

Roberto Negro, Amanda Asso

**LE INFLUENZE
DELLA FUNZIONE
TIROIDEA SULLA
FERTILITÀ FEMMINILE
E SULLA GRAVIDANZA**

A cura di Maria Ciliberti



INDICE

Introduzione	5
1. Funzione tiroidea e fertilità femminile	7
2. Funzione tiroidea e gravidanza	25
3. Analisi di laboratorio e gestione delle donne in terapia sostitutiva tiroidea prima della gravidanza ed esiti della gravidanza associati	41
Bibliografia	49

INTRODUZIONE

Scopo del presente manuale è illustrare i **meccanismi attraverso i quali la tiroide condiziona la salute riproduttiva della donna**, con riferimento ai fenomeni alla base dei disordini ovulatori e delle alterazioni della funzione gonadica nelle tireopatie, alla luce dell'influenza che la funzionalità tiroidea esercita sulla riserva ovarica e sull'infertilità idiopatica.

Data l'elevata prevalenza della positività agli anticorpi anti-tiroidei e dell'ipotiroidismo subclinico nelle pazienti subfertili, entreremo nel merito di quelle che sono le principali raccomandazioni introdotte nel 2021 dalla European Thyroid Association (ETA) con le *Linee guida per la gestione delle tireopatie nelle pazienti da sottoporre a procreazione medicalmente assistita (PMA)* [1], **ripercorrendo l'algoritmo per l'inquadramento e la gestione dei disturbi della tiroide nelle pazienti di coppie subfertili** che iniziano tale percorso, gravate da un rilevante carico di investimento emozionale ed economico.

La correlazione esistente tra autoimmunità tiroidea e subfertilità idiopatica e l'impatto della terapia tiroxinica nelle pazienti TPOAb (anticorpi anti-perossidasi) positive sottoposte a PMA sono argomenti discussi e i dati provenienti dagli studi disponibili offrono delle indicazioni sull'opportunità della terapia tiroxinica in donne subfertili eutiroidee in presenza di determinati fattori di rischio.

Nella seconda parte del manuale vengono richiamati i **fenomeni alla base della funzionalità tiroidea in corso di gravidanza**, una condizione di aumentato carico funzionale per la tiroide che deve rispondere ai diversi stimoli che intervengono fisiologicamente fin dal concepimento e che influenzano l'economia ghiandolare. Come noto, l'ipotiroidismo in

gravidanza rappresenta una situazione di notevole importanza clinica, con ripercussioni sia per la madre che per il nascituro in assenza di un corretto adeguamento della terapia. Pertanto, viene affrontato l'impatto della funzionalità tiroidea sugli outcome gravidici e neonatali, nonché la gestione della terapia tiroxinica in gravidanza.

Infine, nella parte conclusiva del manuale sono analizzati i dati provenienti da un interessante studio retrospettivo canadese, pubblicato sulla rivista *Thyroid* a maggio del 2021 [2], che ha esaminato le **associazioni tra gli esiti gravidici e neonatali nelle pazienti ipotiroidiche in terapia tiroxinica prima del concepimento**, sia in caso di sovra-trattamento che di sotto-trattamento con ormone tiroideo.

Maria Ciliberti

FUNZIONE TIROIDEA E FERTILITÀ FEMMINILE

Roberto Negro

Nel 2021 sono state pubblicate le Linee guida (LG) della European Thyroid Association (ETA) sulla gestione delle tireopatie nelle pazienti da sottoporre a procreazione medicalmente assistita (PMA) [1].

Indubbiamente, a fronte di una riduzione della riserva ovarica, l'**età della donna** rappresenta il principale fattore alla base di un fenomeno sempre più frequente come quello dell'infertilità o della subfertilità di coppia. Basti pensare che in Italia l'età media della prima gravidanza spontanea è compresa tra i **31 e i 32 anni**, anche in conseguenza di motivi di carattere culturale e socioeconomico che hanno comportato, nel corso degli anni, un progressivo aumento dell'età in cui si ricerca la gravidanza.

Dall'altro lato, tuttavia, le **malattie della tiroide** – in particolar modo la tiroidite cronica autoimmune e l'ipotiroidismo – insorgono con maggiore frequenza con l'avanzare dell'età: una paziente più matura presenta maggiori probabilità di essere affetta da tiroidite cronica autoimmune o ipotiroidismo rispetto a una paziente più giovane. Pertanto, aumentando l'età in cui si ricerca la prima gravidanza, l'Endocrinologo viene spesso coinvolto nella gestione di pazienti tireopatiche che si sottopongono a fecondazione medicalmente assistita.

La disfunzione della tiroide esercita un'influenza negativa sulla **funzione ovarica**, sulla **regolarità del ciclo mestruale** e, di conseguenza, sulla **fertilità**.

Nell'ipotiroidismo, in particolare, **si manifestano una riduzione della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG)** che comporta un'elevazione degli ormoni sessuali liberi – tra cui il testosterone – **e una concomitante e rilevante elevazione dei livelli sierici di prolattina**, condizio-

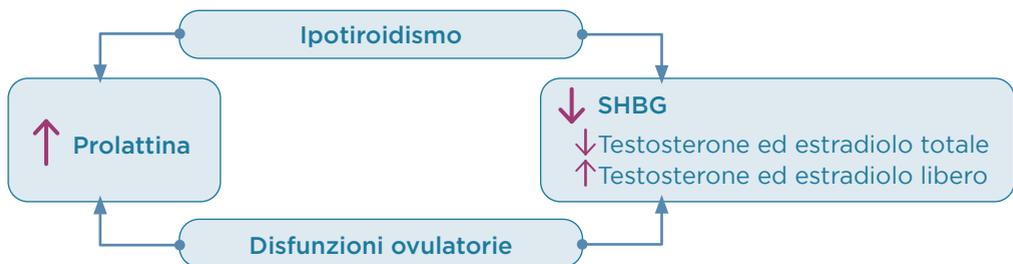
ni che contribuiscono all'insorgenza di **disfunzioni ovariche** (Figura 1), di entità correlate al quadro di severità dell'ipotiroidismo e raramente presenti nelle forme subcliniche, fino all'amenorrea completa nei casi più gravi di tireopatia [3]. In particolare, nelle donne con ipotiroidismo:

- ◆ si riduce la clearance metabolica di androstenedione ed estradiolo;
- ◆ si riduce l'attività di SHBG che, come anticipato, comporta una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche totali di testosterone ed estradiolo e un aumento delle frazioni libere (e attive) degli stessi;
- ◆ aumenta la concentrazione sierica di prolattina¹;
- ◆ si modifica il ciclo mestruale in termini di durata e livello di sanguinamento (oligomenorrea, amenorrea, polimenorrea, menorragia).

Anche l'ipertiroidismo esercita una rilevante influenza sulla funzione gonadica femminile. In questo caso, in risposta agli **aumentati livelli di SHBG**, si osserva **un significativo incremento della secrezione di ormone luteinizzante (LH) e di estrogeni**, a testimonianza di un tentativo di stimolazione ipofisaria sull'ovaio (Figura 2) [4].

A differenza dell'ipotiroidismo, **l'ipertiroidismo è una condizione di norma sintomatica** e con disturbi riconoscibili dalla paziente (ad esempio, rapido calo ponderale, tremori, sudorazioni, tachicardia).

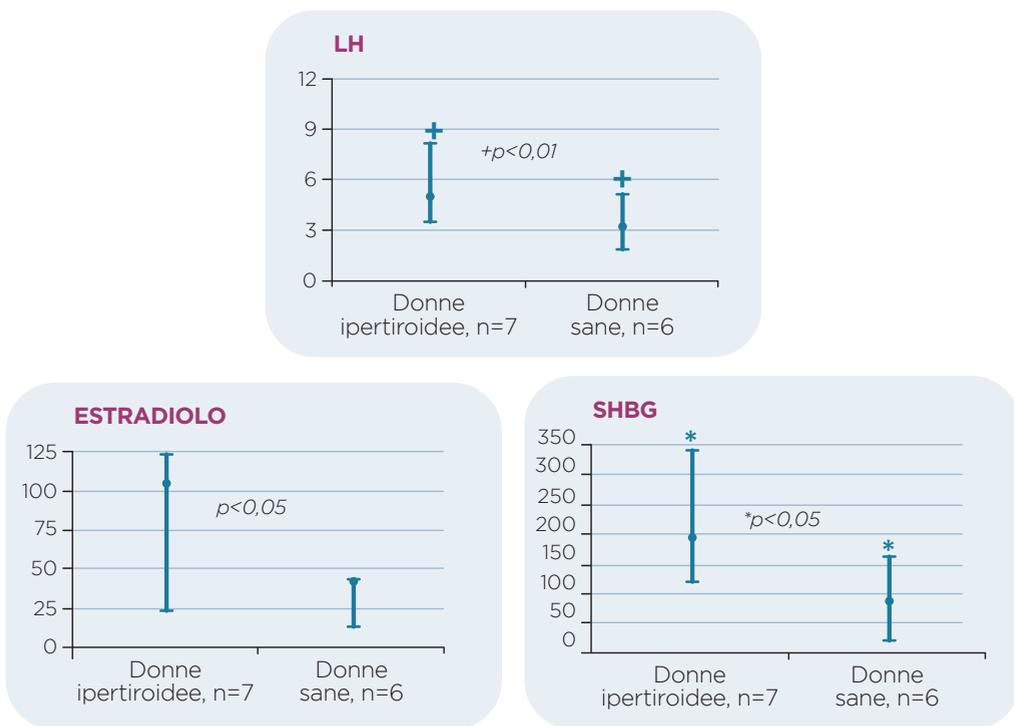
© **Figura 1.** Ipotiroidismo e disfunzioni ovariche



Fonte: Krassas et al. [3].

1. L'elevazione dei livelli sierici di prolattina altera la secrezione pulsatile del GnRH ipotalamico. Ciò può condurre a una disfunzione dell'ovulazione e a una insufficienza del corpo luteo, con ridotta produzione di progesterone [N.d.R.].

© **Figura 2.** Influenza dell'ipertiroidismo sull'asse ipofisi-gonadi



Sono state confrontate 7 donne con ipertiroidismo da morbo di Basedow e 6 controlli sani.

Fonte: Zähringer *et al.* [4].

Nel caso dell'ipotiroidismo, invece, **l'esordio è lento e graduale e i sintomi** (astenia, facile faticabilità, stanchezza al mattino), **spesso sfumati**, sono molto **comuni anche nella popolazione sana, rendendo difficoltosi il riconoscimento da parte della paziente e la diagnosi da parte del medico.**

È quindi possibile che, anche nella paziente che si appresta a effettuare un percorso di PMA, l'ipotiroidismo possa essere misconosciuto.

Che la tiroide eserciti una funzione nella fecondazione è evidenziato dal fatto che **ormoni tiroidei, recettori per il TSH e desiodasi si possono trovare**, ad esempio, **a livello di endometrio e blastocisti.**

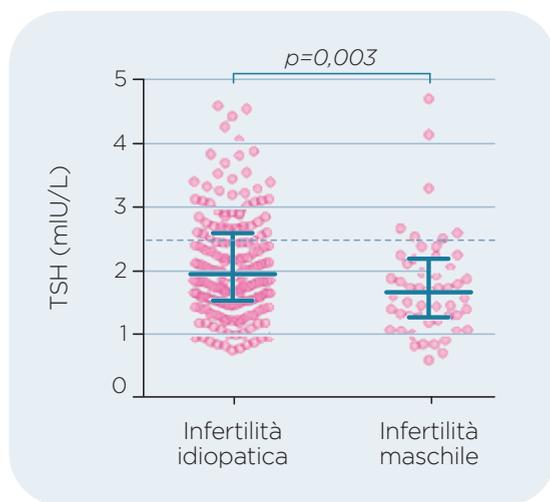
È utile, quindi, che la paziente sia in una **condizione di eutiroidismo**, al fine sia di **garantire una normale funzione gonadica che di favorire il fisiologico processo di sviluppo e annidamento della blastocisti.**

A tale riguardo, può essere utile citare uno studio che ha valutato se le pazienti che si sottoponevano a PMA presentassero o meno una funzionalità tiroidea nella norma [5]. Per la precisione, sono stati studiati due gruppi di pazienti: il primo costituito da donne provenienti da coppie con infertilità idiopatica e il secondo composto da donne con partner a cui era stata riconosciuta l'infertilità maschile (azoospermico o gravemente oligospermico), che rappresentava il gruppo di controllo.

Nelle donne con infertilità idiopatica, i valori dei livelli di TSH erano risultati più alti, seppur compresi nel range di normalità, rispetto ai controlli rappresentati dalle donne di coppie con infertilità maschile diagnosticata (**Figura 3**).

In aggiunta, nello studio è emerso che una percentuale quasi doppia di pazienti con infertilità idiopatica (26,9%) presentava il valore di TSH \geq a 2,5 mIU/L rispetto alla percentuale riscontrata nei controlli (13,5%), a dimostrazione di un'associazione tra il valore di un TSH leggermente più alto nelle pazienti che si rivolgono alla PMA rispetto ai controlli (**Figura 4**).

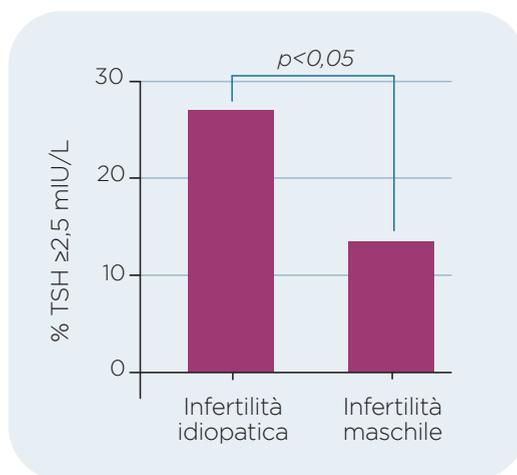
© **Figura 3.** Distribuzione dei livelli di TSH all'interno dell'intervallo di normalità nelle pazienti con infertilità idiopatica



Dati a confronto *versus* donne di coppie infertili da fattore maschile. Le linee continue rappresentano la mediana e il primo e il terzo quartile. La linea tratteggiata rappresenta un TSH di 2,5 mIU/L.

Fonte: Orouji *et al.* [5].

⊙ **Figura 4.** Associazione dei valori di TSH \geq a 2,5 mIU/L nell'infertilità idiopatica



Dati a confronto *versus* donne di coppie infertili da fattore maschile. Una percentuale significativamente più alta di donne nel gruppo con infertilità idiopatica (26,9%) aveva un livello di TSH superiore a 2,5 mIU/L rispetto al gruppo di controllo delle coppie con infertilità maschile (13,5%; $P < 0,05$).

Fonte: Orouji *et al.* [5].

Si tratta di un dato, come precisato, di associazione, che non implica nessun nesso di causalità, ma da tenere comunque presente.

Sia l'ipotiroidismo subclinico che la tiroidite cronica autoimmune possono influenzare la fertilità e la gravidanza.

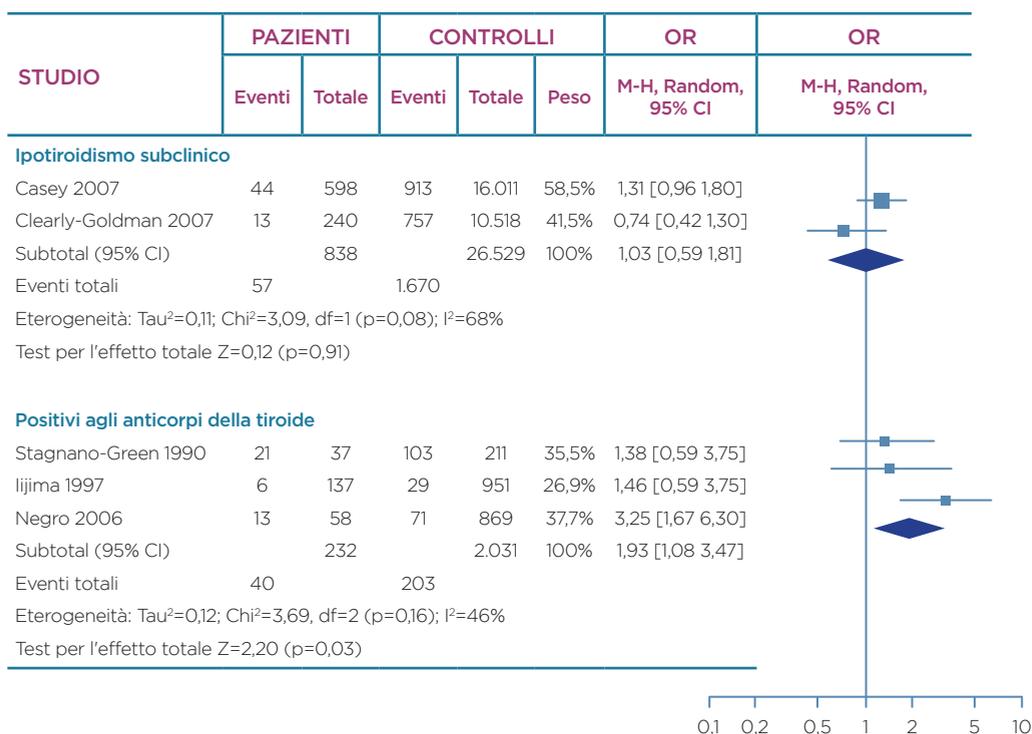
In una metanalisi pubblicata nel 2011 [6] è stata condotta una revisione sistematica della letteratura sul significato clinico della disfunzione tiroidea subclinica e dell'autoimmunità tiroidea prima del concepimento e all'inizio della gravidanza. Premesso che le metanalisi offrono i vantaggi di unire dati provenienti da diversi studi – con un aumento, quindi, della numerosità campionaria e della potenza statistica – va tenuto in mente che possono, tuttavia, presentare i limiti di condurre a risultati non sempre completamente attendibili quando provenienti da studi tra loro non omogenei.

Nella metanalisi analizzata, **l'ipotiroidismo subclinico è risultato associato ad aumentato rischio di pre-eclampsia** (OR 1,7, CI 95% 1,1-2,6) e **mortalità perinatale** (OR 2,7, CI 95% 1,6-4,7). **La presenza di anticorpi**

anti-tiroidei rispetto ai controlli è risultata associata a un aumento del rischio di subfertilità senza causa diagnosticata (OR 1,5, CI 95% 1,1-2,0), aborto spontaneo (OR 3,73, CI 95% 1,8-7,6), aborto spontaneo ricorrente (OR 2,3, CI 95% 1,5-3,5), parto pretermine (OR 1,9, CI 95% 1,1-3,5) (Figura 5) e tiroidite materna *post-partum* (OR 11,5, CI 95% 5,6-24).

Nel caso della tiroidite cronica autoimmune, le cause ipotizzabili che possano giustificare l'aumento di outcome sfavorevoli sono sostanzialmente due (e non mutualmente esclusive): una relativa insufficienza tiroidea e uno sfavorevole ambiente autoimmune. I risultati di studi storici, uno dei quali pubblicato trent'anni fa [7], hanno evidenziato che la presenza di anticorpi anti-tiroidei è associata a un aumentato ri-

© **Figura 5.** Associazione dei valori di TSH \geq a 2,5 mIU/L nell'infertilità idiopatica



Studi aggregati che confrontano pazienti con ipotiroidismo subclinico con controlli eutiroidi e pazienti eutiroidi positivi per anticorpi tiroidei con controlli negativi per anticorpi tiroidei in base al rischio di parto pretermine (37^a settimana di gestazione).

Fonte: Van den Boogaard *et al.* [6].

schio di aborto spontaneo, indipendentemente dal valore del TSH, quindi dalla funzione tiroidea. La presenza di anticorpi anti-tiroidei, come ipotizzato da diversi studi successivi che hanno confermato l'associazione al rischio di aborto spontaneo aumentato, non esercita, in realtà, un'influenza diretta sullo sviluppo dell'embrione e sul suo annidamento nell'endometrio. Si suppone, piuttosto, che la condizione di tiroidite cronica autoimmune possa essere un *marker* di uno **sfavorevole ambiente autoimmune e di un alterato stato infiammatorio** che potrebbero predisporre all'aborto spontaneo, essendo l'embrione assimilabile a un semi-trapianto.

Sulla base di questo presupposto è possibile che pazienti con aborti ricorrenti possano essere sottoposte a terapia steroidea, al fine di ridurre l'influenza negativa data da uno sfavorevole ambiente autoimmune.

Inoltre, poiché i recettori per gli ormoni tiroidei e per il TSH sono espressi, come anticipato, a livello della blastocisti e dell'endometrio, nel caso in cui la paziente sia affetta da ipotiroidismo (compresa la forma subclinica) è possibile che la relativa scarsità di ormone tiroideo possa influenzare negativamente l'annidamento della blastocisti nell'endometrio e che tale fenomeno possa essere la causa, nell'immediato, dell'aborto spontaneo e, successivamente, a causa di un annidamento non corretto e appropriato, predisporre al rischio di parto pretermine. Difatti, **la condizione di ipotiroidismo subclinico è stata più frequentemente associata al rischio di aborto spontaneo e parto pretermine.**

Un'altra metanalisi pubblicata più di recente, valutando l'utilizzo della **levotiroxina** nelle pazienti affette da ipotiroidismo subclinico, ha dimostrato che la terapia **può ridurre in tali gestanti il rischio di complicanze come l'aborto spontaneo** (OR 0,55, CI 95% 0,43-0,71), **il parto pretermine** (OR 0,63, CI 95% 0,41-0,98) **e l'ipertensione gestazionale** (OR 0,78, CI 95% 0,63-0,97) [8].

Tra le raccomandazioni segnalate nelle Linee guida ETA sui disturbi della tiroide prima e durante la riproduzione assistita del 2021 [1], come riepilogato in **Tabella 1**, si raccomanda di sottoporre le donne subfertili che si rivolgono alla PMA a **screening per TSH e anticorpi anti-tireoperossidi**

⊙ **Tabella 1.** Raccomandazioni e suggerimenti specifici delle Linee guida ETA 2021 sui disturbi della tiroide prima e durante la riproduzione assistita

Raccomandazioni/Suggerimenti	Forza della Raccomandazione, classificazione delle prove
Tutte le donne subfertili dovrebbero essere sottoposte a screening per TSH e AbTPO	1, ØØØØ
Suggeriamo che le donne subfertili con livelli di TSH > 2,5 mIU/L e AbTPO negativi debbano eseguire dosaggio di AbTg	2, ØØØØ
Si raccomanda di intraprendere tempestivamente il trattamento con LT4 in caso di disfunzione tiroidea conclamata	1, ØØØØ
Raccomandiamo il trattamento con LT4 quando i valori di TSH sono superiori a 4,0 mIU/L	1, ØØØØ

Forza della Raccomandazione: 1 indica una raccomandazione forte; 2 una raccomandazione debole o suggerimento. Classificazione delle prove: ØØØØ denota prove di qualità molto bassa; ØØØØ di bassa qualità; ØØØØ qualità moderata; ØØØØ alta qualità.

Fonte: Poppe *et al.* [1].

dasi (AbTPO). In caso di donne subfertili con livelli di TSH >2,5 mIU/L e negative per AbTPO, si suggerisce di eseguire il **dosaggio di anticorpi anti-tireoglobulina** (AbTg).

Non è escluso che in assenza di positività agli anticorpi anti-tiroidei, indicativi di una tiroidite cronica autoimmune che predispone alla condizione di ipotiroidismo, in alcuni casi occorra integrare i risultati con un quadro ecografico che può essere suggestivo e tipico della condizione anche con negatività del titolo anticorpale.

In caso di disfunzione tiroidea conclamata (ipotiroidismo franco, con valori di TSH al di sopra della norma e livelli di FT4 al di sotto della norma), **è necessario intraprendere tempestivamente la terapia sostitutiva con levotiroxina**, trattamento comunque raccomandato a valori di TSH > 4,0 mIU/L, indipendentemente dal valore sierico di FT4. Con valori di TSH > 4,0 mIU/L viene diagnosticato, infatti, l'ipotiroidismo subclinico, condizione per la quale è indicata la terapia sostitutiva.

Le pazienti che si rivolgono alla PMA, per questioni anagrafiche (frequentemente con età > ai 35 anni) sono maggiormente esposte al rischio di sviluppare una condizione di tiroidite cronica autoimmune, se non l'ipotiroidismo.

Cercheremo di fare chiarezza sull'associazione che emerge tra autoimmunità tiroidea e funzione ovarica grazie agli studi che hanno affrontato la frequenza con la quale la tiroidite cronica autoimmune si presenta nelle pazienti con insufficienza ovarica primaria² o con ridotta riserva ovarica che si rivolgono alla fecondazione assistita.

È risaputo che **la tiroidite cronica autoimmune è più frequente nel sesso femminile** che in quello maschile, sebbene non si conoscano le motivazioni. Si riteneva che ciò fosse dovuto a una diversa distribuzione dei cromosomi piuttosto che a un diverso ambiente ormonale. Per chiarire il ruolo di questi fattori, in uno studio prospettico sono stati analizzati la prevalenza e lo spettro delle malattie autoimmuni in donne con insufficienza ovarica primaria associata a monosomia del cromosoma X (sindrome di Turner, 45, XO, n=244) e in donne con insufficienza ovarica primaria cariotipicamente normale (46, XX, n=457).

È stato osservato che la tiroidite di Hashimoto è significativamente più frequente nelle pazienti con insufficienza ovarica primaria (15,1%) rispetto alla popolazione generale femminile (5,8%) e che la percentuale della prevalenza raggiunge valori ancora più elevati (36,6%) nelle pazienti con insufficienza ovarica e sindrome di Turner [9]. Di conseguenza, **a causa dell'associazione osservata tra ridotta riserva ovarica, insufficienza ovarica primaria e tiroidite cronica autoimmune**, le Linee guida 2021 raccomandano lo screening per disfunzione tiroidea (TSH) e autoimmunità tiroidea (AbTPO) nelle donne con insufficienza ovarica primaria e ridotta riserva ovarica (1, ØØØØ) [1].

Un ulteriore approfondimento in tema di ridotta riserva ovarica è stato compiuto in studi successivi che hanno cercato di chiarire la relazione esistente tra tiroide e funzione ovarica, tra cui la pubblicazione di Weghofer *et al.* del 2016 [10], che ha valutato 225 pazienti eutiroidee (TSH 0,4-4,5 µIU/mL)³

2. Nota anche come insufficienza ovarica precoce, l'insufficienza ovarica primaria (POI) è definita come la perdita prematura della funzione ovarica, prima dei 40 anni, conseguente a fattori genetici (20-25%), a condizioni autoimmuni (4-30%) e a fattori iatrogeni (ovariectomia), sebbene la maggior parte dei casi rimanga idiopatica. Colpisce circa 1:10.000 donne all'età di 20 anni, 1:1.000 all'età di 30 anni e 1:100 a 40 anni. L'aumento della prevalenza di alterazioni genetiche e patologie autoimmuni in donne con ridotta riserva ovarica (DOR) suggerisce che POI e DOR possano rappresentare diversi gradi dello stesso spettro di disfunzione ovarica [N.d.R].

3. 1 µUI/mL corrisponde a 1 mIU/L [N.d.R.].

© **Tabella 2.** Caratteristiche delle pazienti infertili eutiroidee sottoposte a FIV

Risultati	TSH < 3,0 QIU/mL	TSH ≥ 3,0 QIU/mL	P value
AMH	1,4±2,0 ng/mL	0,8±1,8 ng/mL	0,02
TPOAb +	9,0%	26,9%	0,01

N= 225 pazienti; età media 38,4 ± 5,0 anni; AMH medio 1,3 ± 2,0 ng/mL; TSH medio 1,8 ± 0,9 QIU/mL. L'autoimmunità tiroidea era presente nell'11,1% delle pazienti esaminate.

Fonte: Weghofer *et al.* [10].

infertili, con ridotta riserva ovarica misurata attraverso l'ormone antimulleriano AMH e con valutazione dell'autoimmunità tiroidea attraverso la rilevazione degli anticorpi anti-tiroidei (AbTPO, AbTg, Ab Rec TSH).

Tra i risultati dello studio, è emerso che le donne con un valore di TSH <3,0 µIU/mL presentano un valore del fattore AMH significativamente più alto (1,4 ± 2,0 ng/mL) rispetto a quello riscontrato nelle pazienti con TSH ≥3,0 µIU/mL (0,8 ± 1,8 ng/mL; P = 0,02) (**Tabella 2**).

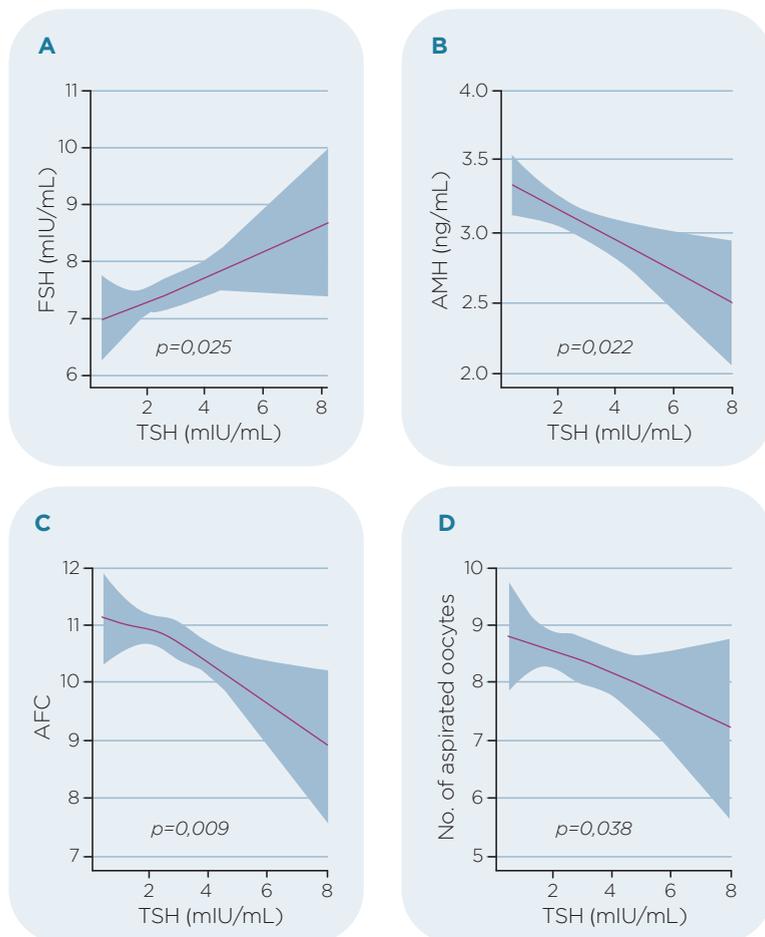
I dati suggeriscono che **la riserva ovarica funzionale è significativamente migliore se il valore di TSH è <3,0 mIU/L, indipendentemente dall'autoimmunità tiroidea.**

Più in dettaglio, **se il valore del TSH è situato nel terzile superiore del range di normalità, la funzione ovarica delle pazienti**, valutata in base alla concentrazione di AMH, **è peggiore** rispetto a quella delle pazienti che presentano livelli di TSH nei due terzili inferiori della norma, **a prescindere dalla presenza o meno degli anticorpi anti-tiroidei**, sottolineando, pertanto, **l'influenza della funzione tiroidea su quella ovarica.**

Un ulteriore contributo da prendere in considerazione è lo studio di Rao *et al.* [11], volto a indagare la potenziale associazione tra ipotiroidismo subclinico (SCH) e riserva ovarica nelle pazienti sottoposte a trattamenti per l'infertilità. Dallo studio retrospettivo – che ha analizzato una popolazione molto ampia, includendo 2.568 donne subfertili (di cui 2.279 con normale funzione tiroidea e 289 con SCH) – è emerso che l'ipotiroidismo subclinico era significativamente associato a:

- ◆ una **concentrazione di FSH basale più elevata**, indicativa di un ovaio poco responsivo;
- ◆ una **concentrazione inferiore** di ormone antimulleriano (**AMH**);
- ◆ una **ridotta conta dei follicoli antrali.**

⊙ **Figura 6.** Ipotiroidismo subclinico e funzione ovarica



I grafici mostrano l'associazione del TSH con FSH, ormone antimulleriano (AMH), conta dei follicoli antrali (AFC) e numero di ovociti aspirati. La linea rosa è il valore medio previsto di FSH, AMH, AFC e del numero di ovociti aspirati; l'area azzurra è il corrispondente intervallo di confidenza al 95%.

Fonte: Rao et al. [11].

Pertanto, le pazienti con SCH presentavano una funzione ovarica peggiore rispetto alle pazienti eutiroidiche; in aggiunta si è osservato che tali dati erano **maggiormente determinati dalle pazienti con età superiore ai 35 anni.**

Come raffigurato dai 4 grafici della **Figura 6**, all'aumentare del valore del TSH:

- ◆ aumenta la concentrazione di FSH necessaria per la funzionalità ovarica;
- ◆ diminuisce il valore dell'ormone AMH, a testimonianza del peggioramento della riserva ovarica;

- ◆ si riducono il numero dei follicoli antrali e quello degli ovociti recuperabili tramite agoaspirazione.

In conclusione, **la disfunzione tiroidea, anche nella forma di ipotiroidismo subclinico, esercita un'influenza negativa sulla funzione ovarica, con un impatto maggiore in funzione dell'età della donna.** Considerando che le pazienti che si rivolgono alla fecondazione assistita hanno, in genere, un'età superiore ai 35 anni, in caso di ipotiroidismo subclinico la terapia sostitutiva diventa fondamentale per “correggere” la funzione ovarica che risulta inficiata.

Premesso che l'ipotiroidismo subclinico possiede un'influenza negativa sulla funzione ovarica e sulla fertilità femminile e che il trattamento è indispensabile, va tenuto presente che la fecondazione assistita necessita di una terapia per la stimolazione ovarica finalizzata al pick-up ovocitario. Esistono vari schemi/protocolli, sia di primo che di secondo livello. Nelle pazienti che si sottopongono a **fecondazione assistita di secondo livello**, la terapia di stimolazione ovarica comporta un **significativo aumento della concentrazione di estrogeni** che, a loro volta, inducono un **aumento della proteina legante TBG**, con conseguente **riduzione della frazione libera di ormone tiroideo**, corrispondente alla quota di ormone attivo e, viceversa, **aumento della frazione legata di ormone tiroideo**, cioè inattivo.

Tali eventi innescano **un'aumentata richiesta funzionale della tiroide che, se funziona regolarmente** (come nel caso di una paziente eutiroidica, con anticorpi anti-tiroidei negativi), **riesce a adattarsi alla stimolazione indotta dalla terapia di stimolazione ovarica**; si realizza, pertanto, un lieve aumento del livello di TSH sierico, **con valori comunque compresi nel range di normalità.**

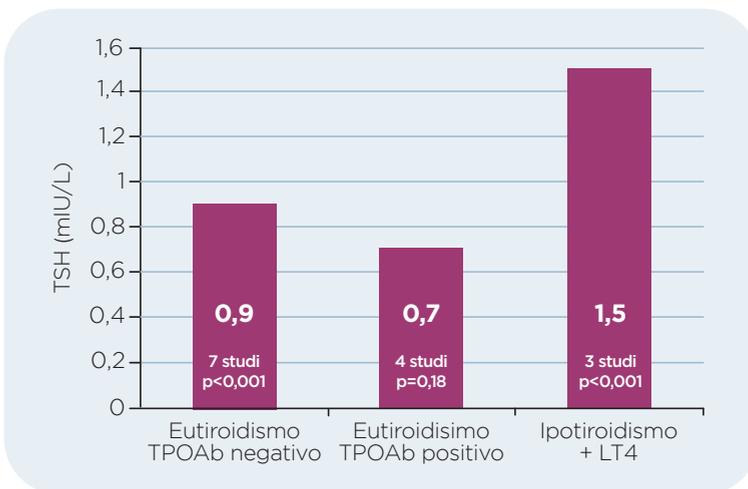
Le pazienti **eutiroidiche affette da tiroidite cronica autoimmune** presentano una **ridotta riserva funzionale tiroidea** a causa del danneggiamento, più o meno esteso, del tessuto ghiandolare da parte degli auto-anticorpi; **poiché l'iperstimolazione ovarica controllata può esaurire tale riserva funzionale, la tiroide può andare incontro a insufficienza più o meno grave**: di conseguenza tali pazienti sono esposte a **maggior ri-**

schio di sviluppare una condizione di ipotiroidismo, anche subclinico, in una fase critica quale il transfer embrionario.

Analogamente, nel caso di una paziente ipotiroidica in terapia tiroxinica sostitutiva stabile, l'iperstimolazione ovarica controllata (COH) può comportare una sorta di "stress" sulla funzione tiroidea residuale propria della paziente, con aumento del rischio di insorgenza dell'ipotiroidismo al termine della stimolazione ovarica. Pertanto, **è fondamentale adeguare la terapia tiroxinica della paziente ipotiroidica, che va attentamente sottoposta a monitoraggi del TSH.**

A tale riguardo, una metanalisi e revisione sistematica della letteratura ha riscontrato un aumento significativo del livello sierico di TSH nelle donne sottoposte a COH per fecondazione *in vitro* (IVF), particolarmente pronunciato nelle donne ipotiroidiche in terapia sostitutiva (**Figura 7**). Il 26,6% delle donne sottoposte a fecondazione assistita, con TSH basale <2,5 mIU/L, superava tale soglia a seguito di COH. **Lo screening della funzione tiroidea attraverso il dosaggio di TSH dovrebbe essere pertanto obbligatorio nelle pazienti ipotiroidiche in terapia so-**

© **Figura 7.** Fecondazione assistita con esito positivo: aumento del valore del TSH a seguito della stimolazione ovarica controllata



Aumento rispetto al valore basale del livello medio del TSH rilevato al test di gravidanza.

Fonte: Busnelli *et al.* [12].

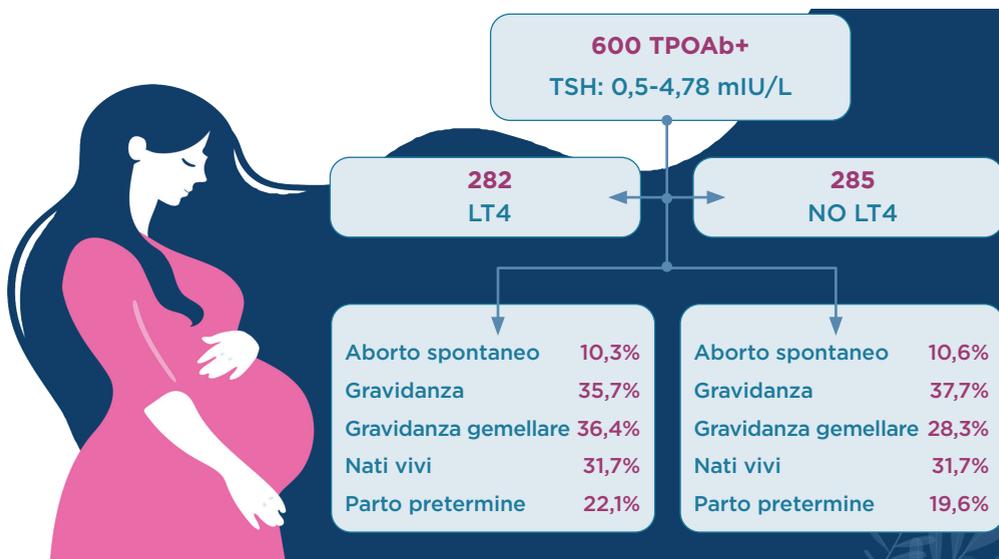
stitutiva e preso in considerazione anche nelle pazienti eutiroidee [12].

Considerando che l'ipotiroidismo è la condizione da evitare sia prima della terapia di stimolazione ovarica che prima della ricerca della gravidanza spontanea (il valore del TSH deve essere possibilmente mantenuto sempre al di sotto di 4,0 mIU/L), un problema particolarmente rilevante è quello della **gestione clinica delle pazienti eutiroidee con tiroidite cronica autoimmune** (TPOAb positive): un fenomeno particolarmente diffuso in corso di fecondazione assistita è il trattamento “empirico” volto al raggiungimento, in tali pazienti subfertili, di un valore di TSH <2,5 mIU/L, cioè situato nella metà inferiore dei limiti di riferimento, con l'obiettivo di migliorare la performance della PMA. Tuttavia, l'opportunità di trattare sistematicamente le pazienti affette da tiroidite cronica autoimmune eutiroidee con levotiroxina prima di intraprendere la fecondazione assistita dovrebbe fondarsi su solide evidenze cliniche piuttosto che su presupposti empirici.

A tal proposito, un trial clinico randomizzato (RCT) cinese [13] ha cercato di chiarire le conseguenze della terapia tiroxinica in donne eutiroidee AbTPO+ da sottoporre a fecondazione assistita, valutando l'effetto della levotiroxina (LT4) sul tasso di aborto spontaneo e su altri outcome gravidici e neonatali (gravidanza, gravidanza gemellare, parto pretermine, nati vivi).

Una popolazione iniziale di 600 pazienti eutiroidee TPOAb positive candidate a fecondazione assistita e selezionate in base ai valori del TSH (range di normalità locale: 0,5-4,78 mIU/L) è stata suddivisa in 2 gruppi, di cui uno trattato con LT4. Nelle pazienti del gruppo posto in terapia con 25 µg/die o 50 µg/die di LT4 prima della stimolazione ovarica, il dosaggio veniva in seguito aggiustato al fine di mantenere il valore del TSH compreso fra 0,1-2,5 mIU/L nel primo trimestre, fra 0,2-3,0 mIU/L nel secondo trimestre e fra 0,3-3,0 mIU/L nel terzo trimestre. Dai risultati dello studio non è emersa alcuna differenza fra le pazienti eutiroidee TPOAb positive trattate o meno con LT4 in termini di aborto spontaneo o numero di nati vivi (**Figura 8**).

© **Figura 8.** Impatto della terapia con levotiroxina in pazienti TPOAb positive sottoposte a fecondazione assistita



Fonte: Wang et al. [13].

In conclusione, dallo studio più corposo e importante disponibile sull'argomento, è emerso che il **trattamento** con levotiroxina è **ininfluente** nelle pazienti affette da **tiroidite cronica autoimmune se in condizioni di eutiroidismo, non comportando alcun beneficio clinico aggiuntivo**: la percentuale di aborto spontaneo, gravidanze ottenute, gravidanza gemellare, di numero di nati vivi e parto pretermine è risultata molto simile a quella delle pazienti TPOAb positive non sottoposte a terapia tiroxinica nel corso della fecondazione assistita.

Le conclusioni dello studio appena esaminato [13] sono state prese in considerazione nelle Linee guida ETA del 2021 sui disturbi della tiroide prima e durante la fecondazione assistita le quali, oltre a **raccomandare lo screening per disfunzione tiroidea (TSH) e autoimmunità tiroidea nelle donne subfertili** (subfertilità da causa non nota o idiopatica) o con **età maggiore di 35 anni (1, 0000)**, **suggeriscono di valutare caso per caso il trattamento con LT4 in quelle con autoimmunità tiroidea e**

TSH >2,5 mIU/L, al fine di ottimizzare la riserva ovarica (2, ØØØØ) [1].

In altre parole, **la terapia tiroxinica sostitutiva** non è sistematicamente raccomandata nelle pazienti eutiroidee con tiroidite cronica autoimmune ai fini dell'ottenimento di un valore di TSH pre-concepimento <2,5 mIU/L, ma **va presa in considerazione in casi specifici, in cui sussistano fattori di rischio che rendono il trattamento con LT4 opportuno**, riepilogati di seguito:

- ◆ **età maggiore di 35 anni** che, associata a una ridotta funzione tiroidea, rappresenta un elemento cruciale sull'esito della fecondazione assistita a causa dell'impatto negativo esercitato sulla funzione ovarica;
- ◆ **subfertilità da causa ovarica** (ridotta riserva ovarica e insufficienza ovarica precoce);
- ◆ **aborto ricorrente.**

Come schematizzato nell'algoritmo delle Linee guida ETA rappresentato in **Figura 9, in caso di ipertiroidismo** (TSH <0,30 mIU/L) le pazienti **possono essere avviate alla fecondazione assistita a risoluzione** di tale condizione.

In caso di pazienti eutiroidee con valori di TSH compresi tra 0,30-2,50 mIU/L, non deve essere intrapresa alcuna terapia con LT4. Nelle pazienti eutiroidee con valori di TSH collocati nel suddetto limite inferiore di riferimento **già trattate con ormone tiroideo**, è previsto solo il **controllo del TSH dopo la stimolazione ovarica controllata.**

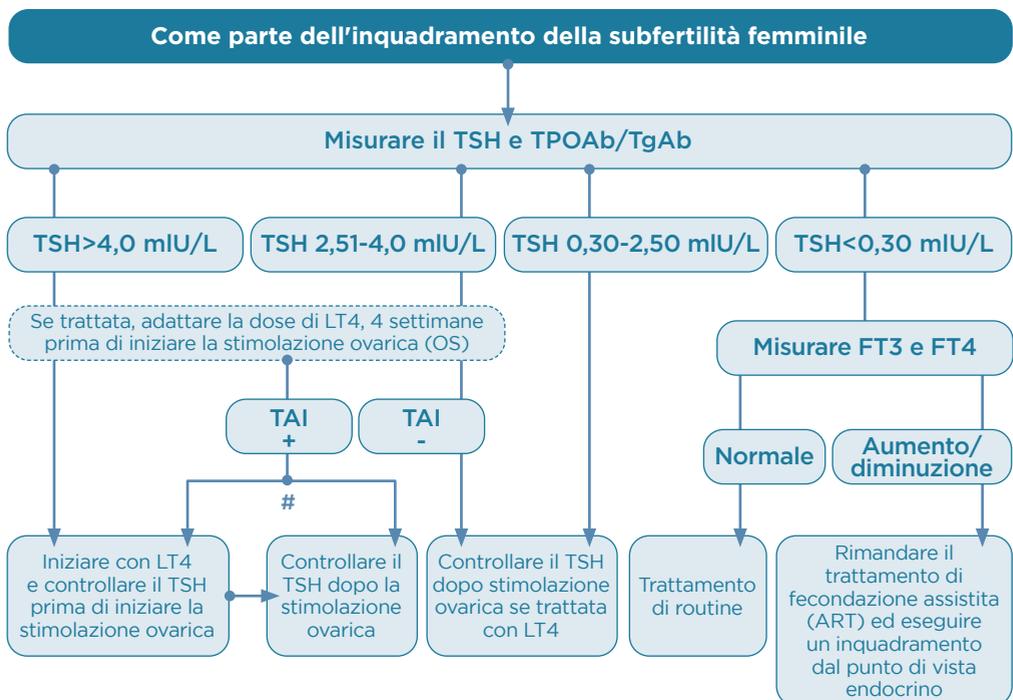
Per le pazienti eutiroidee con valori di TSH compresi tra 2,51-4,0 mIU/L, quindi nella metà superiore dei limiti di riferimento:

- ◆ in assenza di tiroidite cronica autoimmune (TAI), **è previsto il controllo del TSH dopo la stimolazione ovarica controllata se già in terapia con ormone tiroideo (1, ØØØØ);**
- ◆ in presenza di TAI, **è previsto il controllo del TSH dopo la stimolazione ovarica.** Come già affrontato, **l'eventuale trattamento con LT4** a basso dosaggio (in genere, 25-50 µg/die) può essere preso in considerazione **valutando** il singolo caso, tenendo conto di **fattori** quali la **ridotta riserva ovarica, l'età maggiore di 35 anni, una storia di**

aborto spontaneo ricorrente o un titolo di anticorpi anti-tiroidei particolarmente elevato (2, 0000).

In caso di pazienti con valori di TSH >4,0 mIU/L, a prescindere dalla positività agli anticorpi anti-tiroidei, è raccomandato intraprendere il trattamento con ormone tiroideo prima della terapia di iperstimolazione ovarica controllata, raggiungendo un valore target <2,5 mIU/L al fine di ridurre il rischio di insorgenza, al momento dell'*embryo-transfer*, di un ipotiroidismo indotto dalla stessa terapia di stimolazione ovarica⁴, **ricontrollando il livello di TSH anche a seguito della stimolazione ovarica.**

© **Figura 9.** Algoritmo per l'inquadramento e la gestione dei disturbi della tiroide in donne di coppie subfertili che intraprendono la PMA



TAI: tiroidite cronica autoimmune. # valutando il singolo caso

Fonte: Poppe et al. [1].

4. Come richiamato, la terapia di stimolazione ovarica comporta una sorta di “stress test” per la tiroide conseguente alla riduzione della quota libera di ormoni tiroidei per l’aumento della TBG indotto dall’elevazione di estrogeni [N.d.R.].

È importante a questo proposito precisare che **se la PMA ha avuto esito positivo**, il valore sierico di **TSH deve essere ricontrollato** ulteriormente **in occasione del secondo test confermativo di hCG, allo scopo di adeguare eventualmente la terapia con LT4** nelle pazienti subfertili [1].

FUNZIONE TIROIDEA E GRAVIDANZA

Roberto Negro

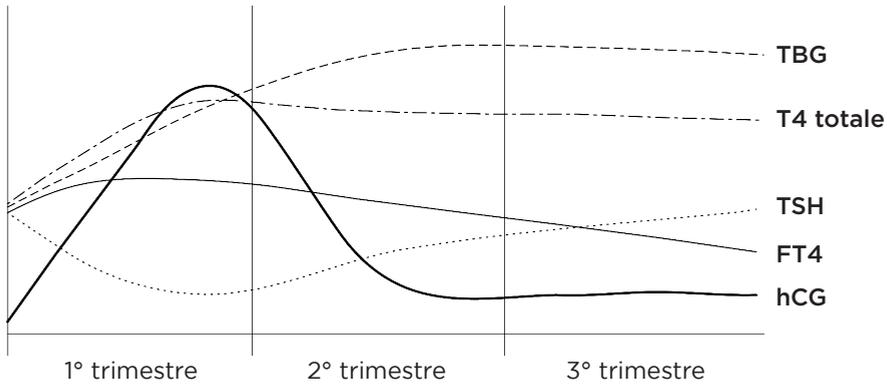
Nel corso del **primo trimestre di gravidanza, l'innalzamento esponenziale dei livelli di gonadotropina corionica (hCG)** prodotta dalle cellule del sincizio-trofoblasto **esercita**, a causa dell'analogia strutturale con l'ormone TSH, una **modesta attività di stimolazione diretta sulla tiroide che comporta un relativo e transitorio aumento di ormone tiroideo libero (FT4), inibendo la secrezione dell'ormone tireostimolante**. Si riduce, pertanto, la concentrazione sierica di TSH nel primo trimestre, **il cui valore è più basso rispetto a quelli del secondo e terzo trimestre, quando le concentrazioni ematiche di hCG decrescono contestualmente**.

Un'altra variazione osservata in corso di gravidanza è **l'aumento della concentrazione sierica della globulina legante la tiroxina (TBG)**, secondario all'incremento della sintesi epatica della proteina e al rallentamento del suo catabolismo indotti dagli estrogeni placentari. Le elevate concentrazioni sieriche di TBG raggiunte nel corso del secondo e terzo trimestre provocano **un aumento delle concentrazioni di ormoni tiroidei totali (T4 totale) e tendono a ridurre la loro frazione libera FT4 (Figura 10) [14]**.

Soprattutto nel corso del primo trimestre, la gestante presenta livelli di TSH più ridotti rispetto allo stato di non gravidanza, con valori generalmente più bassi del limite inferiore di riferimento (**Tabella 3**) [15].

Premesso che **il tasso e la gravità delle complicanze gravidiche e neonatali associate all'ipotiroidismo** (parto pretermine, aborto spontaneo e ridotto quoziente intellettivo nella progenie) **sono correlati al grado di disfunzione tiroidea** (un valore molto elevato del TSH è associato a un più alto tasso delle complicanze più severe), **nella forma subclinica di ipoti-**

© **Figura 10.** Gravidanza e funzione tiroidea



Le concentrazioni ematiche del TSH si riducono progressivamente nelle prime settimane di gestazione a causa dell'incremento esponenziale della gonadotropina corionica (hCG), per poi progressivamente aumentare durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. Da notare l'andamento specularmente opposto delle modifiche dei livelli plasmatici di hCG e TSH.

Fonte: Burrow *et al.* [4].

© **Tabella 3.** Limiti di normalità della funzione tiroidea in gravidanza

TSH mIU/L	Non gravidanza	Gravidanza
Limite inferiore	0,3	0,1
Limite superiore	4,2	4,0

Fonte: Alexander *et al.* [15].

roidismo è importante considerare il valore del TSH che renda opportuno il trattamento con LT4 per ridurre il rischio di tali complicanze.

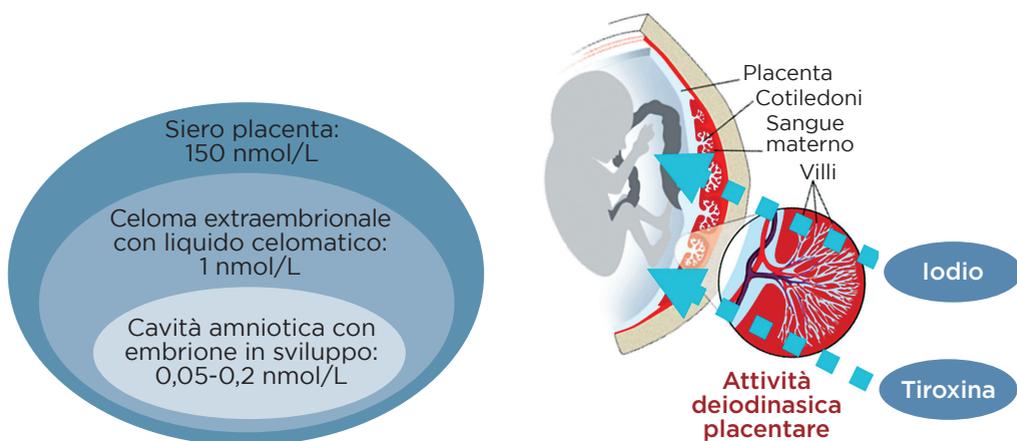
Come anticipato nel capitolo precedente, **a livello dell'endometrio e della blastocisti sono espressi i recettori per il TSH e per gli ormoni tiroidei**, che esercitano un'influenza sia sullo sviluppo della blastocisti che sull'annidamento dell'embrione [16]; ciò rappresenta il **presupposto per l'aborto spontaneo o il parto pretermine in caso di ipotiroidismo.**

Ancora, nel primo trimestre di gravidanza, lo sviluppo del Sistema Nervoso Centrale (SNC) del feto dipende essenzialmente dall'apporto iodico e, soprattutto, da quello tiroxinico materno: **l'esigua concentrazione di tiroxina presente all'interno della cavità amniotica (0,05-0,2 nmol/L) riflet-**

te, in effetti, **una proporzione della concentrazione sierica della tiroxina placentare materna** (150 nmol/L) (**Figura 11**). Nel feto, infatti, **la tiroide inizia a svilupparsi e a funzionare dal secondo trimestre di gestazione** e, di conseguenza, **nel primo trimestre di gravidanza il neurosviluppo fetale dipende esclusivamente dagli ormoni tiroidei materni** [17].

Relativamente al rischio di **parto pretermine** – una delle principali complicanze associate all'ipotiroidismo in gravidanza – una metanalisi pubblicata su JAMA nel 2019 [18], il cui studio di popolazione ha riguardato i dati individuali di 47.045 pazienti gravide provenienti da 19 coorti, ha evidenziato un'associazione dell'aumento della probabilità di tale complicanza con l'incremento dei livelli di TSH (**Figura 12**). Inoltre, stratificando le pazienti in 3 gruppi in base ai valori del TSH e alla positività agli anticorpi anti-tiroidei, rispetto al gruppo di riferimento costituito da donne eutiroidi TPOAb negative, è stato osservato un aumento del 36% della probabilità di parto pretermine nel gruppo TPOAb positivo con valori di

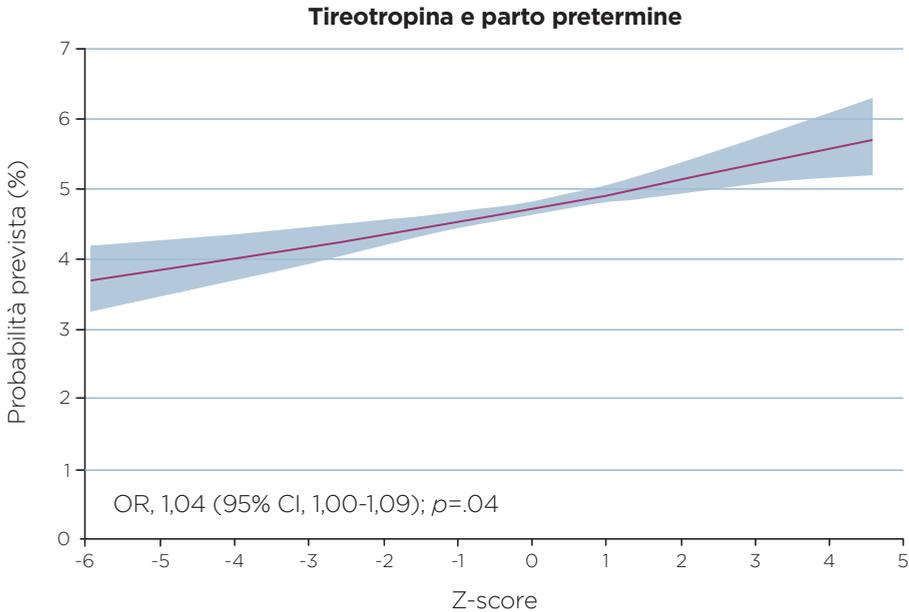
© **Figura 11.** Dipendenza dello sviluppo fetale dall'apporto di iodio e tiroxina materna nel primo trimestre di gravidanza



La placenta possiede una struttura tale da consentire il passaggio di iodio e di una piccola quota di ormoni tiroidei materni; inoltre, presenta un'elevata attività dell'enzima desiodasi di tipo III che determina una inattivazione della T4. Ciononostante, **esiguo quantità di T4 materna raggiungono il feto prima che questo inizi la sua funzione tiroidea e ciò è di estrema importanza per assicurare il normale sviluppo del sistema nervoso nelle prime settimane di gestazione.**

Fonte: Morreale de Escobar *et al.* [17].

© **Figura 12.** Associazione tra concentrazioni ematiche di tireotropina e parto pretermine



Fonte: Consortium on Thyroid and Pregnancy-Group on Preterm Birth *et al.* [1].

TSH >2,5 mIU/L (OR 1,36, 95% CI 1,05-1,76) e un ulteriore incremento (+ 55%) della probabilità di parto pretermine nel gruppo TPOAb positivo con valori di TSH >4,0 mIU/L (OR 1,55, 95% CI 1,05-1,27), a conferma che **un aumento del valore del TSH è associato a un rischio maggiore di parto pretermine.**

Relativamente al rischio di **aborto spontaneo**, uno studio che ha analizzato dati provenienti dal database del Regno Unito su 55.501 pazienti, con almeno una prescrizione di LT4 nel periodo compreso dal 2001 al 2009, estrapolando i casi di 1.013 gravidanze in cui l'assunzione dell'ormone tiroideo era stata intrapresa almeno 6 mesi prima del concepimento, ha evidenziato che:

- ◆ **le pazienti ipotiroidiche in terapia con un valore di TSH misurato nel primo trimestre compreso tra 4,51 e 10 mIU/L presentavano un rischio di aborto incrementato di +26,2%** (OR aggiustato: 1,80, 95% CI: 1,03-3,14) rispetto alla categoria di riferimento con valori di

TSH compresi nel range 0,2-2,5 mIU/L, nelle quali la percentuale di rischio era del 17%;

- ◆ **le pazienti ipotiroidiche non adeguatamente compensate dalla terapia tiroxinica, con un valore di TSH mediano misurato superiore a 10 mIU/L, erano esposte a un rischio di aborto significativamente maggiore, del +41,5%** (OR aggiustato: 3,95, 95% CI: 1,87-8,37) [19].

Analogamente, l'ipotiroidismo subclinico mostra un'associazione con le complicanze materne. A riguardo, un altro studio di coorte retrospettivo statunitense, analizzando i dati provenienti da 5.045 gestanti con **ipotiroidismo subclinico** (definito a valori di TSH compresi nel range 2,5-10 mIU/L), di cui 843 in trattamento tiroxinico e 4.562 non trattate, ha osservato un **beneficio della terapia in termini di rischio di aborto spontaneo**, che risultava **significativamente ridotto del -55%** nelle pazienti che presentavano un valore del **TSH pre-trattamento compreso tra 4,10 e 10 mIU/L** (OR: 0,45, 95% CI: 0,30-0,65) e diminuito in modo meno rilevante (-9%) e non significativo quando il valore di TSH pre-trattamento era compreso tra 2,5 e 4,0 mIU/L (OR: 0,91, 95% CI: 0,65-1,23) [20].

In conclusione, **anche la forma di ipotiroidismo subclinico è associata a un aumentato rischio di aborto spontaneo, che viene ridotto grazie alla terapia tiroxinica tempestiva, il cui beneficio è maggiormente evidente quanto più elevato è il grado di scompenso ghiandolare.**

Come accennato, nel primo trimestre di gravidanza lo sviluppo del SNC del nascituro dipende interamente dall'apporto materno di ormoni tiroidei, che esercitano un effetto diretto sulla **neurogenesi**, sulla **migrazione cellulare** e sul processo di **mielinizzazione**; pertanto, **una condizione di ipotiroidismo influenza negativamente e in misura permanente lo sviluppo del SNC del feto e si riflette conseguentemente sul quoziente intellettivo (QI) in età pediatrica.**

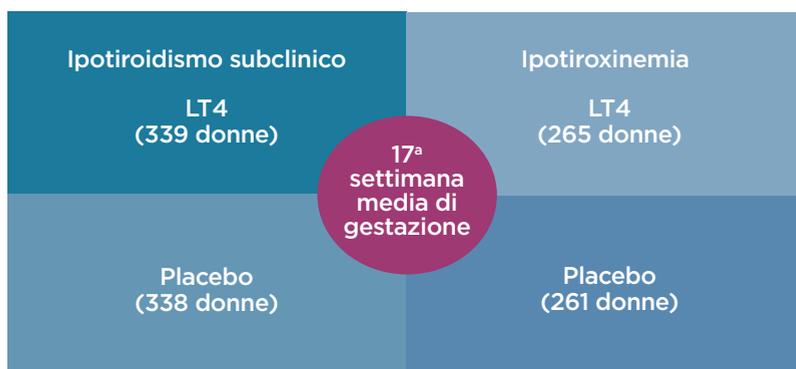
Fondamentale è uno studio retrospettivo risalente al 1999, che ha dimostrato per la prima volta quanto fosse determinante l'insufficienza tiroidea materna per lo sviluppo neuropsicologico della progenie, valutato attraverso il punteggio QI in età scolare⁵ [21].

5. In media, all'età di 8 anni [N.d.R.].

Nel dettaglio, **rispetto a una coorte di controllo** costituita da 124 gestanti con concentrazioni sieriche di TSH \leq al 98° percentile, nelle quali solo il 5% della progenie manifestava un QI ≤ 85 punti, **la quota della progenie con un punteggio QI ≤ 85 risultava triplicata**, raggiungendo il 15% **nella coorte di 62 pazienti gravide non trattate con concentrazioni di TSH superiori al 98° percentile**. In media, la progenie della coorte di pazienti con ipotiroidismo non diagnosticato presentava un **QI score di 7 punti significativamente inferiore rispetto a quello del gruppo di controllo** ($p < 0,01$).

Una pubblicazione più recente, analizzando i dati emersi da due RCT placebo-controllati che hanno reclutato distintamente pazienti affette da ipotiroidismo subclinico, definito a valori di TSH $> 4,0$ mIU/L e FT4 normali⁶, e da ipotiroxinemia isolata (TSH nella norma e FT4 $< 0,86$ ng/dL), ha cercato di indagare se la terapia tiroxinica potesse risultare di beneficio in termini di miglioramento del QI score della progenie, valutato a 5 anni [22]. Entrambe le popolazioni di pazienti arruolate erano state randomizzate a ricevere il trattamento tiroxinico o il placebo, **somministrati in media alla 17^a settimana di gestazione**, ben oltre il periodo critico per il neurosviluppo del primo trimestre di gravidanza (**Figura 13**).

© **Figura 13.** Schema riepilogativo popolazione arruolata nei 2 RCT



Fonte: Casey et al. [22].

6. Valori di riferimento FT4 normali: da 0,86 a 1,90 ng/dL [N.d.R.].

Tale pubblicazione concludeva che il **trattamento per ipotiroidismo subclinico o ipotiroxinemia intrapreso tra le 8 e le 20 settimane** di gestazione **non produceva esiti significativamente migliori** nello sviluppo neurocognitivo dei bambini fino ai 5 anni di età rispetto a soggetti non trattati per le stesse condizioni cliniche, né comportava alcuna differenza cognitiva, linguistica, motoria e comportamentale o era associato a differenti esiti avversi gravidici o neoanatali.

Le conclusioni della pubblicazione dovrebbero essere interpretate criticamente **contestualizzando i risultati** non solo in funzione del **non tempestivo trattamento con LT4 in gravidanza**, ma anche in funzione **all'entità delle due condizioni tiroidee esaminate**, rivelatrici di una **disfunzione tiroidea troppo blanda**; per chiarire meglio, un valore mediano di TSH pari a 4,4 mIU/L, di poco superiore alla norma, o un livello FT4 mediano pari a 0,83 ng/dL, di poco più basso rispetto al limite inferiore di 0,86 ng/dL, non erano adeguati a evidenziare dei benefici indotti dalla terapia tiroxinica, rispettivamente, in caso di ipotiroidismo subclinico (SCH) e di ipotiroxinemia isolata (IH).

Come prima anticipato, l'età gestazionale media delle pazienti reclutate era la 17^a settimana, con una terapia entrata a regime a oltre metà gravidanza, precisamente:

- ◆ nel gruppo SCH l'obiettivo della terapia (TSH: 0,1-2,5 mIU/L) veniva raggiunto dal 93% delle pazienti entro (in media) la 21^a settimana;
- ◆ nel gruppo IH l'obiettivo della terapia (FT4: 0,86-1,90 ng/dL) veniva raggiunto dall'83% delle pazienti entro (in media) la 23^a settimana.

Poiché le prime settimane di gravidanza sono decisive per gli esiti avversi di aborto spontaneo, parto pretermine e QI della progenie, **è improbabile che la terapia con LT4 dopo 20 settimane potesse sortire qualche effetto.**

Un altro studio multicentrico pubblicato sul NEJM nel 2013 ha valutato il QI score a 3 anni della progenie di una popolazione di 16.346 donne ipotiroidiche, selezionate in funzione di un TSH alto (valore >97,5 percentile) e/o FT4 basso (<2,5 percentile) e randomizzate a ricevere o meno, entro la 16^a settimana di gestazione, il trattamento con LT4. L'analisi non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa in termini di valore

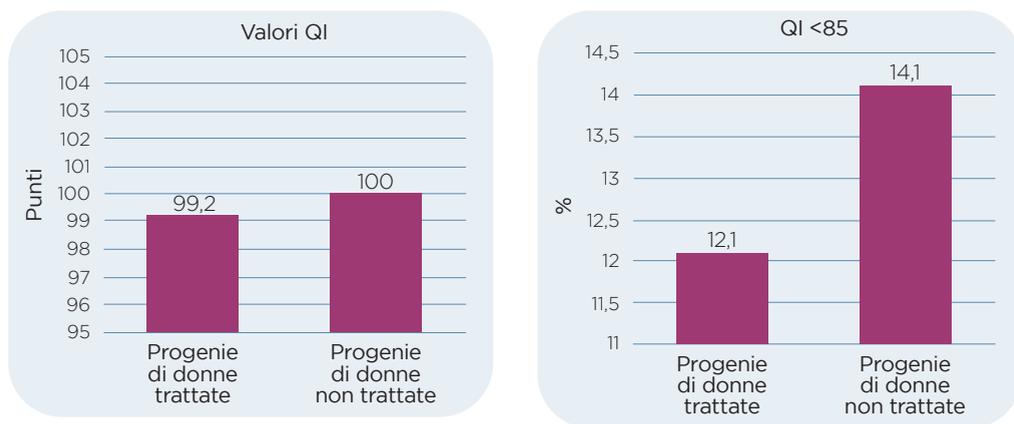
medio di QI score e di percentuale di progenie con punteggi QI <85 punti tra il gruppo trattato e il gruppo non trattato di controllo (99,2 vs 100,0 p=0,40 e 12,1% vs 14,1%, p=0,39, rispettivamente) (**Figura 14**) [23].

Tuttavia, una prosecuzione dello stesso studio che ha introdotto un ulteriore gruppo di controllo rappresentato da donne eutiroidee, e che ha esteso la valutazione degli effetti della terapia tiroxinica sugli esiti cognitivi della progenie a 9,5 anni, ha evidenziato **un trend sfavorevole di percentuale in aumento di progenie con QI <85 punti associato al gruppo di donne ipotiroidee non trattate** con levotiroxina, rispetto al gruppo di donne trattate e al controllo di donne eutiroidee [24].

Uno studio prospettico del 2019 ha osservato per la prima volta la correlazione tra il valore del TSH materno rilevato nelle prime 18 settimane di gestazione e il volume della corteccia cerebrale del bambino misurato all'età di 10 anni attraverso risonanza magnetica nucleare (RMN), evidenziando una **riduzione del volume medio all'aumentare del valore della tireotropina materna a inizio gravidanza** [25].

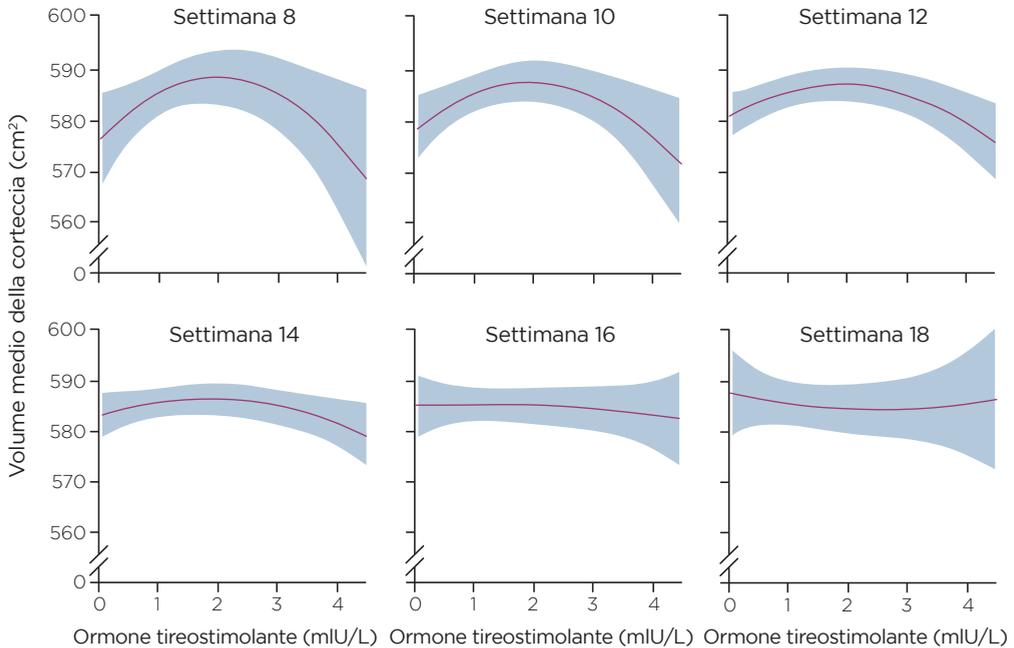
Tale correlazione, descritta da una curva con andamento a U capovolta, si mantiene evidente tra **l'ottava e la dodicesima settimana** di gestazione, attenuandosi nelle settimane successive di gravidanza (**Figura 15**), a

© **Figura 14.** Effetto della terapia tiroxinica in gravidanza sul punteggio QI a 3 anni e sulla percentuale della progenie con QI score <85 punti



Fonte: Lazarus et al. [23].

© **Figura 15.** Associazione tra le concentrazioni dell'ormone TSH materno rilevate nelle diverse settimane di gestazione e il volume medio della corteccia (cm²) del bambino misurato a 10 anni con RMN (N=1.981 coppie madre-figlio)



Fonte: Jansen *et al.* [25].

conferma ulteriore che **il neurosviluppo del nascituro in fase iniziale è strettamente legato alla funzione tiroidea materna, che è fondamentale normalizzare entro il primo trimestre di gestazione.** Infatti, **una terapia somministrata oltre tale periodo risulterebbe ininfluente** sullo sviluppo neurocognitivo anche in termini di sviluppo della corteccia cerebrale, a ulteriore conferma dell'importanza di una terapia tiroxinica tempestiva nel primo trimestre.

Un interessante studio cinese pubblicato nel 2022 ha valutato e comparato, attraverso la scala di Gesell, il QI in 139 bambini di 2 anni di età, associati a 4 gruppi sulla base dei livelli di tireotropina materni misurati in gravidanza e sulla eventuale terapia con LT4 [26]. I gruppi erano così composti:

- ◆ **gruppo A** ($2,5 \text{ mIU/L} < \text{TSH} \leq 4,0 \text{ mIU/L}$, $n = 31$) e **gruppo B** ($4,0 \text{ mIU/L} < \text{TSH} \leq 10,0 \text{ mIU/L}$, $n = 26$), **nei quali la terapia tiroxinica era stata intrapresa entro la settima settimana di gravidanza;**

- ◆ **gruppo C** ($2,5 \text{ mIU/L} < \text{TSH} \leq 4,0 \text{ mIU/L}$, $n = 27$) e **gruppo D** ($4,0 \text{ mIU/L} < \text{TSH} \leq 10,0 \text{ mIU/L}$, $n = 28$), **che non avevano ricevuto terapia con LT4.**

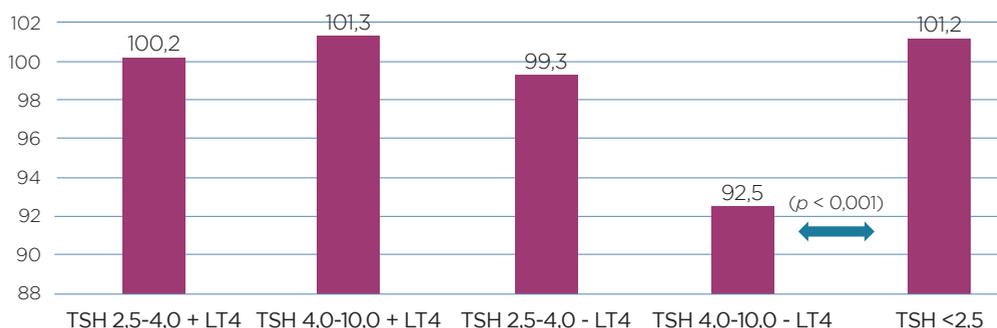
Un quinto gruppo di controllo era rappresentato da 27 bambini le cui madri avevano livelli gravidici di TSH $< 2,5 \text{ mIU/L}$ e risultavano TPOAb negative.

Dai risultati dello studio, riepilogati in **Figura 16**, è emersa una **differenza statisticamente significativa ($p < 0,001$) nello sviluppo cognitivo valutato a 2 anni nella progenie del gruppo D ($4,0 \text{ mIU/L} < \text{TSH} \leq 10,0 \text{ mIU/L}$) che non riceveva LT4, nei quali il QI misurato era in media **8,67 punti inferiore rispetto a quello del gruppo di controllo** dei bambini nati da donne eutiroidee. La performance cognitiva del bambino peggiorava nei diversi test valutati nello studio in funzione dell'innalzamento del valore del TSH materno, a ulteriore conferma che **è fondamentale trattare tempestivamente la gestante con LT4 a qualsiasi valore di TSH superiore a $4,0 \text{ mIU/L}$.****

Nel corso della gravidanza, la dose sostitutiva di levotiroxina è maggiore rispetto al periodo pre e post-gravidico.

Come esaminato nel precedente capitolo, la terapia utilizzata nella stimolazione ovarica rappresenta una sorta di “stress test” per la tiroide: le pa-

◎ **Figura 16.** Valutazione dello sviluppo neurocognitivo (QI) a 2 anni delle progenie di donne con ipofunzione tiroidea in gravidanza candidate o meno a ricevere terapia tiroxinica entro la settima settimana di gestazione



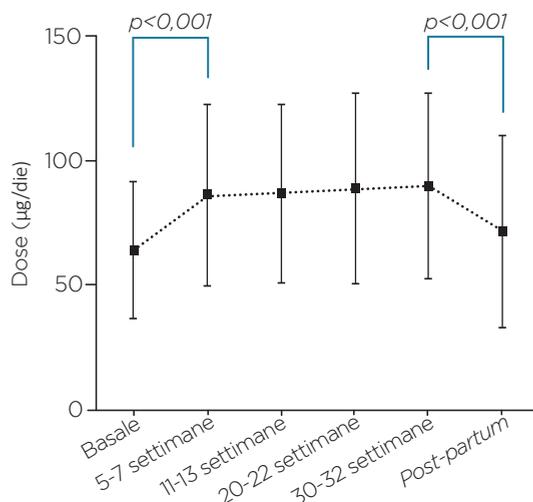
Fonte: Chen *et al.* [26].

zienti già in trattamento con LT4 che si sottopongono a fecondazione assistita richiedono un aumento della dose di ormone tiroideo conseguente all'aumento della TBG indotta dall'elevazione di estrogeni provocata dalla stimolazione ovarica, che riduce la quota di tiroxina libera e aumenta il fabbisogno di levotiroxina, con un consistente incremento medio (circa il 26%) tra la quinta e la settima settimana di gestazione, come rappresentato nel grafico della **Figura 17** [27].

Analogamente, nel corso della gravidanza spontanea si assiste a un **aumento del fabbisogno di levotiroxina correlato al valore del TSH pre-gravidico** che interessa, in media, il 50% delle pazienti con un TSH pre-gravidico compreso tra 1,2-2,5 mIU/L e il 17,2% di pazienti con un valore di TSH pre-gravidico <1,2 mIU/L [28].

L'incremento del fabbisogno tiroxinico in gravidanza dovrebbe essere previsto e programmato in base alla causa di ipotiroidismo e al valore di TSH pre-gravidico. Per la paziente in terapia sostitutiva che

© **Figura 17.** Fabbisogno giornaliero di LT4 in gravidanza in donne sottoposte a IVF



La dose giornaliera di LT4 è espressa in termini di valore medio \pm deviazione standard calcolata prima della gravidanza, in corso di gestazione (settimane) e al *post-partum*. **Nelle 5-7 settimane di gestazione si osserva l'aumento più consistente del fabbisogno tiroxinico (+26% rispetto al basale).** L'aumento successivo della dose di LT4 non è statisticamente significativo. Dopo il parto, si assiste a una significativa riduzione del fabbisogno tiroxinico.

Fonte: Busnelli *et al.* [27].

pianifichi una gravidanza è utile mantenere il valore del TSH almeno nella metà inferiore della norma e aggiustare il dosaggio della levotiroxina all'inizio della gravidanza. **L'aumento medio della dose di levotiroxina necessaria a mantenere il TSH nella norma è di circa il 25%-30% rispetto al dosaggio pre-gravidico in caso di ipotiroidismo autoimmune**, come anche confermato nel trial americano THERAPY, che aveva dimostrato come un aumento posologico di due ulteriori compresse settimanali di LT4 al dosaggio abitualmente assunto dalle pazienti era risultato adeguato a compensare l'aumentata richiesta di ormone tiroideo in gravidanza, riducendo il rischio di insorgenza di ipotiroidismo materno nel primo trimestre [29].

Relativamente all'influenza della tipologia di formulazione di LT4 sull'aumento del fabbisogno tiroxinico descritto in gravidanza, uno studio comparativo ha analizzato la gestione della terapia in gravidanza su 31 pazienti ipotiroidee poste in terapia stabile prima del concepimento, randomizzate a ricevere la formulazione liquida (n=14) o quella in compresse (n=17) di levotiroxina. Tali pazienti erano state adeguatamente selezionate in base al valore del TSH pre-gravidico <2,5 mIU/L e alla disponibilità dei rilievi di funzionalità tiroidea (TSH e FT4), effettuati entro le prime 12 settimane di gestazione e, in seguito, ogni 4 settimane. In caso di valori di TSH >2,5 mIU/L il trattamento con LT4 veniva aumentato di 25 microgrammi/die.

Nel complesso, l'aggiustamento posologico della terapia ha interessato 8 pazienti su 31 (25,8%), riguardando in 7 casi su 8 (41,2%) la terapia sostitutiva con la formulazione in compresse e in un unico caso su 8 (7,1%) il trattamento sostitutivo con la formulazione liquida, che risentiva meno di fattori interferenti con l'assorbimento in gravidanza⁷ [30]. D'altro lato, uno studio prospettico comparativo sull'ipotiroidismo post-chirurgico condotto su pazienti tiroidectomizzati per carcinoma tiroideo randomizzati a ricevere lo stesso dosaggio (1,5 microgrammi/kg/die) delle due formulazioni di LT4 aveva registrato valori di TSH significativamente inferiori a 6 (p<0,05) e a 12 (p<0,01) settimane nel gruppo posto in

7. L'aumento dei livelli di progesterone all'inizio della gravidanza comporta una riduzione della motilità gastrointestinale, alterazioni dell'acidità dello stomaco con rallentamento generale dei processi digestivi [N.d.R.].

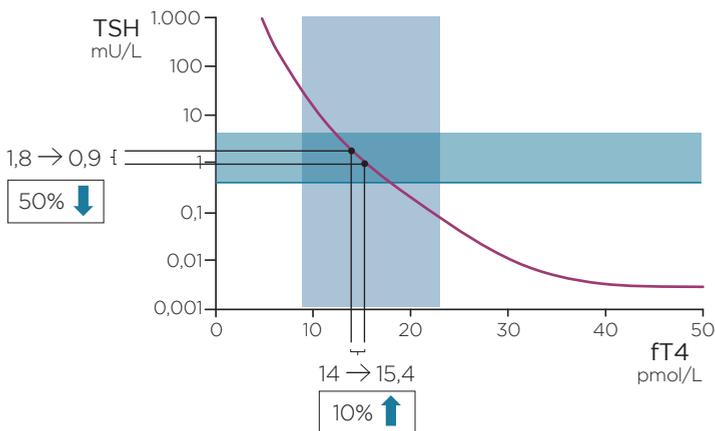
terapia con la formulazione liquida (n=52) rispetto al gruppo trattato con le compresse (n=53), dato **suggestivo di un miglior assorbimento della soluzione orale di levotiroxina** [31].

Come noto, **a piccole variazioni di FT4 corrispondono variazioni sensibili dei livelli di TSH, la cui relazione è descritta da una curva con un andamento esponenziale decrescente**, come illustrato nel grafico della **Figura 18**, nel quale è evidente come un aumento del 10% di FT4 comporti, ad esempio, una riduzione del 50% del valore del TSH [32].

La formulazione liquida di LT4, come emerso dai parametri farmacocinetici di biodisponibilità comparativa, **presenta un assorbimento rapido e diretto**, che non richiede le fasi preliminari di disgregazione e dissoluzione dei preparati solidi in compresse o lo scioglimento dell'involucro delle capsule, **dato che si traduce in un potenziale vantaggio clinico** in termini di riduzione del TSH **in presenza di fattori interferenti con il processo di dissoluzione** (e il conseguente assorbimento) **delle compresse** [33].

La funzione tiroidea in gravidanza è un argomento ancora caratterizzato da “zone grigie”, in particolar modo per quanto concerne l'ipotiroidismo subclinico e l'utilità terapeutica della terapia tiroxinica nelle gestanti: gli

© **Figura 18.** Relazione logaritmica inversa tra TSH e FT4



Fonte: Benhadi et al. [32].

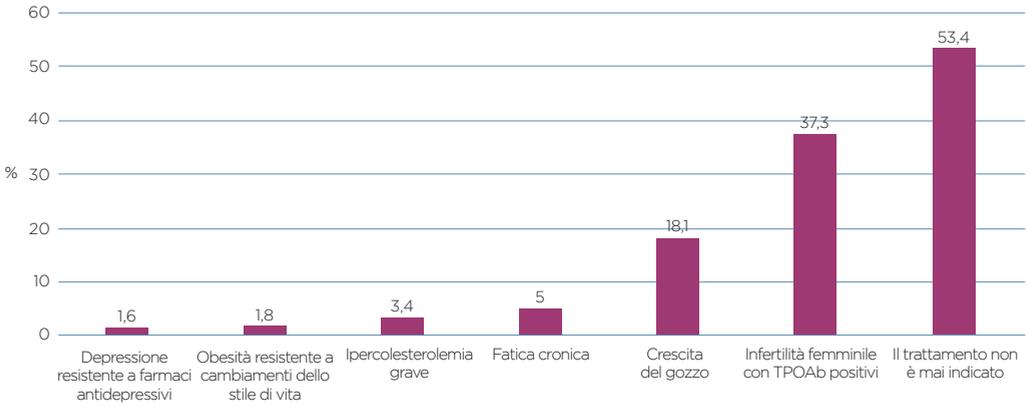
studi clinici randomizzati pubblicati successivamente al 2017 non hanno rilevato alcun beneficio clinico derivante dall'assunzione di LT4, in particolare modo per quanto riguarda il QI della progenie. Tuttavia, come argomentato in precedenza, in tali studi l'assunzione dell'ormone tiroideo era stata intrapresa tardivamente e l'entità della disfunzione tiroidea delle gestanti era piuttosto lieve per evidenziare un effetto clinico significativo. Nessun beneficio sugli outcome gravidici (probabilità di gravidanza, di aborto spontaneo e parto pretermine) è emerso dalla terapia tiroxinica sostitutiva **nei casi di eutiroidismo con autoimmunità tiroidea**. Il trattamento con LT4 di donne TPOAb positive prima o durante la gravidanza con TSH <4,0 mIU/L non sembra, di fatto, supportato dalle evidenze disponibili; **è comunque ragionevole evitare un valore di TSH >4,0 mIU/L sia prima che per tutto il corso della gravidanza a prescindere dal titolo di TPOAb**.

Ciò premesso, dai risultati di una survey italiana del 2019, volta a comprendere l'atteggiamento degli Endocrinologi sull'uso degli ormoni tiroidei anche in condizioni di eutiroidismo, è emerso, nel 37,3% di risposte ottenute, che l'infertilità femminile con TPOAb positivi rappresenta **la principale condizione per la quale la terapia tiroxinica può essere presa in considerazione nonostante l'eutiroidismo biochimico** (Figura 19) [34].

Estendendo tale sondaggio, noto come "Thesis" (*Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: an International Survey*), a circa 15.344 specialisti di 28 Paesi europei, dalle 6.058 risposte pervenute, di cui 5.418 valutabili ai fini statistici, è emerso che **circa il 40% in media degli Specialisti europei consigliava la terapia con levotiroxina nelle pazienti infertili eutiroidiche con tiroidite cronica autoimmune**, con una proporzione inferiore registrata (23%) dai clinici olandesi e una quota che raggiungeva l'83% circa nei riscontri provenienti dai medici cecoslovacchi, seguite dalle alte percentuali associate alle risposte dei medici provenienti da Ungheria, Polonia e Repubblica Ceca (Figura 20).

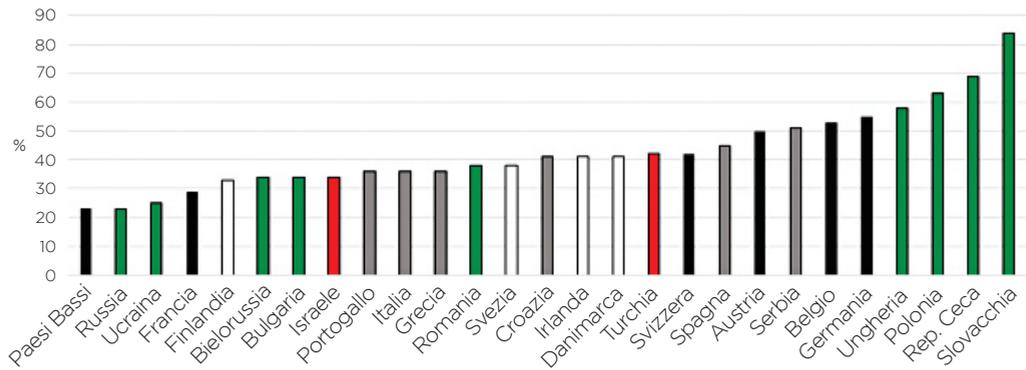
L'opportunità del trattamento tiroxinico nelle pazienti infertili eutiroidiche con tiroidite cronica autoimmune rimane un tema dibattuto a livello europeo, in quanto emerge un'ampia variabilità del comportamento pre-

© **Figura 19.** Possibile impiego di ormone tiroideo in caso di eutiroidismo biochimico



Fonte: Negro et al. [34].

© **Figura 20.** Possibile impiego in Europa di ormone tiroideo in caso di eutiroidismo biochimico



Proporzioni di risposte di prescrittori della terapia con LT4 nelle pazienti eutiroidiche infertili TPOAb positive. Nero: Europa Occidentale; bianco: Nord Europa; grigio: Sud Europa; verde: Europa Orientale; rosso: Asia Occidentale.

scrittivo del clinico in funzione all'area geografica. Per tale categoria di pazienti non sussistevano, fino a qualche anno fa, elementi sufficienti a stabilire se la terapia con LT4 aumentasse la probabilità di gravidanza spontanea e, quindi, fosse raccomandabile o meno.

Relativamente al beneficio della terapia sugli esiti gravidici e neonatali, l'ampio trial clinico randomizzato TABLET ha coinvolto in UK 952 **donne eutiroidiche** (valori di TSH; 0,44-3,63 mIU/L) **TPOAb positive**,

con storia di aborti spontanei o infertilità, randomizzate a ricevere il trattamento con LT4 (50 microgrammi/die) o il placebo prima del concepimento.

Dai risultati dello studio **non sono emerse**, tuttavia, **differenze** statisticamente significative tra **le percentuali di gravidanza** (56,6% *vs* 58,3%) e il tasso di **nati vivi** (37,4% *vs* 37,9%) ottenuti, rispettivamente, nel gruppo trattato con levotiroxina e nel gruppo placebo [35]. Tali risultati possono essere estesi alle gravidanze spontanee: se il trattamento non è risultato di beneficio prima del concepimento, è ancor meno probabile che possa esserlo se l'assunzione dell'ormone tiroideo viene intrapresa durante la gravidanza.

In conclusione, dallo studio emerge che **il trattamento con LT4 risulta ininfluente sugli esiti gravidici e neonatali se il TSH viene mantenuto nel normale range di riferimento**, a prescindere se il valore sia posto nel limite inferiore o superiore.

Le conclusioni dello studio TABLET **non confortano**, quindi, **quanto pubblicato nel 2017 dalla American Thyroid Association (ATA) nelle Linee guida sulla diagnosi e sul trattamento delle tireopatie in gravidanza e nel post-partum**, che suggeriscono nelle pazienti eutiroidee con tiroidite cronica autoimmune l'eventuale terapia con LT4 a basso dosaggio in caso di storia pregressa di aborto, come precisato alla Raccomandazione 14, misurata come debole e con bassa qualità di evidenza, richiamata di seguito: **“Non sono disponibili prove conclusive per stabilire se la terapia con LT4 diminuisca il rischio di aborto in donne eutiroidee TPOAb positive. Tuttavia, la somministrazione di LT4 in donne gravide eutiroidee TPOAb positive con storia pregressa di aborto può essere presa in considerazione**, dato il suo potenziale beneficio rispetto al suo minimo rischio. In tal caso, **una tipica dose iniziale è 25-50 µg di LT4”** [36].

ANALISI DI LABORATORIO E GESTIONE DELLE DONNE IN TERAPIA SOSTITUTIVA TIROIDEA PRIMA DELLA GRAVIDANZA ED ESITI DELLA GRAVIDANZA ASSOCIATI

Amanda Asso

L'ipotiroidismo è una patologia che colpisce il 2-6% delle donne in età riproduttiva e durante la gravidanza. Come approfondito nei capitoli precedenti, **i cambiamenti fisiologici che si verificano in gravidanza determinano un aumento del fabbisogno tiroxinico, che comporta un aumento del dosaggio della levotiroxina nelle pazienti ipotiroidee in terapia prima della gravidanza.**

Come evidenziato da diversi studi epidemiologici, una percentuale compresa tra il 20% e il 60% delle donne in terapia sostitutiva con levotiroxina si presenta alla prima visita prenatale con un aumento dei livelli di tireotropina, che richiede un aggiustamento della dose di LT4 per mantenere lo stato di eutiroidismo, di importanza cruciale per le prime settimane di gravidanza.

Come precisato nelle raccomandazioni contenute nelle **Linee guida ATA 2017 sulla diagnosi e sul trattamento delle tireopatie in gravidanza e nel *post-partum*, nelle donne ipotiroidee che programmano una gravidanza**, il dosaggio della LT4 deve essere aggiustato in modo tale da raggiungere come **obiettivo terapeutico un livello di TSH <2,50 mIU/L prima del concepimento, aumentandolo del 25-30% a conferma della gravidanza**, per prevenire l'aumento del TSH durante il primo trimestre (Raccomandazioni 35 e 36, entrambe giudicate forti) [36]. Tuttavia, i potenziali eventi avversi da sovradosaggio associati all'aumento empirico della dose di LT4 nelle pazienti in terapia con levotiroxina prima del concepimento non sono stati ben studiati.

Ciò premesso, richiamando che l'intervallo di riferimento ATA per i **valori normali di TSH in gravidanza è compreso nel range 0,10-4,00 mIU/L** [36], uno studio retrospettivo canadese pubblicato nel 2021 ha cercato di descrivere la gestione dei test e del trattamento con ormone tiroideo nelle donne in gravidanza in terapia tiroxinica **prima del concepimento**, valutando al contempo la relazione tra i livelli sierici di TSH raggiunti durante la gravidanza e gli esiti della gravidanza stessa [2].

In dettaglio, sono stati raccolti in modo retrospettivo dati provenienti da donne poste in terapia sostitutiva tiroidea nei due anni precedenti il concepimento e di età compresa tra i 15 e i 49 anni, che avevano partorito ad Alberta, in Canada, tra il 1° ottobre 2014 e il 30 settembre 2017. I registri dei parti erano collegati con i dati amministrativi di laboratorio e delle farmacie. L'analisi comprendeva i valori medi del TSH dei test effettuati fino a quattro mesi prima del concepimento, in aggiunta a quelli rilevati in gravidanza, con frequenza variabile in base al periodo di gestazione, di seguito specificati:

- ◆ primo trimestre: dal concepimento alla 12^a settimana e 6 giorni di gestazione;
- ◆ secondo trimestre: dalla 13^a alla 27^a settimana e 6 giorni di gestazione;
- ◆ terzo trimestre: dalla 28^a settimana al termine della gravidanza.

L'entità degli aggiustamenti posologici di LT4 in gravidanza è stata analizzata in funzione all'eziologia sottostante l'ipotiroidismo, assegnando le pazienti a una delle seguenti categorie, secondo i codici di classificazione internazionale di patologia disponibili (ICD-10 e/o ICD-9):

- ◆ **ipotiroidismo primario**;
- ◆ **ipotiroidismo derivante da morbo di Graves trattato**, sia con ablazione che con intervento chirurgico;
- ◆ **ipotiroidismo conseguente a intervento chirurgico per carcinoma tiroideo**;
- ◆ **ipotiroidismo congenito**.

Le associazioni tra gli esiti gravidici e la posologia non adeguata della terapia tiroxinica sono state esaminate considerando **almeno un valore di TSH $\geq 10,00$ mIU/L** nel gruppo definito “**sotto-trattato**” e **almeno un**

valore di TSH <0,10 mIU/L nel gruppo definito “**sovra-trattato**”, sovrappiunto **in qualsiasi momento della gravidanza**.

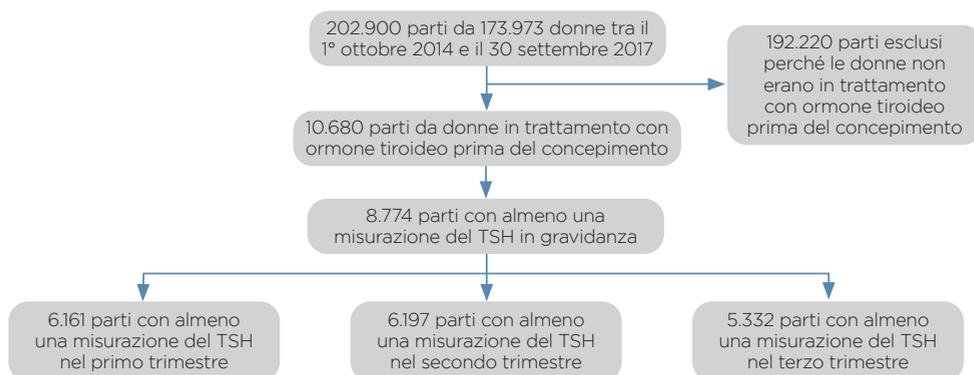
Dallo studio è emerso che dei 202.900 parti avvenuti tra il 1° ottobre 2014 e il 30 settembre 2017, 10.680 (5,3%) riguardavano donne in trattamento tiroxinico prima del concepimento (**Figura 21**). Di tali gravidanze, 8.774 (82,2%) erano state sottoposte ad almeno un controllo del TSH nel corso della gravidanza, soprattutto nel primo trimestre.

L'età gestazionale media per la prima e la seconda misurazione del TSH è stata, rispettivamente, a 6 e a 14 settimane, con un numero medio di controlli eseguiti di $3,4 \pm 2,3$ nel corso dell'intera gravidanza.

Degli 8.774 parti con almeno una misurazione del TSH, **il 44,4%** (4.741) aveva ricevuto almeno **un controllo nei quattro mesi precedenti il concepimento**. Tra questi, è emerso che:

- ◆ **il 43,6%** dei casi **presentava un valore di TSH pre-gravidico compreso nell'intervallo di riferimento raccomandato** dalle Linee guida ATA per le donne ipotiroidee che pianificano una gravidanza (**0,10-2,50 mIU/L**);
- ◆ nel complesso, **il 66%** dei casi **presentava una distribuzione delle misurazioni di TSH pre-gravidico compresa nel range di riferimento di normalità 0,10-4,00 mIU/L** (Tabella 4).

© **Figura 21.** Diagramma di flusso della derivazione della popolazione dello studio



APHP: Alberta Perinatal Health Program; ormone tiroideo: LT4, tiroide secca o liotironina.

Fonte: Lemieux *et al.* [2].

© **Tabella 4.** Distribuzione delle misurazioni di TSH prima del concepimento (fino a 4 mesi)

Valore del TSH (mIU/L)	<0,10	≥0,10 ≤2,50	>2,50 ≤4,00	>4,00 <10,00	≥10,00	Totale
TSH prima del concepimento (fino a 4 mesi)	189 (4,0%)	2.067 (43,6%)	1.062 (22,4%)	1.153 (24,3%)	270 (5,7%)	4.741 (100%)

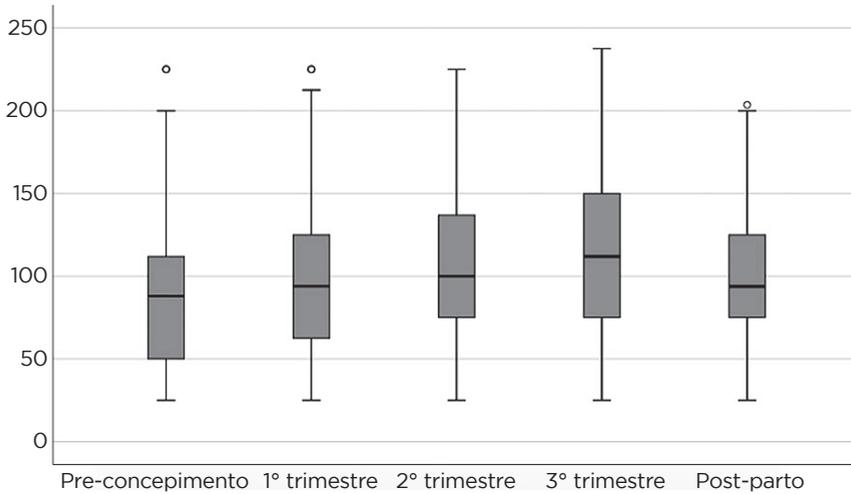
66%

TSH= tireotropina.

Fonte: Lemieux et al. [2].

Delle 10.680 gravidanze di donne in terapia sostitutiva tiroidea prima del concepimento, escludendo i casi diversi dalla monoterapia con LT4 e quelli per i quali non è stato possibile risalire con precisione al dosaggio assunto, **sono stati raccolti 9.869 casi ai fini dell'analisi del dosaggio di LT4 durante la gravidanza**. Tra queste, 4.321 gravidanze (**43,7%**) hanno richiesto **almeno un aggiustamento del dosaggio di LT4 durante la gestazione**, con un numero medio di $2,3 \pm 1,2$ di aggiustamenti posologici nel corso dell'intera gravidanza. L'età gestazionale media **per il primo aggiustamento del dosaggio** è stata a 10 settimane e la **tempistica più comune tra la 5^a e la 6^a settimana di gestazione**, con un singolo aggiustamento posologico che ha riguardato 1.056 gravidanze, due aggiustamenti nel caso di 1.510 gravidanze e oltre due aggiustamenti in 1.755 gravidanze. **Tra le gravidanze con almeno un valore del TSH registrato >4,00 mIU/L, il 71,5% aveva ricevuto almeno un aggiustamento della dose di LT4 durante la gravidanza**, che potrebbe essere suggestivo di una quota minoritaria di gestanti ipotiroidee con mancato aggiustamento posologico. Tale risultato, tuttavia, dovrebbe essere interpretato in funzione dei **limiti dello studio** che, in conseguenza di una **dispersione di dati derivanti dalla natura osservazionale, non ha consentito di considerare, ad esempio, eventuali aggiustamenti posologici compiuti senza emissione di ricetta medica e di valutare l'aderenza alla terapia delle gestanti**. Come descritto nel grafico di distribuzione delle dosi giornaliere di levotiroxina assunta nel periodo pre-gravidico, in corso di gravidanza e nel *post-partum* rappresentato nella **Figura 22, il dosaggio di LT4 risultava significativamente aumentato con l'avanzamento della gravidanza e ridotto dopo il parto**.

© **Figura 22.** Distribuzione delle dosi quotidiane di LT4 prima, durante e dopo la gravidanza, in gravidanze con almeno un aggiustamento di dose (asse x)



L'asse y indica la dose quotidiana di levotiroxina in microgrammi. Il box centrale rappresenta i valori dal più basso al più alto quartile (25°-75° percentile). La linea di mezzo indica la mediana e i baffi misurano i valori dal minimo al massimo, escludendo i valori "anomali", che sono indicati con i cerchi. L'incremento cumulativo mediano di LT4 è stato del 17,9%, 35,7% e 43,6% (rispettivamente nel primo, secondo e terzo trimestre) rispetto al dosaggio di LT4 prima del concepimento.

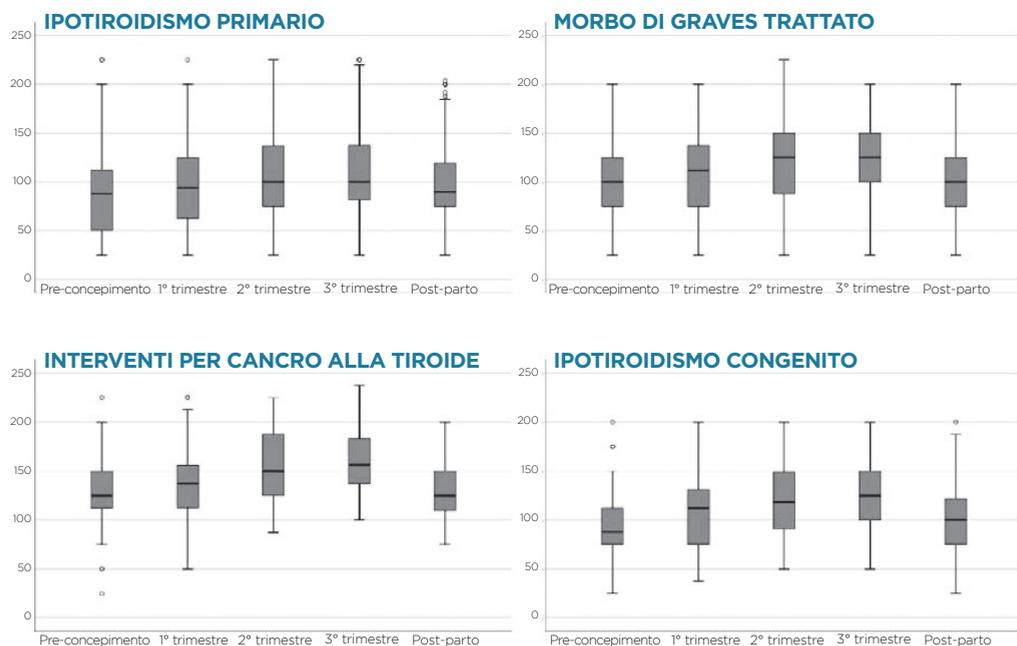
Fonte: Lemieux *et al.* [2].

Tale pattern di distribuzione delle dosi quotidiane di levotiroxina rimaneva sostanzialmente coerente nei 4 sottogruppi diagnostici delle gestanti ipotiroidiche (ipotiroidismo primario, morbo di Graves trattato, carcinoma tiroideo, ipotiroidismo congenito), **con dosaggi di LT4 significativamente più elevati rispetto alle dosi delle pazienti appartenenti agli altri 3 gruppi diagnostici nei casi di ipotiroidismo post-chirurgico per carcinoma alla tiroide**, a causa dell'assenza di una funzionalità ghiandolare residua, come prevedibile (**Figura 23**).

Delle 8.774 gravidanze con almeno una misurazione di TSH, 351 casi (4,0%) sono stati considerati sovra-trattati presentando almeno un valore di TSH <0,10 mIU/L, mentre 797 (9,1%) sono stati classificati sotto-trattati con almeno un valore del TSH ≥10,00 mIU/L.

Rispetto al gruppo di controllo con valori del TSH nel range 0,10-4,00 mIU/L (5.225 gravidanze), non sono state osservate associazioni tra i gruppi in sovra-trattamento (TSH <0,10 mIU/L) o in sotto-trattamento

© **Figura 23.** Distribuzione delle dosi quotidiane di LT4 prima, durante e dopo la gravidanza, in gravidanze con almeno un aggiustamento di dose nei 4 sottogruppi diagnostici delle gestanti ipotiroidiche



Fonte: Lemieux et al. [2].

(TSH $\geq 10,0$ mIU/L) e l'insorgenza di preeclampsia, ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, emorragia *post-partum*, eventi tromboembolici venosi e nascita di neonati con peso al di sotto del 10° e al di sopra del 90° percentile per l'età gestazionale.

Tuttavia, **il parto pretermine è stato l'esito sfavorevole più comunemente osservato nel gruppo sovra-trattato rispetto al controllo** (16,5% vs 8,2%; OR 2,21, CI 1,64-2,98), con un'**associazione** che rimaneva **statisticamente significativa dopo aggiustamento** per fattori confondenti (OR aggiustato 2,14, CI 1,51-2,78), come riepilogato in **Tabella 5**.

Inoltre, l'analisi di sensibilità condotta per valutare la gravidanza e gli esiti neonatali nelle 2.306 gravidanze con almeno una misurazione del TSH nell'intervallo 4,01-9,99 mIU/L, definite come gruppo di sotto-trattamento lieve, non ha osservato nessuna associazione significativa sugli esiti ostetrici e neonatali dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti.

⊙ **Tabella 5.** Esiti ostetrici e neonatali nei gruppi sovra-trattamento, sotto-trattamento evidente, sotto-trattamento lieve e controllo durante la gravidanza

	Gruppo di controllo (TSH 0,10-4,00 mIU/L)		Gruppo di sovratrattamento (TSH <0,10 mIU/L sempre durante la gravidanza)		Gruppo di evidente sottotrattamento (TSH ≥ 10 mIU/L sempre durante la gravidanza)		Gruppo di lieve sottotrattamento (TSH 4,01-9,99 mIU/L sempre durante la gravidanza)			
	n = 5.225	n = 351	OR non corretto	OR aggiustato	n = 797	OR non corretto	OR aggiustato	n = 2.306	OR non corretto	OR aggiustato
Preeclampsia	53 (1,0)	<5	0,83 [0,26-2,66]		8 (1,0)	0,97 [0,46-2,05]		39 (1,7)	1,68 [1,1-2,55]	1,55 [0,96-2,53] ^a
Iperensione gestazionale	331 (6,4)	31 (8,8)	1,41 [0,96-2,07]		61 (7,7)	1,20 [0,91-1,60]		186 (8,1)	1,30 [1,08-1,56]	1,20 [0,99-1,48] ^a
Diabete gestazionale	566 (11,0)	40 (11,4)	1,04 [0,74-1,46]		81 (10,2)	0,91 [0,72-1,17]		275 (11,9)	1,12 [0,96-1,30]	
Trombosi venosa nel peripartum	<5	0 (0)	1,00 [1,00-1,00]		0 (0)	1,00 [1,00-1,00]		<5	0,76 [0,08-7,26]	
Emorragia post-partum	449 (8,7)	36 (10,3)	1,19 [0,83-1,71]		81 (10,2)	1,18 [0,92-1,52]		199 (8,6)	1,00 [0,84-1,20]	
Parto prematuro ^b	422 (8,2)	58 (16,5)	2,21 [1,64-2,98]	2,14 [1,5-2,78]^c	81 (10,2)	1,26 [0,98-1,62]		244 (10,6)	1,35 [1,14-1,59]	1,13 [0,94-1,38] ^c
Ricovero in terapia intensiva neonatale oltre le 24 ore	401 (7,8)	49 (14,0)	1,92 [1,39-2,64]	1,24 [0,94-2,09] ^a	82 (10,3)	1,36 [1,06-1,74]	1,24 [0,93-1,55] ^a	222 (9,7)	1,28 [1,08-1,52]	1,16 [0,98-1,45] ^a
LGA ^d	476 (9,3)	38 (10,8)	1,19 [0,84-1,69]		79 (9,9)	1,08 [0,84-1,39]		223 (9,7)	1,07 [0,90-1,26]	
SGA ^d	275 (5,4)	20 (5,7)	1,07 [0,67-1,71]		42 (5,3)	0,98 [0,71-1,37]		127 (5,5)	1,05 [0,85-1,30]	

I valori in grassetto indicano l'associazione che ha raggiunto la significatività statistica. I dati sono presentati come valori (%). Il gruppo di controllo è stato usato come gruppo di riferimento.

Legenda: (a) corretto per età materna, abitudine al fumo, ipertensione, diabete, obesità, condizione socioeconomica ed età gestazionale al parto. La condizione socioeconomica è stata calcolata sulla base dell'indice di privazione materna, derivato dal codice postale. (b) il parto prematuro definito come parto precedente alla 37^a settimana. (c) corretto per età materna, abitudine al fumo, ipertensione, diabete, obesità, condizione socioeconomica. (d) i neonati sono stati definiti come LGA se il loro peso alla nascita era maggiore del 90° percentile e SGA se il loro peso alla nascita era inferiore al 10° percentile sulla base dei dati della popolazione nazionale per età e sesso. CI, 95% intervallo di confidenza; LGA, grande per l'età gestazionale; SGA, piccolo per l'età gestazionale.

Fonte: Lemieux *et al.* [2].

Tali risultati sono stati confermati da un'ulteriore analisi di sensibilità limitata alle donne con almeno due prescrizioni di ormone tiroideo prima del concepimento, ad esclusione dell'**associazione tra il sovra-trattamento e il ricovero in unità di terapia intensiva neonatale**, che risulta **statisticamente significativa**.

Dall'analisi *post hoc* eseguita per identificare le caratteristiche associate ai valori del TSH <0,10 mIU/L durante la gravidanza **è emersa una probabilità aumentata di sovra-trattamento quando:**

- ◆ i valori del TSH prossimi al concepimento erano <1,50 mIU/L;
- ◆ il dosaggio di LT4 era di almeno 100 mcg/die nei 12 mesi precedenti il concepimento.

Inoltre, **le gravidanze con una diagnosi di cancro alla tiroide o di morbo di Graves presentavano maggiore probabilità di soppressione del TSH**, diversamente da quelle con una diagnosi di ipotiroidismo primario, che rivelavano una minore probabilità di sovra-trattamento.

Dallo studio emerge un dato preoccupante: **sebbene la maggioranza delle gestanti in terapia sostitutiva tiroidea prima del concepimento (82,2%) si sia sottoposta almeno una volta alla misurazione del TSH durante la gravidanza, una quota consistente di pazienti ipotiroidiche trattate (17,8%) risultava non essersi mai sottoposta ad alcun controllo in corso di gravidanza.** La maggior parte delle misurazioni del TSH (70,2%) è stata compiuta nel primo trimestre, rilevando un valore del TSH $\geq 10,00$ mIU/L al primo controllo in una percentuale non indifferente di gravidanze (6,9 %). **L'aggiustamento del dosaggio di LT4 ha riguardato il 43,7% delle gravidanze;** nella maggioranza dei casi si sono resi necessari due adeguamenti o oltre, con una tempistica per il primo aggiustamento più comunemente osservata a cinque/sei settimane dall'inizio della gestazione.

Come anticipato, lo studio presenta alcuni limiti, tra i quali l'impossibilità di stabilire se l'assenza del controllo del TSH osservata in una percentuale minoritaria, anche se non trascurabile, di gravidanze fosse il risultato della **mancata ricerca di assistenza medica** da parte delle pazienti, o della **mancata richiesta** da parte del medico, o della **mancata esecuzione dell'esame** nonostante la richiesta del medico curante. Inoltre, come argomentato, a causa della natura osservazionale, non è stato possibile valutare eventuali **aggiustamenti compiuti senza emissione di ricetta** e l'**aderenza** alla terapia. Infine, poiché i dati utilizzati per l'analisi si riferivano esclusivamente alle gravidanze che avevano completato almeno 20 settimane gestazionali, non è stato possibile valutare **il rischio di aborto spontaneo, una delle principali complicanze dell'ipotiroidismo.**

I dati fin qui esposti suggeriscono un potenziale effetto negativo del dosaggio eccessivo di LT4: **un valore di TSH $< 0,10$ mIU/L rilevato in qualsiasi momento della gravidanza era associato a un raddoppio del rischio di parto pretermine.** Pertanto, come concluso dagli Autori, si dovrebbe prestare molta **attenzione a evitare una dose eccessiva di LT4 durante gravidanza.**

BIBLIOGRAFIA

- [1] Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L *et al.* 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J.* 2021 Feb;9(6):281-95.
- [2] Lemieux P, Yamamoto JM, Nerenberg KA *et al.* Thyroid Laboratory Testing and Management in Women on Thyroid Replacement Before Pregnancy and Associated Pregnancy Outcomes. *Thyroid.* 2021 May;31(5):841-49.
- [3] Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. *Thyroid function and human reproductive health.* *Endocr Rev.* 2010 Oct;31(5):702-55.
- [4] Zähringer S, Tomova A, von Werder K *et al.* The influence of hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108(4):282-9.
- [5] Orouji Jokar T, Fourman LT, Lee H *et al.* Higher TSH Levels Within the Normal Range Are Associated With Unexplained Infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Feb 1;103(2):632-39.
- [6] van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA *et al.* Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human Reproduction Update, Volume 17, Issue 5, September-October 2011, 605-19.*
- [7] Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH *et al.* Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA.* 1990 Sep 19;264(11):1422-5. PMID: 2118190.

- [8] Ding Z, Liu Y, Maraka S *et al.* *Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Dec 10;12:797423.
- [9] Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM *et al.* *Autoimmune disorders in women with turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency.* *J Autoimmun.* 2012 Jun;38(4):315-21.
- [10] Weghofer A, Barad DH, Darmon S *et al.* *What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity?* *Reprod Biol Endocrinol.* 2016 May 10;14(1):26.
- [11] Rao M, Wang H, Zhao S *et al.* *Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Lower Ovarian Reserve in Women Aged 35 Years or Older.* *Thyroid.* 2020 Jan;30(1):95-105.
- [12] Busnelli A, Cirillo F, Levi-Setti PE. *Thyroid function modifications in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis.* *Fertil Steril.* 2021 Jul;116(1):218-31.
- [13] Wang H, Gao H, Chi H *et al.* *Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial.* *JAMA.* 2017 Dec 12;318(22):2190-8.
- [14] Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. *Maternal and fetal thyroid function.* *N Engl J Med.* 1994 Oct 20;331(16):1072-8.
- [15] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA *et al.* *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum.* *Thyroid.* 2017 Mar;27(3):315-89.
- [16] Stavreus Evers A. *Paracrine interactions of thyroid hormones and thyroid stimulation hormone in the female reproductive tract have an impact on female fertility.* *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012 Mar 30;3:50.

- [17] Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. *Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?* J Clin Endocrinol Metab. 2000 Nov;85(11):3975-87.
- [18] Consortium on Thyroid and Pregnancy-Study Group on Preterm Birth; Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN *et al.* *Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis.* JAMA. 2019 Aug 20;322(7):632-41.
- [19] Taylor PN, Minassian C, Rehman A *et al.* *TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study.* J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):3895-902.
- [20] Maraka S, Mwangi R, McCoy RG *et al.* *Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment.* BMJ. 2017 Jan 25;356:i6865.
- [21] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC *et al.* *Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child.* N Engl J Med. 1999 Aug 19;341(8):549-55.
- [22] Casey BM, Thom EA, Peaceman AM *et al.* *Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy.* N Engl J Med. 2017 Mar 2;376(9):815-25.
- [23] Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S *et al.* *Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function.* N Engl J Med. 2012 Feb 9;366(6):493-501.
- [24] Hales C, Taylor PN, Channon S *et al.* *Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Behavior.* J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):dgz098.
- [25] Jansen TA, Korevaar TIM, Mulder TA *et al.* *Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: a time window-specific analysis of a prospective cohort.* Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):629-37.

- [26] Chen J, Zhu J, Huang X *et al.* *Subclinical Hypothyroidism with Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies in Pregnancy: Intellectual Development of Offspring.* *Thyroid.* 2022 Apr;32(4):449-58.
- [27] Busnelli A, Vannucchi G, Paffoni A *et al.* *Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid women achieving pregnancy through IVF.* *Eur J Endocrinol.* 2015 Oct;173(4):417-24.
- [28] Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J *et al.* *The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism.* *Thyroid.* 2010 Oct;20(10):1175-8.
- [29] Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. *Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul;95(7):3234-41.
- [30] Cappelli C, Negro R, Pirola I *et al.* *Levothyroxine liquid solution versus tablet form for replacement treatment in pregnant women.* *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(4):290-2.
- [31] Fallahi P, Ferrari SM, Materazzi G *et al.* *Oral L-thyroxine liquid versus tablet in patients submitted to total thyroidectomy for thyroid cancer (without malabsorption): A prospective study.* *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018 Oct 3;3(5):405-8.
- [32] Benhadi N, Fliers E, Visser TJ *et al.* *Pilot study on the assessment of the setpoint of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in healthy volunteers.* *Eur J Endocrinol.* 2010 Feb;162(2):323-9.
- [33] Yue CS, Scarsi C, Ducharme MP. *Pharmacokinetics and potential advantages of a new oral solution of levothyroxine vs. other available dosage forms.* *Arzneimittelforschung.* 2012 Dec;62(12):631-6.
- [34] Negro R, Attanasio R, Nagy EV *et al.* *Use of Thyroid Hormones in Hypothyroid and Euthyroid Patients; the 2019 Italian Survey.* *Eur Thyroid J.* 2020 Jan;9(1):25-31.

[35] Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK *et al.* *Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception*. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1316-25.

[36] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA *et al.* *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum*. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-89.

[37] Lemieux P, Yamamoto JM, Nerenberg KA *et al.* *Thyroid Laboratory Testing and Management in Women on Thyroid Replacement Before Pregnancy and Associated Pregnancy Outcomes*. *Thyroid*. 2021 May;31(5):841-9.