

LA TERAPIA SOSTITUTIVA DELL'IPOTIROIDISMO SUBCLINICO IN GRAVIDANZA NON HA IMPATTO SULLE CAPACITÀ COGNITIVE DEI BAMBINI?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Queste sono le conclusioni di uno studio pubblicato sul NEJM (1) dal responsabile della Divisione di Medicina Materno-Fetale e Ostetricia del *Southwestern Medical Center* dell'Università del Texas.

In **studi randomizzati e controllati con placebo**, condotti parallelamente e separatamente in 15 centri diversi, afferenti a due organizzazioni sanitarie, per analizzare gli esiti del trattamento sostitutivo in pazienti affette da ipotiroidismo subclinico o ipotiroxinemia, sono state arruolate **donne gravide tra l'8° e la 21° settimana** di gestazione: 677 con ipotiroidismo subclinico (IS, definito come TSH > 3.0 UI/L e valori "normali" di fT4), e 526 con ipotiroxinemia (IT, definita come TSH nella norma e fT4 < 11.0 pmol/L).

Dopo randomizzazione, nel gruppo IS 339 donne sono state assegnate al gruppo trattamento (100 µg/die di levotiroxina, LT4), contro 338 assegnate al gruppo *placebo*; nel gruppo IT, 265 donne hanno ricevuto 50 µg/die di LT4, rispetto a 261 assegnate al gruppo *placebo*.

Nel corso della gravidanza ogni mese è stato effettuato un prelievo di sangue per misurare la concentrazione di TSH e fT4 e aggiustare la dose di LT4 (che non ha mai superato i 200 µg/die): nel gruppo IS per mantenere la concentrazione di TSH tra 0.1 e 2.5 UI/L, nel gruppo IT per tenere la concentrazione di fT4 tra 11 e 24.5 pmol/L. Nei bambini è stata registrata la mortalità prima dei 3 anni e sono stati misurati gli esiti cognitivi: a 3 anni con il punteggio *Differential Ability Scales-II* oppure a 5 anni con il *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence III*.

Risultati

A 3 anni di età, i figli di madri trattate mostravano un QI mediano di 94 (IC 95% 91-95) vs 91 (IC 95% 89-93) del gruppo *placebo* ($p = 0.30$).

A 5 anni di età, il QI mediano, misurato nei bambini di madri trattate per IS era 97 (IC 95% 94-99) vs 94 (IC 95% 92-96) del gruppo di controllo ($p = 0.71$). Risultati simili sono stati ottenuti per i bambini di madri con IT.

L'analisi finale, in 649 figli da madri con IS e 507 da madri con IT, ha tenuto in considerazione anche diversi *outcome* secondari nell'intervallo temporale tra 1 e 5 anni di età, tra cui sviluppo cognitivo, motorio e linguistico: **non si sono riscontrate significative differenze** in nessuno di questi *outcome* secondari, in base alle rispettive scale di valutazione.

Commento

L'obiettivo principale di questo studio, molto articolato e ricchissimo di dati e tabelle, era verificare la validità della posizione dell'*American College of Obstetricians and Gynecologists*, che ancora oggi ritiene prematuro uno *screening* generalizzato della funzionalità tiroidea in assenza di studi che dimostrino un evidente beneficio del trattamento con LT4. Le conclusioni dello studio sembrerebbero avvalorare la posizione dei ginecologi americani, relativamente alla mancata evidenza di benefici sostanziali di uno *screening* di massa per la funzionalità tiroidea delle gravide, almeno per i temuti esiti neurologici di una carenza funzionale. Però non tutti concordano.

In un editoriale di accompagnamento (2), David Cooper, direttore della *Thyroid Clinic* della *Johns Hopkins University* di Baltimora, ed Elizabeth Pearce, della facoltà di Medicina della *Boston University*, apprezzano la metodologia utilizzata, specialmente se confrontata con quella adottata nel precedente studio CATSS del 2012 (3). In particolare, secondo loro la valutazione del QI a 5 anni di età dovrebbe correlare meglio con gli esiti a distanza, rispetto a quanto fatto nel CATSS (valutazione a 3.5 anni di età). Inoltre, questo studio valuta anche la positività agli anticorpi anti-TPO (nessun effetto tra i gruppi dei trattati e dei *placebo*) che nel CATSS non era stata presa in considerazione.

Marco Caputo¹ (marco.caputo@aulss9.veneto.it) & Roberto Negro² (dr.negro@libero.it)

¹Laboratorio Chimica Clinica e Microbiologia, Azienda USL 9 Scaligera, Verona

²Endocrinologia, Ospedale Fazzi, Lecce



Tuttavia, la principale critica che i commentatori fanno è che **il trattamento è stato iniziato** (come nel CATSS) **relativamente tardi nel corso della gravidanza** (alla 17° settimana), dal momento che lo sviluppo della funzionalità tiroidea avviene tra la 16° e la 20° settimana di gestazione. Inoltre, se si riflette sul fatto che la terapia con LT4 a questi dosaggi è virtualmente priva di effetti collaterali ed è a basso costo, Cooper e Pearce riaffermano quanto definito dalle linee guida dell'*American Thyroid Association* (4), che indicano che la terapia con LT4:

- a. è sempre raccomandata se TSH > 10.0 mIU/L;
- b. è raccomandata in pazienti AbTPO positive e TSH > 4.0 mIU/L;
- c. può essere considerata in pazienti AbTPO positive e con TSH 2.5-4.0 mIU/L;
- d. può essere considerata in pazienti AbTPO negative con TSH 4.0 -10.0 mIU/L;
- e. non è raccomandata in pazienti AbTPO negative e TSH < 4.0 mIU/L.

Inoltre, le linee guida ETA 2014 (5) suggeriscono che “La terapia con LT4 può essere considerata in caso di IT isolata riscontrata nel primo trimestre”.

Bibliografia

1. Casey B, Thorn EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* [2017, 376: 815-25](#).
2. Cooper D, Pearce E. Subclinical hypothyroidism and hypothyroxinemia in pregnancy - still no answers. *N Engl J Med* [2017, 376: 876-7](#).
3. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* [2012, 366: 493-501](#).
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* [2017, 27: 315-89](#).
5. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* [2014, 3: 76-94](#).
6. Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 2587-91](#).