

## L-T4 IN GRAVIDE CON IPOTIROIDISMO SUBCLINICO E ANTICORPI ANTI-TPO NEGATIVI

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

L'ipotiroidismo subclinico (IPOsc) in gravidanza è spesso associato a complicanze materno-fetali, quali aborto, ipertensione, rottura di placenta e parto pre-termine. Tuttavia, non è stato ancora raggiunto un consenso sull'indicazione al trattamento dell'IPOsc in donne gravide con anticorpi anti-perossidasi negativi (AbTPO-) o positivi (AbTPO+).

L'*Endocrine Society* raccomanda il trattamento indipendentemente dall'autoimmunità (1), mentre l'*American Thyroid Association* suggerisce la terapia solo in donne AbTPO+, dopo aver innalzato il *cut-off* del TSH da 2.5 mU/L (2011) a 4 mU/L (2017) (2).

Riguardo ai benefici del trattamento con L-T4, i dati sono ancora non conclusivi, in particolare per quanto riguarda i gruppi di donne AbTPO-.

In questo **studio prospettico randomizzato in singolo cieco** (3), che fa parte del *Teheran Thyroid and Pregnancy Study*, gli autori hanno testato i potenziali benefici della terapia con L-T4 in donne con IPOsc AbTPO- usando sia il vecchio (2.5 mU/L) che il nuovo (4 mU/L) *cut-off* del TSH.

Sono state selezionate **1394 donne gravide** AbTPO-, di cui 366 con IPOsc e 1028 eutiroidee. Le donne IPOsc AbTPO- sono state divise in 2 gruppi di 183 ciascuno, trattate (A) e non trattate (B), mentre le donne eutiroidee sono state utilizzate come gruppo di controllo (C).

Gli **end-point** sono stati:

- primario: parto prematuro (< 37 settimane) (PP);
- secondari: rottura di placenta, morte neonatale, ricovero del neonato.

In accordo con le linee guida, le donne sono state sottoposte a una prima visita pre-natale, a una seconda visita alla 24-25° settimana e a una terza visita alla 30-34° settimana, con campione conservato a -80°C per il dosaggio di TSH, T4, *Resin T-uptake* (RTU) e AbTPO. Alla prima visita sono stati raccolti e conservati a -20°C tre campioni consecutivi di urine per la determinazione della ioduria.

Considerando le note interferenze dello stato di gravidanza sulla FT4, è stato ricavato un indice di tiroxina libera (FT4-I) con la formula  $FT4-I = (T4 \times RTU)/100$ , controllando i coefficienti di variazione *inter-* e *intra-assay* dei singoli analiti. Gli autori hanno usato i seguenti parametri per definire le categorie:

- eutiroidismo: TSH 0.1-2.5 mU/L, FT4-I 1-4.5, AbTPO < 50 UI/mL;
- ipotiroidismo: TSH > 10 mU/L oppure TSH > 2.5 mU/L + FT4-I < 1;
- IPOsc: TSH 2.5-10 mU/L + FT4-I normale.

### Risultati

Il TSH basale nel gruppo A non è risultato significativamente diverso da quello del gruppo B, ma dopo il trattamento la differenza diventava significativa.

TSH (mU/L)	Gruppo A	Gruppo B	P
Basale	3.8 (2.8-4.8)	3.6 (3.1-4.2)	ns
2° trimestre	2.4 (1.7-3.7)	3.7 (2.7-4.5)	< 0.001
3°trimestre	2.1 (1.3-2.7)	3.2 (2.1-5.1)	< 0.001

La terapia con L-T4 non ha migliorato i parametri neonatali nel gruppo A (peso alla nascita, circonferenza cranica e concentrazione di TSH).

**Analisi utilizzando il *cut-off* di TSH = 2.5 mU/L.** La terapia con L-T4 nel gruppo A non ha ridotto l'incidenza di PP vs gruppo B (P = 0.61), mentre risultavano statisticamente significative le differenze fra gruppo A e gruppo C (P < 0.01) e tra gruppo B e gruppo C (P < 0.001).

**Analisi utilizzando il *cut-off* di TSH = 4 mU/L.** La terapia con L-T4 nel gruppo A ha ridotto l'incidenza di PP vs gruppo B del 62% (P = 0.04). La stessa differenza (P = 0.04) si è registrata tra le donne del gruppo B con TSH < 4 mU/L e quelle con TSH ≥ 4 mU/L. Le donne del gruppo A con TSH ≥ 4 mU/L presentavano una riduzione di PP del 43% vs quelle dello stesso gruppo con TSH < 4 mU/L, ma tale differenza non risultava statisticamente significativa (P = 0.24). Il NNT per TSH ≥ 4 mU/L era di 3.8.

La concentrazione di ioduria (usando come *cut-off* 150 µg/L) non costituiva un fattore predittivo di PP.



### Commento

Questo studio è il primo in cui è stata esaminata l'efficacia di L-T4 in donne gravide con IPOsc AbTPO-. Gli autori concludono che, con il vecchio *cut-off* di TSH (2.5 mU/L), L-T4 non determina una significativa riduzione dei PP vs il gruppo delle donne non trattate. Al contrario, **considerando il nuovo *cut-off* di 4 mU/L** suggerito dalle linee guida ATA 2017, **L-T4 è in grado di ridurre significativamente i PP** (-62%).

Studi precedenti avevano prodotto esiti conflittuali, ma tali differenze potrebbero essere state determinate dalla scelta di *cut-off* di TSH *overlapping* (0.2-5), dalla valutazione di una popolazione mista comprendente donne AbTPO- e AbTPO+ e dalla limitata numerosità del campione.

**Punti di forza** dello studio sono la metodologia:

- dati clinici e anamnestici dettagliati e monitorati;
- test di laboratorio standardizzati e condotti su tutta la popolazione esaminata.

I **limiti** sono:

- dati mancanti per l'*end-point* aborto;
- mancata esecuzione del dosaggio degli anticorpi anti-tireoglobulina (AbhTG), con possibile perdita del 5% di donne gravide AbhTG+;
- campione non adeguato per dimostrare differenze in *end-point* secondari più rari (pre-eclampsia, morte neonatale, ecc).

### Bibliografia

1. De Groot L, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2012, 97: 2543-65](#).
2. 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](#).
3. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, et al. Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies. J Clin Endocrinol Metab [2018, 103: 926-35](#).
4. Negro R. Ipotiroidismo in gravidanza. [Endowiki](#).
5. Negro R. Linee guida 2017 ATA: diagnosi e trattamento delle tireopatie in gravidanza e nel post-parto. AME Breaking News [1/1-2017](#).
6. 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](#).