

## TERAPIA DELL'IPOTIROIDISMO E DELLA TIROIDITE CRONICA AUTOIMMUNE IN PAZIENTI DA SOTTOPORRE A PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

Sempre maggiore è il numero di coppie che ricorrono alla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) allo scopo di ottenere una gravidanza. Con sempre maggiore frequenza le pazienti con disfunzione tiroidea si rivolgono all'endocrinologo prima di essere sottoposte a PMA. Ci sono almeno due elementi in questo ambito che vanno infatti considerati:

1. **l'ipotiroidismo è di per sé causa di infertilità:** l'infertilità è uno degli elementi considerati fattori di rischio nell'identificazione di ipotiroidismo nella donna.
2. le pazienti infertili o subfertili si rivolgono alla PMA ad un'**età** che è mediamente maggiore rispetto alle pazienti che ottengono una gravidanza spontanea e il rischio di essere affette da tiroidite cronica autoimmune e/o ipotiroidismo aumenta con l'aumentare dell'età. Infatti, in uno studio americano che ha esaminato più di 100.000 donne in gravidanza, la prevalenza di ipotiroidismo gestazionale era compresa fra il 10 e il 15% nelle pazienti al di sotto dei 25 anni, ed era stabilmente al di sopra del 15% nelle pazienti al di sopra dei 25 anni (1). Dai dati riportati dalla Clinica Mangiagalli di Milano risulta che l'età media delle pazienti che hanno partorito a seguito di gravidanza ottenuta con PMA è di 37 anni, rispetto ai 33 anni delle pazienti che hanno partorito a seguito di gravidanza spontanea.

La percentuale di parti ottenuti a seguito di PMA rappresenta ormai più del 5% di tutti i parti, dato che sottolinea il non trascurabile numero di pazienti che ogni anno ricorrono a fecondazione assistita in Italia. Paradossalmente lo studio della funzionalità tiroidea non è compreso fra gli esami obbligatori per una paziente che voglia sottoporsi a PMA. Eppure l'ipotiroidismo è causa di infertilità a causa di iperprolattinemia, ridotti valori di SHBG, assente o ritardata risposta di LH a GnRH; la frequenza di irregolarità mestruali è fino a 3 volte più frequente nella paziente ipotiroidea, la severità dell'ipotiroidismo è associata alla gravità delle irregolarità mestruali, e la terapia sostitutiva è in grado di ripristinare un regolare ciclo ovulatorio (2). Quand'anche poi una paziente ipotiroidea sottoposta a fecondazione assistita, avesse la fortuna di rimanere incinta, la sua gravidanza sarebbe gravata da aumentato rischio di complicanze materno-fetali (aborto, morte intra-uterina del feto, ridotto accrescimento fetale, parto pretermine, ipertensione gestazionale, ridotto peso neonatale, basso quoziente intellettivo nella progenie). È dunque **necessario che la funzione tiroidea venga valutata in caso di infertilità e in caso di programmata fecondazione assistita.**

Gli effetti negativi dovuti all'**ipotiroidismo** (inteso come TSH > 10 mIU/L oppure TSH al di sopra della norma e FT4 al di sotto della norma) sono derivati da studi retrospettivi e caso-controllo e le evidenze in tal senso sono sufficientemente forti da **raccomandare la terapia sostitutiva tanto in pazienti spontaneamente gravide, quanto in pazienti da sottoporre a fecondazione assistita** (3).

Per quanto riguarda invece le complicanze associate alla tiroidite cronica autoimmune e all'ipotiroidismo subclinico, il quadro è molto più confuso sia in gravidanza spontanea, sia e ancora di più per quanto riguarda la PMA. Alcuni studi hanno evidenziato un'associazione fra ipotiroidismo subclinico e parto pretermine, aborto, ipertensione gestazionale e rottura di placenta, ma un numero equivalente di studi non l'ha confermata (2). Forse le evidenze maggiori riguardano l'associazione fra aumento del TSH e rischio di aborto: in particolare uno studio ha dimostrato come ci sia una correlazione diretta fra livello di TSH e rischio di aborto, calcolando che tale rischio risulta essere aumentato del 60% per ogni raddoppio di TSH (4). Queste evidenze hanno spinto gli esperti a consigliare un valore di TSH pre-gravidico < 2.5 UI/L (3). Questo limite di TSH è da considerarsi valido anche per le pazienti che si sottopongono a PMA.

La terapia per la stimolazione ovarica ha effetti diretti e indiretti sulla funzione tiroidea della paziente, perchè aumenta significativamente estrogeni e TSH e riduce FT4 (2). La variazione della funzione tiroidea indotta dalla stimolazione ovarica è tanto maggiore quanto più alterati sono i parametri di partenza delle funzione tiroidea. Questo implica che se la paziente si trova in una condizione di ipotiroidismo subclinico prima della stimolazione ovarica, vi è un forte rischio che tale condizione si aggravi ulteriormente; allo stesso modo, se la paziente è in condizione di tiroidite cronica autoimmune in eutiroidismo, vi è il rischio che la paziente possa sviluppare uno stato di ipotiroidismo subclinico. Entrambe le evenienze sono da evitare, considerato il fatto che uno stato di ipotiroidismo, seppur subclinico, non è condizione favorente il proseguimento della gravidanza. Infatti, pazienti con tiroidite cronica autoimmune (in eutiroidismo) che si sottopongono a PMA presentano un tasso di gravidanza pari ai controlli, ma un rischio di abortività raddoppiato (5). In analogia, altri studi suggeriscono, al fine di ridurre il rischio di abortività, un beneficio nel trattare con LT4 pazienti con ipotiroidismo subclinico (6). Vi è da sottolineare che sono molto pochi gli studi di intervento in pazienti con ipotiroidismo subclinico e tiroidite cronica autoimmune sottoposte a PMA, e il numero di pazienti reclutate da ciascuno studio è del tutto inadeguato. Non vi è allo stato attuale uno studio che stabilisca con chiarezza al di sopra di quale valore di TSH sia necessario trattare con LT4 una paziente che debba sottoporsi a PMA. Comunque, due punti fermi vanno rimarcati:

- **la terapia per la stimolazione ovarica esercita un impatto negativo sulla funzionalità tiroidea;**
- **più alto è il valore di TSH, maggiore è il rischio di aborto.**

Tenendo in mente questi due concetti, **rispetto a una paziente che deve effettuare una fecondazione assistita, è corretto comportarsi come segue:**

1. garantire che il valore di TSH pre-stimolazione sia < 2.5 mIU/L;
2. monitorare strettamente il TSH (prima e dopo il *transfer* ovocitario).

Sarebbe oltremodo utile garantire un valore di TSH pre-stimolazione < 1.5 mIU/L. Tenendo conto, infatti, dell'impatto negativo esercitato dalla terapia per la stimolazione ovarica e dell'aumentata richiesta di ormone tiroideo fin dall'inizio della gravidanza, è del tutto ragionevole **iniziare o aumentare la terapia con L-T4 in pazienti con tiroidite cronica autoimmune per ottenere un valore di TSH compreso fra 0.5-1.5 mIU/L.**

È compito dell'endocrinologo spiegare con chiarezza alla paziente che assicurare una funzione tiroidea normale non garantisce ovviamente il buon esito della PMA, ma che una funzione tiroidea normale rappresenta un prerequisito utile e necessario. Oltre alla terapia sostitutiva con L-T4, quando indicata, non hanno ragione di essere prescritte dall'endocrinologo altre terapie che non siano *evidence-based*. Quindi, per quanto riguarda la tiroidite cronica autoimmune e l'ipotiroidismo in pazienti da sottoporre a PMA, non sono da consigliarsi per esempio terapie con Selenio o steroidi.

#### Bibliografia

1. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 777-84](#).
2. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* [2010, 31: 702-55](#).
3. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, 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, 21: 1081-125](#).
4. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* [2009, 160: 985-91](#).
5. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* [2010, 162: 643-52](#).
6. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, et al. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* [2013, 19: 251-8](#).