

QUOZIENTE INTELLETTIVO NEI BAMBINI NATI DA MADRI CON IPOTIROIDISMO SUBCLINICO: RISULTATI DELLO STUDIO CATS E COMMENTI

Sono stati recentemente pubblicati sul NEJM i risultati tanto attesi del cosiddetto "CATS" study (Controlled Antenatal Thyroid Screening), i cui dati preliminari erano stati presentati all'International Thyroid Congress di Parigi nel 2010 (1).

Scopo dello studio era quello di valutare all'età di 3 anni il quoziente intellettivo (QI) di bambini nati da madri affette da ipotiroidismo subclinico divise in due gruppi, dei quali uno sottoposto a trattamento con L-T4. Lo studio, prospettico, randomizzato e multicentrico, ha coinvolto quasi 22.000 pazienti, reclutate entro la 16° settimana di gestazione. Le pazienti sono state divise in due gruppi, uno cosiddetto di "screening" e l'altro di "controllo".

- Nel gruppo di screening le pazienti venivano testate per TSH ed FT4: quelle con TSH > 97.5 percentile e/o FT4 < 2.5 percentile, venivano trattate con LT4 ad un dosaggio iniziale di 150 µg/die.
- Le pazienti appartenenti al gruppo di controllo venivano sottoposte a prelievo ematico al momento del reclutamento, ma la funzione tiroidea era resa nota solo dopo il parto. Il disegno dello studio consentiva pertanto di ottenere due gruppi di donne gravide con alterata funzione tiroidea (alto TSH e/o basso FT4), dei quali solo uno trattato con terapia sostitutiva. Le pazienti risultate positive per disfunzione tiroidea sono state il 4.6% nel gruppo di screening e 5% nel gruppo di controllo. Non vi erano differenze significative per quanto riguardava le caratteristiche delle pazienti (età, fumo, peso, grado di istruzione, percentuale di parti pretermine). Nelle pazienti trattate la terapia con L-T4 veniva iniziata alla 13° settimana (mediana).

Standardizzato il QI nel gruppo di controllo (non trattato) a 100 punti (404 bambini), il gruppo di screening ha ottenuto un QI di 99.2 punti (390 bambini), non statisticamente diverso quindi rispetto al gruppo di controllo (P = 0.40). La proporzione di pazienti con QI < 85 punti risultava del 12.1% nel gruppo di screening (trattato) vs il 14.1% nel gruppo di controllo (non trattato) (P = 0.39). È stata inoltre eseguita una analisi post-hoc per valutare se vi fosse una differenza significativa verso i controlli nei sottogruppi con solo TSH elevato, con solo FT4 basso, e nelle pazienti reclutate prima o dopo la 14° settimana. L'analisi ha rivelato che anche in questi sottogruppi non vi era differenza significativa fra i trattati e i non trattati.

In conclusione lo studio "Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function" ha dimostrato che **in donne gravide con grado lieve di ipotiroidismo subclinico, la terapia sostitutiva con L-T4, a partire dalla 13° settimana, non dà luogo ad un miglioramento nel QI della progenie** (età: 3 anni).

Commento

Lo studio, il cui principale ricercatore è John Lazarus e che ha coinvolto 10 centri nel Regno Unito e 1 centro in Italia (Torino), ha l'indubbio merito di essere uno dei pochissimi studi prospettici di intervento nella patologia tiroidea in gravidanza. Ampio è infatti il dibattito sulla opportunità o meno di introdurre uno screening universale per la funzione tiroidea ad inizio di gravidanza, ed uno degli ostacoli maggiori alla introduzione dello screening è rappresentato dalla scarsità di studi multicentrici, prospettici e randomizzati, che dimostrino chiaramente l'utilità di riconoscere e trattare le pazienti, in particolar modo quelle affette da ipotiroidismo subclinico (vi è invece totale accordo sulla necessità di trattare le pazienti con ipotiroidismo franco) (2). I risultati del CATS non rappresentano in questo senso un punto a favore dello screening, non avendo dimostrato chiari vantaggi per quanto riguarda l'outcome principale dello studio, cioè il QI dei bambini a 3 anni di età.

Come tutti gli studi, anche questo, ha i suoi **punti critici**, che devono essere sottolineati.

1. Il primo è che nello studio non esiste un vero e proprio **gruppo di controllo**. Idealmente, il gruppo di controllo sarebbe dovuto essere quello costituito da bambini nati da madri eutiroidee. Rispetto a questi bambini nati da madri eutiroidee, si sarebbe dovuto testare il QI dei bambini nati da madri distiroidee, per accertare se ci fosse o meno una differenza significativa, e solo successivamente verificare se il trattamento con LT4 sortiva effetto benefico sul QI. In altre parole, in base allo studio pubblicato, sappiamo che i bambini nati da madri con ipotiroidismo subclinico trattati con LT4 hanno un QI simile a quello di madri non trattate, ma non sappiamo se esista una differenza fra bambini nati da madri in eutiroidismo e in ipotiroidismo subclinico. La mancanza di effetto della terapia potrebbe dunque semplicemente dipendere dalla mancanza di patologia (rappresentata in questo caso da basso QI).
2. Il secondo punto riguarda il fatto che le pazienti considerate positive, e quindi trattate nel gruppo di screening, erano di fatto costituite da **tre sottogruppi**, teoricamente differenti: quelle con TSH alto, quelle con FT4 basso, e quelle con TSH alto + FT4 basso. Come gli stessi autori scrivono nell'articolo, anche l'analisi separata di questi tre sottogruppi, rispetto ai controlli, non ha evidenziato alcuna differenza, ma - punto fondamentale - il numero delle pazienti che costituisce ciascuno di questi tre sottogruppi non ha la potenza statistica necessaria per poter trarre conclusioni affidabili.
3. Terzo punto critico è la **settimana di inizio della terapia sostitutiva**, che è risultata essere la 13°. È noto che la funzione tiroidea fetale ha inizio dal secondo trimestre in poi, ed è quindi possibile che la mancanza di effetto possa essere dovuta al fatto che l'istituzione della terapia sia stata in qualche modo tardiva. Utile sarebbe sapere se un intervento terapeutico più precoce possa esercitare in questo senso effetti benefici.

4. Il quarto e forse più importante punto è rappresentato dal **grado di ipotiroidismo** delle pazienti affette. I risultati dello studio mostrano infatti che la mediana del TSH nelle pazienti nel Regno Unito era 3.8 mIU/L (range interquartile 1.5-4.7 mIU/L), e nelle pazienti in Italia era 3.1 mIU/L (range interquartile 1.3-4.0 mIU/L). Il grado di ipotiroidismo riscontrato è probabilmente troppo lieve per poter evidenziare una differenza fra le pazienti trattate e non trattate. Si pensi a questo proposito che lo storico studio osservazionale di JE Haddow, pubblicato nel 1999 sul NEJM, aveva evidenziato una differenza significativa nel QI di bambini all'età di 7-9 anni, ma la media del TSH nelle pazienti ipotiroidiche era di 13.2 mIU/L, ben maggiore rispetto a quella riportata nello studio di Lazarus (3). Anche rispetto a quest'ultimo punto, è inoltre possibile che la misurazione del QI sia un indice troppo grossolano, per valutare eventuali effetti deleteri legati a una lieve disfunzione tiroidea. Altri studi hanno, infatti, messo in evidenza come lo stato di ipotiroidismo subclinico materno e/o ipotiroxinemia possano essere associati a specifici deficit (linguaggio, orientamento, memoria, attenzione) piuttosto che ad una grossolana riduzione del QI (4-6).

Per quanto esposto, **si potrebbe prendere in considerazione l'ipotesi che lo studio possa aver dato luogo ad un risultato "falso negativo" più che "negativo"**.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* [2012, 366: 493-501](#).
- 2) 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](#).
- 3) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* [1999, 341: 549-55](#).
- 4) Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 4227-34](#).
- 5) Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, et al. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* [2006, 117: 161-7](#).
- 6) Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2003, 59: 282-8](#).