- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:05:46

Recenti Prog Med 2022; 113: e3-e6

Il trattamento dell'ipotiroidismo in età fertile

LIVIA BARBA[1]

[1]Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università di Napoli "Federico II".

Pervenuto il 17 gennaio 2022.

Riassunto. Le patologie tiroidee rivestono un ruolo molto importante nelle condizioni di poliabortività e di infertilità. Il presente caso clinico descrive una donna di 34 anni, affetta da tireopatia autoimmune con ipotiroidismo subclinico, con desiderio di gravidanza e pregresso aborto spontaneo. La paziente ha iniziato il trattamento con levotiroxina (LT4) e, nonostante il raggiungimento di valori "target" di TSH, non è riuscita a ottenere concepimenti spontanei ed è ricorsa a una procreazione medicalmente assistita. Nel corso della stimolazione, si sono resi necessari minimi adeguamenti della terapia tiroxinica. La paziente è riuscita a ottenere il concepimento. La funzione tiroidea è stata monitorata a cadenza mensile, con ulteriori adeguamenti della posologia tiroxinica, fino alla XXX settimana di gravidanza. Dopo il parto, la terapia tiroxinica è stata ridotta e la paziente ha monitorato periodicamente la funzione tiroidea. Il caso sottolinea l'importanza dello stretto monitoraggio della funzione tiroidea nelle pazienti in età fertile desiderose di gravidanza, al fine di una eventuale correzione farmacologica, sia prima della gravidanza per favorire il concepimento, sia in corso di gravidanza per assicurare il benessere dell'unità "madre-figlio".

Parole chiave. Gravidanza, infertilità, levotiroxina, poliabortività.

Treatment of hypothyroidism in childbearing age.

Summary. Thyroid diseases play a crucial role in conditions of infertility and recurrent miscarriages. We here reported a case of a 34 years old woman, affected by autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism. The patient previously had a miscarriage and she was planning another pregnancy. Therefore, she started levothyroxine (LT4) therapy. However, despite optimal TSH levels, she did not get pregnant and she underwent medically assisted procreation. During stimulation, TSH levels slightly increased and LT4 therapy has been increased to reach optimal TSH. After the conception, a monthly biochemical evaluation of the thyroid function test has been performed, with further adjustments of LT4 therapy, until the 30th week of pregnancy. In the post-partum period, LT4 therapy has been reduced and periodical biochemical evaluation has been performed. The case confirms the importance of the thyroid function evaluation during fertile age to obtain optimal TSH levels, with the aims to favorite the conception and to assure a favorable pregnancy outcome.

Key words. Infertility, levothyroxine, pregnancy, recurrent miscarriage.

Introduzione

Le patologie della tiroide sono molto frequenti nel genere femminile e i distiroidismi sembrerebbero ricoprire un ruolo significativo nella poliabortività o infertilità, come documentato nelle linee guida delle principali società scientifiche (European Thyroid Association - ETA e American Thyroid Association - ATA).

Gli intervalli di normalità del TSH sono abbastanza eterogenei ed etnia-dipendenti e non c'è accordo unanime sui valori di riferimento del TSH nel corso della gravidanza.

In assenza di range trimestre-specifici del TSH validati per una singola popolazione, è possibile adottare come limite superiore della norma un valore di tireotropina di 4,0 µU/ml.

Tale valore soglia va ulteriormente ridimensionato a 2,5 µU/ml in caso di tireopatia nota, poliabortività, procreazione medicalmente assistita (PMA) o in caso di un preesistente trattamento sostitutivo con levotiroxina (L-T4).

Pertanto, nelle suddette situazioni cliniche può essere necessario intraprendere un trattamento con levotiroxina o modificare il dosaggio, in caso di preesistente trattamento. Nel corso della gravidanza è opportuno titolare TSH, FT4 ogni 4-6 settimane, fino almeno alla XXX settimana.

Descriviamo qui il caso di una donna di 34 anni, con ipotiroidismo subclinico e con storia di pregresso aborto spontaneo e difficoltà nel concepimento.

Caso clinico

A gennaio 2020 si presentava alla nostra attenzione una signora di 34 anni con desiderio di prole e mancato concepimento dopo 18 mesi di rapporti liberi.

In anamnesi erano presenti un aborto spontaneo alla IX settimana di gestazione avvenuto all'età di 34 anni *sine causa* e familiarità per artrite reumatoide (madre).

La paziente era già stata sottoposta a screening ginecologico biochimico e strumentale con esiti nei limiti della norma, a eccezione di valori borderline au-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:05:46

mentati di TSH (TSH: 4,2 µU/ml, (v.n. 0,41-4,30), FT4: 1,2 ng/dl, (v.n. 0,75-1,7), FT3: 3,6 pg/ml (v.n. 2,3-4,3).

Tale valutazione biochimica era stata effettuata in corso di supplementazione iodica (150 µg/die), introdotta 3 mesi prima del ginecologo di fiducia.

La paziente sottolineava la volontà di afferire presso un centro di infertilità e tecniche di PMA. Veniva dunque prescritta terapia sostitutiva con LT4 a basse dosi (25 mcg/die) e richiesto contestualmente il dosaggio degli anticorpi anti-tireoglobulina (AbTg) e anti-tireoperossidasi (AbTPO), che risultavano francamente elevati (AbTPO 2500 UI/ml, v.n. 0-35), consentendo di porre diagnosi di tiroidite di Hashimoto. L'ecografia del collo effettuata a integrazione diagnostica confermava un pattern parenchimale finemente disomogeneo, compatibile con la diagnosi di tireopatia autoimmune.

La successiva titolazione del TSH, effettuata dopo 4 settimane, mostrava il mancato raggiungimento del target prestabilito (TSH <2,5 µU/ml), e si è reso necessario un ulteriore incremento della posologia di LT4.

A giugno 2020 il valore di TSH era di 1,5 µU/ml, ma la paziente non era riuscita ancora a ottenere una gravidanza spontanea. Veniva pertanto candidata a PMA e programmata stimolazione ovarica.

In accordo alle più recenti linee guida, si è valutata la funzionalità tiroidea in corso di stimolazione. Sulla base dell'esito degli esami di laboratorio, sono state necessarie variazioni terapeutiche dell'ordine di 12,5 mcg/die di tiroxina, finalizzate al mantenimento del compenso ottimale.

La PMA ha dato buon esito con positivizzazione della beta-HCG. È stata programmata dunque una valutazione della funzionalità tiroidea ogni 4 settimane fino alla XXX settimana.

Alla IV e VIII settimana i valori di TSH permanevano nei limiti (TSH 1,4 e 1,78 µU/ml rispettivamente), non necessitando di ulteriori modifiche terapeutiche.

Al controllo successivo il TSH risultava essere pari a 7,3 µU/ml, necessitando di un ulteriore incremento di posologia di LT4 di 12,5 mcg/die.

I successivi esami di laboratorio sono risultati nella norma, ma sono state preventivamente proposte piccole variazioni posologiche in prospettiva della crescita fetale attesa e dell'incremento ponderale della gestante. Nella figura 1 è riportato l'andamento dei valori del TSH. Alla XXX settimana, si riscontrava un quadro di ipotiroxinemia isolata (TSH 1,3 µU/ml, FT4: 0,68 ng/dl), che veniva considerato non significativo. La gestante continuava la terapia in essere.

La paziente ha affrontato il parto senza complicanze e ha ridotto la terapia sostitutiva di 25 mcg/die, con rivalutazione di TSH ed FT4 a 4 settimane dal parto per una graduale diminuzione posologica.

Madre e infante godono attualmente di buona salute.

Discussione

L'ipotiroidismo subclinico sembrerebbe avere un ruolo patogenetico significativo nell'infertilità femminile, sebbene i dati in letteratura siano piuttosto eterogenei per i diversi intervalli di TSH adottati come "normali" e per le popolazioni arruolate[1-4].

Nel caso descritto la consultante presentava valori di TSH ai limiti superiori della norma per la popolazione caucasica e familiarità per patologia autoimmune, condizioni che consentivano di ipotizzare la presenza di una tireopatia autoimmune cronica di

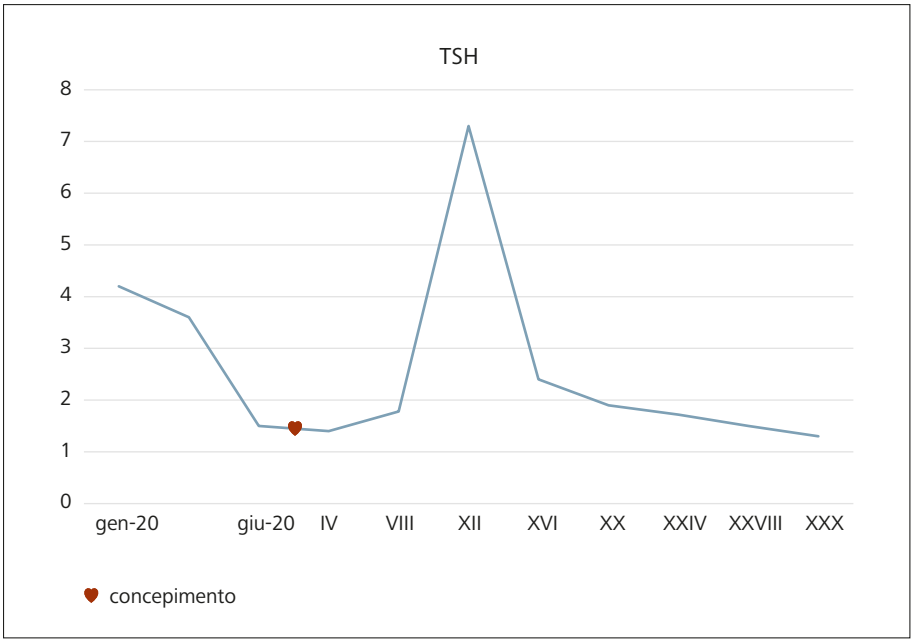

Figura 1. Oscillazioni dei valori di tireotropina nella paziente in esame.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:05:46

base, rendendola già candidata a terapia sostitutiva con LT4[3,4] (tabella 1).

La presenza, inoltre, di un pregresso aborto spontaneo al I trimestre e di mancato concepimento dopo più di un anno di rapporti liberi autorizzavano il ricorso a basse dosi di T4 *ex juvantibus* già prima della titolazione degli autoanticorpi, considerando i rischi irrisori di reazione avversa attribuiti a un dosaggio minimo di tiroxina a fronte del potenziale aspetto protettivo fornito dal trattamento ormonale, sebbene la forza delle evidenze scientifiche sia blanda come evidenziato dalla raccomandazione n° 18 delle Linee Guida ATA 2017[4].

Va sottolineato, inoltre, che il valore di TSH esibito era espressione già di idonea supplementazione iodica introdotta in profilassi[5] e che un ulteriore incremento dell'assunzione giornaliera non avrebbe giovato al compenso tiroideo della paziente, mentre i rischi collegati all'over treatment, specie in previsione di una gravidanza, sarebbero stati concreti. I feti, infatti, non sono in grado fino alla XXXVI settimana di mettere in atto meccanismi di evasione dal fenomeno di Wolff-Chaikoff[6].

Il compenso tiroideo in corso di blanda supplementazione tiroxinica risultava ottimale, ma comunque non sufficiente ad assicurare una gravidanza spontanea. La paziente, pertanto, si è rivolta a un centro di PMA.

Le indicazioni attualmente condivise dalle società di Endocrinologia e Ginecologia stressano la necessità di assicurare valori di TSH inferiori o uguali a 2,5 µU/ml prima di ricorrere a stimolazione ovarica e raccomandano una nuova valutazione del TSH a circa 1-2 settimane dall'induzione, per il rischio atteso di incremento del TSH[7] e per la necessità di eventuale variazione posologica di LT4, come nel caso in esame. Il concepimento ha poi spostato l'obiettivo del trattamento terapeutico dal "setting della fertilità" al benessere del "sistema madre-figlio". È noto, infatti, come la gravidanza sia una condizione fisiologica di sovraccarico funzionale della tiroide, poiché l'embrione è completamente dipendente dalla madre. Il feto inizia a sviluppare una parziale capacità di sintetizzare ormoni tiroidei dalla XII settimana di gestazione, necessitando comunque di un ampio contributo materno, assicurato dal passaggio transplacentare di tiroxina. Lo sviluppo neuro-cognitivo e muscolo-scheletrico dell'infante è in gran parte determinato proprio da questo apporto[8,9].

Tabella 1. Valori di tireotropina consigliati nella gestante o in caso di desiderio di gravidanza in particolari contesti clinici.

Contesto clinico	Valori di TSH consigliati
Paziente Ab+ desiderosa di prole	≤ 2,5 µU/ml
Paziente Ab- desiderosa di prole	≤ 4,0 µU/ml
Paziente Ab- desiderosa di prole e con storia di abortività	≤ 2,5 µU/ml
Paziente in procinto di PMA indipendentemente da Ab	≤ 2,5 µU/ml
Paziente gravida già in trattamento con T4	≤ 2,5 µU/ml

Legenda: Ab= anticorpi anti-Tireoperossidasi e/o anti-Tireoglobulina; PMA= procreazione medicalmente assistita.

Le nozioni riportate e il fisiologico incremento ponderale della gestante rendono necessaria la titolazione mensile della funzionalità tiroidea per assicurare un corretto compenso tiroideo. L'incremento posologico atteso è generalmente differente in base all'eziologia dell'ipotiroidismo e variazioni maggiori si registrano nelle pazienti atireotiche. Le linee guida consigliano in modo cautelativo un incremento autonomo del 20-30% del fabbisogno giornaliero di L-T4 da parte della gestante, in attesa di contattare l'endocrinologo di fiducia[4]. Il mancato raggiungimento di un adeguato compenso funzionale può giustificare il ricorso a formulazioni liquide, ma è controindicato l'utilizzo di liotironina sodica (L-T3), poiché il preparato attivo non attraversa la placenta, inducendo un ipertiroidismo periferico tissutale della madre e un ipotiroidismo fetale[10]. Il compenso tiroideo in corso di terapia viene stimato essenzialmente in base ai valori di TSH, a causa della scarsa attendibilità fornita dalla valutazione dell'FT4 e della TT4. Durante la gravidanza, infatti, aumenta la sintesi della TBG e si riduce la produzione di albumina, alterando l'equilibrio dinamico tra la porzione legata e libera dell'ormone e rendendo poco intellegibili i dati ottenuti dai più comuni immunoassay[11]. In tale condizione la titolazione di FT4 risulta attendibile solo se stimata con metodiche di laboratorio piuttosto costose (LC/MS/MS).

Le alterazioni appena descritte diventano sempre più significative con l'avanzare dell'età gestazionale, determinando di fatto una perdita della attendibilità dell'FT4, soprattutto nel terzo trimestre, e rimarcando la necessità di elaborare intervalli trimestre specifici di frazione libera di T4 in ogni centro. Tali presupposti chiariscono, dunque, come il riscontro di ipotiroxinemia isolata al terzo trimestre sia da considerare un epifenomeno, piuttosto che uno stato patologico. L'incremento posologico di tiroxina in tale contesto non appare, dunque, giustificato e sfocia nel potenziale sovradosaggio, condizione che aumenta il rischio di un parto precoce o comunque distocico[4]. Il *post partum* è un momento delicato con andamento eterogeneo. Le linee guida americane consentono il ritorno diretto alla posologia di LT4 pre-gravidanza, con nuova valutazione ormonale a 6 settimane, per eventuale riduzione posologica o sospensione della terapia. Infatti, l'andamento funzionale tiroideo nel

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.198 Tue, 15 Jul 2025, 21:05:46

post partum può essere molto variabile e il monitoraggio funzionale è essenziale al fine di diagnosticare sia i casi che evolvono in ipotiroidismo permanente nel *post partum*, sia gli eventuali casi che vanno incontro a tiroidite *post partum*.

Conclusioni

In conclusione, il monitoraggio della funzionalità tiroidea è fondamentale nelle pazienti con storia di infertilità o poliabortività, soprattutto in presenza di tireopatia autoimmune.

La prescrizione della terapia tiroxinica è mandatoria se la paziente presenta ipotiroidismo subclinico da tiroidite di Hashimoto o valori di TSH >2,5 μU/ml se in procinto di PMA. Bisogna considerare che la stimolazione ovarica può far aumentare i valori di TSH, che vanno periodicamente monitorati ed eventualmente corretti farmacologicamente con un incremento della dose di LT4. A concepimento avvenuto, la valutazione del profilo ormonale tiroideo deve essere effettuata ogni 4-6 settimane, almeno fino alla XXX settimana, per consentire pronti adeguamenti della terapia tiroxinica. La tiroxina resta la terapia di scelta anche in gravidanza, mentre non è contemplato l'utilizzo della liotironina sodica.

Il gold standard nella valutazione della funzione tiroidea in gravidanza è il TSH, mentre il dosaggio dell'FT4 può risentire delle variazioni fisiologiche indotte dalla gravidanza, soprattutto con l'avanzare della gestazione. Alla luce di queste considerazioni, l'ipotiroxinemia dell'ultimo trimestre è da considerarsi un fenomeno parafisiologico.

Conflitto di interessi: l'autrice ha collaborato con Amgen per una docenza a una tavola rotonda; ha percepito inoltre 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. Grassi G, Balsamo A, Ansaldi C, Balbo A, Massobrio M, Benedetto C. Thyroid autoimmunity and infertility. Gynecol Endocrinol 2001; 15: 389-96.
2. Quintino-Moro A, Zantut-Wittmann DE, Tambascia M, Machado Hda C, Fernandes A. High Prevalence of infertility among women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. Int J Endocrinol 2014; 2014: 982705.
3. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J 2014; 3: 76-94.
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 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. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. J Am Diet Assoc 2011; 101: 294-301.
6. Eng PH, Cardona GR, Fang SL, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. Endocrinology 1999; 140: 3404-10.
7. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. Eur Thyroid J 2021; 9: 281-95.
8. Krebs J. The influence of thyroid hormone on Ca2+ signaling pathways during embryonal development. Curr Top Med Chem 2021; 21: 1121-8.
9. León G, Murcia M, Rebagliato M, et al. Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain. Paediatr Perinat Epidemiol 2015; 29: 113-22.
10. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. Eur Thyroid J 2012; 1: 55-71.
11. Thienpont LM, Van Uytfanghe K, Beastall G, et al; IFCC Working Group on Standardization of Thyroid Function Tests. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 2: free thyroxine and free triiodothyronine. Clin Chem 2010; 56: 912-20.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott.ssa Livia Barba
Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Università di Napoli "Federico II"
Via Sergio Pansini 5
80131 Napoli
E-mail: livia.barba.lb@gmail.com