

Deep In



ENDOCRINOLOGIA



Influence of thyroid autoimmunity at various clinical stages of hypothyroidism on the risk of miscarriage before 20 weeks of gestation

Influenza dell'autoimmunità tiroidea in vari stadi clinici dell'ipotiroidismo
sul rischio di aborto spontaneo prima delle 20 settimane di gestazione

Gli autori

Mohammed Ali Gameil, Rehab Elsayed Marzouk, Ahmed Hassan Elsebaie, Ahmed Abd
EL-Hakim Arafat, Mohammed Ibrahim Abd El-Ghany

Publicato in *Hormones (Athens)*. 2023 Aug 22.

Introduzione



Le **disfunzioni tiroidee** e l'**autoimmunità tiroidea** sono associate a **esiti gestazionali avversi**.

La perdita della gravidanza è una complicanza frequente nelle donne con autoimmunità tiroidea.

La patogenesi alla base degli esiti gravidici avversi legati all'autoimmunità tiroidea rimane tuttavia controversa.

Il Report della Practice Committee dell'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) ha definito l'**aborto ricorrente** come la **perdita di due o più gravidanze consecutive**, fenomeno che si verifica in circa l'1-2% delle coppie in cerca di gravidanza.

Si definisce **aborto spontaneo** la **perdita di un feto prima delle 20 settimane di gestazione**. Il tasso di aborto spontaneo varia notevolmente: circa il 30% di tali eventi si verifica prima del riconoscimento dello stato di gravidanza, il 10-15% prima dell'ottava settimana e circa il 3% tra l'ottava e la ventesima settimana di gestazione.

Sebbene circa la metà dei casi di aborto siano di eziologia sconosciuta, **gli aborti ricorrenti sono particolarmente diffusi tra le donne con disturbi della tiroide**, iperglicemia non controllata, iperprolattinemia, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, anomalie genetiche e anomalie pelviche materne.

Obiettivo dello studio



L'impatto dell'autoimmunità tiroidea nei diversi stadi dell'ipotiroidismo sul rischio di aborto spontaneo prima delle 20 settimane di gestazione non è ancora chiaro.

Obiettivo dello studio è chiarire l'influenza dell'autoimmunità tiroidea sul rischio di aborto spontaneo nelle donne con una precedente storia di aborto in vari stadi clinici di ipotiroidismo.

Metodi 1/2



Studio osservazionale descrittivo che ha incluso 230 gestanti (gravidenza singola) con un'età media di 27,5 anni (range: 18-35 anni) e un'età gestazionale media di 9,8 settimane.

- ▶ **Criteri di inclusione:** donne in gravidanza entro la ventesima settimana di gestazione con una precedente storia di aborto spontaneo.
- ▶ **Criteri di esclusione:** casi di ipertiroidismo, tumori maligni della tiroide, altri disturbi endocrini, altre malattie autoimmuni conosciute, patologie cardiovascolari, epilessia, anemia grave, ipertensione arteriosa sistemica, scompenso epatico, renale, cardiaco o patologie polmonari, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, pazienti con una storia di precedente intervento chirurgico alla tiroide, irradiazione del collo o assunzione (per almeno 12 mesi prima dell'arruolamento nello studio) di farmaci che potrebbero alterare la funzione tiroidea come amiodarone, corticosteroidi, litio, antipsicotici, levotiroxina o antitiroidei, donne con anomalie anatomiche (cervice e utero), donne con una storia pregressa di anomalie congenite del feto, fumatrici.

Le donne arruolate, selezionate dall'ambulatorio ostetrico dell'Ospedale Universitario di Mansoura, in Egitto, sono state suddivise in tre categorie:

1. **pazienti eutiroidee;**
2. **pazienti con ipotiroidismo subclinico** (livelli sierici di TSH compresi tra 2,5 e 10 mIU/l con livelli normali di FT4);
3. **pazienti con ipotiroidismo conclamato** (TSH sierico > 10,0 mIU/l, indipendentemente dai livelli di FT4, TSH sierico > 2,5 mIU/l nel primo trimestre o > 3 mIU/l nel secondo trimestre con ridotti livelli di FT4).

Metodi 2/2



Tabella 1. Caratteristiche demografiche delle donne con una storia di aborto spontaneo con e senza anticorpi anti-TPO positivi.
Abbreviazioni: TSH: ormone tireo-stimolante; FT3: tri-iodotironina libera; FT4; tetra-iodotironina libera; anti-TPO: anticorpi antiperoxidasi tiroidea; anti-TG: anticorpi anti-tireoglobulina.

Variabili	Anticorpi anti-TPO positivi (N=71)	Anticorpi anti-TPO negativi (N=159)	P value
Età (anni)	27,2 ± 3,21	27,6 ± 3,62	0,371
Età gestazionale (settimane)	9,38 ± 3,28	9,98 ± 3,75	0,240
Numero di aborti N (%)			
Due	25 (35,21%)	56 (35,22%)	
Tre	37 (52,11%)	86 (54,10%)	
> Quattro	9 (12,68%)	17 (10,68%)	
TSH (uIU/ml)	6,19 ± 5,65	2,81 ± 2,66	<0,001*
FT3 (pmol/l)	4,67 ± 0,823	5,18 ± 0,831	<0,001*
FT4 (pmol/l)	14,2 ± 2,99	15,6 ± 2,43	<0,001*
Anti-TPO (IU/ml)	160 (36-276)	28 (6-34)	<0,001*
Anti-TG (IU/ml)	135 (10-250)	32 (10-45)	<0,001*

Le variabili quantitative sono presentate come media ± DS o mediana (min, max).
Test di significatività: (t): t-test per campioni indipendenti, Mann-Whitney U test.

Risultati 1/7



La positività agli anticorpi anti-TPO era prevalente in 71 donne (30,8%) con valori di TSH significativamente elevati o valori di FT3 e FT4 ridotti ($P < 0,001$) rispetto alle donne senza positività agli anticorpi anti-TPO.

La **Tabella 2** illustra le variazioni dei test di funzionalità tiroidea e la rilevazione degli autoanticorpi tiroidei nelle donne con una storia di aborto spontaneo nei vari stadi clinici dell'ipotiroidismo:

- ▶ I livelli di anticorpi anti-TPO e anti-TG erano significativamente elevati in 28 (17,83%) donne eutiroidee su 157 totali ($P < 0,001$ per entrambi).
- ▶ Su 51 donne con ipotiroidismo subclinico, 29 (56,86%) hanno mostrato valori di anticorpi anti-TPO e anti-TG significativamente elevati ($P = 0,005$ e $P < 0,001$, rispettivamente).
- ▶ Su 22 donne con ipotiroidismo conclamato, 14 (63,64%) hanno mostrato un aumento significativo dei livelli di anticorpi anti-TPO e anti-TG ($P = 0,041$ e $P = 0,008$, rispettivamente).

Nelle donne con una storia pregressa di aborto spontaneo è stato osservato che la prevalenza di positività anti-TPO è accompagnata da un progressivo peggioramento dell'ipotiroidismo.

Risultati 2/7



Tabella 2. Test di funzionalità tiroidea e autoanticorpi tiroidei in vari stadi clinici dell'ipotiroidismo nelle donne con una storia di aborto spontaneo. *Abbreviazioni: TSH: ormone tireo-stimolante; FT3: tri-iodotironina libera; FT4: tetra-iodotironina libera; anti-TPO: anticorpi antiperoxidasi tiroidea; anti-TG: anticorpi anti-tireoglobulina.*

Variabili	Anticorpi anti-TPO positivi	Anticorpi anti-TPO negativi	P value
Gestanti eutiroidee (N=157) N (%)	28 (17,83%)	129 (82,17)	
TSH (uIU/ml)	1,81 ± 0,739	1,72 ± 0,588	0,492
FT3 (pmol/l)	5,16 ± 0,766	5,37 ± 0,757	0,201
FT4 (pmol/l)	16,5 ± 2,12	16,1 ± 2,20	0,450
Anti-TPO (IU/ml)	152 (36-275)	25 (6-30)	<0,001*
Anti-TG (IU/ml)	146 (10-249)	33 (10-35)	<0,001*
Gestanti con ipotiroidismo subclinico (N=51)	29 (56,86%)	22 (43,14%)	
TSH (uIU/ml)	6,77 ± 1,78	6,24 ± 1,68	0,291
FT3 (pmol/l)	4,59 ± 0,640	4,59 ± 0,514	0,963
FT4 (pmol/l)	13,9 ± 1,91	14,4 ± 1,80	0,350
Anti-TPO (IU/ml)	142 (36-276)	28 (18-34)	0,005*
Anti-TG (IU/ml)	125 (10-210)	30 (27-45)	<0,001*
Gestanti con ipotiroidismo (N=22)	14 (63,64%)	8 (36,36%)	
TSH (uIU/ml)	13,8 ± 7,75	10,9 ± 3,29	0,340
FT3 (pmol/l)	3,86 ± 0,543	3,80 ± 0,615	0,830
FT4 (pmol/l)	10,2 ± 1,49	10,9 ± 0,756	0,230
Anti-TPO (IU/ml)	195 (38-272)	29 (25-32)	0,041*
Anti-TG (IU/ml)	140 (30-250)	30 (26-33)	0,008*

Le variabili quantitative sono presentate come media ± DS o mediana (min, max).
Test di significatività: (t): t-test per campioni indipendenti, Mann-Whitney U test.

Risultati 3/7



La **Tabella 3** illustra la **correlazione tra gli autoanticorpi tiroidei e gli altri parametri riscontrati nelle donne con una storia di aborto spontaneo.**

- ▶ È stata osservata una **correlazione positiva significativa tra i valori di TSH con anticorpi anti-TPO** ($P = 0,022$) e **il numero di aborti** ($P < 0,001$).
- ▶ Gli anticorpi anti-TPO non hanno invece mostrato una correlazione significativa con il numero di aborti spontanei ($P = 0,209$).
- ▶ Nel complesso, il **TSH era inversamente correlato con FT4 e FT3** ($P < 0,001$) **nelle donne con anticorpi anti-TPO positivi.**

Risultati 4/7



Tabella 3. Correlazione tra autoanticorpi tiroidei e altri parametri studiati in donne con aborti spontanei. *Abbreviazioni: Età Gest.: età gestazionale; NMIS: numero di aborti. *La correlazione è significativa a valori 0,05 (a due code). **La correlazione è significativa a valori 0,01 (a due code).*

Variabili		TSH	Anti-TPO	Anti-TG	FT4	FT3	Età	Età Gest.	NMIS
TSH (uIU/ml)	r	1	0,269*	0,102	-0,639**	-0,540**	-0,121	0,031	0,492**
	P		0,03	0,378	<0,001	<0,001	0,352	0,724	<0,001
Anti-TPO (IU/ml)	r	0,269*	1	0,301*	0,035	0,006	0,010	-0,121	0,125
	P	0,03		0,024	0,885	0,954	0,931	0,347	0,209
Anti-TG (IU/ml)	r	0,102	0,301*	1	0,010	-0,013	-0,092	0,018	0,125
	P	0,378	0,024		0,934	0,918	0,491	0,884	0,304
FT4 (pmol/l)	r	-0,639**	0,035	0,010	1	0,619**	0,082	-0,117	-0,185
	P	<0,001	0,885	0,934		<0,001	0,496	0,381	0,135
FT3 (pmol/l)	r	-0,540**	0,006	-0,013	0,619**	1	0,103	-0,134	-0,210
	P	<0,001	0,954	0,918	<0,001		0,392	0,266	0,079
Età	r	-0,121	0,010	-0,092	0,082	0,013	1	0,066	-0,012
	P	0,352	0,931	0,491	0,496	0,392		0,586	0,924
Età Gest.	r	0,031	-0,121	0,018	-0,117	-0,134	0,066	1	0,118
	P	0,724	0,347	0,884	0,381	0,266	0,586		0,328
NMIS	r	0,492**	0,125	0,125	-0,185	-0,210	-0,012	0,118	1
	P	<0,001	0,209	0,304	0,135	0,079	0,924	0,328	

Test di significatività: coefficiente di correlazione di Spearman.

Risultati 5/7



La **Tabella 4** mostra l'odds ratio dalla regressione logistica multivariata aggiustata per l'associazione tra positività anti-TPO e rischio di aborto spontaneo prima delle 20 settimane di gestazione in diversi stadi clinici di ipotiroidismo.

- ▶ **L'ipotiroidismo conclamato ha quadruplicato significativamente il rischio di aborto spontaneo (OR 4,04; IC 95% = 2,08-7,96; P < 0,001).**
- ▶ **Diversamente, l'ipotiroidismo subclinico (OR 1,44; IC 95% = 0,81-2,57; P = 0,132) e lo stato eutiroideo (OR 1,53; IC 95% = 0,86-2,73; P = 0,094) non hanno raggiunto un livello di associazione statisticamente significativo tra anti-TPO positivi e rischio di aborto spontaneo.**

Tabella 4. Odds ratio dalla regressione logistica multivariata aggiustata per l'associazione tra anti-TPO positivi e rischio di aborto spontaneo prima delle 20 settimane di gestazione in diversi stadi clinici di ipotiroidismo.

Variabili	Odds ratio (95% CI)	P value
Gestanti eutiroidee (N = 28)	1,53 (0,86-2,73)	0,094
Gestanti con ipotiroidismo subclinico (N = 29)	1,44 (0,81-2,57)	0,132
Gestanti con ipotiroidismo manifesto (N = 14)	4,04 (2,08-7,96)	<0,001*

Risultati 6/7



Lo studio ha evidenziato i seguenti punti:

- ▶ Valori di TSH significativamente elevati sono associati a valori ridotti di FT4 e FT3 nelle donne con anticorpi anti-TPO positivi rispetto alle donne con anti-TPO negativi.
- ▶ La prevalenza di positività anticorpale (anti-TPO positivi) è accompagnata a un progressivo peggioramento clinico dell'ipotiroidismo (17,83% nelle donne eutiroidee, 56,86% nelle donne con ipotiroidismo subclinico e 63,64% nelle donne con ipotiroidismo manifesto).
- ▶ Una prevalenza dell'autoimmunità tiroidea è stata riscontrata nel 30,86% delle donne con una storia di aborto spontaneo.
- ▶ Una significativa correlazione positiva è emersa tra il TSH e il numero di aborti spontanei. Inoltre, il rischio di aborto spontaneo è risultato quadruplicato nelle donne con coesistente ipotiroidismo manifesto e anticorpi anti-TPO positivi.
- ▶ Le donne con ipotiroidismo subclinico o eutiroidee non hanno mostrato un aumento significativo del rischio di aborto prima delle 20 settimane di gestazione, anche in caso di evidente positività anti-TPO. È stato quindi osservato che lo stato clinico della tiroide, in particolare l'ipotiroidismo manifesto, supera gli autoanticorpi tiroidei relativamente al rischio di aborto spontaneo entro le 20 settimane di gestazione. Tale risultato potrebbe spiegare la **significativa correlazione positiva tra il TSH**, piuttosto che la positività anti-TPO, e **il numero di aborti spontanei**.

Risultati 7/7



- ▶ Le donne eutiroidee con anti-TPO positivi non hanno mostrato un rischio significativo di aborto (OR 1,53; P = 0,094).
- ▶ La correlazione tra età materna e autoimmunità tiroidea non ha raggiunto la significatività statistica.

Lo studio in esame presenta una serie di limiti: popolazione di singola etnia, disegno monocentrico, ridotta dimensione campionaria, mancanza di un intervallo di riferimento specifico dei test di funzionalità tiroidea per trimestre basato sulla popolazione in esame, assenza di strumenti per rilevare le alterazioni molecolari, istologiche e patologiche tra i gruppi di studio.

Discussione e conclusioni



La coesistenza di ipotiroidismo manifesto e positività agli autoanticorpi tiroidei determina un rischio più elevato di aborto prima delle 20 settimane di gestazione.

La disfunzione tiroidea, in particolare l'ipotiroidismo manifesto, è risultata più significativa dell'autoimmunità tiroidea nell'esposizione al rischio di aborto spontaneo delle gestanti con una precedente storia di aborto spontaneo e anticorpi anti-TPO positivi.

