

## DISFUNZIONE TIROIDEA E AUTO-IMMUNITÀ IN GRAVIDANZA: RISCHIO DI PARTO PRE-TERMINE

### Introduzione

Il parto pre-termine (PpreT) complica il 5-15% delle nascite e rappresenta la causa diretta più importante di morbidità e mortalità fino ai 5 anni di età. Gli studi di associazione fra ipotiroidismo subclinico (IS), ipotiroidinemia (IT) e PpreT hanno dato risultati variabili, con *odds ratio* (OR) compresi fra 0.57-3.3. La variabilità dei risultati nei singoli studi dipende essenzialmente da due fattori: il *cut-off* di TSH utilizzato (da > 2.5 a > 6.0 mIU/L) e l'esiguità del campione di popolazione con inadeguata potenza statistica.

### Lo studio

Korevaar et al (1) hanno eseguito una **meta-analisi** con i **dati individuali** delle pazienti provenienti da **19 studi** (per un totale di **47045 pazienti**), esaminando l'associazione fra IS, IT e auto-immunità tiroidea con il rischio di PpreT.

In questa coorte di pazienti, il 3.1% aveva IS, il 2.2% IT, il 7.5% positività per AbTPO; il 5% aveva avuto PpreT (< 37° settimana) e lo 0.7% parto anticipato (< 32° settimana).

IS, IT e AbTPO sono risultati significativamente associati ad aumentato rischio di PpreT (OR 1.29, 1.46 e 1.33, rispettivamente). Il rischio di PpreT era aumentato con l'aumento di TSH (+ 1 DS = + 4%) e diminuito dall'aumento di FT4 (+1 DS = -12%). L'associazione di TSH > 4.0 mIU/L e AbTPO+ aumentava il rischio di PpreT con OR 1.55.

Lo studio dimostra, quindi, che in presenza di test di funzionalità tiroidea anormali (TSH alto o FT4 basso), soprattutto se accompagnati da positività per AbTPO, il rischio di PpreT è aumentato complessivamente del 30-55%. Si conferma quindi che:

1. **le pazienti gravide con tiroidite cronica autoimmune e TSH > 4.0 mIU/L devono essere trattate con L-T4;**
2. **è giustificato testare AbTPO nelle pazienti con TSH > 4.0 mIU/L;**
3. **bisogna monitorare il TSH nella pazienti AbTPO+ con TSH < 4.0 mIU/L.**

Due recenti studi clinici hanno escluso l'utilità di trattare pazienti AbTPO+ in eutiroidismo (2,3).

Nelle pazienti ipotiroidinemiche, pur osservando un aumentato rischio di PpreT, gli autori mantengono una posizione di cautela rispetto all'utilità di un eventuale trattamento con L-T4.

### Commento

I dati dello studio sono utili perché forniscono ulteriori elementi per eventuali futuri studi clinici randomizzati e per "pesare" quelli finora pubblicati (4). Per valutare in un RCT se la terapia con L-T4 possa essere di beneficio nelle pazienti con IT, TPOAb+ e IS autoimmune, occorrerebbe randomizzare un numero di pazienti compreso fra 3500-6000, corrispondenti a una popolazione di partenza compresa fra 100.000-400.000 pazienti. Nessuno degli studi ad oggi pubblicati dispone di questa numerosità campionaria (e dunque i risultati ottenuti devono essere sempre considerati con cautela).

### Conclusioni

Confermando l'associazione fra IT, IS e TPOAb+ con l'aumentato rischio di PpreT, lo studio dimostra che è giustificata la programmazione di studi clinici volti a valutare l'utilità della terapia con L-T4; inoltre conferma l'opportunità di trattamento nelle pazienti con AbTPO+ e TSH > 4.0 mIU/L, l'opportunità di monitoraggio del TSH nelle pazienti con AbTPO+ ma TSH < 4.0 mIU/L e l'opportunità di considerare il trattamento nelle pazienti con AbTPO- e TSH > 4.0 mIU/L. Restano alcuni dubbi nella IT isolata, soprattutto nel I trimestre, il cui trattamento, al momento, non è indicato (5).

### Bibliografia

1. Korevaar T, et al. Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. JAMA [2019, 322: 632-41](#).
2. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. N Engl J Med [2019, 380: 1316-25](#).



3. Wang H, Gao H, Chi H, et al. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial. JAMA [2017, 318: 2190-8](#).
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. 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](#).