

IPOTIROIDISMO MATERNO: TRATTAMENTO PRE-CONCEZIONALE E FUNZIONE NEURO-COGNITIVA NEL BAMBINO

Un recente **studio di coorte prospettico**, pubblicato da autori cinesi (1), affronta un tema tuttora molto controverso. Mentre, infatti, è ben noto che l'ipotiroidismo materno in gravidanza può influenzare negativamente lo sviluppo neuro-cognitivo del bambino, vi sono tuttora dati scarsi e discordanti sull'**efficacia della terapia sostitutiva con L-tiroxina (L-T4) durante la gravidanza (2-4)**. L'unico RCT su questo tema (3), anche se basato sulla semplice valutazione del QI, senza la possibilità di evidenziare i minimi disturbi neuro-cognitivi che caratterizzano in genere questo quadro, appare indicare un mancato miglioramento della funzione cognitiva dei figli nonostante il trattamento materno con L-T4. L'inizio del trattamento sostitutivo materno dopo la 14° settimana di gestazione, oltre la finestra temporale critica nella quale il SNC del feto è totalmente dipendente dall'apporto trans-placentare di ormoni tiroidei materni, potrebbe spiegare questi risultati.

Ipotizzando quindi che il trattamento con L-T4 iniziato nel pre-concepimento possa produrre maggior beneficio sullo sviluppo neuro-cognitivo della prole, gli autori hanno esaminato l'esito della gravidanza e **lo sviluppo psico-motorio di figli di donne diagnosticate e trattate per ipotiroidismo prima o dopo il concepimento**. Lo studio è stato condotto prospetticamente in un singolo centro ostetrico-ginecologico universitario di terzo livello, in **un'area iodo-sufficiente**, tra gennaio 2012 e dicembre 2013. Le donne sono state arruolate al momento della prima visita ostetrica e suddivise in due gruppi, secondo l'epoca di diagnosi e trattamento dell'ipotiroidismo:

- prima del concepimento, **gruppo A (n = 187)**;
- dopo il concepimento (tra l'8° e la 14° settimana di gestazione), **gruppo B (n = 279)**.

La L-T4 è stata somministrata in accordo con le linee guida dell'*American Thyroid Association* (5) e durante il trattamento l'obiettivo terapeutico era mantenere i livelli di TSH fra 0.1 e 2.5 mU/L.

I due gruppi risultavano sovrapponibili per età, etnia e condizioni socio-culturali e cliniche, ma nel gruppo A si osservava una percentuale significativamente più elevata di forme di ipotiroidismo conclamato e di positività degli anticorpi anti-TPO ($P < 0.01$). Inoltre, nel gruppo A i livelli ormonali di fT4 risultavano al momento della prima visita significativamente migliori rispetto al gruppo B ($P < 0.001$), come espressione dell'adeguatezza del trattamento e della *compliance*.

I figli delle donne dei due gruppi sono stati esaminati a 6, 12 e 24 mesi di vita, mediante la versione cinese delle Scale Gesell, metodo che determina lo sviluppo psico-motorio in bambini di età pre-scolare ed esprime un Quoziente di Sviluppo (QS) globale, derivante dalla valutazione di 4 sotto-settori: motricità, adattamento, linguaggio e risposta socio-emozionale.

	Gruppo A (n = 143)	Gruppo B (n = 164)
QS globale a 6 mesi	100	98
Capacità motoria	98	98
Adattamento	103*	98
Linguaggio	102	103
Risposta socio-emozionale	93	92
QS globale a 12 mesi	102*	104
Capacità motoria	106§	108
Adattamento	104	103
Linguaggio	101	104
Risposta socio-emozionale	100	103
QS globale a 24 mesi	109	109
Capacità motoria	111	110
Adattamento	115	113
Linguaggio	107	108
Risposta socio-emozionale	106	104

*P < 0.05 vs gruppo B; §P < 0.01 vs gruppo B



Complessivamente non si sono osservate differenze significative nei due gruppi per ciò che riguarda l'esito della gravidanza e del periodo peri-natale.

I risultati della valutazione della funzione neuro-cognitiva sono riportati in tabella. I soggetti di entrambi i gruppi hanno mostrato QS nel *range* di normalità, sia globali che nei sotto-settori. Sostanzialmente **non si sono osservate differenze significative nei punteggi di valutazione psico-motoria alle varie età**, se si eccettua il riscontro di QS globale e di capacità motoria significativamente più bassi nel gruppo A alla valutazione dei 12 mesi di vita (la differenza è di solo 2 punti e scompare al controllo successivo dei 24 mesi). Suddividendo poi i soggetti in base alla severità dell'ipotiroidismo materno, tali differenze si mantengono solo per i figli di madri affette da ipotiroidismo subclinico.

Questo comportamento piuttosto inaspettato fa suggerire agli autori la possibilità che l'ipotiroidismo che insorge in gravidanza possa essere definito come "ipotiroidismo gestazionale", con caratteristiche eziopatogenetiche e di severità diverse da quello presente e trattato già prima del concepimento.

I risultati di questo studio da un lato confermano **l'effetto positivo del trattamento dell'ipotiroidismo materno**, considerando i QS normali riscontrati nei bambini di entrambi i gruppi, ma, dall'altro, appaiono indicare che **il trattamento pre-concezionale non induce un ulteriore significativo beneficio per la funzione neuro-cognitiva della prole**. Dobbiamo però sottolineare che lo studio, per ovvi motivi etici, non realizza un confronto con soggetti di controllo non trattati, e vi può essere un *bias* di selezione nel disegno dello studio. Inoltre, il *follow-up* psico-motorio riguarda una casistica piuttosto ridotta di bambini e manca il riscontro neuro-cognitivo a 3 e 5 anni di vita. Queste età, infatti, secondo i dati della letteratura, possono rappresentare tappe critiche per l'insorgenza tardiva di minimi deficit neuro-intellettivi.

Saranno quindi necessari studi multi-centrici con un più lungo *follow-up* neuro-cognitivo per confermare questi risultati preliminari.

Bibliografia

1. Zhou Q, Wang C, Xu H, Li X. Impact of preconception treatment initiation for hypothyroidism on neurocognitive function. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: e3919-28](#).
2. Haddow JE, Palomaki GE, Alla WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* [1999, 341: 549-55](#).
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. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* [2017, 376: 815-25](#).
5. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* [2011, 21: 1081-125](#).