente alla gravidanza nelle madri dei bambini nati con CC.

Per quanto attiene la valutazione del pannello di funzionalità tiroidea nel campione da noi studiato, siamo partiti da un'osservazione riportata in letteratura (11) ed anche confermata dai risultati del nostro studio retrospettivo, per la quale è stata accertata un'associazione significativa tra ipotiroidismo congenito e difetti settali, tetralogia di Fallot e

stenosi polmonare. Gli autori di questo articolo ipotizzano come possibili cause etiopatogenetiche due evenienze:

1. L'ipofunzione tiroidea materna, soprattutto nelle prime 10 settimane di sviluppo embriologico.
2. Una possibile lesione molecolare a carico dei meccanismi che controllano la migrazione e la proliferazione delle cellule della cresta neurale, che danno origine sia ad una parte della tiroide che del cuore.

I risultati da noi ottenuti, hanno messo in evidenza un'aumentata frequenza di valori di TSH più elevati nei casi rispetto ai controlli (vedi figura 9). Pertanto per verificare la possibile associazione tra una specifica malformazione cardiaca e livelli elevati di TSH, si è proceduto ad una stratificazione dei casi nei due gruppi già descritti nel capitolo "Pazienti e Metodi". Dai dati così ottenuti si è evidenziato un trend significativo dei valori medi di TSH, con valori più elevati nelle madri di bambini con DIV isolato o associato ad altra cardiopatia rispetto sia alle madri

di bambini affetti da altre cardiopatie sia ai controlli (trend p=0.02). Tale risultato è in accordo con i dati pubblicati da Siebner nel 1992, da Robert nel 1994 e da Pacaud D. nel 1995 (67, 74, 75), in cui si evince una supposta associazione tra i difetti settali cardiaci ed un'ipofunzione tiroidea materna.

Tale risultato dimostra la presenza di una diversa omeostasi tiroidea in gravidanza tra i gruppi studiati. Ciò suggerisce che una non perfetta condizione di eutiroidismo materno in gravidanza possa rappresentare un fattore di rischio rilevante per l'insorgenza di difetti interventricolari isolati o associati ad altre cardiopatie. D'altra parte è importante sottolineare che recettori per gli ormoni tiroidei sono presenti su numerosi tessuti compreso quello cardiaco, fin dalle prime fasi dello sviluppo embrionale e quindi molte settimane prima che la tiroide fetale inizi a funzionare.

Va sottolineato come le differenze ritrovate tra i due gruppi clinici controllati, non si discostino di molto dai valori di normalità della funzione tiroidea. Lo studio è, quindi, mirato

all'identificazione di una "*zona grigia*" di ipotiroidismo funzionale relativo o subclinico, in cui si posiziona, rispetto ai controlli, il gruppo di madri che hanno un feto portatore di un difetto interventricolare isolato o associato ad altre cardiopatie. A tal proposito è necessario ricordare come la mancanza di segni clinici e diagnostici correlati all'ipofunzione tiroidea, renda questa popolazione ancora più importante, essendo essa omogenea a quella clinicamente normale; pertanto la differenza fra queste due popolazioni appare sfumata e apparentemente invisibile all'occhio del clinico che volesse osservare il singolo caso. Da qui deriva, come è stato recentemente dimostrato da Stricker nel 2007, la necessità e l'importanza di utilizzare degli intervalli di riferimento per i test di funzionalità tiroidea che siano specifici per il periodo gestazionale. Infatti, basandoci su questo lavoro scientifico, è stato individuato anche nel nostro studio un valore soglia di TSH ≥ 2,6 μUI/ml. Pertanto facendo il calcolo dei rischi si è evidenziato come vi sia un rischio aumentato di DIV isolato o associato ad altre cardiopatie nel neonato di circa 3 volte, se al

parto la madre ha un TSH ≥ 2,6 μUI/ml, mentre il rischio per altre cardiopatie congenite è circa 2 volte superiore.

I risultati ottenuti nel nostro studio hanno messo in evidenza una significativa associazione tra i difetti interventricolari isolati o associati ad altre cardiopatie e valori materni di TSH più elevati rispetto ai controlli, sottolineando quindi l'influenza che una perfetta condizione di eutiroidismo materno possa avere nel processo embriogenetico del cuore.

3. CONCLUSIONI

Infine riassumendo tutti i dati ottenuti dai tre studi valutati in questa tesi sperimentale possiamo concludere che:

1. I dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti mostrano chiaramente come l'ipotiroidismo materno sia collegato ad un rischio d'insorgenza di DIV in soggetti ipotiroidei congeniti di circa 6 volte più elevato rispetto ad altri bambini con ipotiroidismo congenito isolato.
2. L'ipotiroidismo materno in trattamento non è collegato ad un aumento delle cardiopatie congenite.
3. L'ipotiroidismo materno subclinico ha un rischio di difetto settale di circa 3 volte superiore rispetto alla popolazione eutiroidea. Questo dato impone un'attenta valutazione della condizione di funzionalità tiroidea ad inizio gravidanza con particolare attenzione a tutti i valori di TSH ≥ 2,5 μUI/ml.

Un limite concettuale presente nella ricerca è quello relativo al fattore tempo: nell'ipotesi di una influenza di una condizione di ipotiroidismo materno funzionale nella fase embriogenetica del cuore fetale, sarebbe teoricamente indispensabile verificare la funzionalità tiroidea materna nelle primissime fasi della gestazione. Questo ipotetico disegno sperimentale che prevede uno screening tiroideo nelle primissime fasi della gravidanza, è tutt'oggi impossibile, considerato l'elevatissimo numero di gestanti da screenare, data la bassa incidenza delle cardiopatie congenite.

Riteniamo, quindi, che la scelta di utilizzare un disegno sperimentale come quello da noi adottato, rappresenti un utile strumento per un'indagine pilota i cui incoraggianti risultati potranno essere verificati in uno studio multicentrico, in grado di garantire una casistica altamente rappresentativa.

4 BIBLIOGRAFIA

1) Gillum RF. Epidemiology of congenital heart desease in the United States. Am Heart J 1994; 127: 919-27

2) Australian Bureau of Statistics. Causes of death, Australia, 1973-89. Catalogue Number 3303.0. Camberra, Commonwealth of Australia, 1973-1989 inclusive

3) Jaeggi ET, Sholler GF, Jones ODH, Cooper SG. Comparative analysis of pattern, management and outcome of pre-versus postnatally diagnosed maior congenital heart disease: a population-based study. Ultrasoun Obstet Gynecol 2001; 17. 380-385

4) Pilu G, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal abnormalities. The 18-23 week scan. The Parthenon Publishing Group, 1999: pag. 25

5) Ferencz C, Rubin CD, Loffredo CA, Magee AC. Epidemiology of congenital heart disease: the Baltimore-Washington infant study 1981-1989. Futura Mount Kisko 1993

6) Hoffmann JIE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19502 births with long-term follow-up. Am J Cardiol 1978; 42: 641-647

7) Mitchell SC, Corones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56109 births. Circulation 1971; 43: 323-332

8) Lian ZH, Zack MM, Erickson JD. Paternal age and the occurrence of birth defects. Am J Hum Genet 1968; 39: 648-660

9) Ursell PC, Byrne JM, Strobino BA. Significance of cardiac defects in the developing fetus: a study of spontaneous abortuses. Circulation 1985; 72: 1232-1236

10) Gerlis LM. Cardiac malformations in spontaneous abortions. Int J Cardiol 1985; 7: 29-35

11) Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, De Angelis S, Grandolfo ME, Taruscio D, Cordeddu V, Sorcini M. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for congenital hypothyroidism (1991-1998). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87 (2): 557-562

12) Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutgesell HP, eds Moss and Adams, Heart Disease in Infants Children, and Adolescents. 5th ed. Baltimore: Williams & Williams 1995

13) Rowe RD, Freedom RM, Mehriz A. eds The Neonate with congenital heart disease. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 1981

14) Cardiac problems in pregnancy. 3th Edition. Edited by Uri Elkayam and Norbert Gleicher. 1998. Wiley-liss

15) Allen LD, Crowford DC, Anderson RH, Tynan M. Spectrum of congenital heart disease detected ecocardiographially in prenatal life. Br Heart J 1985; 54: 523-526

16) Burn J. The aetiology of congenital disease. In: Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne ES, Tynan M (eds). Pediatric cardiology 1987. Chirchill Livingstone, London, pag.15-42

17) Rose V, Clark E. Etiology of congenital heart disease. In: Freedom J (ed). Neonatal Heart disease. 1992. Springer, Berlin

18) Nora JJ, Nora AH. The evolution of specific genetic and environmental counseling in congenital heart disease. Circulation 1978; 57: 205-213.

19) Nora JJ, Nora AH. Maternal transmission of congenital heart disease: new recurrence risk figures and the question of cytoplasmic and vulnerability to teratogens. Am J Cardiol 1987; 59: 459-463

20) Stamm ER, Drose JA, Thickman D. The fetal heart. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. (eds): Diagnostic Ultrasound, vol. II. St. Louis, Mosby-Year-book, 1991; pag.800-827

21) McGahan JP. Sonography of the fetal heart: findings of the four-chambers view. AJR 1991; 156: 547-553

22) Copel JD, Kleinman CS. The impact of on perinatal outcome. Ultrasound Med Biol 1986; 4: 327-335

23) Bromley B, Estroff JA, Sanders SP. Fetal echocardiography: accuracy and limitations in a polulation at high and low risk for heart defects. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1492-1481

24) Benacerraf BR, Sanders SP. Fetal echocardiography. Radiol Clin North Am 1990; 28 (1): 131-147

25) Chaoui R. In: Sohn C e Holzgreve W: Ecografia in ginecologia e ostetricia. Masson, Milano 1997: pag. 180-265

26) Nyberg DA, Emerson DS. Cardiac malformations. In: Nyberg DA, Mahony BS, Pretorius DH (eds): Diagnostic ultrasound of fetal anomalies: Text and Atlas: Chicago Year-book Medical, 1990: pp. 300-341

27) Koren G, Edwards MB, Miskin M. Antenatal sonography of fetal malformations associated with drugs and chemicals: a guide. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 79-85

28) Berg KA, Boughman JA, Astenbosrki JA. Implications for prenatal cytogenetic analysis from Baltimore-Washington study of liveborn infants with confirmed congenital heart defects (CHD). Am J Hum Genet 1986; 39: A50

29) Berg KA, Clark EB, Astenbosrki JA, Boughman JA. Prenatal detection of cardiovascular malformations by echocardiography: an indication for cytogenetic evaluation. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 477-481

30) Wladimiroff JW, Stuart PA, Sachs ES. Prenatal diagnosis and management of congenital heart defects: significance of associated fetal anomalies and prenatal chromosome stidies. Am J Med Genet 1985; 21: 285-290

31) Ferencz C, Neill CA. Cardiovascular malformations: prevalence at livebirth. In: Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF. (eds): Neonatal heart disease. London, Springer-Verlag 1992: pp.19-29

32) Allen LD, Sharland GK, Chita SK. Chromosomal anomalies in fetal congenital heart disease. Ultrasound Obstet Gynecol 1991; 1: 8-11

33) Copel JA, Cullen M, Green J. The frequency of aneuplody in prenatally diagnosed congenital heart disease: an indication for fetal karyotyping. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 409-413

34) Nicolaides K, Shawwa L, Brizot M. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 1993; 3: 56-59

35) Ianniruberto A. Management of fetal cardiac structural abnormalities. Fetal Ther 1986; 1: 89-91

36) Wheller JJ, Reiss R, Allen HD. Clinical experience with fetal echocardiography. Am J Dis Child 1990; 144: 49-53

37) Allen LD. Diagnosis of fetal cardiac abnormalities. Arch Dis Child 1989; 64: 864-968

38) Allen LD. Fetal cardiology. Ultrasound Obstet Gynecol 1994; 4: 441-444

39) Fogel M, Copel JA, Cullen MT. Congenital heart disease and fetal thoracoabdominal anomalies: associations in utero and the importance of cytogenetic analysis. Am J Perinatol 1991; 8 (6): 411-416

40) Copel JA, Pilu GL, Kleinman CS. Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 1121-1132

41) Bronshtein M, Zimmer EZ, Milo S. Fetal cardiac abnormalities detected by transvaginal sonography at 12-16 weeks' gestation. Obstet Gynecol 1991; 78: 374-378

42) Dolkart LA, Reimers FT. Transvaginal fetal echocardiography in early pregnancy: normative data. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 688-691

43) AIUM Technical Bulletin: Performance of fetal cardiac ultrasound examination. American Istitute of Ultrasound in Medicine. Laurel 1998

44) llan LD. Fetal echocardiography: confidence limits and accurancy. Pediatr Cardiol 1985; 6: 145-146

45) DeVore GR, Medearis AL, Bear MB. Fetal echocardiography: factors that influence imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy. J Ultrasound Med 1993; 12: 659-663

46) Yagel S. Cohen S.M., Achiron R. Examination of fetal heart by five axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 17: 367-369

47) Pintar JE. Normal development of hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In: Braveman LE and Utiger RD (eds): Werner and Inghar's The Thyroid, 7th Ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996: pp 6-18

48) Glinoer D, Delange F, Labourer I. Maternal and neonatal thyroid function at birth in an area of marginally low iodine intake. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 800-805

49) Wilson: Williams Textbook of endocrinology, 9th Ed. WB Sounders Company 1998; pp 391)

50) Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (6): 2349-2354

51) Glinoer D, Leome M. Goiter and pregnancy: a new insight into an old problem. Thyroid 1992; 2: 65-69

52) Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Mechanisms of disease: maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med 1994; 331: 1072-1078

53) Glinoer D, De Nayer P, Bourdoux P et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 276-287

54) Faglia G. Malattie del sistema endocrino e del metabolismo. McGraw-Hill, Milano 1993: pag 83-129

55) Molinaro M e Stefanini M. In: Langman Embriologia medica, 4a Ed, italiana. Piccin, Padova 1987; pagg. 272-300

56) Wilson: Williams Textbook of endocrinology, 9th Ed. WB Sounders Company 1998; pp 392

57) Moore KL. Lo sviluppo dell'uomo. Zanichelli, Firenze, 1977: pag 158-164

58) Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorder of thyroid function in the newborn. N Engl J Med 1981; 304: 702-712

59) Srivastava D, Baldwin HS. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds): Adam and Moss' Heart disease in infants, children and adolescents, 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Vol. I: pp 2-23

60) Sadler TW: Langman's Medical Embriology, 6th ed. Baltimore, Williams & Wilkins 1990: pp 179-227

61) Drose JA. Ecocardiografia fetale. I Ed. italiana. Roma, Verducci Editore, 2000; pagg.1-13

62) Bharati S, Lev M. Embriology of the heart and great vessels. In: Mavroudis C, Backer CL (eds): Pedriatic cardiac surgery. St.Louis, CV Mosby 1994: pp1-13

63) Gow RM, Hamilton RM. Developmental biology of specialized conduction tissue. In: Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF (eds): Neonatal Heart disease. London, Springer-Verlag, 1992: pp 65-81

64) Working group on Congenital Hypothyroidism of European Society for Pediatric Endocrinology Epidemiological inquiry on congenital hypothyroidism in Europe, 1985-1988. Horm Res 1990; 34: 1-3

65) Sorcini M, Palestrazzi P, Grandolfo ME, Carta S, Giovannelli G. The National Register of infants with congenital hypothiroidism detected by neonatal screening in Italy. J Endocrinol Invest 1993; 16: 573-577

66) Marino B, Dallapiccola B, Mastroiacovo P. Cardiopatie congenite e sindromi genetiche. Milan: Mc Graw-Hill Libri Italia. 1995; 13-27

67) Pacaud D, Huot C, Gattereau A. Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism. J Pediatr 1995; 127: 275-277

68) Vohra S, Koren G. Hypothetical framework for a relationship between maternal thyroid function, nausea and vomiting of pregnancy, and congenital heart disease. Medical Hypotheses 2001; 56 (3): 392-394

69) Kirby ML. Waldo KL. Role of neural crest in congenital heart disease. Circulation 1990; 82: 332-340

70) Kirby ML. Cellular and molecular contributions of the cardiac neural crest to cardiovascular development. Trends Cardiovasc Med 1993; 3: 18-23

71) Hall Bk, Horstadius S. The neural crest. 1988 New York: Oxford University Press

72) Kilby MD, Gittoes N, McNabe C, Verhaeg J, Franklyn JA: Expression of thyroid receptor isoforms in the human fetal central nervous system and the effects of intrauterine growth restriction. Clin Endocrinol 2000; 53 (4): 469-477

73) Iskaros J, Pickard M, Evans I, Sinha A, Hardiman P, Ekins R. Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85 (7): 2620-2623

74) Siebner R, Merlob P, Kaiserman I, Sack J. Congenital anomalies concomitant with persistent primary congenital hypothyroidism. Am J Med Genet 1992; 44: 57-60

75) Robert E, Vollset SE, Botto L, Lancaster PAL, Merlob P,Mastroiacovo P, Cocchi G, Ashizawa M, Sakamoto S, Orioli I. Malformation surveillance and maternal drug exposure: the MADRE project. International J of Risk and Safety in Medicine 1994; 6: 75-118

76) Stricker Rt, Echenard R, Eberhart R, Chevailler M-C, Perez V, Quinn FA, Stricker Rn. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific referente intervals. Eur J Encrinol 2007; 157: 509-514

INDICE

1. INTRODUZIONE 1

1.1 Epidemiologia delle cardiopatie congenite 3

1.2 Eziopatogenesi delle cardiopatie congenite, gruppi di rischio e indicazioni all'ecocardiografia fetale 6

1.3 Studio prenatale del cuore fetale 13

1.4 Funzionalità tiroidea materna e fetale 17

Funzionalità tiroidea materna 17

Funzionalità tiroidea fetale 20

1.5 Ipotiroidismo e gravidanza 22

1.6 Basi embriologiche di tiroide e cuore 24

Tiroide 24

Cuore 26

2. RAZIONALE DELLA TESI 33

2.1 STUDIO RETROSPETTIVO: IPOTIROIDISMO CONGENITO E CARDIOPATIE CONGENITE 36

2.1.1 Razionale 36

2.1.2 Materiali e Metodi 37

2.1.3 Risultati e Discussione 38

2.2 STUDIO RETROSPETTIVO: IPOTIROIDISMO MATERNO IN TRATTAMENTO E DIFETTI SETTALI 45

2.3 STUDIO CASO - CONTROLLO 47

2.3.1 Razionale 47

2.3.2 Pazienti e Metodi 47

Reclutamento delle pazienti 47

Diagnostica fetale 48

Espletamento del parto 50

Raccolta campioni di sangue in toto 50

Diagnostica neonatale 51

Dosaggi ormonali 52

2.3.3 Risultati 53

2.3.4 Discussione 63

3. CONCLUSIONI 70

4 BIBLIOGRAFIA 72