

Terapia dell'ipotiroidismo subclinico

nel bambino, nella donna e nell'adulto



Terapia dell'ipotiroidismo subclinico

nel bambino, nella donna e nell'adulto

I Forum di Endocrinologia

10-12 maggio 2013, Baveno-Stresa

© copyright 2013 by Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma

Finito di stampare nel mese di ottobre 2013
da Eurolit, Roma

Copertina di Falcinelli&Co. / Stefano Vittori
Progetto grafico di Ulderico Iorillo

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia, anche per uso interno o didattico.

Indice

- 7 PRESENTAZIONE**
Silvia Misiti, Giuseppe Zizzo

SESSIONE 1

INDICAZIONI PER LA TERAPIA CON LT₄ NELL'IPOTIROIDISMO SUBCLINICO IN ETÀ EVOLUTIVA

- 11 STORIA NATURALE DELL'IPOTIROIDISMO SUBCLINICO ED EFFETTI DELLA TERAPIA IN ETÀ PEDIATRICA: ASPETTI GENERALI**
Alessandra Cassio
- 16 IPOTIROIDISMO SUBCLINICO NELLA PRIMA INFANZIA**
Giovanna Weber, Marianna Di Frenna, Maria Cristina Vigone
- 22 IPOTIROIDISMO SUBCLINICO NELL'ADOLESCENZA**
Massimo Tonacchera
- 28 IPOTIROIDISMO ASSOCIATO A PATOLOGIA GENETICA**
Marco Cappa

SESSIONE 2

ORMONI TIROIDEI PER LA FERTILITÀ E IN GRAVIDANZA

- 35 SELENIO ED ENDOCRINOPATIE IN GRAVIDANZA**
Andrea M. Isidori, Michela Mirone, Elisa Giannetta
- 41 FERTILITÀ E ABORTIVITÀ: NUOVI RUOLI PER LA TIROIDE**
Maria Giulia Santaguida, Camilla Virili, Nunzia Brusca, Marco Centanni

47 TIROIDE E PMA

Carlo Alviggi, Roberta Vallone, Pasquale De Rosa, Silvia Picarelli,
Lorenza Di Domenico, Giuseppe De Placido

52 IPOTIROIDISMO E PROGRAMMAZIONE DI GRAVIDANZA

Vincenzo Toscano

57 IPOTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

Alfredo Pontecorvi, Pietro Locantore, Carlo Antonio Rota

62 TIROIDITE DEL POST-PARTUM

Salvatore Benvenga

SESSIONE 3

TERAPIA SOSTITUTIVA CON ORMONI TIROIDEI NELL'ADULTO

69 IL METABOLISMO DELLA TIROXINA NELL'ADULTO

Domenico Salvatore

73 RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELL'IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

Bernadette Biondi

**76 VALUTAZIONE DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA DELL'IPOTIROIDISMO
CON SOLA T4 O IN ASSOCIAZIONE CON T4/T3**

Enrico Papini

83 IPOTIROIDISMO SUBCLINICO: I DATI DELLA LETTERATURA

Francesco Romanelli, Valerio Renzelli, Andrea Sansone,
Donatella Lallo, Andrea Lenzi

90 TERAPIA SOSTITUTIVA NELL'ADULTO: PROBLEMI E SOLUZIONI

Giuseppe Barbesino

97 CONCLUSIONI

Presentazione

Silvia Misiti

Direttore della Fondazione IBSA per la Ricerca Scientifica

Giuseppe Zizzo

Segretario della Fondazione IBSA per la Ricerca Scientifica

La Fondazione IBSA vuole essere un appuntamento per tutti e diventare un punto di riferimento per la divulgazione della scienza, un'occasione di incontro per ricercatori, appassionati, studenti, famiglie, medici e pazienti.

Vuole promuovere la diffusione della cultura scientifica a livello internazionale attraverso incontri, conferenze, workshop, libri, articoli, per raccontare la scienza di qualità in modo innovativo e coinvolgente, interattivo e trasversale, in uno spazio in cui le barriere fra diverse aree scientifiche vengono abbattute e la ricerca può comunicare senza confini.

Uno strumento utile di arricchimento, scambio e informazioni su tematiche scientifiche è rappresentato dai Forum: meeting di alto contenuto scientifico cui partecipano esperti internazionali del settore e rivolti a un pubblico di specialisti selezionati.

La chiave per il successo di questi Forum è, a nostro parere, la scelta di un argomento "caldo" dal punto di vista clinico e/o della ricerca, presentato da chi ha davvero qualcosa da dire al riguardo.

Queste erano le premesse di questo primo Forum centrato su "Terapia dell'ipotiroidismo subclinico nel bambino, nella donna e nell'adulto".

Crediamo di non avere disatteso le aspettative e un sentito ringraziamento va a tutti i partecipanti per l'entusiasmo, la partecipazione e per il livello scientifico espresso.

Allo scopo di condividere i contenuti dei Forum con un pubblico più vasto e di dare risalto alle iniziative della nostra Fondazione nasce il progetto editoriale "Papers della Fondazione IBSA", di cui questo scritto rappresenta il primo atto.

Speriamo pertanto che rappresenti il varo di un progetto in grado di suscitare il vostro interesse e la vostra attenzione.

SESSIONE 1

**INDICAZIONI PER LA TERAPIA CON LT4
NELL'IPOTIROIDISMO SUBCLINICO IN ETÀ EVOLUTIVA**

Storia naturale dell'ipotiroidismo subclinico ed effetti della terapia in età pediatrica: aspetti generali

Alessandra Cassio

Dipartimento ad attività integrata Salute della donna, del bambino e dell'adolescente, Azienda Ospedaliero/Universitaria di Bologna Policlinico Sant'Orsola-Malpighi

La terapia dell'ipotiroidismo subclinico è un tema controverso nel paziente adulto e lo è ancora di più nel bambino, poiché non disponiamo di linee guida pediatriche e non possiamo semplicemente trasferire al bambino i risultati emersi da studi effettuati sull'adulto. Infatti, l'ipotiroidismo subclinico in età pediatrica può essere espressione non solo di forme acquisite, come la tiroidite cronica autoimmune, ma anche di forme congenite. È quindi di fondamentale importanza conoscere l'evoluzione naturale della malattia per valutare il possibile rischio di esporre il bambino, nei primi anni di vita, a ritardi dello sviluppo psicofisico.

Inoltre, mentre conosciamo molto bene i benefici della terapia nelle forme severe di ipotiroidismo, non sono ancora del tutto noti i potenziali rischi, accanto ai benefici di un trattamento a lungo termine delle forme "mild" in età pediatrica (compliance, problemi comportamentali, mineralizzazione ossea).

Da questa premessa si deduce che il problema fondamentale riguarda la valutazione dell'effettiva necessità della terapia tiroxinica e il suo timing, cioè se e quando occorre trattare.

L'ipotiroidismo subclinico è definito dalla presenza di valori di TSH al di sopra del range di normalità specifico per l'età, associato a normali livelli di FT₄; si parla di ipertireotropinemia isolata in presenza di valori di TSH tra 5 e 10 mU/L e livelli di FT₄ nei limiti di normalità.

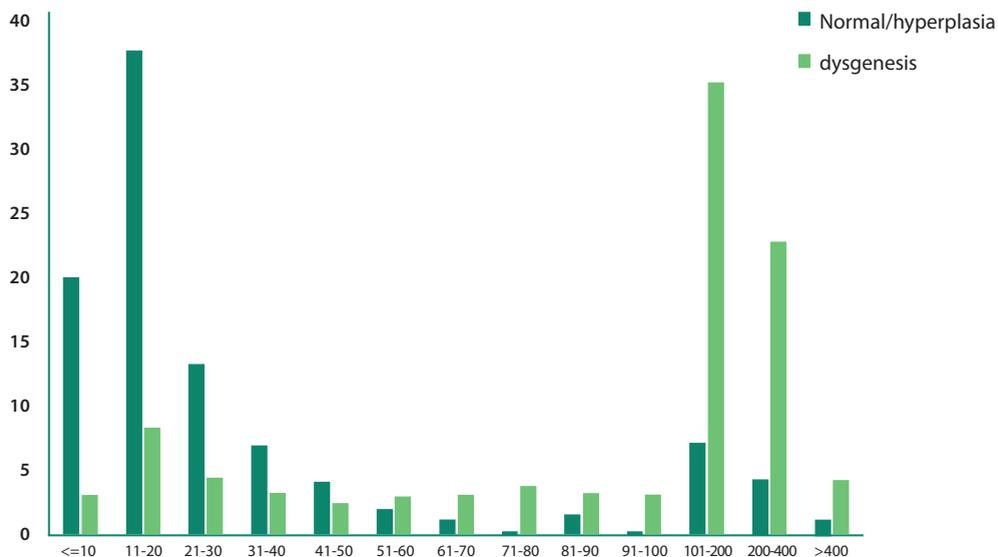
In ambito pediatrico, la definizione di ipotiroidismo subclinico nasconde di per sé un problema: non è infatti semplice stabilire quale sia il range di riferimento età-specifico del TSH. Non ci sono molti studi in letteratura sia perché non è facile disporre di un adeguato numero di bambini sani da reclutare nei trial clinici, sia perché sappiamo che c'è una variabilità biologica individuale e correlata all'età che determina una differenza nella sensibilità dei meccanismi di feedback, soprattutto nei primi mesi

di vita, con ovvie ripercussioni sul range del TSH. E se questo è un problema nell'età evolutiva, lo è ancor di più nei primi giorni e nei primi mesi di vita, poiché intervengono altri fattori, come per esempio la nascita a termine o pretermine. In considerazione delle variabili suddette, oggi è opinione comune che nel primo anno di vita il range di riferimento del TSH sia più ampio, con valori più elevati del limite superiore della norma, e si restringa progressivamente nelle successive fasi evolutive.

Un'altra problematica di interesse è la frequenza dell'ipotiroidismo subclinico nella popolazione pediatrica. In letteratura si parla in generale di un'incidenza del 2%, e si osserva una tendenza all'incremento di questo fenomeno, dovuto, in età neonatale e nei primi mesi di vita, alla riduzione dei valori-soglia del TSH. Nei primi mesi di vita, nei programmi di screening neonatale e nelle successive età pediatriche, è infatti prevista e sempre più frequente la valutazione della funzionalità tiroidea, anche in assenza di sintomi suggestivi di ipotiroidismo. Tale pratica rappresenta un'indagine routinaria in presenza di obesità, stanchezza, disturbi della pubertà, irregolarità mestruali e familiarità per tireopatie [1].

Nei primi mesi di vita, con la riduzione della soglia di richiamo per il TSH, aumenta la sensibilità diagnostica dei programmi di screening e la capacità di individuare le forme

● **Figura 1.** Distribuzione percentuale dei valori di TSH al test di screening in bambini con tiroide normale/gozzo e in quelli con disgenesia tiroidea valutati nel Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti nel periodo 2000-2006



Fonte: Olivieri et al., 2013 [2].

“mild” di ipotiroidismo congenito, che sono prevalentemente caratterizzate da tiroide in sede ma che, secondo un recente lavoro pubblicato su JCEM [2], sono costituite, in circa il 10% dei casi, anche da forme “mild” di disgenesia tiroidea (ipoplasia, ectopia, emiagenesia) [• Figura 1]. Soprattutto nei primi mesi di vita è quindi importante ricercare la causa dell’ipotiroidismo anche mediante indagini di diagnostica per immagine, al fine di poter fare una corretta diagnosi e iniziare, se necessario, una terapia.

Nonostante l’assenza di linee guida specifiche, nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati alcuni studi pediatrici significativi sulla storia naturale dell’ipotiroidismo subclinico e sui possibili effetti del trattamento ormonale sostitutivo in bambini e adolescenti. In una recente review, Monzani *et al.* hanno raccolto una serie di dati con criteri molto rigorosi [3]. Sono stati selezionati 9 studi, per un totale di 4.018 bambini esaminati, i cui risultati vengono in parte riportati nelle • Tabelle 1 e 2. Nonostante gli studi siano eterogenei per eziologia dell’ipotiroidismo subclinico (autoimmune e non autoimmune), numero ed età dei pazienti esaminati e range di livelli di TSH, l’informazione che ne deriva è abbastanza chiara. Nell’ipotiroidismo subclinico non su base autoimmune [• Tabella 1], la progressione verso l’ipotiroidismo franco è molto bassa (0-13%) e una percentuale non indifferente di casi, a volte superiore al 50%, ha un’evoluzione verso l’eutiroidismo. Quindi, bisogna pensare alla possibilità che si tratti di forme transitorie di ipotiroidismo subclinico e monitorizzare la situazione.

Dati simili sono emersi anche dagli studi fatti sull’ipotiroidismo su base autoimmune [• Tabella 2] dovuto alla tiroidite cronica linfocitaria. In questo caso l’evoluzione verso l’ipotiroidismo clinico è leggermente maggiore (5,5-39%), ma non elevatissima; invece, in una percentuale non indifferente di casi, si assiste a un’evoluzione verso l’eutiroidismo (21,9-41%). Anche nella tiroidite cronica linfocitaria, quindi, l’atteggiamento prevalente deve essere quello di monitoraggio.

• **Tabella 1.** Storia naturale dell’ipotiroidismo subclinico non su base autoimmune

Autore	Disegno	N. pazienti	Età (aa)	FW (aa)	Progressione ipotiroidismo franco	Evoluzione eutiroidismo
Wasniewska <i>et al.</i> , Eur J Endocrinol 2009, Italia	Long.	92	5-14	2	0	41%
Lazar <i>et al.</i> , J Clin Endocrinol Metab 2009, Israele	Retrosp.	3.632	0,5-16	5	0,03-0,2%	76-40%
Leonardi <i>et al.</i> , J Clin Endocrinol Metab 2008, Italia	Long.	28	1,3-3,7	7	0	50%
Radetti <i>et al.</i> , Clin Endocrinol 2012, Italia	Retrosp.	59	5-13	3	13,5%	40%

Fonte: Monzani *et al.*, 2012 [3], modificata.

● **Tabella 2.** Storia naturale dell'ipotiroidismo subclinico su base autoimmune

Autore	Disegno	N. pazienti	Età (aa)	FW (aa)	Progressione ipotiroidismo franco	Evoluzione eutiroidismo
Gopalakrishnan <i>et al.</i> , Pediatrics 2008, India	Long.	32	10-15	2	12,5%	21,9%
Moore <i>et al.</i> , Arch Pediatr Adolesc Med 1996, USA	Long.	18	5-19	0,6-5	5,5%	39%
Radetti <i>et al.</i> , Clin Endocrinol 2012, Italia	Retrosop.	87	0,5-16	3	39%	41%

Fonte: Monzani *et al.*, 2012 [3], modificata.

Purtroppo, nella maggior parte degli studi presenti in letteratura, non vi è evidenza di fattori predittivi di maggior rischio di evoluzione in ipotiroidismo conclamato. Solo lo studio di Lazar *et al.* pubblicato su JCEM [1] sembra indicare la presenza di valori di TSH ai limiti superiori (>7,5 mU/L) e il sesso femminile come possibili fattori di rischio.

Ma qual è il significato clinico dell'ipotiroidismo subclinico? Uno studio italiano condotto da Cerbone *et al.* [4] su 36 bambini con ipotiroidismo subclinico idiopatico non trattato (TSH 4,5-10 mU/L), seguiti in un follow-up medio per 3 anni, non ha riscontrato alterazioni della crescita, della maturazione ossea, del BMI e della funzione cognitiva, concludendo che queste forme di ipertireotropinemia a carattere non evolutivo hanno una sostanziale caratteristica di benignità e non necessitano generalmente di trattamento sostitutivo.

Per ciò che riguarda i possibili benefici di un trattamento sostitutivo, gli studi pediatrici presenti in letteratura sono ancora più scarsi. La review di Monzani *et al.* [3] ne seleziona solo 6, per un totale di 202 bambini esaminati, in nessun caso mediante studi randomizzati controllati. Tra le varie indagini quella multicentrica condotta da Wasniewska *et al.* [5] appare la più completa e rigorosa e conclude che, in bambini con ipertireotropinemia idiopatica isolata, la terapia sostitutiva non sembra modificare significativamente i parametri auxologici e lo sviluppo psicofisico.

Per le nostre ricerche sarebbe importante poter passare dal livello biochimico al livello tissutale e capire per quale grado di ipotiroidismo compare il danno d'organo. La determinazione di un marker tissutale ci aiuterebbe molto a selezionare i pazienti; purtroppo, però, questo marker non è stato ancora individuato per i pazienti pediatrici. L'unico studio pediatrico comparso in letteratura, di Gottardi *et al.* [6], ha valutato la funzione endoteliale in 32 bambini e adolescenti ipotiroidei confrontati con un gruppo di controllo, ma non sono emerse differenze e non c'è correlazione con i livelli di TSH.

In conclusione, i dati sono insufficienti nel bambino, ancor più che nell'adulto, per poter stratificare il rischio sulla base dei livelli di TSH e/o in riferimento all'eziologia.

Al momento, c'è un'indicazione generale a trattare bambini con valori di TSH >10 mU/L, poiché i dati della letteratura sono concordi nell'affermare che questa situazione nell'adulto è associata a un maggior rischio di progressione verso l'ipotiroidismo clinico, le malattie cardiovascolari, le dislipidemie e la depressione. Resta invece controverso l'atteggiamento nelle forme con TSH tra 5 e 10 mU/L.

In conclusione, pensiamo che siano necessari in futuro studi randomizzati controllati sugli effetti della terapia sulla sfera neuropsichica, sulla funzione cardiaca, sul profilo lipidico e sulla mineralizzazione ossea.

Riferimenti bibliografici

- [1] Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. *Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort.* J Clin Endocrinol Metab 2009 May; 94(5):1678-82.
- [2] Olivieri A, Corbetta C, Weber G, Vigone MC, Fazzini C, Medda E; The Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. *Congenital hypothyroidism due to defects of thyroid development and mild increase of tsh at screening: data from the Italian National Registry of Infants With Congenital Hypothyroidism.* J Clin Endocrinol Metab 2013;98:1403-8.
- [3] Monzani A, Prodam F, Rapa A, Moia S, Agarla V, Bellone S, Bona G. *Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review.* Eur J Endocrinol. 2012 Dec 10;168(1):R1-R11.
- [4] Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D et al. *Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism.* Eur J Endocrinol 2011 Apr;164(4):591-7.
- [5] Wasniewska M, Corrias A, Aversa T, Valenzise M, Mussa A, De Martino L et al. *Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism.* Horm Res Paediatr 2012;77(6):376-81.
- [6] Gottardi E, Egger F, Radetti G. *TSH and endothelial function in children.* Eur J Pediatr 2008 Mar;167(3):355-6.

Ipotiroidismo subclinico nella prima infanzia

Giovanna Weber, Marianna Di Frenna, Maria Cristina Vigone

UO Pediatria e Neonatologia Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Con il termine “ipotiroidismo subclinico lieve” (IS) o “ipertireotropinemia persistente” si identifica un quadro biochimico caratterizzato da valori di TSH lievemente superiori ai valori di riferimento per l’età e normali livelli di FT₄, in assenza di specifica sintomatologia clinica.

L’IS nell’età evolutiva costituisce per la pratica clinica un’entità di estrema attualità. Al momento esistono pochi dati epidemiologici disponibili: un recente studio, condotto su una popolazione di 1.327 adolescenti di età compresa tra i 13 e i 16 anni, ha evidenziato la presenza di IS nell’1,7% dei soggetti [1].

L’eziopatogenesi e l’approccio terapeutico dell’IS sono ancora oggetto di discussione da parte della letteratura specialistica, così come gli effetti a lungo termine sulla crescita e sullo sviluppo neuromotorio. L’IS, similmente all’ipotiroidismo congenito, può essere distinto schematicamente in quadri autoimmuni e non autoimmuni (• **Tabella 1**) e, in base all’epoca di insorgenza, in forme congenite, già presenti alla nascita, e forme acquisite.

Tra le forme autoimmuni di IS, la causa più frequente, soprattutto in epoca puberale, è la tiroidite cronica linfocitaria, il cui riscontro in età pediatrica è in aumento, principalmente per la maggior frequenza dello screening della funzionalità tiroidea nell’età evolutiva. Infatti, una valutazione della funzionalità tiroidea viene spesso raccomandata in caso di familiarità positiva per tireopatia, in caso di figli di madre con distiroidismo e/o tiroidite autoimmune, in presenza di altre patologie autoimmuni (diabete mellito di tipo 1, morbo celiaco) o in quadri sindromici o cromosomopatie (sindrome di Down, sindrome di Turner, sindrome di Williams, sindrome di Klinefelter) o in sindromi malformative complesse (labiopalatoschisi, cardiopatie, malformazioni oculari). La tiroidite autoimmune è la causa principale di disfunzione tiroidea nella popolazione pediatrica con un’incidenza di 1,3% tra gli 11 e i 18 anni e,

• **Tabella 1.** Eziologia dell'ipotiroidismo subclinico nella prima decade di vita

Autoimmune	Non autoimmune
<ul style="list-style-type: none"> • Tiroidite autoimmune isolata o associata a oliendocrinopatia, a cromosomopatia/quadri sindromici o malformativi • Passaggio transplacentare di anticorpi materni (forme transitorie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Disgenesia (emiagenesia, ipoplasia) • Genetica (rTSH, DUOX2, DUOXA) o quadri malformativi-sindromici • Particolari condizioni neonatali <ul style="list-style-type: none"> - gemellarità, prematurità/fecondazione <i>in vitro</i> - farmaci • Obesità • Deficit di iodio • Interferenza di farmaci • Malattie croniche (ad esempio talassemia, pazienti trapiantati)

frequentemente, può essere associata ad altre patologie autoimmuni (diabete mellito autoimmune, celiachia, poliendocrinopatie). La prevalenza nel sesso femminile è 4-7 volte maggiore rispetto al sesso maschile e, nel 30-40% dei pazienti, vi è un'anamnesi familiare positiva per tireopatia. Il segno più frequente associato alla tiroidite autoimmune è il gozzo, spesso asintomatico. La positività degli anticorpi antitireoperossidasi, antitireoglobulina e il dato ecografico patognomonico permettono di fare la diagnosi. La maggior parte dei pazienti affetti da tiroidite autoimmune presenta un quadro di eutiroidismo o di IS e nella popolazione pediatrica e adolescenziale il rischio di progressione dalla forma subclinica a un ipotiroidismo franco è meno comune rispetto all'età adulta [2].

Un'altra importante causa di IS legato all'autoimmunità è rappresentata dal passaggio transplacentare di anticorpi di origine materna (in particolare, anticorpi antitireoperossidasi e antirecettore del TSH). Si stima, infatti, che circa il 10-15% delle donne in gravidanza presenti una positività degli anticorpi antitiroide e che circa il 2% della positività allo screening neonatale per ipotiroidismo congenito sia da attribuire all'azione inibitoria esercitata da anticorpi di origine materna [3]. La nostra esperienza in 129 neonati figli di madri, affette da tiroidite autoimmune, ha evidenziato la presenza di lievi alterazioni della funzionalità tiroidea, nella maggior parte dei casi di natura transitoria e a risoluzione spontanea. Solo in una piccola percentuale di questi soggetti, corrispondente circa al 2,2%, è stata introdotta terapia farmacologica con L-tiroxina nel primo anno di vita. Inoltre, il nostro studio non ha evidenziato relazione tra la presenza di anticorpi antitireoperossidasi e la posologia di L-tiroxina materna con l'alterazione della funzionalità in epoca neonatale [4]. La corretta gestione dei neonati nati da madre affetta da tiroidite autoimmune dovrebbe pertanto prevedere a nostro avviso, oltre all'esecuzione dello screening neonatale per ipotiroidismo congenito in

3^a-5^a giornata di vita, la ripetizione dello screening alla 2^a settimana di vita, come viene attualmente effettuato in alcune regioni italiane.

Tra le cause di IS non autoimmune (● **Tabella 1**) si annoverano i casi di disgenesia tiroidea (emiagenesia, ipoplasia), le forme genetiche (mutazione del recettore del TSH, mutazione di DUOX2 e DUOXA), le realtà emergenti (gemellarità, prematurità, fecondazione in vitro), l'obesità, il deficit di iodio, i farmaci e le malattie croniche. È quindi di fondamentale importanza raccogliere un'accurata anamnesi e indagare la presenza di malattie ereditarie in famiglia, l'utilizzo di farmaci o l'eventuale somministrazione di sostanze in epoca neonatale, il decorso della gravidanza e le eventuali stimolazioni ormonali della madre. Inoltre, nei casi di IS persistente, è raccomandata l'esecuzione dell'ecografia tiroidea per una valutazione morfologica della ghiandola tiroidea.

Condizioni quali la prematurità, la gemellarità e la fecondazione medicalmente assistita rappresentano fattori di rischio per la disfunzione tiroidea permanente. La prematurità è una realtà emergente della neonatologia e della pediatria grazie ai sorprendenti progressi degli ultimi trent'anni nel campo della neonatologia e della terapia intensiva neonatale (TIN). Il miglioramento delle cure prestate in TIN ha determinato un aumento progressivo della sopravvivenza dei neonati estremamente prematuri. Inoltre, le tecniche di fecondazione assistita (FIVET, IUI, ICSI), sempre più diffuse in questi ultimi anni, se da un lato hanno migliorato il tasso di fertilità, hanno però determinato un aumento del rischio dei parti gemellari e prematuri. Questi ultimi hanno un rischio 3-5 volte maggiore di ipotiroidismo congenito rispetto ai nati a termine [5] mentre, tra gli affetti da ipotiroidismo congenito, è segnalata un'incidenza 3 volte più elevata di gemelli (3,5%) rispetto alla popolazione generale (1,1%) [6]. Secondo uno studio di Sakka *et al.* [7] il 6,6% dei bambini nati da fecondazione in vitro (FIVET) presentava un quadro di IS non autoimmune indipendentemente dall'età gestazionale e dal peso neonatale.

Molteplici fattori influenzano la funzionalità tiroidea nei nati prematuri (● **Tabella 2**). In letteratura esistono dati discordanti circa l'evoluzione clinica e biochimica, tuttavia è importante effettuare la rivalutazione eziologica della funzionalità tiroidea dopo i 2 anni di vita, per distinguere le frequenti forme transitorie da quelle perma-

● **Tabella 2.** Fattori che influenzano la funzionalità tiroidea nei prematuri

Immaturità asse ipotalamo-ipofisi-tiroide
Ridotta concentrazione dello iodio a livello tiroideo
Deficit o eccesso di iodio
Ridotta attività dell'enzima MDI tipo I a livello epatico
Ridotta sintesi di TBG e TG
Non-thyroidal illness
Uso di farmaci (dopamina, corticosteroidi, caffeina)

menti, evitando un trattamento sostitutivo con L-tiroxina, in molti casi ingiustificato.

Con l'aumento dell'incidenza dell'obesità nella popolazione pediatrica deve essere inoltre posta sempre maggiore attenzione alle alterazioni della funzionalità tiroidea nei soggetti obesi. In letteratura è descritta una possibile reversibilità di tale disfunzione tiroidea con un calo ponderale stabile. Nei ragazzi obesi è possibile riscontrare una positività degli autoanticorpi tiroidei nel 15-25% dei casi e alterazioni ecografiche tiroidee nel 37% dei pazienti obesi, tuttavia in assenza di positività anticorpale [8]. Nel bambino obeso non è indicato iniziare un trattamento con L-tiroxina in caso di assenza di autoimmunità, poiché la disfunzione tiroidea è spesso una conseguenza piuttosto che una causa dell'obesità; le modificazioni della funzionalità tiroidea possono, infatti, essere considerate come un meccanismo di adattamento all'incremento ponderale del paziente e sono reversibili con la perdita di peso. Inoltre, la terapia con L-tiroxina non ha mostrato benefici sul peso corporeo, sul BMI e sul profilo lipidico.

A seguito del riscontro di un quadro di IS persistente, specie se è presente familiarità per alterazioni della funzionalità tiroidea, è possibile ipotizzare alterazioni genetiche che possono determinare disfunzioni tiroidee sia di natura transitoria che permanente. In letteratura sono state descritte mutazioni a carico del gene del recettore del TSH (rTSH) e di geni coinvolti nell'ormonogenesi tiroidea (DUOX₂, DUOXA₂, TPO). Questi ultimi, espressi in eterozigosi, sono frequentemente associati a quadri clinici caratterizzati da valori di TSH borderline o lievemente elevati e tali pazienti possono risultare negativi allo screening neonatale [9, 10]. In presenza di una mutazione del recettore del TSH, il fenotipo varia in base al grado di resistenza all'azione del TSH. Le forme omozigoti sono diagnosticate nello screening neonatale a causa di un severo ipotiroidismo congenito da resistenza completa al TSH e dell'ipoplasia tiroidea, mentre i soggetti con forme eterozigoti di resistenza parziale al TSH, di solito riescono a mantenere normali livelli di ormoni tiroidei mediante un lieve innalzamento del TSH. La mutazione di DUOX₂ è una delle più frequenti alterazioni dei deficit di organificazione dello iodio; il quadro clinico è molto variabile e può essere caratterizzato da forme di IS transitorio o permanente che a volte possono evolvere in ipotiroidismo franco. Tuttavia, nei 3/4 dei casi la mutazione di DUOX₂ mostra una tendenza all'eutiroidismo, per cui è necessario rivalutare la sospensione della terapia con L-tiroxina verso i 2-3 anni di vita.

Un altro fattore di rischio per lo sviluppo di IS è rappresentato dalle patologie croniche. Esse affliggono il 14% degli adolescenti e sono in costante aumento grazie al miglioramento delle cure (trapianto).

Nella letteratura specialistica non vi è ancora accordo in merito alla necessità della terapia ormonale sostitutiva nei quadri di IS e, in età pediatrica, non esistono linee guida in proposito. Non è stato scientificamente dimostrato che quadri di ipertireotropinemia, caratterizzata da valori di TSH compresi tra 5-10 mU/L, determinino necessariamente effetti negativi a carico dell'apparato cardiocircolatorio [11], dell'assetto lipidico [12], del sistema nervoso centrale e di quello muscolo-scheletrico. In

presenza di valori di TSH inferiori a 10 mU/L nel soggetto senza alterazioni morfologiche della ghiandola tiroidea e con autoanticorpi tiroidei negativi, è raccomandato monitorare il trend ormonale semestralmente per almeno 2 anni e con particolare attenzione al periodo adolescenziale durante il quale le richieste ormonali aumentano. Inoltre, spesso alcuni bambini sviluppano autoanticorpi tiroidei soltanto in un secondo momento, per cui solo un accurato follow-up potrà permetterci di fare una diagnosi eziologica corretta.

Ai fini del trattamento è opportuno, nella valutazione di ogni singolo caso, prendere in considerazione tutti i fattori precedentemente elencati. Nei soggetti in cui viene introdotta la terapia con L-tiroxina è opportuno effettuare un tentativo di sospensione terapeutica per rivalutare il quadro clinico e ormonale del paziente e l'evoluzione transitoria o permanente dell'alterazione.

Questi dati rappresentano soltanto una premessa al problema delle alterazioni lievi della funzionalità tiroidea e necessitano di ulteriori studi prospettici per individuare il miglior approccio diagnostico terapeutico, al fine di gestire al meglio i quadri di IS lieve e persistente. Nuove indagini in campo genetico consentiranno, inoltre, di chiarire l'eziopatogenesi, ancora oscura in molti casi, offrendo nuove prospettive di intervento e di cura.

Riferimenti bibliografici

- [1] Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. *Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States*. BMC Pediatrics 2006 Apr;6:12.
- [2] Moore DC. *Natural course of "subclinical" hypothyroidism in childhood and adolescence*. Arch Pediatr Adolesc Med 1996;150:293-7.
- [3] Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams AL, Cowger ML, Richman A. *Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor binding antibodies in over one milion babies*. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1147-51.
- [4] Rovelli R, Vigone MC, Giovanettoni C, Passoni A, Maina L, Corrias A *et al*. *Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life*. Ital J Pediatr 2010;36:24.
- [5] Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Pasoni A, Vigone MC *et al*. *A 7 year experience with low-blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH)*. Clin Endocrinol 2009;71:739-45.

- [6] Olivieri A, Medda E, De Angelis S, Valensise H, De Felice M, Fazzini C; Study Group for Congenital hypothyroidism. *High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3141-7.
- [7] Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. *Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization.* J Clin Endocrinol Metab 2009 Apr;94(4):1338-41.
- [8] Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, di Iorgi N, Maghnie M. *Thyroid function and structure are affected in childhood obesity.* J Clin Endocrinol Metab 2008;93(12):4749-54.
- [9] Park SM, Clifton-Bligh RJ, Betts P, Chatterjee VK. *Congenital hypothyroidism and apparent athyreosis with compound heterozygosity or compensated hypothyroidism with probable hemizygosity for inactivating mutations of the TSH receptor.* Clin Endocrinol 2004;60(2):220-7.
- [10] Vigone MC, Fugazzola L, Zamproni I, Passoni A, Di Candia S, Chiumello G *et al.* *Persistent mild hypothyroidism associated with novel sequence variants of the DUOX2 gene in two siblings.* Hum Mut 2005 Oct;26(4):395.
- [11] Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. *Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart.* Ann Intern Med 2002;137(11):904-14.
- [12] Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. *Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87(4):1533-8.

Ipotiroidismo subclinico nell'adolescenza

Massimo Tonacchera

Dipartimento di Endocrinologia, Università di Pisa

L'ipotiroidismo subclinico è una condizione caratterizzata da elevati livelli di TSH con normali valori di FT₄. A differenza della prima infanzia, in cui il range di riferimento del TSH è più ampio, in età adolescenziale gli intervalli di riferimento del TSH sierico sono compresi tra 0,4 e 4 mU/L, come nell'adulto.

La causa principale di ipotiroidismo subclinico nell'adolescenza è la tiroidite cronica linfocitaria, una patologia infiammatoria cronica su base autoimmune, caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi diretti contro gli antigeni tiroidei (anticorpi antitireoperossidasi nell'80-95% dei casi, anticorpi antitireoglobulina nel 50% dei casi e anticorpi antirecettore del TSH nel 20-30% dei casi). L'aspetto ecografico caratteristico è una struttura disomogenea e ipoecogena. La tiroidite cronica linfocitaria o tiroidite di Hashimoto è responsabile del 50% dei casi di ipotiroidismo subclinico in età adolescenziale. In una minoranza di pazienti possiamo avere una tiroidite autoimmune senza autoanticorpi diretti contro antigeni tiroidei ma contraddistinta da un quadro ecografico a struttura ipoecogena.

Nel rimanente 50% dei casi di ipotiroidismo subclinico è presente una tiroide in sede, di volume normale o lievemente ridotto, struttura normoecogena, con autoanticorpi tiroidei negativi e assenza di altri segni o sintomi di autoimmunità; questa condizione viene spesso chiamata ipertireotropinemia isolata. Cause dell'ipertireotropinemia isolata possono essere patologie croniche, utilizzo di farmaci antitiroidei, litio, deficit di iodio, obesità, mutazioni del recettore del TSH, difetti della biosintesi degli ormoni tiroidei, pseudoipoparatiroidismo, altre patologie genetiche o forme idiopatiche (● **Tabella 1**). Nella maggior parte dei casi non si conosce la causa dell'incremento del TSH. Tuttavia, negli ultimi anni, parte di queste forme idiopatiche (15%) sono state spiegate grazie all'individuazione di alcune mutazioni genetiche responsabili di alterazioni del recettore del TSH, della biosintesi degli ormoni tiroidei o dell'organificazione dello iodio.

● **Tabella 1.** Cause di ipertireotropinemia isolata

- Malattie croniche
- Farmaci (antitiroidei, litio)
- Iodio
- Obesità
- Idiopatici
- Mutazioni del recettore del TSH
- Pseudoipoparatiroidismo
- Difetti nella biosintesi degli ormoni tiroidei
- Sindrome di Down, altre malattie genetiche
- Bioinattività del TSH
- Interferenza nel dosaggio del TSH per anticorpi eterofili

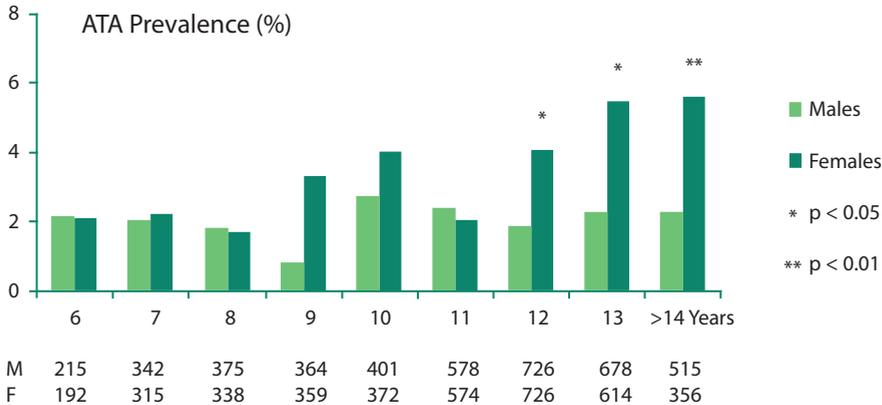
La tiroidite autoimmune è, insieme al diabete mellito di tipo 1, la più frequente endocrinopatia in età pediatrica. Ha una prevalenza di circa l'1% ed è la causa più frequente di ipotiroidismo acquisito in bambini e adolescenti. Le manifestazioni cliniche sono diverse, dipendono dall'età del paziente e, per tale motivo, occorre fare un follow-up periodico per valutare il tipo di evoluzione della malattia. Spesso, inoltre, si riscontra un'anamnesi familiare positiva per patologie autoimmuni.

Nello studio di Rallison *et al.* [1], effettuato su 4.819 bambini in età adolescenziale, è stata messa in evidenza una prevalenza di circa il 2% dell'ipotiroidismo subclinico e dell'1,2% della tiroidite cronica linfocitaria.

Lo studio di Hollowell *et al.* [2] ha invece valutato la funzione tiroidea in una vasta popolazione degli Stati Uniti in soggetti con età maggiore di 12 anni. L'ipotiroidismo subclinico è stato riscontrato nel 3% della popolazione tra 12-19 anni e, in misura minore, nel gruppo di 20-29 anni, suggerendo che spesso il deficit funzionale tiroideo in età evolutiva è a carattere transitorio. La prevalenza della tiroidite autoimmune negli adulti è invece maggiore, probabilmente per l'aumento dell'incidenza in relazione all'aumentare dell'età. I TPOAb erano presenti nel 7% delle donne adulte e nel 3% dei maschi adulti, mentre la prevalenza dei Tg-Ab è stata del 7% nelle donne adulte e del 5% nei maschi adulti. Queste percentuali raddoppiavano con l'aumentare dell'età della popolazione.

In uno studio italiano effettuato da Loviselli *et al.* [3] in una popolazione giovanile della Sardegna, la prevalenza della positività degli anticorpi diretti contro antigeni tiroidei è risultata del 3%, con un'enorme eterogeneità di distribuzione geografica all'interno della stessa regione e in assenza di correlazioni con l'apporto di iodio e con la presenza del gozzo. Inoltre, dallo studio è evidente un aumento della prevalenza sia degli autoanticorpi tiroidei nelle donne, soprattutto a partire dalla pubertà (● **Figura 1**), sia dell'ipotiroidismo subclinico proporzionale al valore degli autoanticorpi tiroidei.

● **Figura 1.** Prevalenza degli anticorpi antitiroide (ATA) in una popolazione giovanile della Sardegna



Fonte: Loviselli *et al.*, 2001 [3].

Uno studio simile è stato eseguito da Kabelitz [4] su una popolazione di 160 bambini provenienti da un'area a sufficiente apporto iodico di Berlino, in Germania. Anche in questa popolazione la prevalenza degli anticorpi antiperoxidasi era del 3,4% e la prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico del 2,5%.

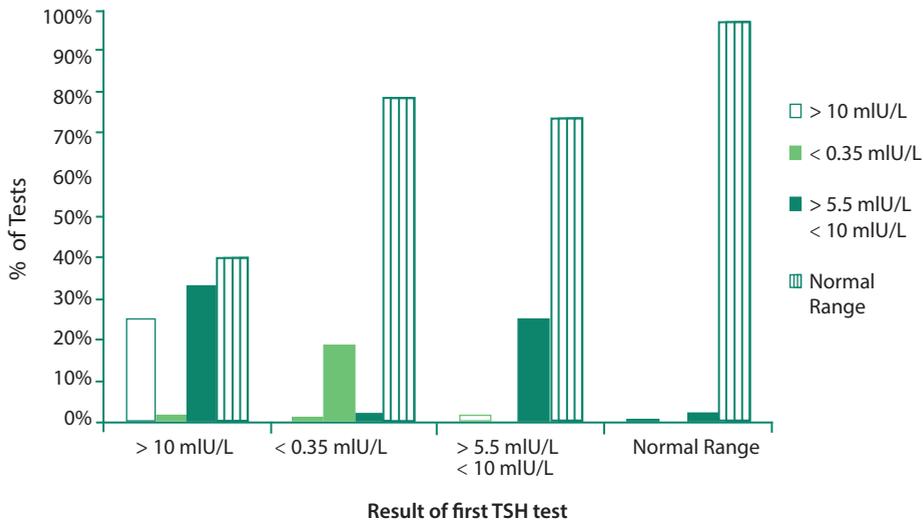
I pazienti con tiroidite cronica autoimmune necessitano di un accurato follow-up per monitorare l'evoluzione della tiroidite e l'eventuale comparsa di altre patologie autoimmunitarie.

I soggetti con tiroidite autoimmune, di solito, arrivano all'osservazione del pediatra o dell'endocrinologo per un aumento del volume del collo (40%), per la comparsa di segni o sintomi di ipotiroidismo (30%), per familiarità per tireopatie (11%) o per una valutazione ormonale occasionale in una persona completamente asintomatica (20%). La storia naturale della tiroidite cronica linfocitaria ci dice che il 28% dei bambini va incontro a remissione, il 34% diventa ipotiroidico clinico e il 28% resta ipotiroidico subclinico, nel follow-up da 3 a 5 anni [1].

La storia naturale della tiroidite autoimmune è stata esaminata anche nello studio prospettico effettuato da Radetti *et al.* [5] su 160 bambini (età media di 9 anni) affetti da tiroidite cronica autoimmune.

I risultati di questo studio indicano che il 65% dei soggetti che erano eutiroidei alla prima osservazione restava eutiroideo a distanza di 5 anni, il 25% diventava ipotiroidico clinico e il 9,5% evolveva verso l'ipotiroidismo subclinico. Tra i 55 bambini con ipotiroidismo subclinico alla prima osservazione, il 29% dei bambini andava incontro a remissione, il 42% diventava ipotiroidico clinico e il 29% restava ipotiroidico subclinico, nel follow-up a 5 anni. Quindi, poiché l'ipotiroidismo subclinico della tiroidite cronica

● **Figura 2.** Distribuzione dei valori del TSH sierico in soggetti normali nel secondo test rispetto alla prima misurazione del TSH eseguita 5 anni prima



Fonte: Lazar *et al.*, 2009. [6].

linfocitaria può essere reversibile anche a distanza di alcuni anni, si rende indispensabile eseguire il follow-up.

Un ampio trial clinico [6] su oltre 121.000 bambini ha valutato il TSH sierico a distanza di 5 anni (nel 2002 e nel 2007) e, in accordo ai dati precedenti, ha dimostrato che una quota degli ipotiroidei subclinici torna eutiroidea e una quota evolve nell'ipotiroidismo clinico (● Figura 2).

Infine, un recente studio di Radetti *et al.* [7] ha valutato, mediante un follow-up di 3 anni, l'evoluzione funzionale tiroidea in pazienti con tiroidite autoimmune o con ipertireotropinemia isolata. La tiroidite cronica evolve in ipotiroidismo clinico in circa il 40% dei casi, mentre l'ipertireotropinemia isolata soltanto nel 13% dei casi.

Wasniewska *et al.* [8] hanno valutato se il trattamento con ormone tiroideo modifica la storia naturale dell'ipertireotropinemia. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi sulla base del trattamento e sono stati seguiti per 2 anni. I dati finali non hanno evidenziato differenze nei due gruppi: la terapia con ormone tiroideo non modifica la storia naturale della malattia, non previene il rischio di un aumento futuro di TSH, non influenza la velocità di crescita, l'indice di massa corporea e gli altri parametri metabolici. L'outcome finale sembra dipendere esclusivamente dai valori basali del TSH.

Da alcuni studi presenti in letteratura si apprende che la terapia con levotiroxina può ridurre il volume del gozzo nei pazienti ipotiroidei con tiroidite cronica, tuttavia non si può tralasciare la possibilità che questo risultato sia in parte dovuto al processo distruttivo tipico della tiroidite autoimmune.

Si può quindi concludere che i fattori predittivi di evoluzione verso l'ipotiroidismo clinico si identificano con la presenza di patologie autoimmuni, elevati valori basali di TSH e positività autoanticorpale tiroidea. L'ipertireotropinemia isolata nei bambini è spesso un'anomalia transitoria con basso rischio di evoluzione verso l'ipotiroidismo clinico. Al contrario, la presenza di autoanticorpi tiroidei o il gozzo sono associati a una maggiore probabilità di evoluzione in ipotiroidismo franco anche a distanza di molti anni. Non c'è una chiara evidenza che il trattamento con levotiroxina abbia effetti benefici sulla crescita e sullo sviluppo neuropsicologico. La terapia sostitutiva non è quindi giustificata nei bambini con TSH tra 5 e 10 mU/L, senza gozzo e senza autoimmunità. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi randomizzati in doppio cieco per confermare i dati attuali.

Riferimenti bibliografici

- [1] Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. *Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults*. Am J Med 1991 Oct;91(4):363-70.
- [2] Hollowell JG, Stachling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab 2002 Feb;87(2):489-99.
- [3] Loviselli A, Velluzzi F, Mossa P, Cambosu MA, Secci G, Atzeni F *et al.*; Sardinian Schoolchildren Study Group. *The Sardinian Autoimmunity Study: 3. Studies on circulating antithyroid antibodies in Sardinian schoolchildren: relationship to goiter prevalence and thyroid function*. Thyroid 2001 Sep;11(9):849-57.
- [4] Kabelitz M, Liesenkötter KP, Stach B, Willgerodt H, Stäblein W, Singendonk W *et al.* *The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area*. Eur J Endocrinol 2003 Mar;148(3):301-7.
- [5] Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S; Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). *The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children*. J Pediatr 2006 Dec;149(6):827-32.
- [6] Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. *Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort*. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:1678.

- [7] Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P *et al.* *The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up.* Clin Endocrinol 2012 Mar;76(3): 394-8.
- [8] Wasniewska M, Corrias A, Aversa T, Valenzise M, Mussa A, De Martino L *et al.* *Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism.* Horm Res Paediatr 2012;77(6):376-81.

Ipotiroidismo associato a patologia genetica

Marco Cappa

Dipartimento Universitario-Ospedaliero, UOC di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Le alterazioni della funzionalità tiroidea in età pediatrica riconoscono molteplici cause, tra cui le sindromi genetiche (• **Tabella 1**). Pur essendo rare, nel loro insieme, esse sono più frequenti dell'ipotiroidismo congenito.

Dai dati presenti in letteratura si apprende che circa il 4-10% della popolazione adulta è affetta da ipotiroidismo subclinico, mentre nell'età evolutiva la prevalenza è appena sotto il 2% [1].

Tra le innumerevoli sindromi genetiche ce ne sono molte associate all'ipofunzione tiroidea subclinica.

Il nostro gruppo ha condotto uno studio su 92 bambini affetti da sindrome di Williams con ritardo mentale e dismorfie facciali e nel 73% dei casi è stata fatta una diagnosi di ipotiroidismo subclinico prima dei 3 anni di età [2]. Il 50% di loro, inoltre, presentava anomalie ecografiche della ghiandola tiroidea, la più frequente delle quali era l'ipoplasia del lobo sinistro. In questi pazienti il monitoraggio dell'omeostasi tiroidea ha evidenziato un iniziale miglioramento dell'ipotiroidismo subclinico con l'aumentare dell'età; tuttavia, il deficit funzionale tiroideo si ripresentava a distanza di tempo. Le anomalie ecografiche restavano invece invariate. In tutti i soggetti con sindrome di Williams si rende, quindi, necessario un attento follow-up morfofunzionale della ghiandola tiroidea allo scopo di iniziare la terapia tiroxinica in quei pazienti in cui i livelli di TSH sono francamente elevati o tendono a un progressivo innalzamento.

L'ipotiroidismo subclinico in bambini con sindrome di Down è generalmente un disordine transitorio della prima infanzia che va incontro a remissione in più del 70% dei casi, soprattutto in assenza del gozzo e della positività anticorpale [3]. Nei bambini con sindrome di Down esiste, inoltre, un aumentato rischio di disfunzioni tiroidee su base autoimmune. Attualmente, come riportato nella review di Rapaport e Graber [4],

● **Tabella 1.** Cause dell'ipotiroidismo subclinico in età pediatrica

- Obesità
- Tiroidite di Hashimoto (TH)
- Carenza di iodio
- Emiagenesia, ipoplasia tiroidea, disormonogenesi
- Mutazioni del gene del TSH-R
- Sindromi genetiche (Williams, Down, Turner, PHIP e altro)
- Ipotiroidismo materno (per l'età neonatale)
- Altro (farmaci, irradiazione collo)

il timing ottimale per la valutazione tiroidea resta controverso: per alcuni è necessario un controllo annuale, mentre per altri il monitoraggio va effettuato ogni 5 anni.

Similmente, ci sono dati contrastanti sugli effetti clinici dell'ipotiroidismo subclinico: alcuni lavori hanno dimostrato una riduzione della crescita lineare e del peso, mentre altri non hanno rivelato alcuna alterazione. Ne deriva che a tutt'oggi è ancora controversa l'appropriatezza della terapia tiroxinica nel bambino ipotiroidico subclinico con sindrome di Down.

Tuttavia, un recentissimo studio condotto da Kowalczyk [5] ha documentato che il trattamento precoce dell'ipofunzione tiroidea subclinica migliora la velocità di crescita di questi bambini, avvalorando i dati dell'unico trial clinico randomizzato esistente in letteratura [6], in cui era stata confermata l'esistenza di differenze statisticamente significative tra il gruppo trattato con levotiroxina e quello trattato con placebo (● **Tabella 2**).

Inoltre, un ulteriore studio [7], effettuato su 157 pazienti pediatriche con trisomia 21, ha mostrato una maggiore incidenza di ipotonia in presenza di ipotiroidismo subclinico rispetto ai bambini eutiroidei (52,6% vs 16,4%), ponendo le basi per l'appropriatezza terapeutica (● **Tabella 3**).

Le alterazioni dell'omeostasi tiroidea possono riscontrarsi con maggior frequenza nelle pazienti con sindrome di Turner. L'incidenza dell'ipotiroidismo e delle malattie autoimmuni aumenta in relazione all'età e indipendentemente dal cariotipo. Inoltre, a differenza della stabilità temporale dell'assetto ormonale tiroideo, nel caso di ipotiroidismo subclinico non autoimmune gli altri ipotiroidismi subclinici sono caratterizzati da un progressivo peggioramento in relazione all'età.

Lo pseudoipoparatiroidismo, dovuto alla resistenza recettoriale all'azione del paratormone, è caratterizzato da ipocalcemia, iperfosfatemia ed elevati livelli di PTH. In questi pazienti la resistenza del recettore può riguardare anche altri ormoni, ad esempio il TSH, e determinare quindi una condizione di ipotiroidismo che richiede il trattamento farmacologico.

Esistono numerose altre sindromi che possono presentare ipotiroidismo subclini-

● **Tabella 2.** Risultati del trattamento con tiroxina in confronto con pazienti trattati con placebo

	Gruppo trattato con tiroxina	Gruppo trattato con placebo	Differenza (95% CI)	P
ANALISI COMPLETA	n. 90	n. 91		
Età corretta per pretermine (mesi)	23,6 (0,4)	23,7 (0,4)		
Valutazione mentale				
Dati grezzi	96,1 (10,9)	93,4 (13,7)		
Ritardo dello sviluppo (mesi)	9,5 (2,5)	10,2 (3,0)	-0,7 (-1,5 a 0,2)	0,12
Valutazione motoria				
Dati grezzi	62,2 (5,9)	60,4 (7,4)		
Ritardo dello sviluppo (mesi)	12,3 (2,1)	13,0 (2,4)	-0,7 (-1,4 a 0,0)	0,042
ULTERIORE ANALISI	n. 81	n. 87		
Età corretta per pretermine (mesi)	23,6 (0,4)	23,7 (0,4)		
Valutazione mentale				
Dati grezzi	97,9 (8,8)	95,0 (10,4)		
Ritardo dello sviluppo (mesi)	9,1 (2,1)	9,9 (2,6)	-0,8 (-1,5 a 0,1)	0,032
Valutazione motoria				
Dati grezzi	63,1 (4,6)	60,9 (6,7)		
Ritardo dello sviluppo (mesi)	12,1 (2,0)	12,9 (2,3)	-0,8 (-1,5 a 0,2)	0,015

Fonte: Trotsenburg *et al.*, 2005 [6], modificata.

● **Tabella 3.** Confronto fra pazienti affetti da ipotiroidismo subclinico e senza ipotiroidismo

	Ipotiroidismo subclinico	Senza ipotiroidismo	P value
Numero di pazienti	20	85	
Ragazze (%)	40	31,8	0,59
Età media (anni)	4,7 ± 6,3	8,9 ± 8,9	0,04
FT4 medio, pmol/l	16,6 ± 3,3	16,0 ± 2,7	0,37
TSH medio, mIU/l	9,0 ± 2,2	3,6 ± 1,5	0,0001
Percentile del BMI	78,6 ± 22,0	69,9 ± 29,1	0,37
Difetti cardiaci %	35,0 (7/20)	37,6 (32/85)	1,00
Programmi %			0,32
D'integrazione	47,1	27,4	
Necessità speciali	29,4	37,0	
Domiciliari	23,5	35,6	
Ipotonia %			0,002
Media, assente	47,4 (n. 9)	83,6 (n. 56)	
Moderata, severa	52,6 (n. 100)	16,4 (n. 11)	

Fonte: Tenenbaum *et al.*, 2012 [7], modificata.

co: la sindrome di Smith-Lemli-Opitz, caratterizzata da un difetto della sintesi del colesterolo e conseguente deficit della steroidogenesi, associato a dimorfismi, bassa statura, multiple malformazioni congenite e ritardo mentale; la sindrome 49,XXXXY caratterizzata da dimorfismi, ipogonadismo ipergonadotropo, ritardo mentale e ipotiroidismo subclinico non autoimmune; la sindrome di Angelman e la sindrome da microdelezione del cromosoma 12. L'ipertireotropinemia non è invece presente nella sindrome di Prader-Willi, nonostante la severa obesità dei pazienti, probabilmente a causa di un danno ipofisario che impedisce l'innalzamento del TSH.

In conclusione, l'ipotiroidismo subclinico è più frequente nelle sindromi pluridismorfiche e la causa è legata alla patologia di base. Ad esempio, nella sindrome di Williams, è presente un'anomalia morfologica della ghiandola tiroidea; tuttavia, l'ipofunzione può anche essere in parte correlata a un'immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisario, considerando che il TSH tende a normalizzarsi con l'età in alcune di queste forme genetiche. In qualche sindrome, come in quella di Down, la presenza di ipotiroidismo può essere associata a un peggioramento del quadro clinico. Il trattamento con levotiroxina è ancora controverso ma sembra essere utile in alcune situazioni discusse, come nella sindrome di Down e nello pseudoipoparatiroidismo o quando vi è un'evidente compromissione del SNC.

Riferimenti bibliografici

- [1] Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A *et al.* *Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved.* J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(7):2414-20.
- [2] Cambiaso P, Orazi C, Digilio MC, Loche S, Capolino R, Tozzi A *et al.* *Thyroid morphology and subclinical hypothyroidism in children and adolescents with Williams syndrome.* J Pediatr 2007 Jan; 150(1):62-5.
- [3] Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillarón JJ, Flores JA, Hernandez E *et al.* *Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome.* Pediatr Res 2013 May;73(5):674-8.
- [4] Graber E, Chacko E, Regelman MO, Costin G, Rapaport R. *Down syndrome and thyroid function.* Endocrinol Metab Clin North Am 2012 Dec;41(4):735-45.
- [5] Kowalczyk K, Pukajło K, Malczewska A, Król-Chwastek A, Barg E. *L-thyroxine therapy and growth processes in children with Down syndrome.* Adv Clin Exp Med 2013 Jan-Feb; 22(1):85-92.

- [6] van Trotsenburg AS, Vulmsa T, van Rozenburg-Marres SL, van Baar AL, Ridder JC, Heymans HS *et al.* *The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial.* J Clin Endocrinol Metab 2005 Jun;90(6):3304-11.
- [7] Tenenbaum A, Lebel E, Malkiel S, Kastiel Y, Abulibdeh A, Zangen DH. *Euthyroid submedian free T4 and subclinical hypothyroidism may have a detrimental clinical effect in Down syndrome.* Horm Res Paediatr 2012;78(2):113-8.

SESSIONE 2

**ORMONI TIROIDEI PER LA FERTILITÀ
E IN GRAVIDANZA**

Selenio ed endocrinopatie in gravidanza

Andrea M. Isidori, Michela Mirone, Elisa Giannetta

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Sapienza Università di Roma

Il selenio è un oligoelemento essenziale non metallico contenuto negli alimenti e nel suolo. Esplica numerose funzioni all'interno dell'organismo: contrasta la proliferazione delle cellule neoplastiche, preserva l'integrità del DNA, riduce lo stress ossidativo, stimola il sistema immunitario e migliora la fertilità, le funzioni cerebrali e il profilo metabolico.

Nel mondo, la disponibilità di selenio è molto variabile e la quantità che se ne assume con la dieta è al di sotto dei valori raccomandati in diverse regioni: il Nord-est e il Sud dell'Italia, alcune aree dell'Europa, dell'Inghilterra, dell'Africa, degli USA e dell'Australia (• **Tabella 1**). In Cina, nelle zone con grave deficit di selenio, è stata descritta la sindrome di Kashin-Beck, caratterizzata da distrofia ossea e cardiomiopatia dilatativa.

Una carenza di selenio deve quindi essere supplementata; tuttavia, non è ancora stato chiarito quali debbano essere i livelli plasmatici adeguati di questo elemento.

Alcuni studi hanno mostrato che la selenemia può modificarsi nel tempo, anche in funzione del periodo dell'anno, ma ancora non è noto quale significato attribuire a queste variazioni, né quali siano i meccanismi responsabili.

Oggi, il livello plasmatico raccomandato per garantire una corretta attività di tutte le selenoproteine è di circa 100 µg/L. All'interno dell'organismo il selenio è complessato in moltissime proteine con attività enzimatica, tra cui le desiodasi, la glutatone-perossidasi, le proteine di membrana responsabili della motilità degli spermatozoi. È stata recentemente evidenziata una stretta correlazione tra selenio, gravidanza ed endocrinopatie. La gravidanza comporta infatti adattamenti fisiologici di tutto il sistema endocrino e modificazioni del metabolismo che potrebbero alterare il normale assorbimento del selenio.

Le due principali endocrinopatie correlate alla gravidanza sono le alterazioni dell'o-

• **Tabella 1.** Livelli ematici di rame, manganese, selenio e zinco nei diversi paesi

Reference	Country	Subject	Parameter	Cu	Mn	Se	Zn
<i>Europe</i>							
This study	Italy	215	P5-P95 (GM)	776-1495 (1036)	4.73-17.0 (8.91)	106-185 (140)	4686-8585 (6418)
Minoia <i>et al.</i> , Sci Total Environ 1990	Italy	Cu, Se, Zn: ca. 500; Mn: 88	Reference range (mean)	807-1643 (1225)	7.1-10.5 (8.8)	76-140 (108)	4076-7594 (6340)
Alimonti <i>et al.</i> , Ann Ist Super Sanità 2005	Italy	110	P5-P95 (P50)	686-1157 (935)	1.53-13.2 (7.85)	nd	5189-8337 (6597)
Gundacker <i>et al.</i> , Sci Total Environ 2006	Austria	154	P25-P75 (P50)	nd	nd	74.1-98.1 (83.3)	nd
Beneš <i>et al.</i> , Cent Eur J Publ Health 2000	Czech Republic	1216	P25-P95 (GM)	730-1131 (812)	nd	65-114 (74)	5030-8543 (5765)
Beneš <i>et al.</i> , Cent Eur J Public Health 2005	Czech Republic	3207	P25-P95 (GM)	F = 840-1510 (999)	nd	M = 72-117 (81) F = 73-113 (81)	M = 6163-9102 (6842) F = 5640-8443 (6315)
Grandjean <i>et al.</i> , Scand J Clin Lab Invest 1991	Denmark	200	P2.5-P97.5 (P50)	nd	nd	81.4-134 (102)	nd
Kristiansen <i>et al.</i> , Sci Total Environ 1997	Denmark	188	P5-P95 (P50)	nd	5.50-14.9 (8.64)	nd	nd
78 Goullé <i>et al.</i> , Forensic Sci Int 2005	France	100	P5-P95 (P50)	nd	5.0-12.8 (7.6)	89-154 (119)	nd
Heitland <i>et al.</i> , J Trace Elem Med Biol 2006	Germany	130	P5-P95 (GM)	804-1620 (1020)	5.7-14.6 (8.6)	105-164 (132)	nd
McMaster <i>et al.</i> , Clin Chem 1990	Northern Ireland	100	(mean)	nd	nd	M = (90.9) F = (90.9)	nd
Moreno <i>et al.</i> , Sci Total Environ 1999	Spain	82	(mean)	M = (1050) F = (1110)	nd	M = (120) F = (115)	M = (7170) F = (6650)
Rosborg <i>et al.</i> , Sci Total Environ 2007	Sweden	41 (all F)	min-max (P50)	690-1475 (855)	nd	66.4-137 (105)	3900-7300 (5450)
<i>America</i>							
Nunes <i>et al.</i> , J Toxicol Environ Health 2010	Brasil	1125	min-max (mean)	712-1732 (890)	6.9-18.4 (9.6)	68-245 (89.3)	nd
Clark <i>et al.</i> , Chemosphere 2007	Canada	43	P50-P95 (GM)	nd	10.7-14.9 (10.8)	nd	nd
<i>Asia</i>							
Liu <i>et al.</i> , Biol Trace Elem Res 2010	China	120 (all F)	P2.5-P97.5 (mean)	719-2113 (1081)	nd	nd	5100-8503 (6399)
Raghunath <i>et al.</i> , Sci Total Environ 2002	India	35	min-max (GM)	nd	nd	32-178 (99.6)	nd

nd = not determined.

M = male; F = female.

Fonte: Bocca *et al.*, 2011 [1].

meostasi tiroidea e il diabete gestazionale. L'autoimmunità tiroidea è associata a un aumentato rischio di aborti e parti pretermine, mentre il diabete gestazionale correla con un'aumentata sintesi di radicali liberi e a una maggiore frequenza di complicanze ostetriche. Sulla base dei dati che stanno emergendo in letteratura negli ultimi anni, il trattamento dell'ipotiroidismo, anche subclinico, in gravidanza riduce le complicanze ostetriche e l'eventuale supplementazione di selenio, in caso di un suo deficit, sembra migliorare ulteriormente l'esito gravidico.

Nel corso della gravidanza il contenuto di selenio nel sangue materno e nel liquido amniotico si riduce con l'avanzare dell'epoca gestazionale, confermando l'incremento del fabbisogno di tale micronutriente in questo particolare periodo della vita, sia per l'aumento dell'escrezione renale, sia per un maggior utilizzo dovuto alla sintesi delle proteine fetali [2].

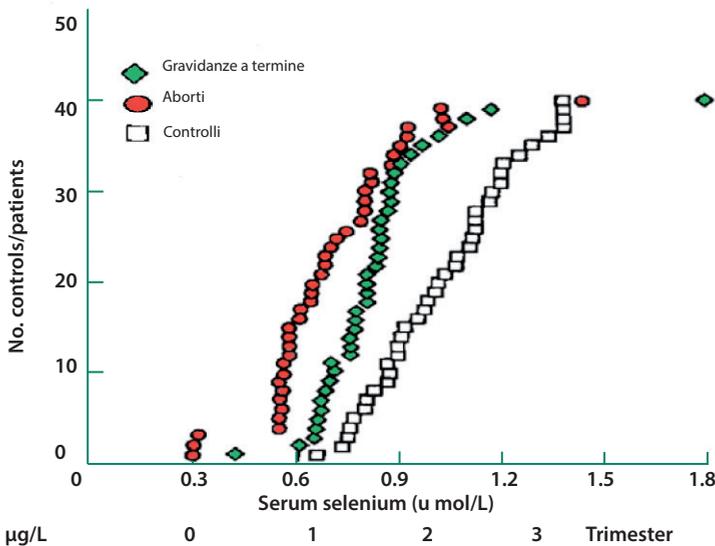
La riduzione della selenemia è ancora più importante durante le gravidanze patologiche, probabilmente a causa dell'alterazione del metabolismo ossidativo [3].

I livelli basali di selenio nelle donne affette da diabete gestazionale sono più bassi rispetto ai controlli sani [4]. Tuttavia, non sono ancora disponibili dati riguardanti gli effetti della supplementazione di selenio sull'incidenza del diabete gestazionale.

Ridotti livelli di selenio sono stati associati a varie complicanze gravidiche, come l'aborto, il parto prematuro, la pre-eclampsia e il ridotto peso alla nascita.

Il primo studio al riguardo risale al 1996 [5] e ha dimostrato che donne affette da

● **Figura 1.** Livelli di selenemia in donne gravide in relazione all'outcome gravidanza a termine vs aborto e nel gruppo di controllo di donne non gravide



Fonte: Barrington et al., 1996 [5].

● **Tabella 2.** Livelli di selenio nel sangue da cordone ombelicale e materno di nati a termine vs pretermine

Serum selenium concentrations in newborn infants

Group	Number	Mean concentration	Range
Term	30	124.80 ± 13.72	94-148
Preterm	30	100.30 ± 11.72 ^a	75-118

a: $P = 0.0001$, vs the term infants. ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Maternal serum selenium concentrations ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Group	Number	Mean concentration	Range
Term	30	117.03 ± 17.15	89-147
Preterm	30	110.56 ± 17.49	78-144

Fonte: Iranpour et al., 2009 [6].

poliabortività avevano più bassi livelli plasmatici di selenio e quindi una minore attività antiossidante (● **Figura 1**). È dunque necessario valutare i livelli di selenemia in caso di aborti ripetuti.

Non sono invece emerse differenze rilevanti della selenemia materna tra nati a termine e nati pretermine, ma è stata riscontrata una riduzione del livello di questo micronutriente nel cordone di neonati pretermine (● **Tabella 2**) [6].

Uno studio prospettico [7] su 1.197 donne alla 12^a settimana gestazionale ha messo in evidenza una differenza statisticamente significativa del livello di selenio tra le donne che hanno portato a termine la gravidanza e quelle che invece hanno avuto un parto pretermine. In particolare, un valore di selenio al di sotto del 25° percentile, cioè $<0,92 \mu\text{mol/L}$ (OD 2,18) rappresenta un fattore predittivo di gravidanza pretermine (● **Tabella 3**).

La supplementazione con selenio in gravidanza sembra ridurre il rischio di rottura prematura della membrana placentare, come dimostrato da un trial clinico randomizzato in doppio cieco [8], che misurava un'incidenza significativamente inferiore nelle donne trattate con selenio (8%) rispetto al gruppo di controllo (22%).

Nell'ultimo periodo, inoltre, stanno emergendo dati che mettono in relazione il deficit di selenio con la pre-eclampsia e il basso peso alla nascita.

Per quanto riguarda la correlazione tra selenio ed endocrinopatie, diversi studi hanno valutato un aumento del volume tiroideo e una tendenza allo sviluppo di gozzo nodulare in donne che presentavano deficit di selenio.

La supplementazione del selenio è in grado di ridurre i livelli degli anticorpi tiroidei e migliorare l'ecogenicità della ghiandola in presenza di tiroidite cronica linfocitaria [9], ridurre l'incidenza della tiroidite post-partum [10] e potenziare la risposta clinica e la regressione dell'oftalmopatia in soggetti con morbo di Basedow in trattamento con farmaci antitiroidei [11].

● **Tabella 3.** Fattori associati all'aumento di rischio di parti prematuri

Characteristic	Term n = 1069	Preterm n = 60	p value
Serum selenium at 12 wk, μmol/L, mean (SD)	1.02 (0.13)	0.96 (0.14)	0.003 †

Factor	OR (95% CI)
Maternal age (unit change per yr)	1.02 (0.94-1.10)
Income < US\$ 1500/month	2.34 (0.77-4.68)
Marital status = single	2.08 (0.69-7.81)
Low level of education	1.01 (0.49-2.05)
Smoking	1.09 (0.63-2.37)
Consumption of alcohol > 2 units/wk	0.62 (0.24-1.79)
BMI (unit change per kg/m ²)	1.03 (0.97-1.08)
Low selenium level (< 25 th percentile at 12 wk gestation)	2.18 (1.25-3.77)
Primiparity	2.99 (1.59-5.62)
Previous miscarriage	1.52 (0.78-2.99)
Diastolic pressure > 90 mm Hg at 12 wk gestation	1.01 (0.97-1.05)
Preeclampsia	3.19 (1.47-6.91)

† = t test; BMI = body mass index; CI = confidence interval; OR = odds ratio.

Fonte: Rayman *et al.*, 2011 [7].

Tuttavia, una supplementazione sovrafisiologica con selenio, di dieci volte superiore ai livelli raccomandati, può raggiungere un grado di tossicità, causando caduta dei capelli e alterazioni ungueali.

Attualmente, è in corso uno studio multicentrico randomizzato (SERENA, NIH: NCT01465867) sulla supplementazione di selenio in donne con anticorpi tiroidei positivi alla 12^a settimana gestazionale e in donne candidate, entro 60 giorni, a transfer embrionario. L'obiettivo dello studio è valutare gli effetti della supplementazione del selenio da sola o associata con levotiroxina nel modificare il titolo degli anticorpi durante la gravidanza e nei 3-6 mesi successivi al parto, verificando gli effetti sulla funzione e la struttura tiroidea e sulle complicanze ostetriche e neonatali.

In attesa dei risultati di questo interessante lavoro, ricordiamo che oggi nel mondo esistono ancora regioni, popolazioni e condizioni a rischio di insufficiente apporto di selenio con la dieta. Diversi studi randomizzati indicano che l'integrazione di selenio in gravidanza può migliorare il tasso degli autoanticorpi tiroidei e può ridurre alcune complicanze ostetriche. La misurazione della selenemia è quindi raccomandata in caso di poliabortività.

Riferimenti bibliografici

- [1] Bocca B, Madeddu R, Asara Y, Tolu P, Marchal JA, Forte G. *Assessment of reference ranges for blood Cu, Mn, Se and Zn in a selected Italian population* J Trace Elem Med Biol 2011;25(1):19-26.
- [2] Mihailovic M, Cvetkovic M, Ljubic A, Kosanovic M, Nedeljkovic S, Jovanovic I, Pesut O. *Selenium and malondialdehyde content and glutathione peroxidase activity in maternal and umbilical cord blood and amniotic fluid.* Biol Trace Elem Res 2000;73:47-54.
- [3] Mariath AB, Bergamaschi DP, Rondó PH, Tanaka AC, Hinnig Pde F, Abbade JF, Diniz SG. *The possible role of selenium status in adverse pregnancy outcomes.* Br J Nutr 2011 May;105(10):1418-28.
- [4] Tan M, Sheng L, Qian Y, Ge Y, Wang Y, Zhang H *et al.* *Changes of serum selenium in pregnant women with gestational diabetes mellitus.* Biol Trace Elem Res 2001 Dec;83(3):231-7.
- [5] Barrington JW, Lindsay P, James D, Smith S, Roberts A. *Selenium deficiency and miscarriage: a possible link?* Br J Obstet Gynaecol 1996 Feb;103(2):130-2.
- [6] Iranpour R, Zandian A, Mohammadzadeh M, Mohammadzadeh A, Balali-Mood M, Hajiheydari M. *Comparison of maternal and umbilical cord blood selenium levels in term and preterm infants.* Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2009 Jul;11(7):513-6.
- [7] Rayman MP, Wijnen H, Vader H, Kooistra L, Pop V. *Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth.* CMAJ 2011 Mar 22;183(5):549-55.
- [8] Tara F, Rayman MP, Boskabadi H, Ghayour-Mobarhan M, Sahebkar A, Yazarlu O *et al.* *Selenium supplementation and premature (pre-labour) rupture of membranes: a randomised double-blind placebo-controlled trial.* J Obstet Gynaecol 2010 Jan;30(1):30-4.
- [9] Nacamulli D, Mian C, Petricca D, Lazzarotto F, Barollo S, Pozza D *et al.* *Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis.* Clin Endocrinol (Oxf) 2010 Oct;73(4):535-9.
- [10] Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. *The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies.* J Clin Endocrinol Metab 2007 Apr;92(4):1263-8.
- [11] Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M; European Group on Graves' Orbitopathy. *Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy.* N Engl J Med 2011 May 19;364(20):1920-31.

Fertilità e abortività: nuovi ruoli per la tiroide

Maria Giulia Santaguida, Camilla Virili, Nunzia Brusca, Marco Centanni

Dipartimento di Scienze e Biotechnologie Medico-Chirurgiche, Sapienza
Università di Roma e UOC Endocrinologia Ospedale S. Maria Goretti, Latina

La funzione riproduttiva umana è regolata da un complesso network nel quale è coinvolto l'asse tiroideo. Le alterazioni funzionali della tiroide sono 4-5 volte più frequenti nelle donne che negli uomini e sono prevalenti nella popolazione in età riproduttiva. Tutte le fasi riproduttive, dal ciclo mestruale all'esito gravidico, possono essere modificate dall'alterata omeostasi tiroidea (dalla carenza iodica alle tireopatie autoimmuni) che è in grado di influenzare la fertilità e l'omeostasi gestazionale.

Aspetti fisiopatologici

Alla nascita, la donna possiede alcuni milioni di follicoli primordiali, ma il loro numero diminuisce progressivamente fino 300.000 ovociti al momento della pubertà; di questi, solo 400-500 raggiungeranno l'ovulazione durante il periodo fertile, mentre i restanti andranno incontro ad apoptosi e atresia. La progressione dei follicoli attraverso i vari stadi maturativi e differenziativi richiede una serie di interazioni in cui un ruolo primario sembra essere svolto dai membri della superfamiglia del TGF- β . Tale famiglia include ormoni con attività endocrina, paracrina e autocrina, tra cui l'inibina, l'activina, l'ormone antimulleriano, le *ancillary proteins* e le proteine morfogenetiche dell'osso, alcune delle quali sembrano essere coinvolte nell'insufficienza ovarica precoce. Le più conosciute e studiate, inibine e activine, intervengono nella modulazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, inibendo e stimolando rispettivamente la produzione di FSH e l'espressione dei suoi recettori nelle cellule della granulosa, nonché l'attività aromatasica e quindi la produzione di estrogeni intrafollicolari e la selezione del follicolo dominante. Rappresentano, inoltre, gli attori di alcune funzioni regolatorie dell'attività ormonale della teca.

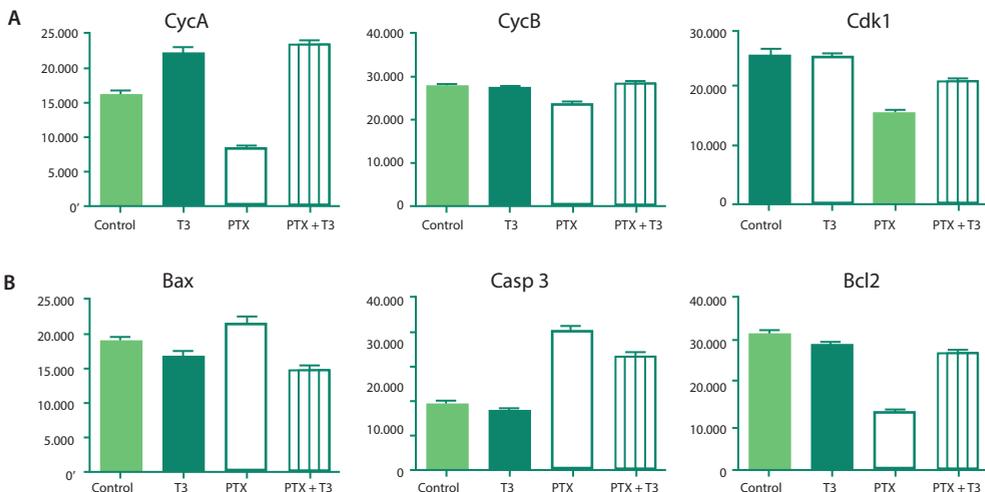
I livelli di activina e di inibina sembrano risentire delle alterazioni omeostatiche tiroidee; valori incrementati di activina A sono stati riscontrati in donne con morbo

di Graves, mentre un aumento dell'inibina B, tale da modificare verso il basso i livelli di FSH, è presente in donne post-menopausali con alterazioni funzionali tiroidee.

La T₃ sembra agire sulla morfogenesi, la maturazione e la differenziazione degli ovociti. Tutte le isoforme recettoriali degli ormoni tiroidei sono presenti nelle cellule della granulosa e in quelle del cumulo ooforo, per cui è possibile un'azione diretta delle iodotirone sull'ovaio. Studi su modelli murini [1] hanno dimostrato che la T₃ è in grado di preservare le cellule della granulosa dall'apoptosi indotta dalla chemioterapia (● **Figura 1**). Inoltre, la T₃ aumenta la funzionalità dei follicoli e delle cellule della granulosa di ratto, effetto potenziato dal pretrattamento con testosterone grazie alla capacità della triiodotironina di indurre l'attività aromatasica.

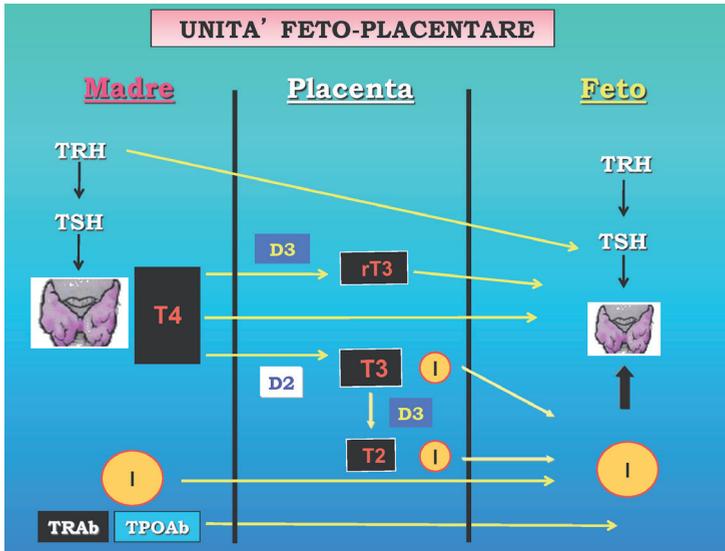
Oltre ai recettori per gli ormoni tiroidei, anche le desiodasi sono espresse nelle diverse entità del sistema riproduttivo e hanno massima rilevanza a livello dell'unità feto-placentare. Esse sono precocemente attive nei tessuti placentari: gli isoenzimi desiodasici tipo 2 (attivanti), mediante la loro vivace e precoce attività desiodativa della T₄, svolgono un ruolo trofico sul trofoblasto tramite la T₃ prodotta localmente, che stimola l'intero network della secrezione endocrina placentare. Dall'altro lato, l'attività della desiodasi di tipo 3 protegge il feto dalle potenti attività metaboliche della T₃, inattivando la T₃ materna e fornendo al feto una riserva di iodio elementare, conseguenza diretta della desiodazione enzimatica locale. Si realizza quindi, mediante un network iodotirone/desiodasi, la modulazione del passaggio attraverso la barriera

● **Figura 1.** Effetto antiapoptotico della T₃ in cellule della granulosa di ratto esposte alla chemioterapia



Fonte: Verga Falzacappa et al., 2012 [1].

● **Figura 2.** Rappresentazione schematica del traffico transplacentare dello iodio e delle iodotirine

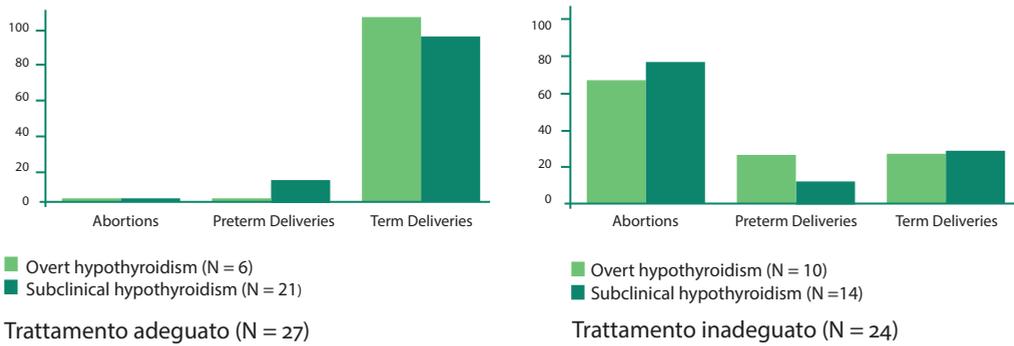


placentare di T₄ e di iodio che rappresenta un evento primario ai fini dello sviluppo del sistema nervoso centrale del nascituro. Al contrario, la T₃ viene inattivata dall'azione della desiodasi 3 e non raggiunge la circolazione e i tessuti fetali in quantità fisiologicamente rilevanti (● **Figura 2**).

Correlati clinici

In considerazione delle innumerevoli interazioni tra sistema riproduttivo e funzione tiroidea, non sorprende che le alterazioni tiroidee, specie se di rilevanza funzionale e/o clinica, siano assai prevalenti in pazienti con disturbi del ciclo mestruale e che le alterazioni soprattutto ipofunzionali triplichino il numero di pazienti con oligomenorrea. La fisiologica ciclicità mestruale è infatti il risultato di una serie di eventi regolati che richiedono la normale funzione dell'asse ipotalamo-ipofisario, delle ovaie e dell'utero, ma anche un normale cross-talk con l'asse tiroideo. In condizioni di ipotiroidismo, si verifica un'alterazione della pulsatilità del GnRH e, quindi, un decremento dello stimolo sulle cellule della granulosa con una serie di eventi a cascata che esitano in disturbi molteplici della ciclicità e talvolta in una riduzione della fertilità [2]. Questo assunto è ancora più vero quando all'ipotiroidismo consegue un'iperprolattinemia da aumentato stimolo del TRH (in grado di stimolare entrambi gli assi funzionali). Quest'ultima è un'importante causa di oligomenorrea e amenorrea che complica l'effetto perturbativo del deficit iodotironinico.

● **Figura 3.** Esiti della gravidanza in relazione ad adeguata o inadeguata terapia sostitutiva



Eu: 4% aborti
 lpo: 31,4% aborti $p < 0.0001$
 Eu: 84,5% a termine
 lpo: 58,8% a termine $p = 0.18 \text{ ns}$

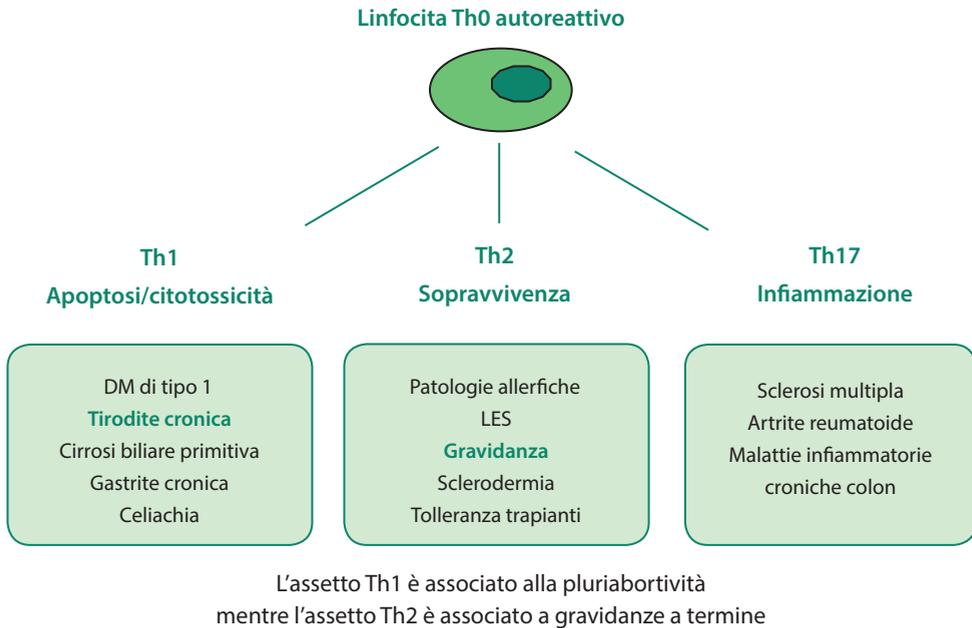
Fonte: Abalovich *et al.*, 2002 [3].

La disponibilità di micronutrienti (in particolare iodio e selenio), essenziali sia per la gravidanza sia per la ghiandola tiroidea, le alterazioni del sistema immunitario che, in alcuni casi, possono predisporre a stati protrombotici e l'incidenza di complicanze ostetriche e di poliabortività nelle donne con alterata funzionalità tiroidea testimoniano la stretta correlazione clinica esistente tra tiroide e gravidanza.

Il fabbisogno di iodio aumenta significativamente in gravidanza e durante l'allattamento. In condizioni di carenza iodica, aumentano il rischio di abortività e di nascite premature, così come una più alta incidenza di disturbi dello sviluppo fetale e della mortalità infantile, correlando con la severità di detta carenza. È quindi raccomandata la supplementazione di iodio nelle donne in età fertile, possibilmente anni prima di intraprendere una gravidanza.

Fin dal 1990 vari studi hanno dimostrato un aumento del rischio di aborti spontanei in donne tireopatiche. L'ipotiroidismo in gravidanza è presente nel 2,5% delle donne gravide; la causa più frequente è la patologia autoimmune tiroidea e ha effetto anche in forma subclinica. L'ipotiroidismo in gravidanza provoca insufficienza del corpo luteo, aborti nel primo trimestre, parti pretermine da ipertensione gestazionale e deficit intellettivi nel bambino. Poiché il numero degli aborti e delle gravidanze pretermine si riduce con una terapia adeguata, le linee guida stabiliscono di trattare l'ipotiroidismo, anche se presente in forma subclinica, tenendo presente che la maggioranza delle donne necessitano di un aumentato fabbisogno di levotiroxina già nel primo trimestre di gravidanza (● **Figura 3**). Dato il ruolo della concomitante autoimmunità nel determinismo dell'abortività, la positività anticorpale (Ab antitireoperos-

● **Figura 4.** Classificazione degli eventi immunitari, autoimmunitari e allergici sulla base del milieu citochinico prevalente



sidasi) è stata suggerita quale responsabile dell'abortività e poliabortività e i sospetti sono stati confermati anche nella procreazione medicalmente assistita. Tuttavia, gli studi di metanalisi che sono alla base di questa ipotesi sono gravati da numerosi bias, tali da inficiare un'interpretazione lineare dei risultati: spesso non sono state tenute in conto le diverse età materne, la contemporanea presenza della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, nonché il diverso grado di ipotiroidismo e la sua concomitanza con fenomeni immunitari autoaggressivi.

A tal proposito il nostro gruppo (Centanni *et al.*, osservazioni non pubblicate) ha condotto uno studio retrospettivo in cui ha selezionato 288 donne tireopatiche con aborto clinico; di queste, 82 sono poliabortive e sono state divise in due gruppi sulla base dell'eziopatogenesi (autoimmune o non autoimmune) della tireopatia. Le donne con tireopatia autoimmune e poliabortività sono state ulteriormente divise sulla base della presenza o meno di un'altra patologia autoimmunitaria (sindrome poliendocrina autoimmune di tipo III). Come atteso, è emerso che la poliabortività è maggiormente correlata con le tireopatie autoimmuni rispetto a quelle non autoimmuni. Tuttavia, la maggior parte delle donne con poliabortività rientra nel gruppo delle pazienti con poliendocrinopatie autoimmuni (APSIII), mentre le pazienti con tirodite cronica autoimmune isolata hanno una frequenza solo leggermente superiore a quella rison-

trata nelle tireopatiche non autoimmuni. La poliabortività è quindi maggiormente associata a disturbi complessi della risposta immune che non alla semplice presenza di un anticorpo antitiroide più epifenomenico che patogenetico.

Questi risultati sono in accordo con quelli di Raghupathy *et al.* [4], che aveva sottolineato il ruolo del milieu citochinico prevalente nel determinismo della poliabortività. Infatti, le vie effettrici dei linfociti CD4 sono diverse in molte immunopatie (pathway pro-apoptotico) rispetto a quelle antiapoptotiche di cui fa parte la gravidanza. Non è dunque sorprendente che l'assetto linfocitario TH1, tipico della tiroidite cronica linfocitaria, sia maggiormente associato alla poliabortività, mentre l'assetto linfocitario TH2 sia associato a gravidanze a termine (● **Figura 4**). È stata peraltro descritta una gerarchia TH1>TH2 che procede dalle donne pluriabortive prone ad abortire a quelle pluriabortive che avranno una gravidanza a termine a quelle con gravidanze plurime normali [4].

In conclusione, ovaio e placenta possiedono l'intero apparato trasduzionale del segnale ormonale tiroideo. Le iodotironine sono quindi in grado di esercitare numerose funzioni sull'intero asse riproduttivo femminile, tra le quali si possono evidenziare tre tipi di azione: antiapoptotica sui follicoli, trofica nella placenta e differenziativa nei tessuti fetali. L'azione ormonale tiroidea è, quindi, un modulatore dell'omeostasi feto-placentare e può influenzare l'esito gravidico. Le alterazioni dell'omeostasi tiroidea, anche precliniche, presenti in gravidanza devono essere pertanto sempre individuate, diagnosticate e possibilmente trattate.

Riferimenti bibliografici

- [1] Verga Falzacappa C, Timperi E, Bucci B, Amendola D, Piergrossi P, D'Amico D *et al.* *T3 preserves ovarian granulosa cells from chemotherapy-induced apoptosis.* J Endocrinol 2012 Nov;215(2):281-9.
- [2] Trokoudes KM, Skordis N, Picolos MK. *Infertility and thyroid disorders.* Curr Opin Obstet Gynecol 2006;18:446-51.
- [3] Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. *Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy.* Thyroid 2002 Jan;12(1):63-8.
- [4] Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. *Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion.* Hum Reprod 2000 Mar;15(3):713-8.

Tiroide e PMA

**Carlo Alviggi, Roberta Vallone, Pasquale De Rosa, Silvia Picarelli,
Lorenza Di Domenico, Giuseppe De Placido**

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Oftalmologiche, Università di Napoli Federico II

La procreazione medicalmente assistita (PMA) prevede una serie di step successivi che portano alla fecondazione *in vitro* dei gameti e al loro impianto nella cavità uterina. Poiché le probabilità di successo di ciascuna tappa sono limitate, per garantire una ragionevole possibilità di riuscita, cioè il trasferimento in utero di almeno un embrione di buona qualità, è necessario partire da un quantitativo ottimale che corrisponde a circa 10-15 ovociti.

La prima fase della PMA consiste nell'induzione della crescita follicolare multipla; in altre parole si devono superare farmacologicamente i meccanismi che, nella donna, sono alla base della selezione del follicolo dominante. Successivamente, si effettua il prelievo ovocitario tramite aspirazione transvaginale eco-guidata e si provvede alla fecondazione *in vitro*. Le ovocellule possono essere fecondate con tecniche diverse (FIVET o ICSI), a seconda della quantità e qualità degli spermatozoi disponibili. La fase seguente prevede la coltura *in vitro* degli ovociti fecondati. Solo il 50-80% di essi raggiunge lo stato di embrione a 4-8 cellule dopo circa 48-72 ore e viene trasferito in utero. Poiché non tutti gli ovociti prelevati raggiungono la fase finale del procedimento, è necessario avere qualche embrione in più di partenza. I tassi d'impianto di ciascun embrione oscillano tra il 15% e il 20%, per cui per avere una probabilità ragionevole di gravidanza (30%) per molti anni ha prevalso la tendenza di trasferire 2 o 3 embrioni. Dopo circa 6-7 giorni dalla fecondazione, l'embrione, formato ormai da 120 cellule, si libera della zona pellucida ed è pronto all'impianto.

Uno studio retrospettivo condotto da Fumarola *et al.* [1] ha valutato la relazione tra la funzione tiroidea e l'esito della riproduzione assistita: 164 pazienti sono state stratificate sulla base dei livelli sierici del TSH. I risultati hanno mostrato come un valore di TSH >2 mU/L fosse associato a una riduzione statisticamente significativa dei tassi di gravidanza clinica, determinata dalla visualizzazione della camera gestazionale con embrione al suo interno. Se da un lato anche incrementi lievi del TSH sembrano in

grado di ridurre l'incidenza di gravidanza clinica nei cicli di riproduzione assistita, non sembra, dall'altro, che tale condizione impatti direttamente sui parametri embriologici. Allo scopo di verificare se l'impatto negativo sui tassi di gravidanza dato dall'aumento del TSH possa essere modulato dalla terapia con levotiroxina (LT₄), lo stesso studio ha stratificato inoltre le donne in base al trattamento con LT₄ e ha dimostrato che la terapia annulla l'effetto negativo dell'ipotiroidismo subclinico. I dati sono stati confermati da un ulteriore studio [2], condotto su 64 pazienti ipotiroidiche subcliniche sottoposte a fecondazione *in vitro*; il trial clinico ha anche dimostrato che le donne non trattate avevano tassi di impianto più bassi e un aumentato rischio di aborto (• **Tabella 1**). Un

• **Tabella 1.** Confronto dei risultati della stimolazione ovarica controllata e IVF/ICSI outcome in pazienti trattate con LT₄ rispetto ai controlli non trattati

Factor	LT4 treatment	Control	P value
No. of cycles initiated	32	32	
No. of cycles retrieved	32	32	
No. of ET cycles	32	32	
Cycles with ICSI, n (%)	14 (43.8)	14 (43.8)	NS ^a
Days of rhFSH	9.1 ± 1.2	9.0 ± 1.1	NS ^b
Total dose of rhFSH	1,880.6 ± 425.5	1,919.9 ± 397.7	NS ^b
Days of GnRH antagonist	4.3 ± 1.0	4.3 ± 1.0	NS ^b
On the day of hCG injection			
TSH (mIU/L)	2.9 ± 1.0	6.8 ± 1.9	<.001 ^a
FT4 (ng/dL)	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.2	.017 ^a
PRL (ng/mL)	15.8 ± 3.3	16.3 ± 3.5	NS ^b
No. of follicles ≥ 14 mm	8.9 ± 3.4	9.1 ± 3.3	NS ^b
EMT (mm)	10.1 ± 1.1	9.8 ± 1.2	NS ^b
On the day of β-hCG measurement			
TSH (mIU/L)	2.3 ± 0.4	6.9 ± 2.0	<.001 ^a
FT4 (ng/dL)	1.4 ± 0.3	1.0 ± 0.2	<.001 ^a
No. of oocytes retrieved	9.3 ± 3.9	9.2 ± 3.2	NS ^b
No. of mature oocytes	8.2 ± 3.4	7.5 ± 2.6	NS ^b
No. of fertilized oocytes	8.1 ± 3.4	7.2 ± 2.3	NS ^b
No. of grade I, II embryos	3.3 ± 1.6	2.2 ± 1.3	.007 ^b
No. of embryos transferred	2.9 ± 0.5	2.9 ± 0.4	NS ^b
No. of embryos cryopreserved	2.5 ± 2.7	1.8 ± 2.3	NS ^b
Embryo implantation rate, % (n)	26.9 (25/93)	14.9 (14/94)	.044 ^b
Clinical PR per cycle initiated, % (n)	53.1 (17/32)	37.5 (12/32)	NS ^a
Miscarriage rate, % (n)	0 (0/17)	33.3 (4/12)	0.21 ^a
Live birth rate per cycle initiated, % (n)	53.1 (17/32)	25.0 (8/32)	0.39 ^a

Values are mean ± SD unless otherwise noted; PR = pregnancy rate; NS = not significant; a = Fisher's exact test or χ^2 test; b = student's t test.

Fonte: Kim *et al.*, 2011 [2].

● **Tabella 2.** Correlazione tra autoimmunità tiroidea e outcome riproduttivo in pazienti sottoposte a PMA

Variables	ATA + Group	Control Group	P value
Stimulation length (days)	11.0 ± 1.8	10.7 ± 1.7	0.074
Total Gn dose (IU)	2302 ± 864	2246 ± 736	0.885
E2 level on the day of HCG (pg/ml)	2290 ± 1101	2342 ± 1173	0.716
Number of retrieved oocytes	10.9 ± 6.1	11.8 ± 6.9	0.166
Fertilization Rate	64.3% (729/1134)	74.6% (8848/11856)	<0.001
Number of available embryos	5.3 ± 3.9	6.0 ± 4.2	0.01
Number of embryo transferred	2.4 ± 0.6	2.3 ± 0.6	0.086
Pregnancy Rate	33.3% (52/156)	46.7% (458/981)	0.002
Implantation Rate	17.8% (66/370)	27.1% (611/2251)	<0.001
Abortion Rate	26.9% (14/52)	11.8% (54/458)	0.002

Fonte: Zhong *et al.*, 2012 [3].

● **Tabella 3.** Outcome riproduttivi in pazienti in trattamento con levotiroxina, acido acetil salicilico e prednisolone

	Group A	Group B	Group C	Group D
IVF cycles	52	56	44	200
Total Gn dose (IU)	3714 +/- 1499 ^c	3430 +/- 1722	3000 +/- 1358 ^b	2755 +/- 1216 ^a
Stimulation length (d)	12.3 +/- 2.1	12.2 +/- 2.5	11.4 +/- 1.6 ^b	11.5 +/- 1.8 ^b
OPU	50	55	44	200
Retrieved oocytes	6.5 +/- 4.3	7.9 +/- 5.4	10.7 +/- 6.4 ^b	8.7 +/- 5.2 ^b
Gn dose/oocyte (IU)	1028 +/- 1141	878 +/- 1045	448 +/- 520 ^b	539 +/- 796 ^b
Fertilization rate (%)	74.2	78.5	82.5	83.0
ET	40	45	39	177
Pregnancies	4	11	14	66
PR/started cycle (%)	7.7 ^c	19.6	31.8 ^b	33.0 ^b
PR/OPU (%)	8.0 ^c	20.0	31.8 ^b	33.3 ^b
PR/ET (%)	10.0 ^c	24.4	35.9 ^b	37.3 ^b
Implantation rate (%)	4.7 ^c	14.4	17.7 ^b	19.0 ^a
Abortions	1	3	4	8
Abortion rate (%)	25.0	27.3	28.5	12.0 ^a
Ongoing PR/OPU (%)	6.0 ^c	14.5	22.7 ^b	29.3 ^b
Ongoing PR/ET (%)	7.5 ^c	17.8	25.6 ^b	32.8 ^b

Group A: ATA+, untreated patients. Group B: ATA+ patients treated with LT adjuvant therapy. Group C: ATA+ patients treated with LT+ASA+P adjuvant therapy; Group D: ATA-controls.

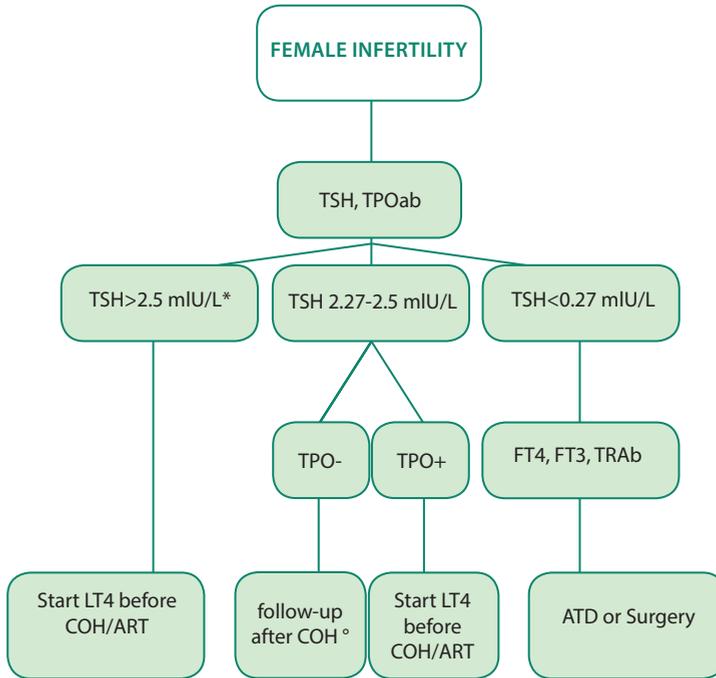
a = p < 0.01 vs groups A, B and C.

b = p < 0.01 vs groups A, and B.

c = p < 0.01 vs group B and C.

Fonte: Revelli *et al.*, 2009 [4].

● **Figura 1.** Algoritmo per lo screening e la gestione di disfunzioni tiroidee e autoimmunitarie in donne con diagnosi di sterilità



* Consider measuring anti-Tg antibodies.

° Consider treatment when altered function after Controlled Ovarian Hyperstimulation (COH).

ART: assisted reproductive technology.

Fonte: Unuane et al., 2011 [5].

adeguato trattamento tiroxinico (TSH < 2 mU/L) è, quindi, in grado di eliminare gli effetti negativi dell'ipotiroidismo e ottenere tassi di gravidanza simili a quelli delle pazienti eutiroidee.

L'altro aspetto che correla la tiroide alla gravidanza riguarda il profilo immunologico. In uno studio retrospettivo [3] è stata analizzata la relazione tra gli autoanticorpi tiroidei e l'esito delle procedure di PMA. La presenza di autoimmunità tiroidea determina un incremento degli aborti e la riduzione del tasso di fertilizzazione e d'impianto dell'embrione, anche in presenza di un buon compenso ormonale (● **Tabella 2**). Tale effetto può essere annullato dalla terapia, come dimostrato dall'aumento del numero di gravidanze evolutive e dalla riduzione degli aborti nelle donne con autoanticorpi tiroidei positivi e in trattamento con levotiroxina (● **Tabella 3**).

Inoltre, la presenza dei TPOAb nel liquido follicolare di madri con positività an-

ticorpale è stata correlata a una minore fecondazione *in vitro* e a una ridotta qualità embrionale.

Sebbene non sia ancora chiaro il meccanismo attraverso il quale l'ipotiroidismo impatti sull'esito gravidico, è verosimile che sia l'incremento del TSH sia il disordine del sistema immunitario giochino un ruolo chiave.

È stato anche ipotizzato che la disfunzione tiroidea e la positività anticorpale possano agire a livello endometriale modificando l'equilibrio dei linfociti TH1 e TH2 e la contrattilità uterina.

Prima di avviare un ciclo di PMA è necessario quindi assicurarsi che la paziente sia ben compensata, valutando la funzione tiroidea e l'assetto immunologico. Il riscontro di valori di TSH >2,5mU/L richiede l'inizio della terapia con LT₄. Il trattamento è altresì consigliato in presenza della positività anticorpale, anche se il TSH <2,5mU/L (● **Figura 1**).

Riferimenti bibliografici

- [1] Fumarola A, Grani G, Romanzi D, Del Sordo M, Bianchini M, Aragona A *et al.* *Thyroid function in infertile patients undergoing assisted reproduction.* Am J Reprod Immunol 2013 Mar 22. doi: 10.1111/aji.12113.
- [2] Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. *Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection.* Fertil Steril 2011;95(5):1650-4.
- [3] Zhong Y, Ying Y, Wu H, Zhou C, Xu Y, Wang Q, Li J, Shen X, Li J. Relationship between Antithyroid Antibody and Pregnancy Outcome following in Vitro Fertilization and Embryo Transfer. Int J Med Sci 2012;9(2):121-5.
- [4] Revelli A, Casano S, Delle Piane L, Grassi G, Gennarelli G, Guidetti D, Massobrio M. *A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments.* Reprod Biol Endocrinol 2009;7:137.
- [5] Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. *Endocrine disorders & female infertility.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011 Dec;25(6):861-73.

Ipotiroidismo e programmazione di gravidanza

Vincenzo Toscano

DAI Scienze Mediche, UOC Endocrinologia, Dipartimento Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea

La causa più frequente d'ipotiroidismo nell'adulto è la tiroidite cronica linfocitaria. Tuttavia, in alcune aree del mondo la carenza iodica riveste ancora un ruolo eziologico molto importante. Le forme iatrogene di ipotiroidismo sono invece riconducibili alla tiroidectomia e alla terapia radiometabolica. Alterazioni ipofisarie o ipotalamiche sono riscontrate in una piccola minoranza degli ipotiroidei.

Segni di autoimmunità tiroidea sono rilevabili nel 5-15% delle donne in età riproduttiva e circa un quarto della popolazione in età fertile ha un valore di TSH compreso tra 2,4-4,5 mU/L.

L'ipotiroidismo interferisce con il sistema riproduttivo femminile su tre distinti livelli: l'asse ipotalamo-ipofisario, la funzione gonadica e il metabolismo periferico degli steroidi sessuali.

La carenza degli ormoni tiroidei comporta un incremento del TRH e quindi dello stimolo per la produzione di prolattina. L'iperprolattinemia induce un'alterazione della secrezione pulsatile del GnRH, che determina una ritardata risposta dell'ormone LH e quindi un'inadeguata ovulazione.

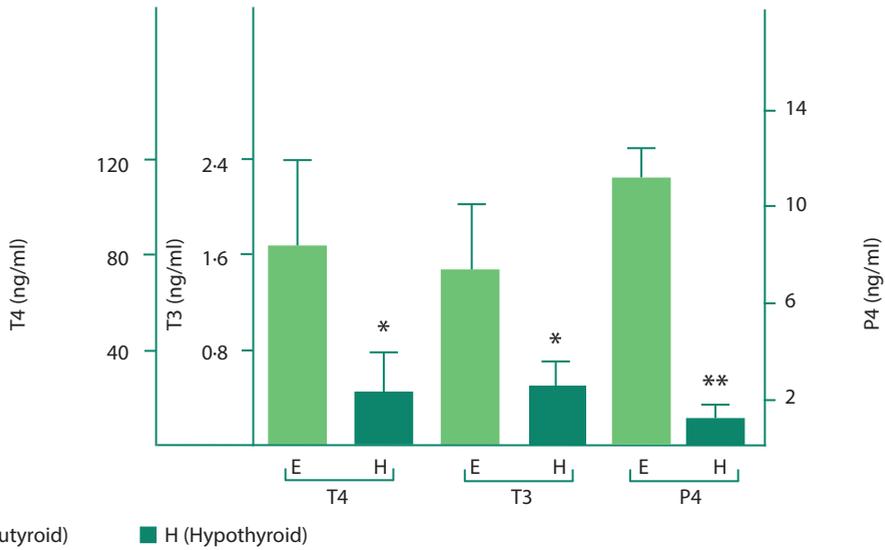
A livello gonadico, gli ormoni tiroidei agiscono in sinergia con estrogeni e progesterone per la maturazione dell'ovocita e per l'impianto uterino dopo la fecondazione (● **Figura 1**) [1].

Nel soggetto ipotiroideo si ha una ridotta clearance dell'androstenedione e dell'estrone, un aumento dell'attività aromatasica periferica e una diminuzione del livello di estradiolo e testosterone, nonostante il valore di SHBG sia ridotto.

Le alterazioni ormonali dell'omeostasi tiroidea e del sistema riproduttivo determinano una riduzione della fertilità e la comparsa di alterazioni del ciclo mestruale, la cui severità è direttamente proporzionale ai livelli del TSH (● **Figura 2**) [2].

La frequenza delle irregolarità mestruali nella donna ipotiroidea è circa 3-4 vol-

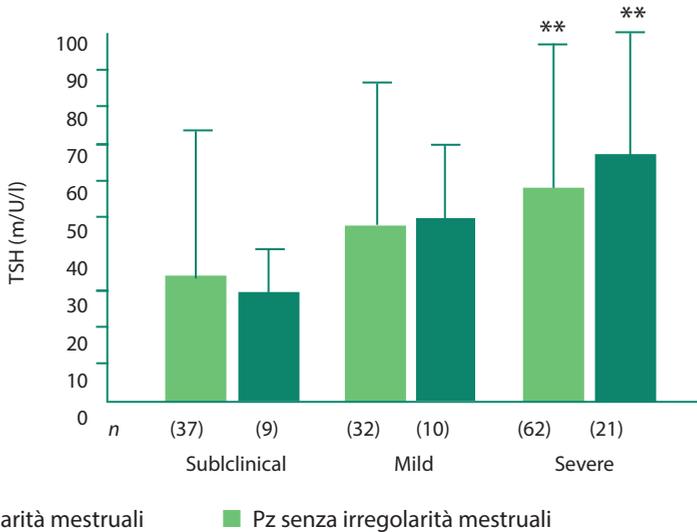
● **Figura 1.** Relazione tra ipotiroidismo e ridotta secrezione di progesterone (P4)



* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Fonte: Datta et al., 1998 [1].

● **Figura 2.** Confronto dei valori del TSH in donne con e senza irregolarità mestruali affette da ipotiroidismo subclinico, modesto e severo



** Statistically significant, $p < 0.01$.

Fonte: Krassas et al., 1999 [2].

te maggiore rispetto alle donne eutiroidi e il disturbo principale è rappresentato dall'oligomenorrea (● **Tabella 1**) [2].

I dati presenti in letteratura mostrano percentuali variabili della prevalenza dell'ipotiroidismo nelle donne infertili.

Innumerevoli lavori scientifici hanno confermato che la presenza della tiroidite cronica autoimmune ha un impatto negativo sull'esito della gravidanza sia spontanea che indotta (● **Figura 3**). L'eziologia di quest'associazione è molto probabilmente multifattoriale ed è da ricondurre principalmente a un'alterazione primaria del sistema immune.

Nelle coppie infertili la tireopatia autoimmune è più spesso presente quando vi è un'infertilità femminile, specie nelle donne con endometriosi e PCOS (● **Figura 4**).

La stimolazione ovarica può rappresentare un evento scatenante lo squilibrio tiroideo nelle donne con tiroidite autoimmune. L'incremento dell'estradiolo determina, infatti, un aumento dei livelli della TBG e quindi una riduzione della quota libera di tiroxina e un aumento del TSH.

Attualmente, lo screening tiroideo universale non è raccomandato in tutte le pazienti che programmano una gravidanza, ma deve essere richiesto solo in donne selezionate, dopo aver effettuato un'accurata anamnesi per l'identificazione dei fattori di rischio: presenza di precedenti alterazioni dell'omeostasi tiroidea, segni o sintomi suggestivi di disfunzione tiroidea o gozzo, familiarità per tireopatie, segni di autoimmunità, diabete mellito di tipo 1, precedente irradiazione della regione cervicale, infertilità, storia di aborti ricorrenti o parto pretermine [5].

Le linee guida AACE/ATA 2012 [5] raccomandano il trattamento con levotiroxina in tutte le donne con valori di TSH >2,5mU/L al momento della programma-

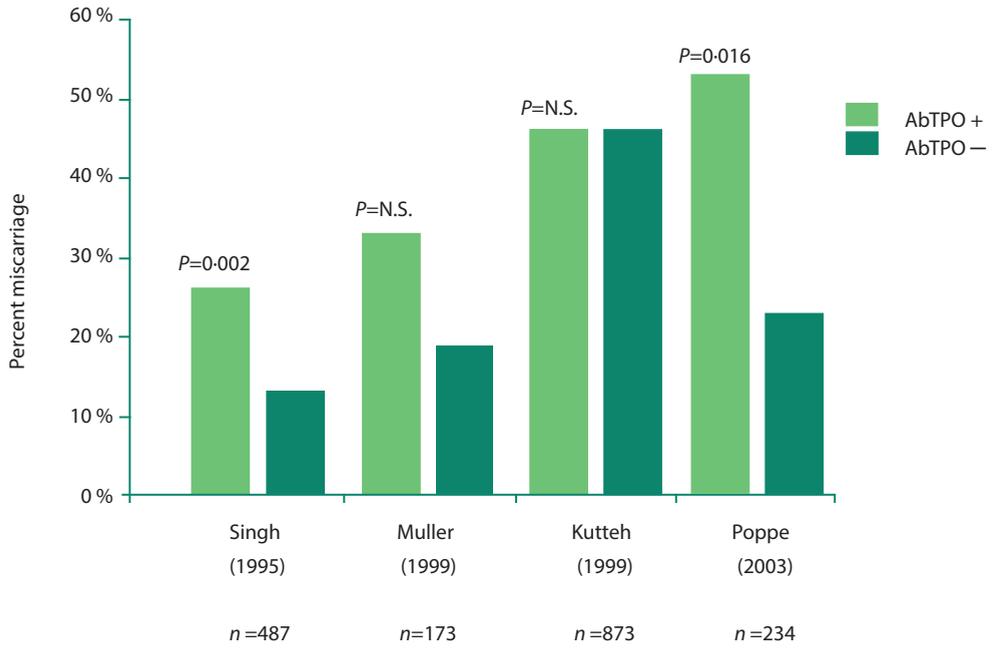
● **Tabella 1.** Tipologia di disturbo mestruale in soggetti ipotiroidei, prima e dopo trattamento e soggetti normali

Type of menstrual disturbance	Normal controls (n = 214)		Hypothyroid patients (n = 171)			
			Before LT4		After LT4	
	n	%	n	%	n	%
Oligomenorrhoea	12	67	17	42.5	8	50
Amenorrhoea	-	-	5	12.5	1	6
Polymenorrhoea	1	5.5	-	-	-	-
Hypomenorrhoea	3	16.5	6	15	4	25
Hypermenorrhoea/menorrhagia	2	11	12	30	3	19
Total	18	8.4	40	23.4*	16	9.3

* Statistically significant percentage in comparison with that of normal controls, P < 0.001.

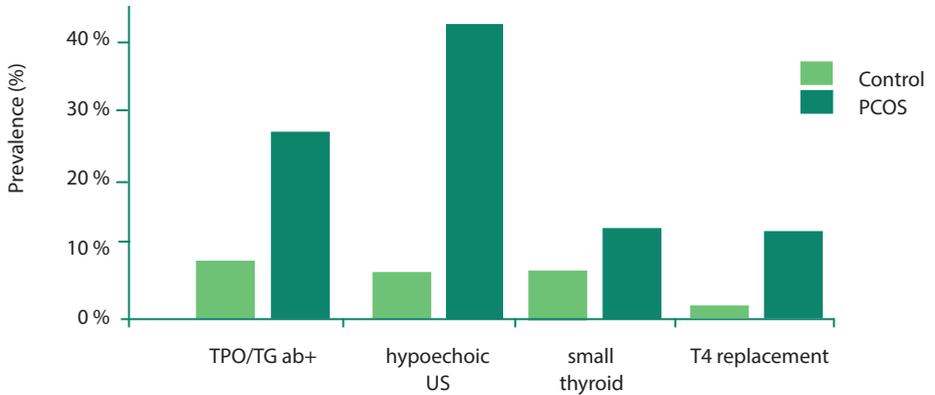
Fonte: Krassas et al., 1999 [2].

● **Figura 3.** ART (Assisted Reproduction Technology)



Fonte: Poppe et al., 2007 [3].

● **Figura 4.** Prevalenza di tiroidite nelle pazienti con PCOS



Fonte: Janssen et al., 2004 [4].

zione della gravidanza e nel primo trimestre; inoltre, il trattamento con levotiroxina è raccomandato nelle gestanti o nelle donne che stanno programmando una gravidanza con TPOAb positivi, anche se i livelli di TSH sono nel range di normalità, soprattutto se con storia di precedenti aborti. Se non vengono sottoposte a terapia, è utile eseguire un monitoraggio ogni 4 settimane per diagnosticare e trattare tempestivamente l'esordio dell'ipotiroidismo.

In conclusione, esiste un'associazione tra ipotiroidismo – subclinico e manifesto – e riduzione della fertilità. La tiroidite cronica linfocitaria ha un impatto negativo sull'esito della gravidanza, sia spontanea che medicalmente assistita. Infatti, nelle donne infertili vi è una maggiore prevalenza di tiroidite cronica. TPOAb e Tg-Ab vanno sempre dosati in presenza di aborti ricorrenti.

Tuttavia, non è consigliato eseguire uno screening universale in tutte le donne che programmano una gravidanza, ma solo in quelle selezionate mediante l'anamnesi. La monoterapia con LT₄ va considerata nelle donne con anticorpi positivi e aborti ripetuti e nelle donne con TSH >2,5mU/L nel primo trimestre di gravidanza con o senza la positività anticorpale tiroidea.

Riferimenti bibliografici

- [1] Datta M, Roy P, Banerjee J, Bhattacharya S. *Thyroid hormone stimulates progesterone release from human luteal cells by generating a proteinaceous factor*. J Endocrinol 1998 Sep;158(3):319-25.
- [2] Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas Th, Papadopoulou Ph, Paunkovic J, Paunkovic N, Duntas LH. *Disturbances of menstruation in hypothyroidism*. Clin Endocrinol 1999;50(5):655-9.
- [3] Poppe K, Velkeniers B, Glinoeer D. *Thyroid disease and female reproduction*. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Mar;66(3):309-21.
- [4] Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. *High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome*. Eur J Endocrinol 2004 Mar;150(3):363-9.
- [5] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI et al. *Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association*. Endocr Pract 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028.

Ipotiroidismo in gravidanza

Alfredo Pontecorvi, Pietro Locantore, Carlo Antonio Rota

Unità Complessa di Endocrinologia e malattie del metabolismo, Policlinico Gemelli di Roma. Scuola di specializzazione dell'Università Cattolica del Sacro Cuore

L'organogenesi fetale avviene nei primi tre mesi di gestazione, per cui prima della 12^a settimana l'eventuale apporto materno rappresenta la sola fonte di ormoni tiroidei per il feto. Risalta, quindi, l'estrema importanza di avere un'ottimale omeostasi tiroidea nella donna che si appresta a programmare una gravidanza o che è già in stato interessante.

A livello del tessuto cerebrale, gli astrociti metabolizzano la tiroxina e forniscono di T₃ i neuroni, che invece sono cellule prive di desiodasi. I recettori degli ormoni tiroidei si sviluppano precocemente nell'embrione; essi sono inattivati dal legame con dei repressori e vengono attivati dopo l'interazione con la T₃, provvedendo alla modulazione della trascrizione genica.

Il trattamento post-natale precoce di un ipotiroidismo congenito, nato da madre eutiroidica, determinerà un normale sviluppo neurologico nel neonato. Si avranno, invece, gravi alterazioni neurologiche e severi danni mentali (cretinismo) se la madre è stata ipotiroidica durante la gravidanza. Invece, il figlio eutiroidico di una donna ipotiroidica (TSH elevato o FT₄ ridotto) avrà un minor quoziente intellettivo (QI).

L'ipotiroidismo materno in gravidanza, anche se lieve, può quindi determinare una riduzione della performance neuropsicologica del bambino (● **Tabella 1**). Tuttavia, esistono anche studi, come quello di Lazarus *et al.* [1], in cui non sono emerse differenze del QI tra i bambini nati da donne ipotiroidiche trattate e quelli nati da donne ipotiroidiche non trattate.

L'ipotiroidismo in gravidanza ha ripercussioni non solo sul prodotto del concepimento, ma anche sulla donna. Ipertensione gravidica, distacco placentare, parto prematuro, emorragia post-partum, basso peso alla nascita, mortalità perinatale, malformazioni congenite e aborto sono possibili conseguenze di un ipotiroidismo materno non trattato.

● **Tabella 1.** Ipotiroidismo materno in gravidanza e performance neuropsicologica del bambino

Test	Children of treated women with hypothyroidism (n = 14)	P Value†	Children of untreated women with hypothyroidism‡ (n = 48)	P Value§	Control Children (n=124)
<i>Intelligence</i>					
WISC-III full-scale IQ score	111	0.20	100	0.005	107
WISC-III full-scale IQ score ≤85 (%)	0	0.90	19	0.007	5
<i>Attention</i>					
WISC-III freedom-from-distractibility score	103	0.80	97	0.03	102
Continuous Performance Test score >8 (%)	50	0.01	33	0.04	19
<i>Language</i>					
Test of Language Development score					
Word articulation	10.5	10.6	10.0	0.6	10.2
Word discrimination	11.4	0.90	10.3	0.02	11.4
WISC-III verbal IQ score	111	0.30	101	0.006	107
<i>School performance</i>					
PIAT-R reading-recognition score	101	0.80	95	0.05	100
PIAT-R reading-comprehension score	105	0.40	96	0.09	101
School difficulties and learning problems (%)	29	0.08	21	0.09	11
Repeated a grade (%)	7	0.50	8	0.3	4
<i>Visual-motor performance</i>					
Score on Developmental Test of Visual-Motor Integration	102	0.30	94	0.1	97
WISC-III performance IQ score	109	0.30	99	0.01	105
Pegboard-test score					
Dominant hand	79	0.40	88	0.06	83
Nondominant hand‡	87	0.70	96	0.04	89

† The P values are for the comparison of the children of the treated women with the children of the untreated women.

‡ One woman received treatment before, but not during, the pregnancy under study.

§ The P values are for the comparison of the children of the untreated women with the children of the control women.

Fonte: Haddow *et al.*, 1999 [2].

In gravidanza il dosaggio di LT₄ va in genere aumentato del 30-50% a causa dell'incremento ponderale, della presenza dell'attività desiodasica placentare, del trasferimento fetale di parte degli ormoni tiroidei materni, dell'aumento del volume di distribuzione plasmatica e dei livelli di TBG e a causa del ridotto assorbimento intestinale per la possibile presenza di nausea.

Tuttavia, l'adeguamento della terapia è spesso tardivo poiché la maggior parte delle donne si reca dal ginecologo nel corso del 2°-3° mese di gravidanza. Il rischio di ipotiroidismo materno precoce potrebbe allora essere prevenuto, secondo Yassa *et al.*, [3] aggiungendo 2 compresse di LT₄/settimana, che corrisponderebbero a un aumento di circa il 29% della dose.

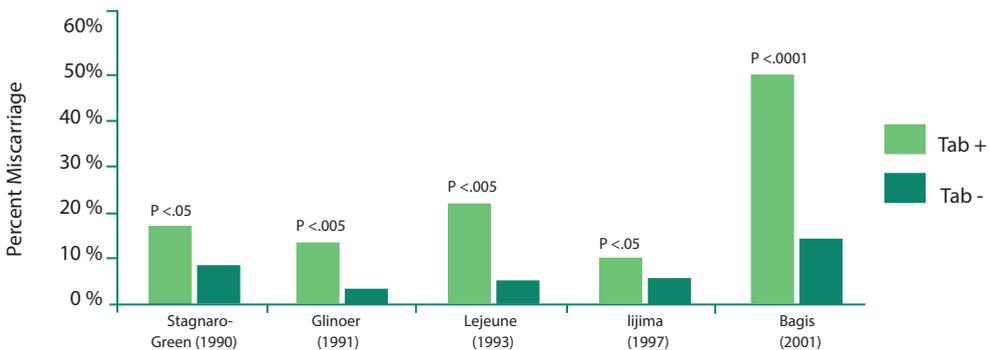
Nelle donne ipotiroidiche in trattamento e nelle donne eutiroidiche con tiroidite cronica, la funzione tiroidea deve essere monitorizzata ogni 4 settimane nella prima metà della gravidanza, almeno una volta tra la 26^a e 32^a settimana di gestazione, 2 settimane dopo ogni adeguamento della dose di LT₄ e 6 settimane dopo il parto. Il raggiungimento e il mantenimento di un'ottimale omeostasi tiroidea sono essenziali poiché l'ipotiroidismo, subclinico e clinico, se trattato, è associato a un aumento del numero di gravidanze a termine e a una riduzione del tasso di aborti e parti pretermine [4].

Occorre tener presente che il range di riferimento del TSH si modifica col variare dell'epoca gestazionale. Nel primo trimestre di gravidanza l'omeostasi tiroidea si ha in presenza di un valore di TSH compreso tra 0,1-2,5 mU/L; nel secondo trimestre è considerato fisiologico un valore di TSH tra 0,2-3 mU/L, mentre nel terzo trimestre il range di riferimento del TSH corrisponde a 0,3-3 mU/L. [5]. Addirittura c'è chi, come David Glinoe [6], consiglia di arrivare alla gravidanza con un valore di TSH <1,5 mU/L per evitare che l'aumento delle richieste di ormoni tiroidei, tipico di questo periodo, possa indurre una condizione di ipotiroidismo.

Le linee guida dell'Endocrine Society 2012 [7] raccomandano di trattare l'ipotiroidismo subclinico indipendentemente dalla causa al fine di migliorare l'esito gravidico.

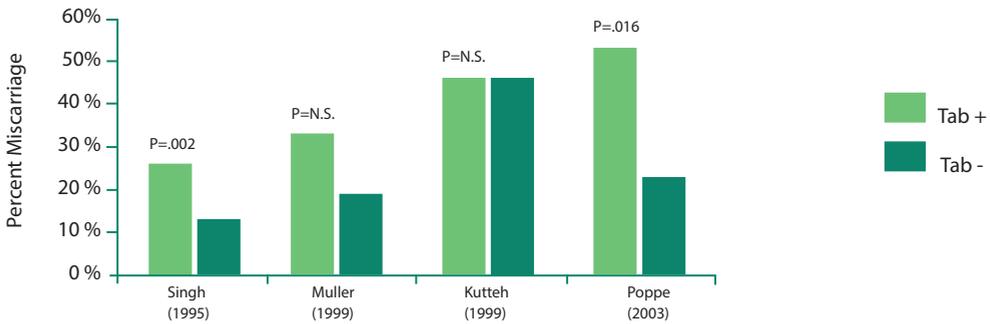
Anche le donne gravide eutiroidiche con positività per TPOAb mostrano un aumentato rischio di aborto e di parto prematuro. La terapia sostitutiva con LT₄ sembra ridurre tale rischio, sia nelle gravidanze spontanee che nella procreazione medicalmente assistita (● **Figure 1 e 2**).

● **Figura 1.** Autoimmunità tiroidea e rischio di aborto



Fonte: Stagnaro-Green, Glinoe, 2004 [8].

● **Figura 2.** Fecondazione assistita: autoimmunità tiroidea e rischio di aborto



Fonte: Stagnaro-Green, Glinioer, 2004 [8].

● **Tabella 2.** Pazienti da sottoporre a screening per ipotiroidismo gravidico secondo le linee guida ATA 2011

- Pregressa tireopatia
- Età superiore ai 30 anni
- Sintomi di ipo/ipertiroidismo
- AbTPO +
- Diabete di tipo 1 o altre patologie autoimmuni
- Storia di poliabortività o parti pretermine
- Pregressa irradiazione del collo
- Familiarità per tireopatie
- Obesità grave (BMI > 40)
- Infertilità
- Provenienza da aree a carenza iodica
- Recente uso di amiodarone, litio o mezzi di contrasto iodati

Fonte: Stagnaro-Green *et al.*, 2011 [9], modificata.

È ovvia l'esistenza di un'associazione tra la presenza di autoanticorpi tiroidei, le alterazioni dell'omeostasi tiroidea e la poliabortività. Tuttavia, lo screening anticorpale non è raccomandato in tutte le donne che intraprendono una gravidanza, ma solo in presenza di determinati fattori di rischio (● **Tabella 2**). Considerando che oggi, la maggior parte delle donne che si appresta a intraprendere una gravidanza, ha più di 30 anni e che in Italia molte aree sono ancora carenti di iodio, lo screening tiroideo, pur non essendo universale, coinvolge la quasi totalità delle donne in età fertile.

A causa dell'alta probabilità di sviluppo d'ipotiroidismo gravidico in persone con segni di autoimmunità, è necessario un loro attento follow-up durante tutta la gravi-

danza. Le linee guida non raccomandano, tuttavia, il trattamento tiroxinico in donne gravide eutiroidee e con positività anticorpale.

La comparsa di ipotiroidismo materno, subclinico o clinico, deve essere immediatamente corretta. Nonostante sia nota l'esistenza di una correlazione inversa tra i livelli di tiroxinemia materna nelle prime settimane di gestazione e le alterazioni dello sviluppo neuropsicologico del nascituro, le linee guida non indicano il trattamento dell'ipotiroidemia isolata a causa della scarsità dei dati disponibili in letteratura.

Riferimenti bibliografici

- [1] Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R *et al.* *Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function.* N Engl J Med 2012 Feb 9;366(6):493-501.
- [2] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J *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.
- [3] 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.
- [4] Negro R, Mestman JH. *Thyroid disease in pregnancy.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011 Dec;25(6):927-43.
- [5] Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. *Thyroid function and human reproductive health.* Endocr Rev 2010 Oct;31(5):702-55.
- [6] Glinoe D. *Personal considerations on the 2011 American Thyroid Association and the 2007 Endocrine Society pregnancy and thyroid disease guidelines.* Thyroid 2011;21(10):1049-51.
- [7] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH *et al.* *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab 2012 Aug;97(8):2543-65.
- [8] Stagnaro-Green A, Glinoe D. *Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004 Jun;18(2):167-81.
- [9] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R *et al.*; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum.* Thyroid 2011 Oct;21(10):1081-125.

Tiroidite del post-partum

Salvatore Benvenga

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina, Master di Endocrinologia dell'Infanzia, dell'Adolescenza e della Donna, Università di Messina; Programma Interdipartimentale di Endocrinologia Molecolare Clinica & Salute Endocrina della Donna, Policlinico G. Martino, Messina

Le disfunzioni tiroidee del post-partum sono dovute principalmente alla tiroidite post-partum (PPT) [1], e solo in una minoranza di casi a una di queste condizioni: tiroidite subacuta, morbo di Basedow-Graves (vuoi esordio vuoi recidiva), ipertiroidismo iatrogeno da mancata riduzione della dose gravidica di levotiroxina e, più raramente, ipofisite linfocitica e necrosi ipofisaria (sindrome di Sheehan). Secondo un classico lavoro canadese su quasi 1.400 donne, il 6% sviluppò disfunzione tiroidea entro i 12 mesi successivi al parto [2]. La tiroidite post-partum era circa 30 volte più frequente del morbo di Basedow (95,8% contro 3,6%).

La prevalenza media della PPT nel mondo è dell'8,1% secondo una revisione della letteratura del 2006 [3], ma del 5% secondo una più recente revisione del 2012 [4], con ampie variazioni geografiche. La • **Tabella 1** riporta i dati della prevalenza della PPT in presenza di alcuni fattori di rischio. In atto, il miglior marker sierico

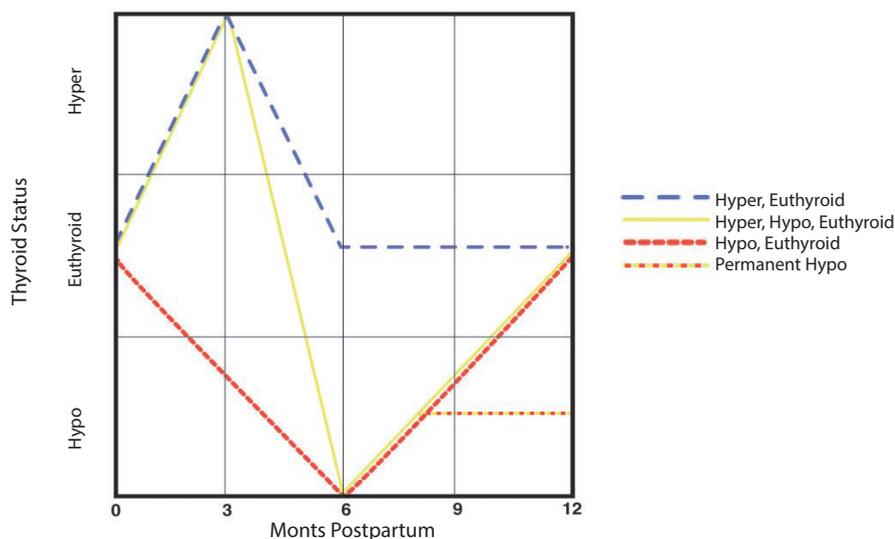
• Tabella 1. Dati sulla prevalenza della PPT (fattori di rischio)

Parametro	Frequenza (%)
Popolazione generale	circa 5
Donne con diabete mellito di tipo 1	10-25
Donne TPOAb+ (1° trimestre gravidanza)	33-52
Donne TPOAb neg. (1° trimestre gravidanza)	0-5
Recidiva di PPT dopo 2ª gravidanza	70
Dopo 2ª gravidanza in donne che erano TPOAb+/PTT neg. dopo 1ª gravidanza	25
Donne con autoimmunità non organo specifica	↑ Non definita
Donne dopo un aborto	↑ Non definita
Donne fumatrici	↑ Non definita

di rischio per la tiroidite post-partum è la positività per gli autoanticorpi antitireoperossidasi (TPOAb), poiché circa la metà delle donne con tale positività durante la gravidanza o al parto svilupperà poi la tiroidite post-partum entro i 12 mesi successivi. Tra i disordini autoimmuni extratiroidei, il diabete mellito di tipo 1 è considerato quello che conferisce il maggior rischio (10-25%); tuttavia, nello stesso intervallo rientrano le donne affette da epatite virale di tipo C (25%) [5], oppure da *lupus eritematosus* sistemico (14%) [6].

La tiroidite post-partum è un'inflammazione silente della ghiandola tiroidea, a patogenesi autoimmune, che si verifica nel corso del primo anno dopo il parto, in donne che non avevano alterazioni funzionali tiroidee prima e nel corso della gravidanza. L'esordio può presentarsi sotto forma bifasica, cioè di ipertiroidismo seguito da ipotiroidismo (21%) oppure monofasica, cioè sotto forma soltanto di ipertiroidismo (34%) o ipotiroidismo (45%). Classicamente la tiroidite, sia bifasica che monofasica, è transitoria, con un ritorno all'eutiroidismo di solito entro il 12° mese dal parto (● **Figura 1**) [7]. L'episodio di tireotossicosi va sempre incontro a risoluzione spontanea; al contrario, la fase di ipotiroidismo può essere transitoria (e quindi essere seguita da ritorno all'eutiroidismo), oppure essere permanente (● **Tabella 2**).

● **Figura 1.** Variabilità della presentazione funzionale della PPT. La forma classica è quella dell'ipertiroidismo transitorio seguito da ipotiroidismo transitorio con conseguente ritorno all'eutiroidismo entro il 12° mese post-partum (linea gialla)



Fonte: Stagnaro-Green, 2002 [7].

● **Tabella 2.** Evoluzione della PPT in ipotiroidismo permanente

Autori	Durata media (in anni) del follow-up	Prevalenza di ipotiroidismo permanente
Lucas, 2000	3,4	11%
Nikolai, 1987	3	12%
Othman, 1990	3,5	23%
Tachi, 1988	8,7	29%
Jansson, 1988	5	30%
Premawardhana, 2000	6,7	46%
Barca, 2000	2	61%
Stagnaro-Green, 2011	1	54%

Dal punto di vista clinico, il quadro sintomatologico è quello tipico delle disfunzioni tiroidee degli altri periodi della vita, sebbene di entità minore, tanto da passare clinicamente inosservata poiché i sintomi vengono attribuiti allo stress associato alla condizione di neomadre. Il quadro clinico consiste in: cardiopalmo, intolleranza al caldo, ipersudorazione, nervosismo, irritabilità, tremori, calo ponderale nella donna ipertiroidica; astenia, difficoltà di concentrazione e depressione nella donna ipotiroidica.

Secondo le linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) 2011 [8], durante la fase di tireotossicosi della PPT, le donne sintomatiche possono essere trattate con propranololo alla più bassa dose che sia efficace nell'alleviare i sintomi. Dopo la risoluzione della tireotossicosi, il TSH deve essere dosato ogni 2 mesi nel corso del primo anno post-partum per valutare l'evoluzione della funzione tiroidea e individuare le pazienti che tendono verso l'ipotiroidismo [8].

Le donne ipotiroidiche con PPT e con l'intenzione di intraprendere una gravidanza, dovrebbero essere trattate con LT₄ (Raccomandazione 68) [8]. Se il trattamento con LT₄ è stato intrapreso per trattare la PPT, sarebbe opportuno provare ad effettuare una graduale riduzione della terapia nel tempo. Ciò può essere effettuato 6-12 mesi dopo l'inizio del trattamento. La riduzione della LT₄ dovrebbe evitarsi se la donna programma una successiva gravidanza, quando è in allattamento o se già gravida (Raccomandazione 69) [8].

Le donne con una pregressa storia di PPT dovrebbero eseguire annualmente il test TSH per valutare l'ipotiroidismo permanente (Raccomandazione 70) [8].

Secondo le linee guida dell'Endocrine Society 2012 i dati sull'utilità di raccomandare lo screening della tiroidite post-partum in tutte le donne sono insufficienti. In presenza di positività sierica, per i TPOAb si dovrebbe dosare il TSH nel primo trimestre di gravidanza e al 6° mese dopo il parto. Le stesse indicazioni sono raccomandate per le donne con diabete mellito di tipo 1, morbo di Graves in remissione o con epatiti virali croniche, a causa della maggiore prevalenza della tiroidite

post-partum in questi casi. Le donne che hanno avuto una tiroidite post-partum possiedono un altissimo rischio di divenire ipotiroidee nei successivi 5-10 anni, motivo per cui devono essere monitorizzate annualmente [9].

Una tiroidite post-partum asintomatica e con valori di TSH <10 mU/L in una donna che non programma una successiva gravidanza non dovrebbe essere trattata con LT₄; tuttavia, la paziente va monitorizzata ogni 4-8 settimane al fine di iniziare il trattamento qualora l'innalzamento del TSH si dimostri stabile. Invece, le pazienti sintomatiche o con ipotiroidismo transitorio che programmano una gravidanza devono iniziare la terapia tiroxinica [9].

Infine, poiché l'ipotiroidismo è una potenziale causa di depressione, le pazienti con depressione post-partum dovrebbero essere sottoposte a screening per l'ipotiroidismo e, se necessario, appropriatamente trattate [9].

Riferimenti bibliografici

- [1] Muller AF, Drexage HA, Berghout A. *Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insight and consequences for antenatal and postnatal care*. *Endocr Rev* 2001;22(5):605-30.
- [2] Walfish PG, Meyerson J, Provias JP, Vargas MT, Papsin FR. *Prevalence and characteristics of post-partum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto, Canada*. *J Endocrinol Invest* 1992;15: 265-72.
- [3] Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC, Ladenson PW, Powe NR. *Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review*. *Thyroid* 2006;16:573-82.
- [4] Stagnaro-Green A. *Approach to the patient with postpartum thyroiditis*. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:334-42.
- [5] Elefsiniotis IS, Vezali E, Pantazis KD, Saroglou G. *Post-partum thyroiditis in women with chronic viral hepatitis*. *J Clin Virol* 2008;41:318-9.
- [6] Stagnaro-Green A, Akhter E, Yim C, Davies TF, Magder L, Petri M. *Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery*. *Lupus* 2011;20:690-9.
- [7] Stagnaro-Green A. *Postpartum Thyroiditis*. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4042-7.
- [8] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R *et al.*; American Thyroid Association Task force on Thyroid Disease During Pregnan-

cy and Postpartum. *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum*. *Thyroid* 2011;Oct;21:(10):1081-125.

- [9] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH et al. *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8):2543-65.

SESSIONE 3

**TERAPIA SOSTITUTIVA
CON ORMONI TIROIDEI NELL'ADULTO**

Il metabolismo della tiroxina nell'adulto

Domenico Salvatore

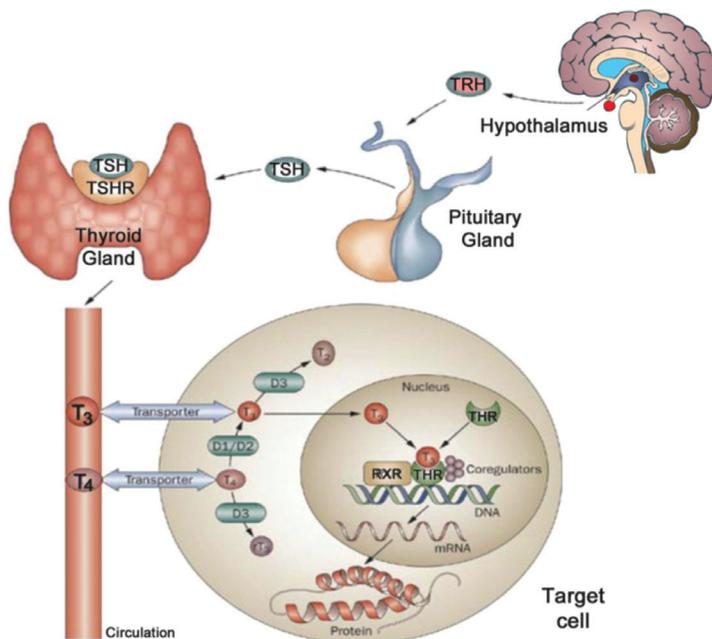
Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II

La levotiroxina (LT_4) sodica è tra i dieci principi attivi più prescritti al mondo e il farmaco di prima scelta per la terapia ormonale a base di ormone tiroideo. Assorbita a livello intestinale, la LT_4 è metabolizzata in triiodotironina (T_3), la forma biologicamente attiva (● **Figura 1**). Tale reazione di attivazione è catalizzata dalle desiodasi, seleno-enzimi che rimuovono molecole di iodio dalla tiroxina (T_4) e dai suoi derivati per attivare o inattivare questi ormoni. La reazione di dealogenazione, ossia di rimozione di un atomo di iodio dall'anello esterno, trasforma la T_4 in T_3 , ormone metabolicamente più attivo perché in grado di legare con maggiore affinità il recettore nucleare. La T_4 può anche essere inattivata mediante la rimozione di un atomo di iodio dall'anello interno della struttura ormonale producendo una molecola metabolicamente inattiva, la T_3 inversa (rT_3) (● **Figura 2**). Il destino quindi di una molecola di T_4 dipende da quale enzima incontrerà nel suo percorso: le desiodasi di tipo 1 e 2 (D_1 , D_2) provvedono alla produzione di circa l'80% della T_3 circolante, mentre la desiodasi di tipo 3 (D_3) inattiva la tiroxina.

La cellula è pertanto in grado di modulare l'azione degli ormoni tiroidei attraverso le desiodasi. Il metabolismo tissutale e periferico della T_4 avviene in maniera tessuto-specifica e influenza la produzione giornaliera di T_3 .

Dopo essere stati rilasciati in circolo, gli ormoni tiroidei devono superare una serie di "check-point" per agire nei vari tessuti: le iodotironine circolano nel sangue legate a proteine di trasporto, hanno bisogno di interagire con canali di membrana per penetrare nelle cellule e, dopo aver raggiunto l'interno della cellula, diventano target delle selenodesiodasi, da cui possono essere attivate o disattivate. Infine, la quota di ormone biologicamente attivo può entrare nel nucleo e modulare l'attività trascrizionale del recettore nucleare. Un'alterazione di uno qualunque di questi passaggi metabolici può modificare l'equilibrio ormonale tiroideo intracellulare.

• **Figura 1.** Meccanismo d'azione degli ormoni tiroidei



Fonte: Dayan, Panicker, 2009 [1], modificata.

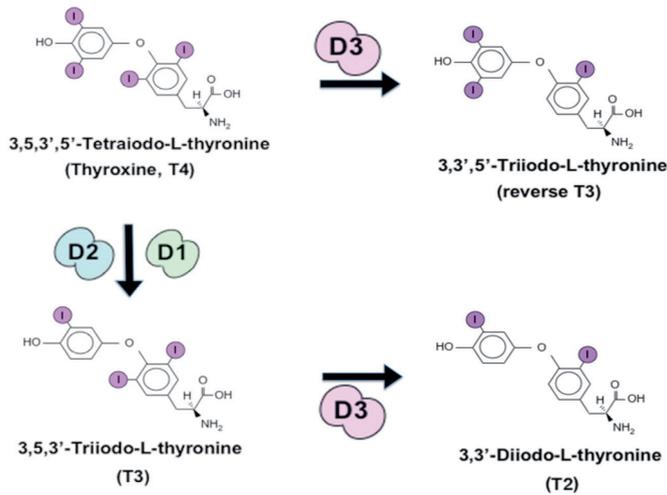
Esiste comunque un sistema omeostatico molto potente, regolato dall'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, che, in condizioni di normalità, permette di mantenere sempre costanti le concentrazioni plasmatiche della T₃ e della T₄.

La risposta della cellula ai livelli di T₄ dipende dal metabolismo intracellulare. Cellule che non possiedono le desiodasi utilizzano solo la T₃ proveniente dal plasma, quindi la triiodotironina plasmatica è responsabile di tutta la quota di T₃ presente nel nucleo di queste cellule. Invece, nei tessuti privilegiati, come il sistema nervoso centrale, dotati di una ricca attività desiodasica, la T₃ plasmatica contribuisce solo in piccolissima parte alla quota di T₃ intranucleare. Pertanto, nelle cellule con D₂ la saturazione del recettore della T₃ è molto alta, mentre nelle cellule con D₃ la saturazione del recettore della T₃ è molto bassa.

Le desiodasi, quindi, sono uno strumento formidabile per modificare lo stato tiroideo di una singola cellula senza perturbare la concentrazione plasmatica dell'ormone.

Un esempio molto chiaro della potenza delle desiodasi si ha nel tessuto adiposo bruno dove lo stimolo adrenergico determina un'induzione della D₂ e un aumento della concentrazione intracellulare di T₃, responsabile della termogenesi. Esperimenti su modelli murini hanno dimostrato che topi privi di D₂ non sono in grado di reagire a uno stress termico e muoiono di ipotermia.

● **Figura 2.** Metabolismo periferico della T4



Fonte: Bianco *et al.*, 2002 [2].

Nel tessuto muscolare, invece, la conversione locale della T₄ in T₃ è fondamentale per mantenere l'omeostasi muscolare. Topi privi di D2 non riescono a riparare le fibrocellule muscolari.

Anche la D₃ ha la sua importanza: nella placenta protegge il feto dall'ipertiroidismo materno inattivando la T₃, mentre nella cute la D₃, espressa dai cheratinociti, e nel derma preservando l'eutiroidismo come, ad esempio, nelle donne che utilizzano cosmetici a base di ormoni tiroidei. In assenza della desiodasi, la capacità di riparare le ferite è ritardata e alterata.

Le desiodasi hanno quindi un ruolo fondamentale nella regolazione degli effetti periferici degli ormoni tiroidei. In condizioni di eutiroidismo il contributo delle desiodasi D₁ e D₂ è equivalente, mentre in soggetti ipertiroidi prevale l'azione enzimatica della D₁, target principale del propiltiuracile.

È importante non confondere l'omeostasi della T₃ plasmatica con l'omeostasi della T₃ tissutale. Il riscontro in circolo di normali livelli di triiodotironina non vuol dire che tutti i tessuti abbiano la quota di T₃ di cui necessitano. Esperimenti condotti su topi D₂-depleti hanno dimostrato che, anche in presenza di normali livelli di T₃ plasmatica, il sistema nervoso centrale è in ipotiroidismo.

In tutte quelle condizioni in cui viene a mancare l'attività 5'-desiodasica, ad esempio per un'alterazione genetica o polimorfismi, avremo normali livelli di T₃ plasmatica, ma alcuni tessuti saranno ipotiroidei poiché l'inefficienza delle desiodasi potrebbe non essere in grado di normalizzare la quota di T₃ tissutale, nonostante la presenza di una buona omeostasi plasmatica.

Infine, ricordiamo che molte alterazioni funzionali dello stato tiroideo che si verificano in caso di patologie neoplastiche potrebbero essere riconducibili all'espressione paraneoplastica delle desiodasi. È stato documentato un aumento dell'espressione di D₃ in alcuni emangiomi epatici, tumori infantili che in genere tendono a risolversi nei primi 2 anni di età. Queste neoplasie over-esprimono la D₃ causando una grave forma di ipotiroidismo da consumo poiché la D₃ degrada tutto l'ormone presente in circolo. Al contrario, l'over-espressione della D₂ è responsabile di tireotossicosi per eccessiva produzione di T₃ in alcune neoplasie di origine tiroidea.

Riassumendo, possiamo affermare che le desiodasi rappresentano un potente sistema omeostatico in grado di garantire l'equilibrio tissutale e plasmatico degli ormoni tiroidei. Il metabolismo delle iodotironine tessuto-specifico è fondamentale per garantire alla singola cellula una disponibilità di ormoni tiroidei adeguata al suo stato funzionale e rappresenta una nuova chiave di lettura del meccanismo d'azione degli ormoni tiroidei.

Riferimenti bibliografici

- [1] Dayan CM, Panicker V. *Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation*. Nat Rev Endocrinol 2009;5(4):211-8.
- [2] Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ & Larsen PR *Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases*. Endocrine Reviews 2002;23:38-89.

Rischio cardiovascolare nell'ipotiroidismo subclinico

Bernadette Biondi

Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Molecolare e Clinica, Università degli Studi di Napoli Federico II

Le alterazioni della funzione tiroidea possono avere delle ripercussioni su numerosi organi e tessuti, tra cui l'apparato cardiovascolare [1].

Il significato clinico della disfunzione tiroidea subclinica è molto dibattuto e la gestione e il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico sono controversi [2-4].

Per molti anni le evidenze sugli effetti cardiaci dell'ipotiroidismo subclinico sono state insufficienti, così come i benefici del trattamento tiroxinico. Numerosi studi sono stati pubblicati negli ultimi anni per far luce sulla necessità di un trattamento dell'ipotiroidismo subclinico.

Il significato clinico dell'ipotiroidismo subclinico può essere ritrovato a livello cardiovascolare [4-9]. Nel muscolo cardiaco la T_3 ha effetti sulla funzione cardio-vascolare. La T_3 regola numerose funzioni tra cui l'attività della calcio-ATPasi del reticolo sarcoplasmatico, l'attività della $Na^+/K^+-ATPasi$ e l'attività dei canali voltaggio del potassio [5, 6]. L'aumento del reuptake del calcio dal reticolo sarcoplasmatico si traduce in un miglioramento della funzione diastolica del cuore, un incremento della disponibilità di ioni calcio e un miglioramento della funzione sistolica [10].

Nel soggetto ipotiroideo, anche subclinico, il deficit tissutale di T_3 determina un'alterazione del reuptake del calcio e quindi un alterato riempimento diastolico [6, 10]. Il dato interessante, però, è che nel paziente ipotiroideo, la disfunzione diastolica è reversibile mediante terapia con levotiroxina [10].

Un altro effetto importante dell'ormone tiroideo si ha sulle resistenze vascolari periferiche (RVP) [6]. L'ipotiroidismo si associa a un aumento delle RVP e a una ridotta disponibilità di ossido nitrico [11]. L'aumento delle RVP può essere migliorato dalla terapia tiroxinica [10].

La disfunzione diastolica e l'alterata vasodilatazione determinano una disfunzione sistolica da sforzo che è reversibile con la correzione della disfunzione ormonale [5].

L'ipotiroidismo influenza anche i livelli plasmatici del colesterolo [7]. Livelli di TSH >10 mU/L sono più frequentemente associati all'ipercolesterolemia, soprattutto se il paziente è fumatore e ha insulino-resistenza [2, 4, 7].

Un aumentato rischio di insufficienza cardiaca è stato riportato in presenza di valori di TSH >10 mU/L [2].

La disfunzione endoteliale è stata valutata a livello del circolo coronarico in un gruppo di pazienti giovani di media età e con un persistente ipotiroidismo subclinico non ancora associato a fattori di rischio cardiovascolari. [11] Dai risultati è emersa la presenza di un'alterata riserva di flusso coronarico, indice di una predisposizione a eventi coronarici [11]. È stata riportata un'aumentata mortalità per eventi coronarici in pazienti con TSH >10 mU/L [2].

Pertanto, oggi esiste l'evidenza per il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico in presenza di un TSH >10 mU/L, principalmente al fine di ridurre il rischio cardiovascolare.

Nei pazienti con TSH tra 4,5 e 10 mU/L, anche se alcuni studi hanno dimostrato un miglioramento dei parametri cardiovascolari, i dati della letteratura sono ancora scarsi per trarne delle conclusioni [2, 4].

Sarebbe quindi auspicabile un trattamento personalizzato nell'ipotiroidismo subclinico mild (TSH 4,5-10 mU/L). La terapia va considerata nei giovani soprattutto se vi sono fattori di rischio cardiovascolare, mentre è utile un monitoraggio nei pazienti asintomatici senza fattori di rischio [2, 4].

L'ipotiroidismo subclinico è un fattore di rischio di mortalità coronarica nel giovane, ma non nei soggetti molto anziani. Il rischio di malattia coronarica è presente soprattutto nei giovani e tende ad appiattirsi intorno ai 60 anni. L'aumento del TSH in persone con un'età >85 anni sembra associato a una ridotta mortalità cardiovascolare. Nell'anziano, pertanto, il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico resta controverso [2].

Concludendo, l'ipotiroidismo subclinico (TSH >10 mU/L) si associa a un alto rischio di malattia coronarica e insufficienza cardiaca. Occorrono trial clinici randomizzati per valutare gli effetti della L-tiroxina sugli end-point cardiovascolari [12].

L'approccio terapeutico migliore per tale patologia resta, pertanto, la terapia individualizzata [2].

Riferimenti bibliografici

- [1] Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S *et al.* *Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart.* Ann Intern Med 2002;137(11):904-14.
- [2] Cooper DS, Biondi B. *Subclinical thyroid disease.* Lancet 2012;379:1142-54.

- [3] Duntas LH, Biondi B. *New insights into subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk*. Semin Thromb Hemost. 2011 Feb;37(1):27-34.
- [4] Biondi B, Cooper DS *The clinical significance of subclinical thyroid disease*. Endocr Rev 2008 Feb;29(1):76-131.
- [5] Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. *Subclinical hypothyroidism and cardiac function*. Thyroid 2002;12:505-10.
- [6] Biondi B, Klein I. *Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease*. Endocrine 2004;24: 1-13.
- [7] Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G et al. *Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk. A reason to treat?* Treat Endocrinol 2004;3(4):233-44.
- [8] Biondi B, Lombardi G, Palmieri EA. *Screening and treatment for subclinical thyroid disease*. JAMA 2004;291(13):1562-3.
- [9] Biondi B. *Cardiovascular consequences of subclinical hypo- and hyperthyroidism*. Hot Thyroidol 2004 December.
- [10] Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A et al. *Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2064-7.
- [11] Biondi B, Galderisi M, Pagano L, Sidiropulos M, Pulcrano M, D'Errico A et al. *Endothelial-mediated coronary flow reserve in patients with mild thyroid hormone deficiency*. Eur J Endocrinol 2009 Aug;161(2):323-9.
- [12] Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. *The importance of using strict inclusion criteria in subclinical hypothyroid studies*. Am J Med 2003;114:76.

Valutazione della terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo con sola T₄ o in associazione T₄/T₃

Enrico Papini

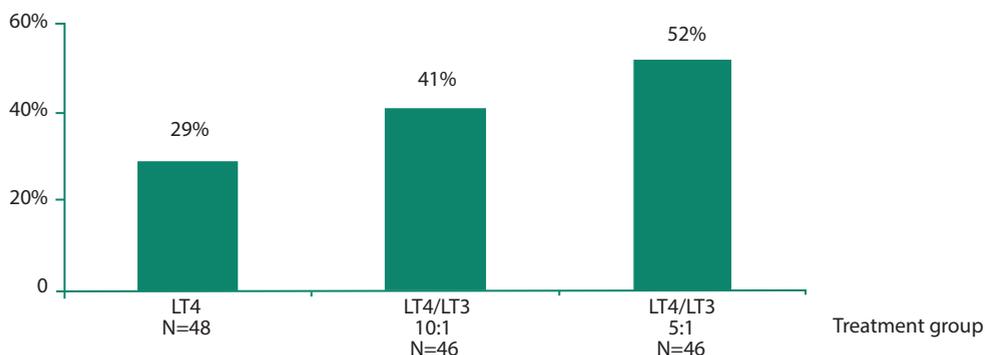
Direttore, UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale

La terapia sostitutiva con tiroxina è tradizionalmente il trattamento di scelta nei pazienti ipotiroidici. Nella maggior parte dei casi essa risulta pienamente efficace e, grazie al dosaggio del TSH e degli ormoni periferici, il suo monitoraggio è semplice e preciso. Tuttavia, in una minoranza dei pazienti trattati, la qualità della vita non sembra soddisfacente, anche quando i livelli ormonali indicano un buon compenso dell'ipotiroidismo.

Nelle principali casistiche, la percentuale di pazienti in terapia sostitutiva con sola tiroxina che presenta dei disturbi soggettivi è del 5-10%. Un dato chiaramente in eccesso rispetto alla prevalenza della sensazione di insoddisfatto benessere rilevata nella popolazione adulta non tireopatica. Una parte di questi casi può essere ricondotta a comorbidità o a fattori psicologici, come la consapevolezza di aver subito una tiroidectomia, di dover eseguire una terapia cronica per tutta la vita o la necessità di dover fare controlli periodici nel tempo. Tuttavia, a volte appare dubbio se la monoterapia con levotiroxina sia adeguata e riesca a mimare in tutti i soggetti l'andamento fisiologico della produzione degli ormoni tiroidei, oppure se l'assenza della somministrazione di triiodotironina possa avere un ruolo sfavorevole in almeno una parte degli ipotiroidici.

Secondo alcuni studi, la mancata somministrazione di T₃ costituisce un problema reale per questi pazienti, poiché si correla a un effettivo scadimento della qualità della vita. Lo studio di Bunevicius *et al.* [1] sembra dimostrare che la qualità della vita sia più frequentemente alterata nei pazienti in monoterapia sostitutiva rispetto a quelli in terapia combinata T₄/T₃. Lo studio è tuttavia caratterizzato da importanti bias che non consentono di ritenere definitivi i suoi risultati. In un trial clinico randomizzato in doppio cieco [2], parte della terapia con T₄ è stata sostituita con una dose di T₃ in modo da ottenere un rapporto T₄/T₃ di 5:1 e, rispettivamente, di 10:1. I risultati sono stati poi confrontati con la monoterapia con LT₄. Benché non vi sia stata una

● **Figura 1.** Terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo con sola T4 vs associazione T4/T3.
Distribuzione delle preferenze per il tipo di terapia da parte dei pazienti al termine dello studio



Fonte: Appelhof *et al.*, 2005 [2].

modificazione significativa delle principali variabili fisiologiche, la maggior parte dei pazienti ha riferito una preferenza per la terapia combinata (● **Figura 1**).

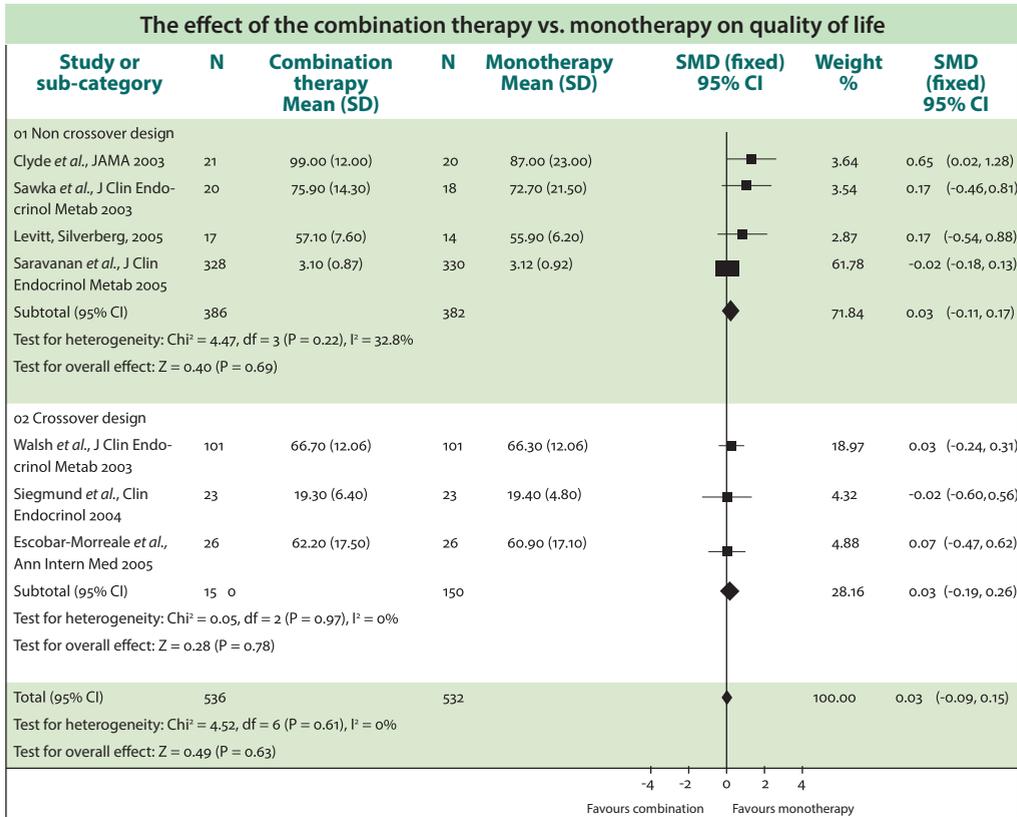
In letteratura sono presenti vari trial clinici randomizzati volti a indagare questo aspetto della terapia sostitutiva, ma si tratta di lavori molto eterogenei per modalità di arruolamento, durata, disegno dello studio, eziologia e severità dell'ipotiroidismo, dosi somministrate e rapporto T₄/T₃ e per la diversità dei questionari utilizzati per valutare la qualità della vita. La maggior parte di tali dati sembra sostenere che la monoterapia con LT₄ sia adeguata per una completa sostituzione dell'ipotiroidismo (● **Figura 2a e 2b**) e che non ci siano differenze cliniche significative rispetto al trattamento combinato T₄/T₃.

Nel 2006, la pubblicazione di una metanalisi [3] ha segnato per un certo periodo di tempo la pietra tombale dell'associazione T₄/T₃ poiché tutti i parametri esaminati risultavano essere non significativi in termini di vantaggi con l'aggiunta della T₃ alla terapia (● **Figura 3**). Gli autori concludevano con un giudizio di piena negatività rispetto alla terapia combinata e confermavano la monoterapia come trattamento standard dell'ipotiroidismo.

In modelli sperimentali, tuttavia, è stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche e quelle tissutali degli ormoni tiroidei possono essere diverse a causa della variabile azione periferica delle desiodasi. Basilari sono, a questo proposito, i lavori di Escobar-Morreale *et al.* [4] su ratti tiroidectomizzati che hanno mostrato la marcata eterogeneità dei livelli di T₃ nei diversi tessuti somministrando terapia sostitutiva con sola LT₄.

Una conferma nell'uomo di questi dati sperimentali giunge da un elegante studio randomizzato con cross-over condotto da Celi *et al.* su 14 pazienti [5] al fine di valutare gli effetti metabolici indotti dalla terapia. Il trattamento con LT₄ è stato sostituito

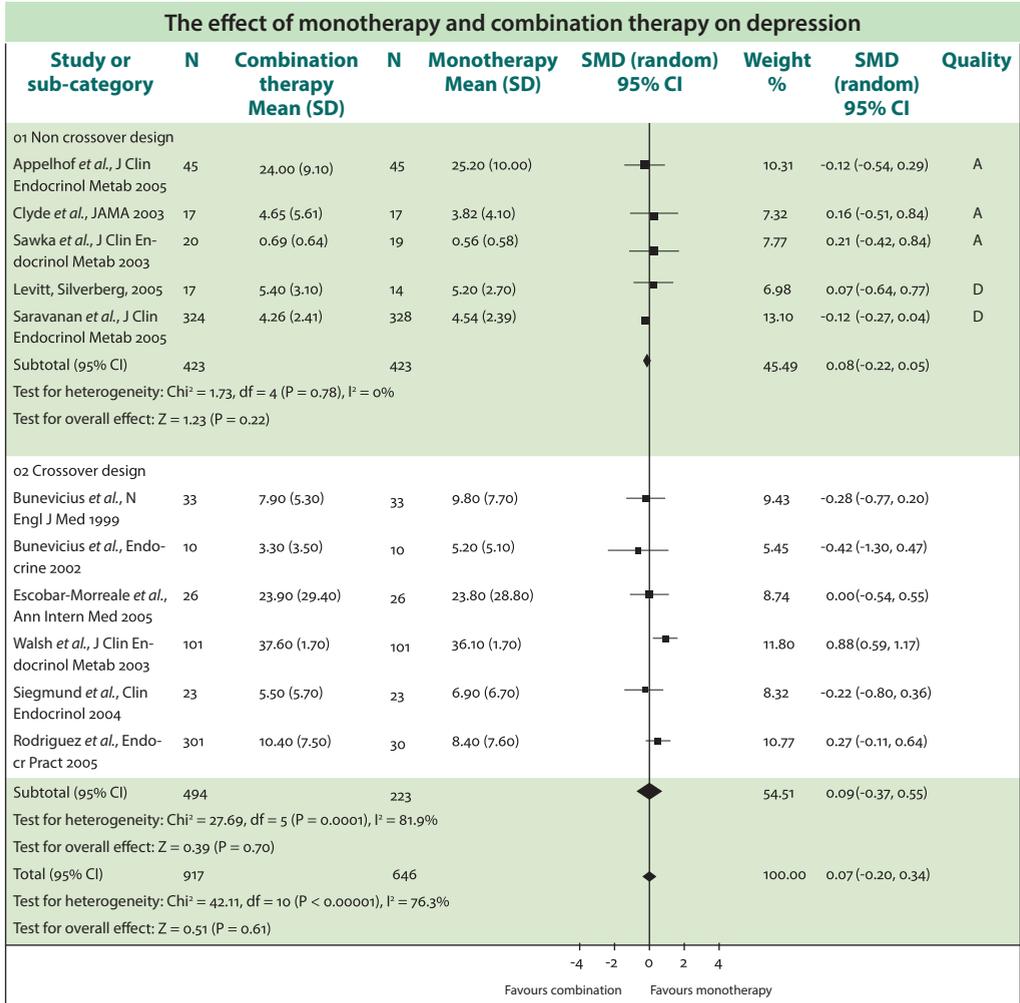
● **Figura 2a.** Terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo con sola T4 vs associazione T4/T3. Metanalisi dei trial randomizzati controllati pubblicati: effetti delle due modalità terapeutiche su qualità della vita e tono dell'umore



Fonte: Grozinsky-Glasberg *et al.*, 2006 [3].

da quello con T₃, somministrato 3 volte al giorno per riprodurre il ritmo fisiologico. Dopo aver mantenuto livelli di TSH analoghi nei pazienti sottoposti alle due diverse terapie è stata valutata la qualità della vita con questionari validati e sono state analizzate le principali variabili metaboliche. Benché la qualità della vita non sia risultata significativamente modificata nei due gruppi, è emerso che la terapia con T₃ induce un miglioramento dei livelli di colesterolo totale e LDL, un aumento della SHBG plasmatica (indice di eutiroidismo a livello epatico) e, soprattutto, una riduzione significativa del peso corporeo, pur nel breve periodo di tempo dello studio (● **Figura 4**). I risultati di questo studio confermano che le modalità di somministrazione della T₃ e il rapporto T₄/T₃ adottato nella maggior parte delle precedenti indagini non mimano adeguatamente le caratteristiche della secrezione tiroidea fisiologica, poiché un'unica

● **Figura 2b.** Terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo con sola T4 vs associazione T4/T3. Metanalisi dei trial randomizzati controllati pubblicati: effetti delle due modalità terapeutiche su qualità della vita e tono dell'umore

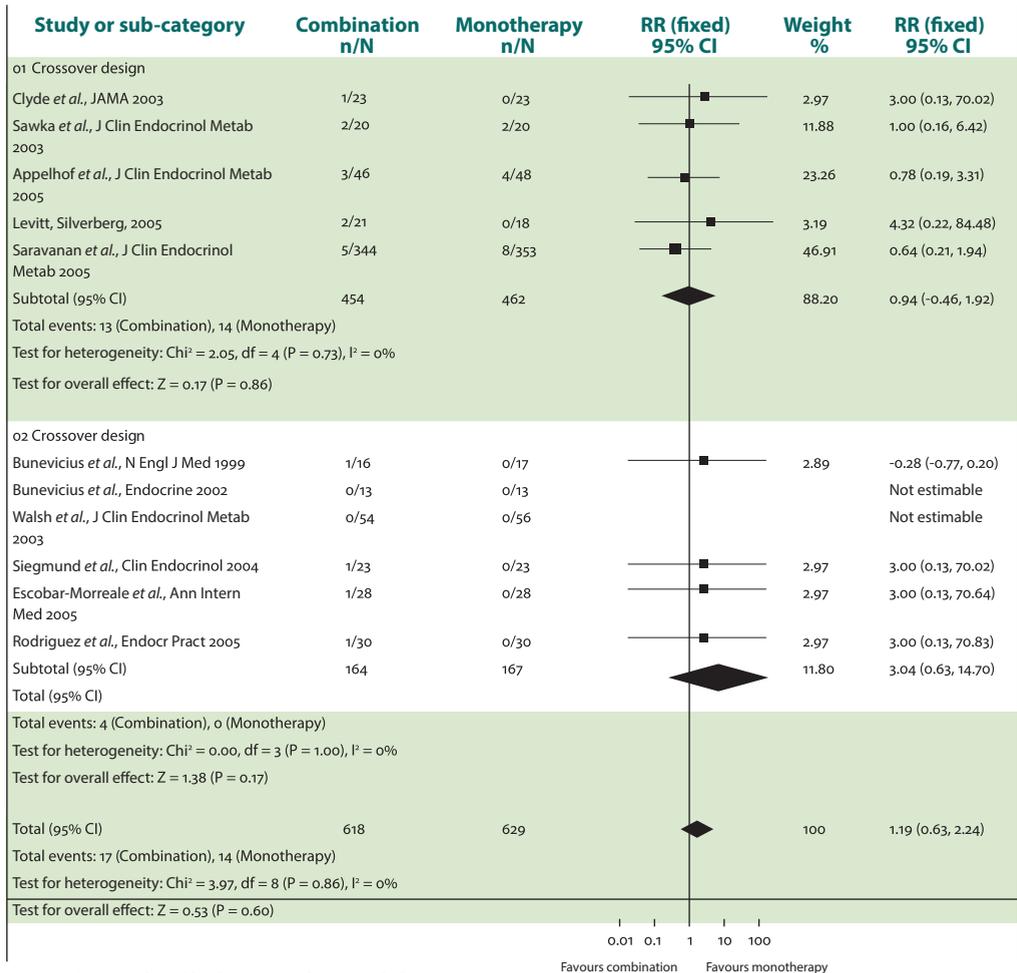


Fonte: Grozinsky-Glasberg *et al.*, 2006 [3].

assunzione giornaliera di T₃ determina un picco elevato ma breve della concentrazione plasmatica di T₃ e lo inserisce tardivamente rispetto al soggetto sano.

Al raggiungimento dell'omeostasi tiroidea a livello tissutale concorrono variabili solo parzialmente note, variabili da specie a specie e da individuo a individuo, e che non siamo in grado di modulare. Fra di esse, le modalità di trasporto degli ormoni nel plasma e da questo nelle cellule e la conversione periferica della T₄ in T₃. Sappiamo

● **Figura 3.** Terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo con sola T4 vs associazione T4/T3. Metanalisi dei trial randomizzati controllati pubblicati: eventi avversi registrati con le due modalità terapeutiche

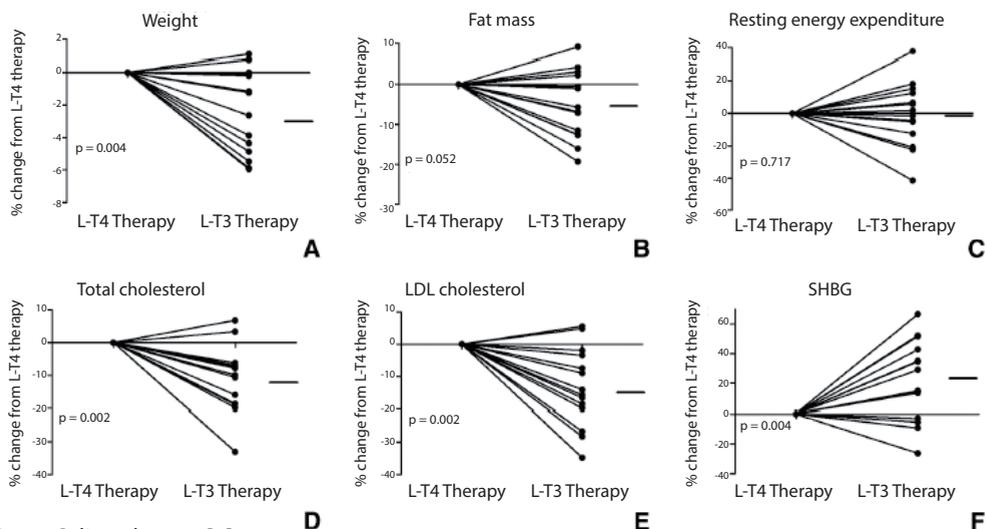


Fonte: Grozinsky-Glasberg *et al.*, 2006 [3].

che esistono dei polimorfismi genetici per questi meccanismi, che possono alterare in modo scarsamente prevedibile la disponibilità ormonale tessuto-specifica e la risposta alla terapia nei diversi soggetti [6].

In conclusione, le evidenze disponibili nell'uomo non suggeriscono che il trattamento combinato sia utilizzato come la terapia sostitutiva di elezione. I modelli animali, tuttavia, hanno mostrato una superiorità della terapia in associazione nell'assicurare l'omeostasi ormonale nei tessuti, anche se il metabolismo animale non rispecchia perfettamente quello umano.

● **Figura 4.** Effetti metabolici della terapia sostitutiva con T3 (in tre somministrazioni giornaliere) rispetto al trattamento sostitutivo con sola T4



Fonte: Celi et al., 2011 [5].

La monoterapia con LT_4 resta pertanto il trattamento standard per l'ipotiroidismo. In una minoranza di pazienti che, nonostante l'evidenza di un'adeguata compliance terapeutica, presentano sintomi che perturbano la qualità della vita o che mostrano un'ingiustificata tendenza all'incremento ponderale, è opportuno testare per un periodo di tempo limitato la terapia combinata. La terapia in associazione deve essere intrapresa solo dopo l'esclusione di patologie concomitanti (soprattutto autoimmuni), che possono condizionare questi disturbi, e della presenza di fattori di rischio cardiovascolare. Il trattamento combinato va iniziato con piccole dosi di T_3 tali da consentire un rapporto T_4/T_3 di circa 13:1, analogo a quello della secrezione fisiologica. Nessun tentativo va eseguito nella donna gravida, nei pazienti anziani e nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolare.

Riferimenti bibliografici

- [1] Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr. *Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism.* N Engl J Med 1999 Feb 11;340(6):424-9.
- [2] Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JGP et al. *Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothy-*

roxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(5):2666-74.

- [3] Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. *Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials.* J Clin Endocrinol Metab 2006 Jul;91(7):2592-9.
- [4] Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. *Review: Treatment of Hypothyroidism with Combinations of Levothyroxine plus Liothyronine.* J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4946-54.
- [5] Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V *et al.* *Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine.* J Clin Endocrinol Metab 2011 Nov;96(11):3466-74.
- [6] Wiersinga WM. *Do we need still more trials on T4 and T3 combination therapy in hypothyroidism?* Eur J Endocrinol 2009;161:955-9.

Ipotiroidismo subclinico: i dati della letteratura

**Francesco Romanelli, Valerio Renzelli, Andrea Sansone,
Donatella Lallo, Andrea Lenzi**

Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienza dell'Alimentazione ed Endocrinologia,
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

Le linee guida AACE/ATA (American Association of Clinical Endocrinologists/ American Thyroid Association) [1] raccomandano di trattare l'ipotiroidismo subclinico (TSH <10 mU/L) in pazienti sintomatici, con positività anticorpale tiroidea o con fattori di rischio cardiovascolari, evidenze di malattia aterosclerotica o insufficienza cardiaca. I dati sulla qualità di vita, la mortalità e la morbilità non dimostrano significative differenze tra pazienti ipotiroidici subclinici trattati e non trattati, per cui, in questi casi, una terapia personalizzata rimane la migliore strategia di comportamento[2, 3].

Le iodotirone regolano numerose funzioni all'interno dell'organismo, motivo per il quale l'alterazione dei loro livelli può determinare la comparsa di una vasta gamma di manifestazioni cliniche.

Controverso è il ruolo degli ormoni tiroidei a livello psiconeurologico: il tipo e la severità dei disturbi dell'umore correlabili all'ipotiroidismo subclinico non sono stati pienamente delineati, sebbene i sintomi depressivi sembrano essere più frequenti in questa condizione [4]; non ben chiarita resta anche la possibile correlazione tra disturbi cognitivi e ipofunzione subclinica, in quanto il giudizio risultato dalla recente metanalisi di Joffe *et al.* [4] non favorisce nessuna delle due ipotesi, riportando un numero sovrapponibile di studi sostenenti l'una o l'altra tesi. A far pendere, almeno in parte, l'ago della bilancia verso una partecipazione degli ormoni tiroidei nel sortire effetti deleteri a questo livello contribuisce il lavoro di Aghili *et al.* [5], in cui gli autori affermano di aver rilevato un miglioramento delle funzioni cognitive di soggetti con ipotiroidismo subclinico rispetto a quelli trattati con placebo (• **Tabella 1**). Negativi rimangono però i risultati riportati da Wijsman *et al.* [6], in cui il follow-up di un ampio campione di soggetti anziani con ipotiroidismo subclinico non ha evidenziato associazioni con una ridotta performance cognitiva.

Estremamente importante è invece il ruolo che sempre più viene a delinearsi per gli

● **Tabella 1.** Punteggi basali e finali per i gruppi di intervento e di controllo divisi per sottotest del Wechsler Memory Scale

WMS Subtests	Intervention group			Control group		
	Baseline score*	Final score*	Value of p	Baseline score*	Final score*	Value of p
Information	5.88 ±0.34	5.78 ±0.49	0.26	5.7 ±0.54	5.7 ±0.54	1.00
Orientation	4.53 ±0.67	4.66 ±0.6	0.25	4.4 ±0.7	4.3 ±0.73	0.62
Mental control	8.03 ±0.99	7.35 ±1.33	0.002	6.4 ±0.97	7.04 ±1.2	0.024
Logical memory	10.83 ±2.94	12.31 ±2.32	< 0.001	9.5 ±1.9	10.2 ±2.6	0.14
Digits forward and backward	8.9 ±1.44	8.48 ±1.6	0.11	8.18 ±1.7	8.18 ±1.5	1.00
Associate learning	7.1 ±2.47	12.9 ±1.53	0.014	16.8 ±2.1	16.7 ±2.5	0.76
Visual reproduction	12.9 ±1.53	12.37 ±1.62	0.13	13.3 ±1.3	12.03 ±1.6	0.003
Age-corrected score	105 ±2.8	115 ±2.6	0.002	101.27 ±6.9	100.6 ±6.6	0.4
Memory quotient	101.45 ±7.34	107.03 ±7.44	< 0.001	106.4 ±12.1	105.4 ±12.06	0.5

*Data are shown as mean ± SD.

Fonte: Aghili *et al.*, 2012 [5].

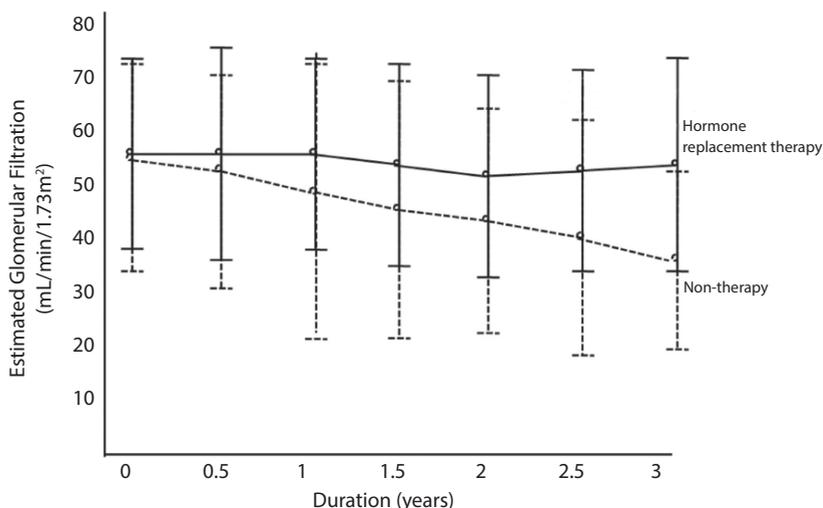
ormoni tiroidei rispetto alla funzione renale: nell'insufficienza renale cronica un ipotiroidismo subclinico non trattato può favorire l'evoluzione della patologia nefrologica. In recentissimi studi è stato infatti dimostrato come la filtrazione glomerulare di soggetti ipotiroidici subclinici con insufficienza renale è preservata dalla terapia sostitutiva con levotiroxina [7, 8], ponendo quindi le basi per la correzione della disfunzione tiroidea in questi pazienti (● **Figura 1**, ● **Tabella 2**). Inoltre, è stata evidenziata da Ng *et al.* la necessità di un aumento della posologia dell'eritropoietina nei pazienti diabetici in emodialisi e con associato ipotiroidismo sia subclinico sia clinico, qualora non venga corretto [9].

Interessante anche il ruolo dell'ipotiroidismo subclinico e delle sue interazioni con la terapia marziale richiesta dall'anemia ferropriva: in un innovativo studio condotto da Ravanbod *et al.* e pubblicato su *The American Journal of Medicine* nel 2013 [10], infatti, il trattamento di un eventuale concomitante ipotiroidismo subclinico, oltre all'integrazione del ferro, è in grado di migliorare notevolmente l'outcome.

Attualmente non esistono dati inconfutabili e univoci sul rapporto tra le disfunzioni tiroidee e i disturbi della funzione sessuale maschile. Alcuni lavori scientifici mostrano una maggiore prevalenza di desiderio sessuale ipoattivo, eiaculazione ritardata e disfunzione erettile in presenza di ipotiroidismo [11, 12] (● **Figure 2 e 3**); altri, invece, non evidenziano variazioni significative rispetto al gruppo di controllo né per l'ipotiroidismo clinico né per il subclinico [13] (● **Figura 4**).

L'ipofunzione tiroidea, tuttavia, sembra avere ripercussioni sull'assetto ormonale riproduttivo: essa è stata correlata alla riduzione di testosterone, SHBG, estrogeni, LH, e FSH, ad alterazione della morfologia nemaspermica, ad un aumento della disfunzione erettile e dell'eiaculazione ritardata. Inoltre, una maggiore prevalenza di

● **Figura 1.** Variazione dei valori del volume di filtrazione glomerulare stimato nei pazienti con insufficienza renale cronica e ipotiroidismo subclinico: linea continua per il gruppo trattato e linea tratteggiata per il gruppo non trattato



Fonte: Shin *et al.*, 2012 [7].

● **Tabella 2.** Confronto delle variazioni del volume di filtrazione glomerulare tra i pazienti trattati con terapia sostitutiva e non

	Treated patients ^a	Nontreated patients ^b	P value
n	180	129	
eGFR (ml/min/1.73 m ²)			
At baseline	57.8 ± 17.0	56.1 ± 19.0	0.43
At 6 months	57.8 ± 19.3	52.8 ± 19.6	0.21
At 12 months	57.6 ± 17.0	50.3 ± 25.4	0.04
At 18 months	56.5 ± 18.5	47.7 ± 23.1	<0.01
At 24 months	54.4 ± 18.8	45.8 ± 20.1	<0.01
At 30 months	55.8 ± 18.9	41.9 ± 21.5	<0.01
At 36 months	57.8 ± 19.3	38.9 ± 16.1	<0.01
The slope of decline in eGFR (ml/min/yr/1.73 m ²)	-2.11 ± 1.12	-5.93 ± 1.65	0.04

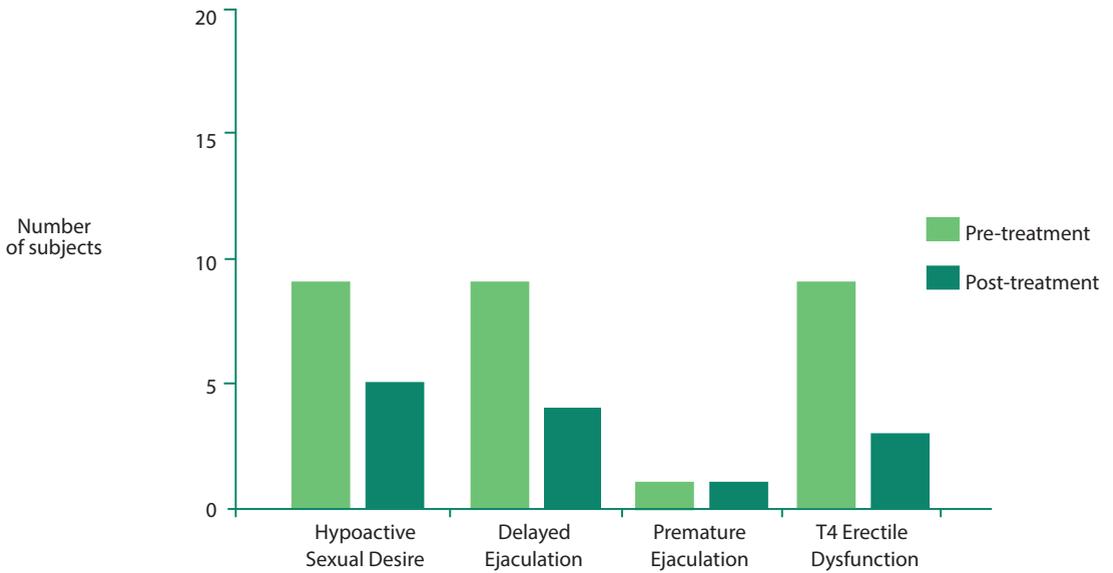
Values are expressed as mean ± SD; eGFR is calculated by the MDRD-4 equation.

^a Patients who were treated with thyroid hormone for subclinical hypothyroidism.

^b Patients who were not treated with thyroid hormone for subclinical hypothyroidism.

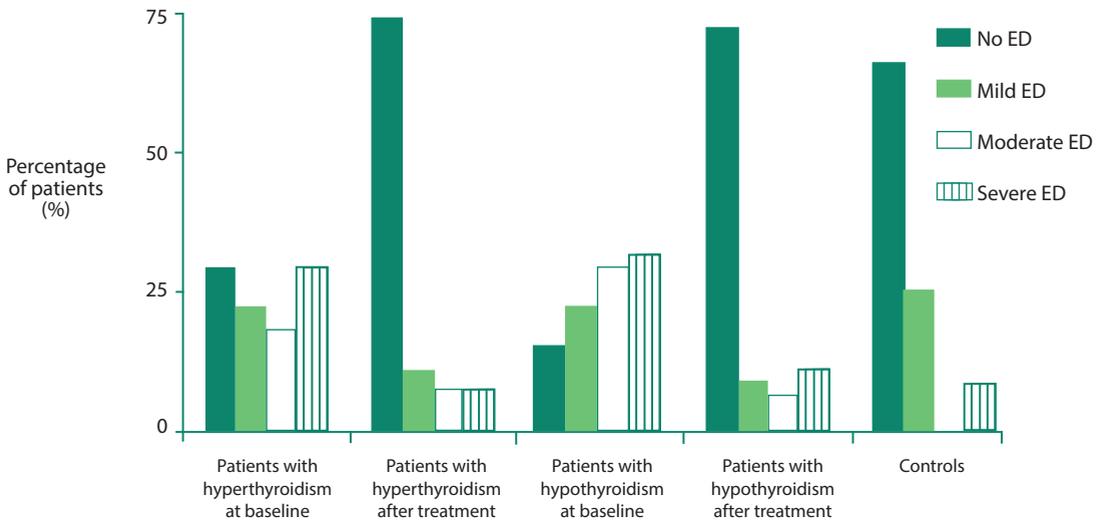
Fonte: Shin *et al.*, 2012 [7].

● **Figura 2.** Prevalenza delle disfunzioni sessuali prima e dopo il trattamento dell'ipotiroidismo



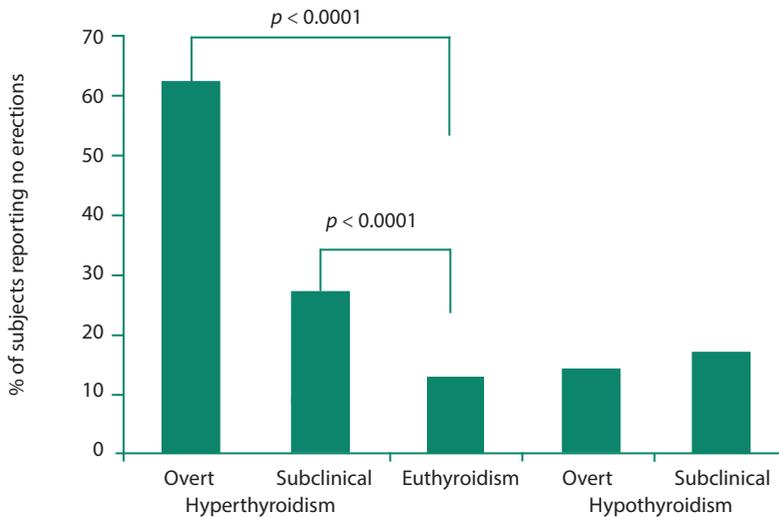
Fonte: Carani et al., 2005 [11].

● **Figura 3.** Distribuzione dei soggetti in ogni studio a seconda del grado di disfunzione erettile basale e dopo il trattamento della disfunzione tiroidea



Fonte: Krassas et al., 2008 [12].

● **Figura 4.** Percentuale dei soggetti riferenti nessuna erezione divisi per patologia tiroidea



Fonte: Corona *et al.*, 2012 [13].

anticorpi antiperossidasi è stata riscontrata negli uomini infertili con alterazioni della motilità e morfologia degli spermatozoi. La valutazione della funzionalità tiroidea va quindi indagata nei pazienti con problemi di fertilità o con disfunzione erettile.

L'ipotiroidismo subclinico, a differenza di quello clinico, ha un'influenza negativa limitata sulla funzione sessuale femminile. Una significativa percentuale di donne con ipotiroidismo, sia clinico che subclinico, lamenta una riduzione della soddisfazione sessuale, valutata negli studi mediante dei questionari [14, 15].

Anche gli effetti benefici ottenibili dal regolare esercizio fisico possono essere influenzati dalla deficienza subclinica della funzione tiroidea: è infatti in grado di ridurre gli effetti positivi ottenibili da una regolare attività fisica, riducendone l'influenza sulla sensibilità insulinica [16]; inoltre, la correzione con terapia sostitutiva è in grado di migliorare la performance cardiopolmonare submassimale dei pazienti [17].

Infine, anche a livello gastroenterico la forma subclinica dell'ipotiroidismo è forse in grado di produrre effetti deleteri: è infatti emersa, dall'analisi dei dati riportati da Laukkarinen *et al.* su *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [18], una maggiore prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico nei soggetti con litiasi biliare. Si tratta, ovviamente, di dati da confermare con ulteriori indagini per valutare anche se la terapia ormonale possa prevenire la comparsa di queste formazioni litiasiche.

In considerazione dei possibili risvolti clinici, ultimamente emersi, di una disfunzione tiroidea subclinica, va quindi sempre più delineandosi la concreta possibilità di

ottenere effetti benefici dalla terapia sostitutiva non solo nei pazienti con patologia clinica evidente, ma anche in coloro in cui i classici sintomi dell'ipotiroidismo non sono manifesti e in cui le conseguenze negative di una minore carenza di ormone tiroideo possono essere più sottili ma non per questo non deleterie.

Riferimenti bibliografici

- [1] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI *et al.* *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association.* *Thyroid* 2012;22(12):1200-35.
- [2] Waring AC, Harrison S, Samuels MH, Ensrud KE, LeBlanc ES, Hoffman AR *et al.*; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Thyroid function and mortality in older men: a prospective study.* *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):862-70.
- [3] Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. *Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism.* *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003419.
- [4] Joffe RT, Pearce EN, Hennessey JV, Ryan JJ, Stern RA. *Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in older adults: a review.* *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28(2):111-8.
- [5] Aghili R, Khamseh ME, Malek M, Hadian A, Baradaran HR, Najafi L *et al.* *Changes of subtests of Wechsler Memory Scale and cognitive function in subjects with subclinical hypothyroidism following treatment with levothyroxine.* *Arch Med Sci* 2012;8(6):1096-101.
- [6] Wijnsman LW, de Craen AJM, Trompet S, Gussekloo J, Stott DJ, Rodondi N *et al.*, *Subclinical thyroid dysfunction and cognitive decline in old age.* *PLoS One* 2013; 8(3):e59199.
- [7] Shin DH, Lee MJ, Kim SJ, Oh HJ, Kim HR, Han JH *et al.*, *Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism.* *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8):2732-40.
- [8] Shin DH, Lee MJ, Lee HS, Oh HJ, Ko KI, Kim CH *et al.* *Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism.* *Thyroid* 2013.
- [9] Ng YY, Lin HD, Wu SC, Yang CY, Yang WC, Liou HH *et al.* *Impact of thyroid dysfunction on erythropoietin dosage in hemodialysis patients.* *Thyroid* 2013;23(5):552-61.

- [10] Ravanbod M, Asadipooya K, Kalantarhormozi M, Nabipour I, Omrani GR. *Treatment of iron-deficiency anemia in patients with subclinical hypothyroidism*. Am J Med 2013;126(5):420-4.
- [11] Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. *Multi-center study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(12):6472-9.
- [12] Krassas GE, Tziomalos K, Papadopoulou F, Pontikides N, Perros P. *Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat?* J Clin Endocrinol Metab 2008;93(5):1815-9.
- [13] Corona G, Wu FC, Forti G, Lee DM, O'Connor DB, O'Neill TW *et al*. *Thyroid hormones and male sexual function*. Int J Androl 2012;35(5):668-79.
- [14] Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, Atis A, Caskurlu T, Ergenekon E. *Sexual dysfunction in women with clinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism*. J Sex Med 2010;7(7): 2583-90.
- [15] Pasquali D, Maiorino MI, Renzullo A, Bellastella G, Accardo G, Esposito D *et al*. *Female sexual dysfunction in women with thyroid disorders*. J Endocrinol Invest 2013 April 12.
- [16] Amati F, Dubé JJ, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Goodpaster BH. *Improvements in insulin sensitivity are blunted by subclinical hypothyroidism*. Med Sci Sports Exerc 2009; 41(2):265-9.
- [17] Mainenti MR, Vigário PS, Teixeira PF, Maia MD, Oliveira FP, Vaisman M. *Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism*. J Endocrinol Invest 2009;32(5):470-3.
- [18] Laukkarinen J, Kiudelis G, Lempinen M, Raty S, Pelli H, Sand J *et al*. *Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in common bile duct stone patients*. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(11):4260-4.

Terapia sostitutiva nell'adulto: problemi e soluzioni

Giuseppe Barbesino

Thyroid Associates-Thyroid Unit, Massachusetts General Hospital-Harvard Medical School, Boston (MA) USA

Il TSH è il marker periferico mediante il quale si valuta l'adeguatezza della terapia tiroxinica. Numerosi elementi possono interferire con l'omeostasi tiroidea e richiedere un adeguamento della dose.

Tra i fattori maggiormente coinvolti emergono la scarsa compliance del paziente, il timing della somministrazione, le patologie dell'apparato gastroenterico, l'assunzione di concomitanti terapie farmacologiche.

In presenza di elevati valori di TSH in paziente in terapia con LT₄ occorre innanzitutto assicurarsi che il paziente stia effettivamente assumendo il farmaco e che abbiamo compreso le corrette modalità di assunzione.

Una normale acidità gastrica permette l'assorbimento intestinale di circa l'80% della levotiroxina sodica somministrata per os, con un picco plasmatico alla prima ora seguito poi da un plateau. È stato dimostrato che la riduzione dell'acidità gastrica è associata a un incremento del fabbisogno giornaliero di LT₄ [1]. La levotiroxina va quindi somministrata a digiuno e lontano da farmaci che riducono l'acidità dello stomaco o che possono interagire con essa nel lume intestinale.

Numerose sostanze interferiscono con l'assorbimento intestinale della LT₄, tra cui il calcio [2], il ferro [3], la soia [4], i chelanti del fosfato utilizzati nell'insufficienza renale cronica [5, 6] e la colestiramina [7].

È stato documentato che nei soggetti che assumono tiroxina radiomarcata insieme alla colestiramina, non si ha il picco di radioattività urinaria ma compare un picco tardivo ed esagerato di tiroxina marcata nelle feci [7].

Spesso si tratta di farmaci che devono essere assunti più volte durante la giornata, quindi è importante aiutare il paziente a trovare una finestra temporale adeguata per l'assunzione della LT₄ e corrispondente al suo stile di vita, al fine di aumentare la compliance del paziente.

Dopo essersi assicurati della corretta somministrazione del farmaco, se persistono elevati livelli di TSH, occorre indagare l'eventuale presenza di patologie del tratto gastroenterico che possono interferire con l'assorbimento dell'ormone tiroideo.

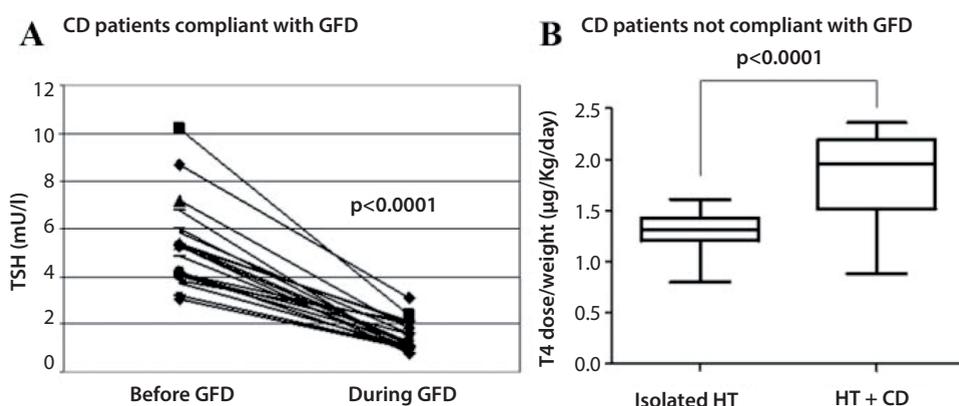
Un interessante studio [8] ha dimostrato l'aumento del fabbisogno di levotiroxina nei pazienti con diagnosi di morbo celiaco che avevano un regime alimentare libero. La dieta priva di glutine, invece, era in grado di ripristinare il normale assorbimento in questi pazienti (• Figura 1).

A differenza di quanto ci si possa aspettare, la chirurgia bariatrica aumenta l'assorbimento della LT_4 , causando in alcuni casi un problema di sovradosaggio (• Figura 2). Dopo aver escluso tutte queste possibili cause farmacologiche e patologiche di malassorbimento, qualora non si riesca a ristabilire l'equilibrio ormonale tiroideo, si deve ricorrere al test di assorbimento della tiroxina. Esistono diversi protocolli, alcuni prevedono la somministrazione di $250\mu\text{g}$ di LT_4 , altri prevedono la somministrazione della più alta dose che si è dimostrata inefficiente nel paziente in esame.

A questo punto se il test dimostra che la levotiroxina viene assorbita, bisogna nuovamente prendere in seria considerazione un problema di compliance. Una attenta ma serena anamnesi spesso permette di chiarire la presenza di problemi psicologici interferenti con un'adeguata aderenza alla prescrizione. Nel caso problemi di compliance siano esclusi, l'unica alternativa possibile che resta da prendere in considerazione è l'eventualità che il paziente consumi molto rapidamente la tiroxina somministrata.

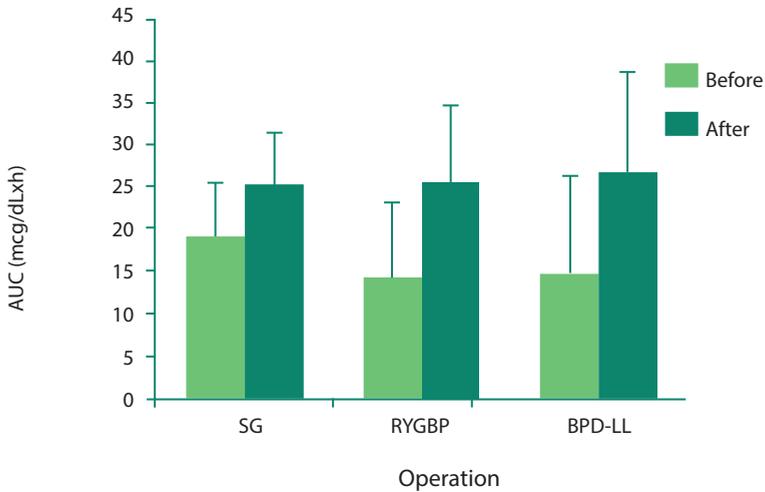
Oltre alla conversione desiodasica, gli ormoni tiroidei inattivati possono essere ulteriormente metabolizzati ed eliminati per via biliare dai citocromi epatici. La loro attività è abbastanza stabile nel tempo, tuttavia ci sono delle sostanze che possono alterarla. Farmaci come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina, il feno-

• **Figura 1.** Morbo celiaco e assorbimento della tiroxina



Fonte: Virili et al., 2012 [8].

● **Figura 2.** Chirurgia bariatrica e assorbimento della tiroxina



Fonte: Gktosina et al., 2013 [9].

barbital e alcuni antiretrovirali sono induttori enzimatici, in grado di accelerare il metabolismo degli ormoni tiroidei.

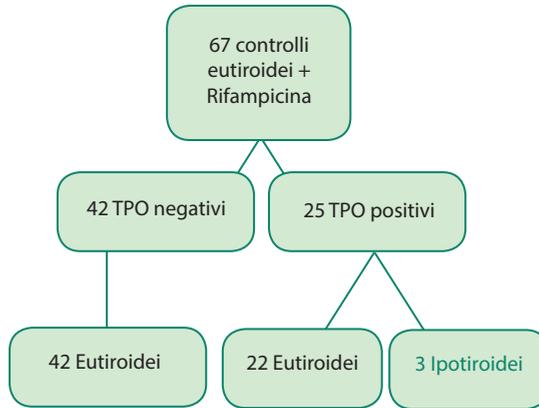
La rifampicina è stata studiata su 67 pazienti eutiroidi [10] stratificati sulla base della positività anticorpale. In nessuno di quelli con TPOAb negativi c'è stata un'alterazione della funzionalità tiroidea, indicando che probabilmente, in assenza di tireopatie, il sistema ormonale ha una grande elasticità che il farmaco non riesce a perturbare. Diverso è il caso dei pazienti eutiroidi con tiroidite cronica: la maggior parte di loro rimane eutiroida ma alcuni mostrano un'evoluzione verso l'ipotiroidismo, probabilmente a causa di una minor riserva funzionale (● **Figura 3**).

Altri farmaci con effetto simile sono gli inibitori delle tirosinasi, come l'Imatinib, che sono in grado di aumentare il TSH in alcuni pazienti ipotiroidi. Il meccanismo d'azione non è ancora del tutto chiaro: potrebbe essere riconducibile a un effetto epatico ma anche all'alterazione della vascolarizzazione intestinale e quindi dell'assorbimento del farmaco.

In ultima ipotesi, bisogna considerare l'ipotiroidismo da consumo, ad esempio in caso di emangioma epatico, tumore associato a un'overespressione della desiodasi 3 e quindi all'inattivazione degli ormoni tiroidei.

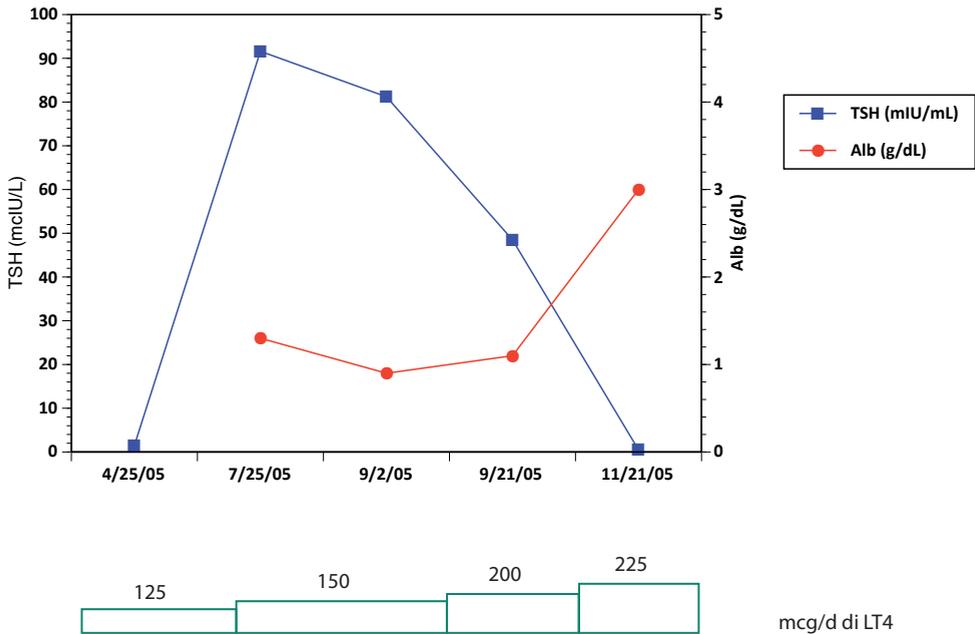
Nel paziente con sindrome nefrosica vi è un aumento dell'eliminazione renale della T₄ legata alla proteinuria, più evidente nei soggetti in terapia con LT₄ rispetto ai pazienti eutiroidi (● **Figura 4**).

● **Figura 3.** Rifampicina e funzione tiroidea



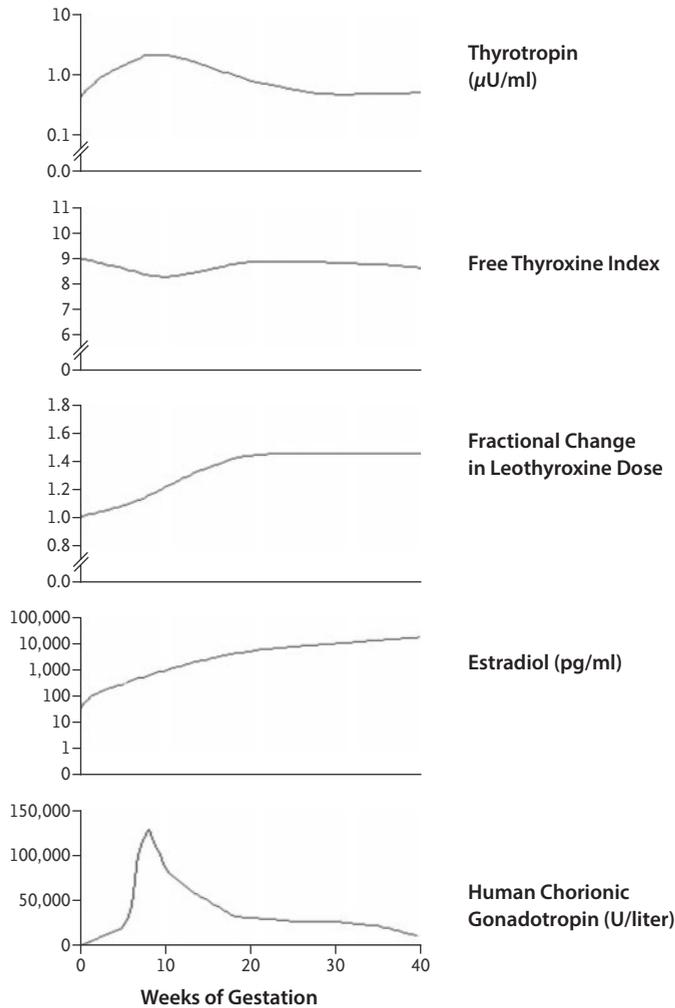
Fonte: rappresentazione grafica da dati estrapolati da Takasu *et al.*, 2006 [10].

● **Figura 4.** Sindrome nefrosica e terapia sostitutiva



Fonte: rappresentazione grafica da dati estrapolati da Chandurkar *et al.*, 2008 [11].

● **Figura 5.** Ipotiroidismo e gravidanza: aumentato fabbisogno di T4



Fonte: Alexander *et al.*, 2004 [12].

Infine, una causa fisiologica di aumentato fabbisogno di LT_4 è rappresentata dalla gravidanza (● **Figura 5**).

Riassumendo, in presenza di elevati valori del TSH in pazienti che assumono una dose adeguata rispetto al loro peso e alla loro età, per prima cosa occorre valutare l'aderenza alla terapia. È fondamentale eseguire un'accurata anamnesi farmacologica e indagare anche l'eventuale assunzione di integratori, soia e di qualsiasi altra sostanza

che possa interferire con l'assorbimento della levotiroxina. È importante distanziare i farmaci dall'assunzione dell'ormone tiroideo, tenendo presente che la tiroxina può essere presa a qualunque ora purché a digiuno e lontano dagli altri farmaci. È compito del medico informare il paziente sulle modalità di somministrazione e ritagliare la terapia sullo stile di vita del suo assistito al fine di aumentarne la compliance.

Occorre inoltre escludere cause patologiche di malassorbimento.

Oggi esistono nuove formulazioni di levotiroxina con una migliore dissolubilità e un più rapido assorbimento che possono essere considerate come alternative nei soggetti malassorbenti.

Riferimenti bibliografici

- [1] Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, Annibale B. *Thyroxine in goiter, helicobacter pylori infection, and chronic gastritis*. N Engl J Med 2006; 354:1787-95.
- [2] Singh N, Weisler SL, Hershman JM. *The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine*. Thyroid. 2001 Oct;11(10):967-71.
- [3] Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. *Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism*. Ann Intern Med 1992 Dec 15;117(12):1010-3.
- [4] Pinchera A, MacGillivray MH, Crawford JD, Freeman AG. *Thyroid refractoriness in an athyreotic cretin fed soybean formula*. N Engl J Med 1965 Jul 8;273:83-7.
- [5] John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. *New medications which decrease levothyroxine absorption*. Thyroid 2007 Aug;17(8):763-5.
- [6] Weitzman SP, Ginsburg KC, Carlson HE. *Colesevelam hydrochloride and lanthanum carbonate interfere with the absorption of levothyroxine*. Thyroid 2009 Jan;19(1):77-9.
- [7] Northcutt RC, Stiel JN, Hollifield JW, Stant EG Jr. *The influence of cholestyramine on thyroxine absorption*. JAMA. 1969 Jun 9;208(10):1857-61.
- [8] Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, Iuorio R, Del Duca SC, Mercuri V, Picarelli A, Gargiulo P, Gargano L, Centanni M. *Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study*. J Clin Endocrinol Metab 2012 Mar;97(3):E419-22.
- [9] Gkotsina M, Michalaki M, Mamali I, Markantes G, Sakellaropoulos GC, Kalfarentzos

F *et al.* *Improved levothyroxine pharmacokinetics after bariatric surgery.* *Thyroid* 2013 Apr;23(4):414-9.

- [10] Takasu N, Kinjou Y, Kouki T, Takara M, Ohshiro Y, Komiya I. *Rifampin-induced hypothyroidism.* *J Endocrinol Invest* 2006 Jul-Aug;29(7):645-9.
- [11] Chandurkar V, Shik J, Randell E. *Exacerbation of underlying hypothyroidism caused by proteinuria and induction of urinary thyroxine loss: case report and subsequent investigation.* *Endocr Pract* 2008;14:97-103.
- [12] Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. *Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism.* *N Engl J Med* 2004 Jul 15;351(3):241-9.

Conclusioni

Indicazioni per la terapia con LT4 nell'ipotiroidismo subclinico in età evolutiva

Tema caldo di questo I Forum di Endocrinologia, organizzato dalla Fondazione IBSA, è stato l'appropriatezza del trattamento tiroxinico nelle diverse fasi della vita.

In età pediatrica la questione è resa ancora più complessa dalla scarsità degli studi su bambini sani che ci permettano di individuare con sicurezza il vero range di riferimento del TSH.

Oggi è opinione comune che il range del TSH sia più ampio nei primi anni di vita e si restringa progressivamente con il raggiungimento dell'età adulta.

Anche in tenera età sono fondamentali la diagnosi eziologica della disfunzione tiroidea e l'indagine dell'aspetto morfologico della ghiandola, poiché l'ipotiroidismo subclinico dell'età evolutiva è spesso transitorio, soprattutto se non dovuto a un'alterazione del sistema immunitario. Bisogna, quindi, pensare alla possibilità di trovarsi davanti a forme transitorie di ipotiroidismo subclinico che non necessitano di una terapia immediata, ma di un semplice monitoraggio al fine di non scambiare per patologica una situazione che potrebbe essere fisiologica per l'età.

L'ipotiroidismo subclinico in paziente asintomatico, con autoanticorpi tiroidei negativi e senza una causa eziologica evidente, richiede quindi un controllo nel tempo perché spesso mostra un'evoluzione verso l'eutiroidismo.

D'altra parte, però, c'è chi è a favore di un trattamento precoce dei bambini con disfunzione tiroidea, anche subclinica, data la correlazione con le alterazioni dello sviluppo psicofisico. La terapia, infatti, non ha particolari effetti collaterali se somministrata alla dose adeguata.

Sappiamo che i tessuti hanno dei meccanismi di compenso per mitigare un lieve ipotiroidismo, quindi non dovremmo sorprenderci se, con minime alterazioni ormonali, non si riesce a dimostrare a livello clinico che l'ipotiroidismo possa essere

dannoso. Durante un follow-up della durata di 3 anni, come quello dello studio di Wasniewska *et al* [1], le alterazioni biochimiche e di laboratorio potrebbero non rendersi evidenti, mentre nell'organismo potrebbero comunque esserci modificazioni significative con ripercussioni sullo sviluppo del bambino. Dunque, per quale motivo dovremmo mettere alla prova questi meccanismi di compenso nei bambini decidendo di non trattarli?

Non ci sono molti dati che dimostrano che la terapia tiroxinica migliori il quadro clinico nei pazienti con ipotiroidismo subclinico, ma abbiamo centinaia di studi sulla sua efficacia nell'ipotiroidismo congenito. Allo stato attuale, in età evolutiva si dovrebbe quindi trattare fino a prova contraria, cioè fino a quando successivi trial clinici non ci dimostrino che la decisione di non adottare una terapia sia veramente innocua. L'ipotiroidismo transitorio è come l'ipotiroidismo congenito perché il danno si fa nei primi mesi di vita e la diagnosi eziologica è spesso tardiva, soprattutto se ricerchiamo una causa genetica.

In definitiva, quindi, sembra che nel dubbio sia meglio trattare anche le forme che potrebbero essere transitorie. Oggi però cominciamo ad aver qualche dato sulle ipertireotropinemie isolate con normale accrescimento e sviluppo neuropsichico; dobbiamo, quindi, essere più flessibili nel decidere se la terapia è necessaria al momento della diagnosi e se lo è per tutta la vita. Non va negata la terapia nel bambino con un'età <3 anni perché è difficile poter discriminare la causa dell'ipotiroidismo; tuttavia, si può essere più favorevoli a un trattamento transitorio nell'ipertireotropinemia in età adolescenziale. In poche parole, lo specialista deve essere guidato dai dati di laboratorio, ma anche dalla clinica, nel prendere le sue decisioni e non può fermarsi solo al dosaggio del TSH.

Ormoni tiroidei per la fertilità e in gravidanza

Nella donna in età fertile gli ormoni tiroidei regolano numerose funzioni della vita riproduttiva.

Le iodotironine insieme agli estrogeni e al progesterone inducono la maturazione follicolare, regolano lo spessore endometriale e stimolano la produzione di progesterone da parte delle cellule luteali. Le alterazioni della funzione tiroidea si ripercuotono, quindi, su tutte le fasi del ciclo riproduttivo di una donna.

L'esistenza di una correlazione tra gravidanza e tiroide è nota a tutti ormai da tempo. Si tratta molto probabilmente di un'associazione con eziologia multifattoriale, da ricondurre non solo alla disfunzione tiroidea, ma soprattutto a un'alterazione primaria del sistema immune.

La positività degli anticorpi antiperoxidasi è correlata a una maggiore incidenza di aborti anche in donne eutiroidee, spesso spiegabile probabilmente con la contemporanea presenza di altre patologie autoimmuni come la sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Donne con tiroidite cronica linfocitaria presentano, inoltre, un più alto rischio di progressione della malattia durante la gravidanza; devono, quindi, essere

monitorizzate di frequente per diagnosticare e trattare tempestivamente la comparsa dell'ipofunzione tiroidea.

L'ipotiroidismo, anche in forma subclinica, ha un impatto negativo sull'esito gravidico, per cui va sempre corretto farmacologicamente, tenendo presente che un aumento di circa il 30% del fabbisogno di LT_4 è di solito necessario durante il periodo gestazionale.

Questi dati sono stati confermati anche nelle donne che sono ricorse a tecniche di fecondazione medicalmente assistita; sono in programma ulteriori studi per valutare gli effetti della terapia nelle donne eutiroidee con positività anticorpale che si apprestano a effettuare una PMA.

La stimolazione ovarica può rappresentare un evento scatenante lo squilibrio tiroideo nelle donne con tiroidite autoimmune, motivo per cui è importante assicurare la presenza di un buon compenso ormonale tiroideo e valutare i segni di alterazioni del sistema immunitario.

La presenza di autoanticorpi tiroidei va sempre ricercata nelle donne con poliabortività. Non è comunque consigliato eseguire uno screening universale in tutte le donne che programmano una gravidanza, ma solo in casi selezionati mediante un'accurata anamnesi ed esame obiettivo.

La supplementazione di selenio nelle donne gravide con TPOAb positivi riduce i valori anticorpali e l'incidenza della tiroidite post-partum. Il selenio ha quindi anche funzioni immunomodulatorie e il riscontro di un livello adeguato nel fluido follicolare è un buon indice predittivo per l'esito gravidico.

È importante arrivare alla gravidanza in condizioni ottimali, quindi con adeguate riserve di iodio e selenio e un buon equilibrio funzionale tiroideo. Data la più alta probabilità di progressione della tireopatia autoimmune durante l'epoca gestazionale è necessario uno stretto follow-up. La terapia va iniziata in presenza di livelli di TSH $>2,5$ mU/L. Occorre mantenere adeguati valori di tiroxina poiché è l'ormone che attraversa la barriera placentare e arriva al sistema nervoso fetale. Condizioni di ipotiroxinemia, in presenza di normali valori di TSH, sono probabilmente riconducibili alla carenza di iodio, condizione in cui si predilige la sintesi della T_3 .

Terapia sostitutiva con ormoni tiroidei nell'adulto

Esiste un gruppo di pazienti in trattamento con LT_4 che, nonostante un buon compenso funzionale, non è soddisfatto della propria qualità di vita e lamenta una varietà di sintomi e segni che riconduce alla disfunzione tiroidea, come la tendenza all'aumento di peso, la sensazione di ridotta performance fisica e le modificazioni del tono dell'umore.

Il recente studio di Celi *et al.* [2] ha dimostrato che effettivamente, nei pazienti in terapia con T_3 dopo 5 settimane vi è una riduzione del colesterolo e del peso corporeo (1,7 kg) e differenze nella calorimetria rispetto al gruppo in terapia con LT_4 . Già in

altri lavori era emersa la preferenza per la terapia di associazione in una sottoclasse di pazienti e, soprattutto, sembrava che la terapia combinata avesse un ruolo favorevole contro la tendenza ad accumulare peso.

Di certo, il peso e la qualità della vita non sono parametri affidabili su cui basarci per iniziare la terapia combinata T₄/T₃. Tuttavia, non si può non riflettere sul fatto che possano effettivamente esserci delle basi fisiopatologiche in grado di chiarire come mai una minoranza di pazienti ipotiroidei non è soddisfatta della monoterapia con levotiroxina. Una possibile spiegazione potrebbe essere data dalla presenza di polimorfismi nei geni delle desiodasi che diventano clinicamente palesi nei pazienti tiroidectomizzati in terapia sostitutiva con LT₄. Dopo la tiroidectomia totale, infatti, viene a mancare l'attività desiodasica tiroidea e, quindi, si riduce la produzione di T₃. Forse la sola LT₄, se il sistema desiodasico è deficitario, non è in grado di garantire perfettamente l'equilibrio ormonale e alcuni pazienti hanno quindi bisogno di una dose più elevata per normalizzare il TSH. Tuttavia, incrementando il dosaggio di LT₄ non possiamo essere sicuri di ottenere l'eutiroidismo in tutti i tessuti, così come lo raggiungiamo nel sangue. In letteratura sono pochi i lavori che hanno valutato nell'uomo tiroidectomizzato le ripercussioni della mancanza dell'attività desiodasica tiroidea sull'omeostasi funzionale.

Sul piano delle evidenze sperimentali non abbiamo risposte definitive; invece, sul piano della pratica clinica, spetta allo specialista il compito di identificare quel 5-10% circa di pazienti che mostrano sintomi che non vengono risolti dalla monoterapia. Essi potrebbero rappresentare i candidati ideali da sottoporre, per un breve periodo, al trattamento combinato T₄/T₃ al fine di valutarne l'eventuale giovamento.

Se certamente la terapia combinata non può essere l'approccio terapeutico iniziale in tutti i soggetti ipotiroidei. L'attuale terapia con un'unica somministrazione giornaliera di T₃ non mima la fisiologica secrezione dell'ormone e determina la comparsa di picchi plasmatici di triiodotironina.

La qualità della vita, il peso e tutti gli altri parametri analizzati finora non sono adatti per confrontare oggettivamente le due terapie poiché risentono di svariati fattori. Sarebbe più corretto valutare il metabolismo basale, la bioimpedenza e gli effetti sulla composizione corporea, cioè sul rapporto massa grassa-massa magra.

Finora solo modelli animali hanno dimostrato benefici sulla massa corporea e quindi sulla tendenza all'obesità, dimostrando un grave aumento ponderale in topi privi di desiodasi di tipo 2.

L'uso della T₃ nel trattamento dell'obesità nell'uomo è un'ipotesi molto interessante dal punto di vista terapeutico, ma necessita di ulteriori indagini.

Allo stato attuale, i dati emersi dai vari trial clinici devono quindi sempre essere presi con cautela, perché la terapia non mima la fisiologica produzione di T₃ e i target terapeutici non sono accurati e comparabili in modo adeguato.

In tutti i pazienti in trattamento e, in particolar modo, in quelli insoddisfatti della terapia, è comunque di fondamentale importanza assicurarsi che sia rispettata "l'in-

dividually tailored dose”. Trattandosi di una terapia cronica dobbiamo cercare di ritagliarla sullo stile di vita del paziente, per aumentarne la compliance e raggiungere il target terapeutico.

Riferimenti bibliografici

- [1] Wasniewska M, Corrias A, Aversa T, Valenzise M, Mussa A, De Martino L *et al.* *Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism.* Horm Res Paediatr 2012;77(6):376-81.
- [2] Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V *et al.* *Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine.* J Clin Endocrinol Metab 2011 Nov;96(11):3466-74.

“La terapia dell’ipotiroidismo subclinico nel bambino, nella donna e nell’adulto” è il tema del primo Forum organizzato dalla Fondazione IBSA, il cui scopo primario è promuovere, sostenere e contribuire allo sviluppo della ricerca scientifica e diventare un punto di riferimento e un’occasione di incontro per ricercatori, studenti, medici e pazienti.

Con il progetto editoriale “Papers della Fondazione IBSA”, di cui questo volume rappresenta il primo atto, la Fondazione intende condividere i contenuti dei Forum con un vasto pubblico, con lo scopo di sensibilizzare su temi e patologie dal forte impatto sanitario e socio-economico.