

L'ipotiroidismo nella fase di sviluppo della donna con comorbidità di ovaio policistico

ANGELO CIGNARELLI¹

¹Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari.

Pervenuto il 2 maggio 2023. Accettato il 28 giugno 2023.

Riassunto. La sindrome dell'ovaio policistico (Pcos) e i disordini tiroidei, in particolare la tiroidite di Hashimoto (HT), sono patologie molto comuni nelle giovani donne. Alcuni studi hanno evidenziato una possibile associazione tra Pcos e tireopatie, ipotizzando dei meccanismi patogenetici comuni; infatti, è stata registrata una maggiore prevalenza di HT e di ipotiroidismo nelle donne affette da Pcos e viceversa. Sia la Pcos sia i disordini tiroidei sono alla base di una possibile compromissione del profilo metabolico e la coesistenza di queste due patologie potrebbe peggiorarlo in maniera additiva. Presentiamo il caso di una donna in età evolutiva con fenotipo classico di Pcos e HT in ipotiroidismo manifesto, complicati da un quadro metabolico alterato nonostante la giovane età.

Parole chiave. Dislipidemia, disordini tiroidei, insulino-resistenza, Pcos, tiroidite di Hashimoto.

Hypothyroidism in the developing stage of the woman with comorbid polycystic ovary.

Summary. Polycystic ovary syndrome (Pcos) and thyroid disorders, particularly Hashimoto's Thyroiditis (HT), are very common conditions in young women. Some studies have suggested a possible association between Pcos and thyroid disorders, postulating common pathogenic mechanisms. In fact, a higher prevalence of HT and hypothyroidism has been reported in women with Pcos, and vice versa. Both Pcos and thyroid disorders can potentially compromise metabolic profiles, and the coexistence of these two conditions may worsen it in an additive manner. We present the case of a young woman with a classic Pcos phenotype and HT with manifest hypothyroidism, complicated by altered metabolic status despite her young age.

Key words. Dyslipidemia, Hashimoto's thyroiditis, insulin-resistance, Pcos, thyroid disorder.

Introduzione

La sindrome dell'ovaio policistico (Polycystic ovary syndrome - Pcos) e i disordini tiroidei sono tra i disturbi endocrini più comuni nelle giovani donne^{1,2}. Nelle pazienti affette da Pcos sembrerebbe esserci un aumento della prevalenza delle patologie autoimmuni³ e recenti evidenze hanno rilevato una maggiore prevalenza di disordini tiroidei (ipotiroidismo subclinico, ipotiroidismo manifesto e tiroidite di Hashimoto - HT), suggerendo una possibile associazione tra Pcos e tireopatie^{1,4-6}. Di fatto, l'ipotiroidismo può conferire all'ovaio un aspetto policistico, aumentarne il volume e la probabilità di anovulazione. Infatti, l'aumento del TRH stimola il rilascio di prolattina (Prl), che a sua volta, contribuisce alla modifica dell'ovaio in senso policistico, arresta la maturazione dei follicoli ovarici, aumenta la produzione di deidroepiandrosterone (DHEA) e, alterando il rapporto FSH/LH, peggiora la funzione ovarica⁶. Pertanto, prima di porre diagnosi di Pcos risulta indispensabile l'esclusione dell'ipotiroidismo⁷. Indipendentemente dalla funzione tiroidea, nelle pazienti con Pcos, sembrerebbe essere più comune la presenza di HT e viceversa⁵. Sebbene siano due condizioni cliniche molto differenti, sono stati individuati dei meccanismi eziopatogenetici co-

muni, che giustificerebbero la relazione tra queste due entità nosologiche. Tra questi, l'ipotesi genetica appare suggestiva vista la presenza di polimorfismi genici comuni sia per la presenza di Pcos sia di HT: il polimorfismo per la fibrillina 3, FBN3 (che regola l'attività del fattore di crescita trasformante B, e i livelli delle cellule T-regolatorie) e il polimorfismo recettore del GnRH⁸. L'ipotesi ormonale vede come protagonisti lo squilibrio ormonale, tipico delle donne con Pcos, caratterizzato da un elevato rapporto estrogeni/progesterone, che down-regola le cellule T-regolatorie e promuove l'attività delle cellule T-effettrici, aumentando il rischio di malattie autoimmuni⁹. Esiste tuttavia anche un'ipotesi metabolica: la leptina, un ormone rilasciato dal tessuto adiposo tipicamente più abbondante nelle donne con Pcos, è in grado di stimolare direttamente a livello ipotalamico la secrezione di TRH; inoltre, lo stato pro-infiammatorio associato all'insulino-resistenza, tipica delle donne con Pcos, può ridurre l'attività ipofisaria dell'enzima deiodasi-3, riducendo in questa sede la concentrazione di T3 e provocando di conseguenza un aumento dei livelli di TSH¹⁰.

Pertanto, sia l'ipotiroidismo che la Pcos possono causare alterazioni metaboliche più o meno marcate a seconda del grado di ipotiroidismo e del fenotipo della Pcos. Alcuni studi hanno evidenziato come le

donne affette sia da Pcos che da HT presentano un assetto metabolico più sfavorevole caratterizzato da livelli più elevati di body mass index (Bmi), glicemia a digiuno e insulino-resistenza valutata mediante Homeostasis model assessment (Homa-IR) index rispetto alle donne affette solo da HT¹¹. Inoltre, le donne con Pcos e ipotiroidismo subclinico presentano livelli più elevati di trigliceridi, glicemia a digiuno e Homa-IR index rispetto alle donne affette solo da Pcos¹².

La relazione tra Pcos e HT, emersa dai singoli studi, rimane controversa, a causa della carenza di review sistematiche e meta-analisi sull'argomento e a oggi non è ancora ben chiaro se la HT possa predisporre alla Pcos, o se al contrario, la Pcos possa predisporre alla HT.

Di seguito presentiamo un caso emblematico di questa associazione molto comune nella pratica clinica e le possibili complicanze che possono derivarne. È il caso di una donna in età evolutiva con diagnosi di Pcos e successiva diagnosi di ipotiroidismo manifesto primitivo correlato a HT, che presenta un quadro clinico di iperandrogenismo e irregolarità mestruali, complicato da evidenti alterazioni metaboliche, nonostante la giovane età.

Descrizione del caso clinico

Una giovane ragazza di 16 anni è giunta alla nostra attenzione per riscontro di insulino-resistenza e dislipidemia in corso di follow-up ginecologico per Pcos.

Circa 12 mesi prima, la ragazza aveva eseguito una visita ginecologica per comparsa di irregolarità persistenti del ciclo mestruale (ipomenorrea con cicli ogni 35-40 giorni), associata ad acne (già comparsa all'età di 13 anni, dopo il menarca e in peggioramento negli ultimi 6 mesi) e alla comparsa di peluria sul volto. La storia familiare era positiva per malattie autoimmuni (la madre era affetta da HT). La paziente assumeva solo un antistaminico al bisogno, per allergia ai pollini (cipresso, parietaria), riferiva di non eseguire una dieta adeguata e di avere uno stile di vita sedentario.

All'esame obiettivo la paziente presentava pressione arteriosa 100/60 mmHg, peso 83 kg (Bmi 30,86 kg/m²), circonferenza addome 94 cm, Ferriman-Gallway score 12 (tabella 1). L'ecografia ginecologica documentava la presenza di ovaie di dimensioni normali, con aspetto policistico.

Su indicazione ginecologica, erano state eseguite le indagini ormonali che mostravano un lieve iperandrogenismo biochimico (testosterone totale 1,1 ng/mL, DHEA-S 3,4 ng/mL), insulino-resistenza (Homa index 4,01) e dislipidemia (colesterolo totale 217 mg/dL, HDL 37 mg/dL, trigliceridi 177 mg/dL, LDL 144 mg/dL). È stata posta diagnosi di Pcos ed è stato indicato l'avvio della terapia estroprogestinica con etinilestradiolo 0,02 mg + drospirenone 3 mg.

Tabella 1. Esami ormonali I valutazione.

	I valutazione	Valori normali
FSH	5	3,9-12 (mU/mL)
LH	9	1,5-8 (mU/mL)
PRL	36	5-25 (ng/mL)
17-OHP	0,5	0,2-1,3 (ng/mL)
Testosterone totale	1,1	0,1-0,9 (ng/mL)
DHEA-S	3,4	0,18-3,3 (ng/mL)
Androstenedione	1,91	0,37-2,25 (ng/mL)
GH	1,7	0,01-3,6 (ng/mL)
IGF-1	683	163-972 (ng/mL)
Cortisolo	19,7	6,7-22 (μg/dL)
ACTH	34	5-55 (ng/mL)
TSH	2,6	0,3-3,66 (μU/mL)

Dopo circa 12 mesi la paziente è giunta alla nostra attenzione, per la persistenza delle irregolarità del ciclo mestruale (cicli ogni 40-45 giorni), dei segni di iperandrogenismo e per la comparsa di astenia, sonnolenza diurna, intolleranza al freddo, facile faticabilità, per cui eseguiva con difficoltà le attività quotidiane e che le impedivano di svolgere attività fisica intensa. Riferiva inoltre di aver sospeso la terapia estroprogestinica dopo circa 3 mesi dall'avvio, di sua spontanea volontà.

All'esame obiettivo, la ragazza presentava peso 86 kg (Bmi 31,97 kg/m²), circonferenza addome 98 cm, Ferriman-Gallway score 14, segni di acanthosis nigricans in sede retro-nucale e ascellare, in assenza di facies lunare e strie rubre sull'addome.

Su indicazione del curante aveva ripetuto gli esami ematochimici di routine che confermavano la presenza di dislipidemia, insulino-resistenza e alterata glicemia a digiuno (colesterolo totale 220 mg/dL, HDL 35 mg/dL, trigliceridi 180 mg/dL, LDL 149 mg/dL, glicemia 102 mg/dL, insulinemia 23,5, Homa index 5,92) e rilevavano alterazioni del profilo ormonale tiroideo: TSH 25,04 μU/mL (0,3-3,66 μU/mL), fT4 7,8 pg/mL (8,10-17,1 pg/mL), fT3 2,1 (2,3-4,3 pg/mL). Gli esami ormonali ripetuti dopo circa 10 giorni hanno confermato il quadro di ipotiroidismo manifesto (TSH 26,7 μU/mL, fT4 7 pg/mL, fT3 2,2 pg/mL) con riscontro di marcata positività dell'autoimmunità tiroidea: anticorpi anti-tireoperossidasi, Ab-TPO 327 μU/mL (1-6 μU/mL), anticorpi anti-tireoglobulina, Ab-Tg 120 μU/mL (1-10 μU/mL). All'ecocolordoppler la tiroide appariva a ecostruttura marcatamente disomogenea, per la presenza di aree ipoecogene ad atteggiamento pseudonodulare, con segnali vascolari intraparenchimali ridotti, confermando il quadro biochimico di HT.

È stato dunque indicato l'avvio della terapia ormonale sostitutiva con l-tiroxina 37,5 mcg/die per 1 settimana a seguire 75 mcg/die, fino a successivo controllo, con indicazione a ripetere gli esami ormonali a distanza di 3 mesi. Inoltre, le è stato raccomandato di cominciare a eseguire attività fisica ed è stato avviato un counseling nutrizionale periodico.

Agli esami ormonali eseguiti dopo 3 mesi, visionati in modalità telematica, persisteva un lieve ipotiroidismo subclinico (TSH 8,7 μ U/mL, fT4 11,3 pg/mL), per cui è stato aumentato il dosaggio di l-tiroxina a 100 mcg/die.

La paziente si è presentata in visita dopo 9 mesi riferendo un netto miglioramento della sintomatologia precedentemente riferita, una riduzione dell'acne e dell'irsutismo e una maggiore regolarità dei cicli mestruali (cicli ogni 30-37 giorni). Inoltre, riferiva di aver cominciato a eseguire attività fisica regolare 3 volte a settimana e di aver migliorato significativamente le sue abitudini alimentari, riportando un calo ponderale di circa 7 kg dall'ultima visita (peso 79 kg, Bmi 29,37 kg/m², circonferenza addome 90 cm, FG 10). Gli esami ematochimici mostravano eutiroidismo in terapia ormonale sostitutiva efficace (TSH 3,1 μ U/mL, fT4 10 pg/mL) e un miglioramento del profilo lipidico (colesterolo totale 198 mg/dl, HDL 56 mg/dl, trigliceridi 137 mg/dl, LDL 114 mg/dl) e glicemico (glicemia 88 mg/dl, insulinemia 11, Homa-IR index 2,39). L'eco-

grafia ginecologica confermava la presenza di ovaie dall'aspetto policistico (tabella 2).

Discussione

La Pcos è una delle patologie endocrine più frequenti nelle giovani donne, rappresentando una delle cause più comuni di oligomenorrea e iperandrogenismo¹³. La diagnosi di Pcos nell'adulto può essere posta in presenza di almeno due dei criteri di Rotterdam: iperandrogenismo, segni ecografici di policistosi ovarica, irregolarità mestruali. Tuttavia, in età evolutiva le irregolarità mestruali e la morfologia policistica dell'ovaio potrebbero essere fisiologici; pertanto in questa epoca, a differenza dell'età adulta, la diagnosi di Pcos dovrebbe essere basata sulla rilevazione di iperandrogenismo (clinico e/o biochimico), in presenza di irregolarità persistenti del ciclo mestruale, dopo esclusione di altre cause di iperandrogenismo⁷. Nel caso clinico in questione, la paziente in età evolutiva (16 anni) presentava sia segni clinici di iperandrogenismo (peluria localizzata soprattutto sul volto e acne), sia livelli di testosterone totale lievemente aumentati, in presenza di irregolarità del ciclo mestruale sin dal menarca (ciclo ogni 35-40 giorni). Gli altri assi ormonali esplorati non mostravano alterazioni significative che potessero giustificare il quadro clini-

Tabella 2. Esami ematochimici e indirizzo terapeutico nel follow-up.

	I valutazione	II valutazione	III valutazione	IV valutazione	Valori normali
Peso	83	86		79	
Bmi	30,86	31,97		29,37	18,5-24,9 (kg/m ²)
Circonferenza addome	94	98		90	<80 (cm)
TSH	2,6	26,7	8,7	3,1	0,3-3,66 (μ U/mL)
fT4		7	11,3	10	8,10-17,1 (pg/mL)
fT3		2,2			2,3-4,3 (pg/mL)
Ab-TPO		327			1-6 (UI/mL)
Glicemia 0'	86	102		88	80-100 (mg/dL)
Glicemia 120'	132				<140 (mg/dL)
Insulinemia	18,9	23,5		11	4-24 (μ U/mL)
Homa index	4,01	5,92		2,39	<2,5
HbA _{1c}	5,6	5,8		5,5	4,5-6 (%)
Colesterolo totale	217	220		198	<200 (mg/dL)
HDL	37	35		56	>55 (mg/dL)
Trigliceridi	177	180		137	<150 (mg/dL)
LDL	144,6	149		114	<115 (mg/dL)

co (TSH, Prl, 17-OH-P, cortisolo, IGF-1 nella norma). Pertanto, escluse altre patologie di rilievo, è stata posta diagnosi di Pcos.

L'obesità e la Pcos sono strettamente connesse tra di loro; si ritiene infatti, che l'obesità, soprattutto viscerale, possa avere un impatto significativo nello sviluppo della Pcos, causando iperandrogenismo relativo, mediante la riduzione dei livelli di Shbg e l'aumento della disponibilità tissutale di androgeni⁷. Inoltre, le ragazze e le donne con Pcos hanno un rischio 5-10 volte maggiore di sviluppare diabete di tipo 2 (type 2 diabetes - T2D) e alterata glicemia a digiuno (impaired glucose tolerance - Igt) e questo rischio è nettamente maggiore in presenza di obesità⁷. La nostra paziente, nonostante la giovane età, presentava un'obesità di I classe, con accumulo adiposo prevalentemente addominale (circonferenza vita 94 cm) e già alla prima valutazione mostrava un quadro metabolico compromesso, caratterizzato da insulino-resistenza (Homa-IR index 4,01) e dislipidemia (trigliceridi 177 mg/dL), compatibile con la condizione di Pcos. Inoltre, la paziente riferiva di non seguire un'alimentazione corretta e di avere uno stile di vita sedentario, influenzando negativamente il suo quadro metabolico.

Nelle adolescenti, la terapia della Pcos varia a seconda dell'obiettivo da perseguire. Per il trattamento dell'iperandrogenismo clinico e delle irregolarità mestruali è consigliato l'avvio dei contraccettivi orali; invece, in presenza di sovrappeso o obesità, la terapia di prima linea è la modifica dello stile di vita⁷. Nel nostro caso, la paziente era giunta all'attenzione del ginecologo per le irregolarità mestruali e per i segni clinici di iperandrogenismo, per cui è stato indicato l'avvio della terapia estroprogestinica che, tuttavia, la paziente aveva sospeso. Considerata la coesistenza di obesità, insulino-resistenza e dislipidemia anche la terapia comportamentale sarebbe stata appropriata, visto che il calo ponderale avrebbe potuto apportare un miglioramento sensibile del profilo metabolico, del quadro clinico di iperandrogenismo e della funzione ovarica. Tuttavia, la giovane paziente è giunta alla nostra attenzione dopo circa 12 mesi riferendo di aver sospeso di sua iniziativa la terapia estroprogestinica e presentando un peggioramento del quadro iniziale: i cicli mestruali si erano allungati, persistevano irsutismo e acne, si registrava un incremento ponderale ed erano comparsi nuovi sintomi (astenia, sonnolenza diurna, intolleranza al freddo) apparentemente non associati alla sua patologia di base, che le impedivano di eseguire attività fisica.

In alcuni studi si è visto che i disordini tiroidei (ipotiroidismo subclinico e manifesto e HT) sembrano essere più comuni nelle donne affette da Pcos, suggerendo una possibile associazione tra queste due condizioni^{1,4-6}. I nuovi sintomi riferiti dalla paziente erano fortemente suggestivi di ipotiroidismo, infatti, gli esami ematochimici più recenti confermavano la

presenza di un ipotiroidismo manifesto, in presenza di forte autoimmunità tiroidea e il quadro ecografico, caratterizzato da marcata disomogeneità tiroidea era indicativa di HT.

L'ipotiroidismo, inoltre, può essere alla base di alterazioni del profilo lipidico¹⁴. Inoltre, alcune evidenze hanno rivelato che i disordini metabolici tipici della Pcos possono essere esacerbati in presenza di HT e ipotiroidismo, per la presenza di valori maggiori di Bmi e Homa-IR index^{11,12}. Nel nostro caso clinico, la paziente presentava un lieve peggioramento del quadro metabolico (Homa-IR index, glicemia a digiuno e trigliceridi aumentati rispetto al controllo precedente), probabilmente per una concausa di eventi tra loro interconnessi: l'ipotiroidismo potrebbe aver giocato un ruolo sfavorevole compromettendo la regolarità dei cicli mestruali e il profilo lipidico, aggravati ulteriormente dall'incremento ponderale dell'ultimo anno (probabilmente, almeno in parte, derivante dall'ipotiroidismo conclamato), che a sua volta potrebbe aver peggiorato l'iperandrogenismo e di conseguenza l'equilibrio metabolico e la regolarità dei cicli mestruali. Considerata la presenza di una duplice componente (l'ipotiroidismo e l'obesità complicata da alterazioni metaboliche) è stata avviata la terapia ormonale sostitutiva con l-tiroxina per il ripristino dell'eutiroidismo ed è stato avviato un programma di counseling nutrizionale periodico, con l'obiettivo di favorire il calo ponderale.

Agli esami ormonali trasmessi telematicamente dopo circa 3 mesi dall'avvio della terapia con l-tiroxina la paziente presentava un ipotiroidismo subclinico, per cui è stato aumentato il dosaggio a 100 mcg.

Alla visita di controllo dopo 9 mesi, la paziente riferiva di aver seguito le indicazioni alimentari e di aver cominciato a praticare attività fisica regolare, infatti, era evidente un calo ponderale significativo, associato al miglioramento dei segni di iperandrogenismo e a cicli mestruali più regolari. Gli esami ematici mostravano il ripristino dell'eutiroidismo con la terapia ormonale sostitutiva e un miglioramento del profilo lipidico e della sensibilità insulinica. Il ripristino della normale funzione ormonale tiroidea, combinato con la dieta e l'esercizio fisico, hanno permesso di ottenere dei benefici significativi sul quadro metabolico inizialmente compromesso e sulla funzione ovarica.

Conclusioni

In alcuni studi è stata rilevata una maggiore prevalenza dei disordini ormonali tiroidei nelle donne affette da Pcos, ipotizzando una possibile associazione tra queste due patologie. Inoltre, la coesistenza di Pcos e HT/ipotiroidismo potrebbe peggiorare l'assetto metabolico delle pazienti, peggiorando l'insulino-resisten-

za e il profilo lipidico e aumentando il Bmi. Pertanto, considerato che lo screening per le patologie tiroidee non presenta particolari difficoltà ed è relativamente economico, appare quanto mai indispensabile indagare la funzione ormonale e l'autoimmunità tiroidea nelle pazienti affette da Pcos, soprattutto in presenza di un quadro metabolico particolarmente compromesso, per riconoscere e trattare tempestivamente eventuali disordini tiroidei associati al fine di perseguire un miglioramento su vari fronti, compreso quello della funzione ovarica.

Conflitto di interessi: l'autore ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico.

Dichiarazioni: l'open access del documento è stato reso possibile grazie al contributo non condizionante di Merck Serono.

Bibliografia

1. Gaberšček S, Zaletel K, Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Thyroid and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: R9-21.
2. Arduc A, Dogan BA, Bilmez S, et al. High prevalence of Hashimoto's thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome: does the imbalance between estradiol and progesterone play a role? *Endocr Res* 2015; 40: 204-10.
3. Reimand K, Talja I, Metsküla K, Kadastik Ü, Matt K, Uibo R. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. *J Reprod Immunol* 2001; 51: 167-76.
4. Romitti M, Fabris VC, Ziegelmann PK, Maia AL, Spritzer PM. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect* 2018; 7: 1158-67.
5. Hu X, Chen Y, Shen Y, et al. Correlation between Hashimoto's thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1025267.
6. Singla R, Gupta Y, Khemani M, Aggarwal S. Thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: an emerging relationship. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19: 25-9.
7. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4565-92.
8. Zeber-Lubecka N, Hennig EE. Genetic Susceptibility to joint occurrence of polycystic ovary syndrome and Hashimoto's thyroiditis: how far is our understanding? *Front Immunol* 2021; 12: 606620.
9. Cutolo M, Sulli A, Straub RH. Estrogen metabolism and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012; 11: A460-4.
10. Muscogiuri G, Sorice GP, Mezza T, et al. High-normal TSH values in obesity: is it insulin resistance or adipose tissue's guilt? *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 101-6.
11. Ganie MA, Marwaha RK, Aggarwal R, Singh S. High prevalence of polycystic ovary syndrome characteristics in girls with euthyroid chronic lymphocytic thyroiditis: a case-control study. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 1117-22.
12. Celik C, Abali R, Tasdemir N, et al. Is subclinical hypothyroidism contributing dyslipidemia and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 615-8.
13. Macklon NS. Polycystic ovary syndrome. *BMJ* 2011; 343: d6407.
14. Åsvold BO, Vatten LJ, Nilsen TIL, Bjørø T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 181-6.