

# Un “inspiegabile” problema di aborto ricorrente

Gabriella Gallone<sup>1</sup>

## Abstract

*Thyroid autoimmunity (TAI) appears to be a determining factor in pregnancy loss. Many studies have confirmed this association, not only in hypo- and hyperthyroid women but also in euthyroid ones. The main risk associated with TAI is the occurrence of maternal hypothyroidism, with its potential deleterious effects for both the mother and fetus. We report a case of a 35-years-old woman with a history of habitual abortion. After diagnosis of TAI with normal thyroid function and treatment with levothyroxine, the patient became pregnant. After a normal pregnancy without problems, she gave birth of normal fetus at 39<sup>o</sup> weeks gestation.*

**Keywords:** thyroid autoimmunity, fertility, miscarriage, levothyroxine

*An “inexplicable” problem of habitual abortion. CMI 2007; 1(3): 123-128*

<sup>1</sup> S.C. Endocrinologia,  
A.O. Ordine Mauriziano,  
Ospedale Umberto I,  
Torino

## CASO CLINICO

La Signora NC, di 35 anni, giunge alla nostra osservazione inviata del ginecologo curante per problemi di abortività.

La paziente ha iniziato la ricerca di prole da circa cinque anni.

Ha concepito tre volte ma tutte le gravidanze si sono interrotte spontaneamente tra la decima e la dodicesima settimana.

All'anamnesi personale non emergono elementi di rilievo: la paziente ha sempre goduto di buona salute, non ha mai subito interventi chirurgici e non assume farmaci in modo abituale. Svolge una moderata attività fisica. Non fuma, non assume sostanze stupefacenti e consuma occasionalmente modiche quantità di bevande alcoliche. Il peso corporeo è nella norma (BMI = 21) e stazionario nel tempo.

Il menarca è comparso all'età di 12 anni e i cicli mestruali sono sempre stati regolari come ritmo, intensità e durata.

Su indicazione del ginecologo, la paziente è già stata sottoposta ai test di screening per abortività ricorrente: cariotipo su sangue

periferico, dosaggio di FSH, LH e PRL in 5<sup>a</sup> giornata del ciclo, progesterone in 5<sup>a</sup>, 7<sup>a</sup>, 9<sup>a</sup> giornata dal nadir termico, TSH, fT4, C3, C4, fibrinogeno, APTT, proteina C, proteina S, APCR, omocisteina, anticorpi

### Perché descriviamo questo caso?

*La tireopatia autoimmune è una patologia ad alta prevalenza, soprattutto nel sesso femminile. Può essere una causa, spesso misconosciuta, di difficoltà di concepimento e poliabortività.*

*Abbiamo descritto questo caso per sensibilizzare il Medico di Medicina Generale, l'Internista e il Ginecologo a ricercare la presenza della malattia in tutte le donne con problemi di fertilità e garantirne l'adeguato trattamento in caso di evidenza diagnostica. Una sottostima del problema può determinare, oltre al rischio di complicanze gestazionali, aborto, parto prematuro e alterazioni dello sviluppo neurologico del feto*

**Corresponding author**  
Dott.ssa Gabriella Gallone  
gabriella.gallone@fastwebnet.it

anti-fosfolipidi (ACA), ricerca LAC e anti-beta 2 glicoproteina II, anticorpi anti-DNA e anti-nucleo (ENA, ANA), anticorpi anti-tiroide (AbTg e AbTPO), batteriologico vaginale completo con ricerca di *Chlamydia* e *Mycoplasma* e anticorpi anti-*Chlamydia*, ecografia transvaginale, isterosalpingografia con biopsia endometriale.

Tutti gli esami sono risultati nella norma. Anche gli accertamenti eseguiti sul partner non hanno evidenziato dati patologici.

Fra gli esami eseguiti emerge soltanto una modesta positività (90 mU/ml) degli anticorpi anti perossidasi tiroidea (AbTPO) con test di funzionalità tiroidea nella norma: TSH = 4,1 mU/l (v.n. = 0,3-4,5) e fT4 = 8,9 pg/ml (v.n. = 6,6-15,5). Per questo motivo il ginecologo indirizza la paziente al nostro Dipartimento chiedendo di valutare una possibile causa tiroidea dell'abortività.

All'esame obiettivo la Signora si presenta in ottime condizioni generali (PA = 120/70 mmHg, FC = 72 battiti/min, ritmico).

La tiroide è, alla palpazione, di dimensioni regolari, ma di consistenza modicamente aumentata. Non sono apprezzabili all'esame clinico nodulazioni o adenopatie satelliti.

#### Domande da porre alla paziente

1. Ha eseguito in passato altri esami alla tiroide?
2. Sono noti casi di malattie tiroidee in famiglia?
3. Sono noti casi di malattie autoimmuni in famiglia?

1. La paziente non ricorda di avere mai eseguito in passato test di funzionalità tiroidea.
2. Non sono noti casi di tireopatia in famiglia.
3. Il padre è affetto da diabete di tipo 2. Alla sorella, affetta da vitiligine, è stata recentemente formulata diagnosi di celiachia.

#### Domande da porsi

1. I dati in mio possesso consentono di porre diagnosi di tireopatia?
2. Può sussistere una correlazione tra la presenza di AbTPO e l'infertilità?
3. Devo richiedere ulteriori accertamenti?
4. Devo impostare una terapia?

1. La presenza di AbTPO, il valore di TSH e di fT4 ai limiti della norma, insieme alla consistenza modicamente aumentata della ghiandola, sono suggestivi per la diagnosi di tireopatia autoimmune (TAI) eucrina.
2. L'ipotesi di una correlazione tra TAI e sindrome dell'aborto ricorrente (ASR) è stata ampiamente ipotizzata e alcuni recenti lavori sembrano suffragarne la fondatezza.
3. È opportuno verificare la positività degli AbTPO con un secondo dosaggio e rivalutare i livelli di TSH e fT4. È inoltre indicato eseguire un esame ecografico della tiroide.
4. Se il risultato degli esami confermerà la diagnosi, si potrà valutare l'indicazione alla terapia con levo-tiroxina (L-T4) a basso dosaggio.

Gli esami di laboratorio eseguiti confermano la diagnosi di tireopatia autoimmune: TSH = 3,9 mU/l, fT4 = 8,9 pg/ml AbTPO = 112 U/ml.

L'ecografia tiroidea dimostra una ghiandola disomogenea, ipoecogena, con aspetti pseudonodulari e margini bozzuti (Figura 1).

Dopo avere illustrato alla paziente le attuali conoscenze sui rapporti tra TAI e ARS e il rapporto rischio/beneficio della possibile terapia, si concorda il trattamento con L-T4 al dosaggio di 25 µg/die, programmando un controllo di TSH e fT4 dopo tre mesi dall'inizio del trattamento.

Dopo 40 giorni la paziente ci comunica la positivizzazione del test di gravidanza.

Il valore del TSH, immediatamente controllato, è di 3,7 mU/l.

Viene prescritto un aumento del dosaggio della L-T4 a 50 µg/die.

I valori di TSH e fT4 vengono controllati ogni due mesi e il dosaggio del farmaco regolato in modo da mantenere il TSH tra 1 e 2 mU/l.

La gravidanza evolve fisiologicamente e la paziente partorisce alla 39ª settimana una figlia sana.

Il fabbisogno di L-T4 al momento del parto è di 75 µg/die.

## DISCUSSIONE

L'aborto spontaneo precoce è un evento frequente e rappresenta la conclusione (spesso non riconosciuta dalla madre) di oltre il 30% delle gravidanze. L'incidenza di due

aborti consecutivi è del 2-4%, mentre quella di tre aborti è inferiore all'1%.

Quando la donna presenta in anamnesi tre o più interruzioni spontanee di gravidanza consecutive con lo stesso partner entro la 20ª settimana di gestazione, si configura la sindrome da aborto spontaneo ricorrente (ASR o aborto abituale).

Nel corso degli anni l'aborto ricorrente è stato attribuito a diverse cause, che spesso concorrono in modo multifattoriale nel determinare l'evento abortivo.

I fattori eziologici più importanti includono le anomalie anatomiche (15%), gli squilibri ormonali (20%), i fattori immunologici (20%), i disordini genetici (2-5%), le trombofilie (2%) e gli agenti infettivi (1-2%) [1].

Nel 40-50% dei casi al termine dell'iter diagnostico non è possibile identificare una relazione tra uno dei fattori causali attualmente noti e l'ASR e tale condizione è nota come abortività ricorrente *sine* causa o inspiegabile [2].

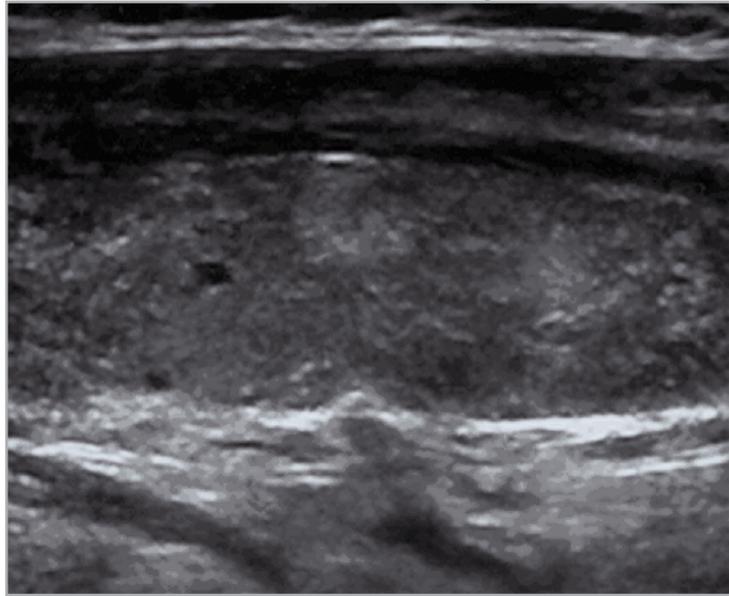
La metanalisi di studi caso-controllo e studi longitudinali pubblicata nel 2004 da Prummel ha evidenziato che il rischio relativo di aborto è aumentato di circa 3 volte nelle donne con TAI.

L'evidenza di un'associazione non implica necessariamente una relazione causale e l'eziologia dell'aumentata incidenza di aborto in donne con TAI rimane allo stato attuale non perfettamente chiarita.

Rimangono al momento aperte tre ipotesi. Secondo la prima ipotesi la presenza di anticorpi antitiroidei rappresenterebbe un epifenomeno, che rifletterebbe un sottostante squilibrio autoimmune più generalizzato risultante in un rigetto fetale [3]. In base alla seconda ipotesi la presenza di TAI potrebbe essere associata, nonostante l'apparente eutiroidismo, a un deficit relativo della concentrazione degli ormoni tiroidei o una minor capacità della funzione tiroidea ad adattarsi adeguatamente ai cambiamenti associati con la gravidanza, a causa di una riduzione delle riserve funzionali proprie delle tiroiditi autoimmuni [4]. La terza ipotesi sostiene che la maggiore frequenza di aborti nelle donne affette da TAI potrebbe essere associata all'età di concepimento più avanzata [5].

Queste tre ipotesi non sono in contraddizione tra loro e dimostrano come l'aumentato rischio di aborto associato a TAI abbia un'origine multifattoriale e sia la risultante della combinazione di più fattori indipendenti.

Nelle donne in età riproduttiva la tireopatia autoimmune è la causa più frequente di



**Figura 1**

*L'ecografia dimostra tiroide ipoecogena, disomogenea, con margini bozzuti*

ipotiroidismo primario (escluso cioè, quello iatrogeno, conseguente a trattamento chirurgico o radiometabolico). Più raramente l'ipotiroidismo materno è associato alla presenza di anticorpi contro il recettore del TSH o consegue a una tiroidite *post partum* in donne con aborto recente, anche dopo interruzione molto precoce [6].

L'ipotiroidismo ha una prevalenza in gravidanza pari allo 0,3% se franco, cioè con valori aumentati di TSH e ridotti di fT4 e al 2,2% se subclinico, cioè con TSH moderatamente aumentato e fT4 normale.

Gli anticorpi antitiroidei sono presenti in un numero maggiore di donne gravide con TSH elevato (58%) rispetto a quelle eucrine (11%).

L'1-2% di donne che rimangono gravide assume già tiroxina per un pre-esistente ipotiroidismo [7].

Numerosi studi confermano l'aumentato fabbisogno di tiroxina durante la gravidanza, dovuto a un aumento della concentrazione di globulina legante la tiroxina (TBG), a un incremento del volume tissutale, a una maggiore degradazione e trasporto placentare di T4 e a un'aumentata clearance renale dello iodio.

La condizione di ipotiroidismo non trattato è legata a un rischio maggiore di complicanze ostetriche e fetali, quali ipertensione gravidica con o senza pre-eclampsia, distacco placentare, basso peso alla nascita, nascita di feto morto, malformazioni congenite ed emorragie *post partum* [8].

Adeguati livelli di tiroxina sono indispensabili per l'adeguato sviluppo psicomotorio del nascituro. Alcuni Autori hanno, infatti,

dimostrato che, nei bambini nati da madre con livelli di fT4 al di sotto del 10° percentile alla 12ª settimana di gestazione, i risultati dei test di sviluppo psicomotorio sono significativamente inferiori a quelli del gruppo di controllo [9,10].

In donne con ipotiroidismo noto l'incremento della posologia di L-tiroxina deve avvenire il prima possibile e comunque entro il primo trimestre di gestazione [11].

È stato sottolineato come TSH maggiore di 2,0 mU/l e/o titoli anticorpali AbTPO maggiori di 1.250 U/ml prima delle 20 settimane siano indicativi della tendenza allo sviluppo di ipotiroidismo prima della fine gravidanza [4].

La presenza di AbTPO rappresenta di per se stessa un rischio elevato di transizione dall'ipotiroidismo subclinico all'ipotiroidismo conclamato dopo l'inizio della gravidanza. Le donne affette da TAI hanno pertanto una elevata probabilità di divenire francamente ipotiroidee durante la gestazione, necessitando pertanto di un'adeguata supplementazione esogena di L-tiroxina.

Le indicazioni a somministrare L-T4 alle pazienti con problemi di infertilità affette da tireopatia autoimmune eucrina sono peraltro state oggetto, in passato, di numerose obiezioni, soprattutto per la mancanza di studi controllati.

Importanti informazioni sono state rese disponibili dai lavori recentemente pubblicati da Roberto Negro e dal suo gruppo [12,13]. Gli Autori hanno confrontato l'evoluzione della gravidanza (spontanea o dopo fecondazione assistita) in pazienti affette da TAI trattate o non trattate con L-T4. Le pazienti che avevano assunto il farmaco dimostrarono una diminuita incidenza di aborti e parti prematuri rispetto al gruppo di controllo.

Pur in assenza di un'indicazione unanime condivisa a trattare le pazienti affette da TAI con rischio di ipotiroidismo subclinico durante la gestazione, si può affermare che la somministrazione di L-T4 non può essere considerata dannosa, mentre esistono evidenze del fatto che ne possono trarre beneficio sia la madre sia il bambino [4].

## CONCLUSIONI

La TAI è una patologia ad alta prevalenza, soprattutto nella popolazione femminile.

Nella maggior parte dei soggetti è, almeno nei primi anni di malattia, completamente asintomatica.

Anche in situazione di eutiroidismo e in assenza di sintomatologia, la TAI può inoltre essere causa di abortività.

Il dosaggio del TSH e degli AbTPO può pertanto essere indicato in tutte le pazienti che ricercano una gravidanza e che, per storia personale o familiare, siano da considerarsi a rischio di malattia.

Le linee guida nazionali e internazionali non sono al momento concordi sull'indicazione di eseguire questi esami in tutte le donne con desiderio di prole.

È stato proposto il dosaggio di TSH e fT4 in tutte le gravide tra la 12ª e la 20ª settimana di gestazione al fine di evidenziare la presenza di TAI e/o ipotiroidismo misconosciuti (vedi algoritmo finale) [8]. Tale approccio però non consente di evidenziare deficit di T4 proprio nella fase più precoce della gravidanza, quando adeguati livelli dell'ormone sono indispensabili per il normale sviluppo neurologico del nascituro.

Sulla base delle attuali conoscenze è doveroso indagare la presenza di TAI in tutte le donne in età fertile che presentano una positività anamnestica personale o familiare o una storia di abortività.

In considerazione dell'elevato rischio di inadeguata funzione tiroidea in corso di gestazione, molti Autori concordano sulla indicazione di intraprendere una terapia con L-T4 a basso dosaggio in tutte le donne con TSH > 2mU/l e/o AbTPO significativamente positivi, con problemi di ASR.

Dopo il concepimento, i valori di TSH e fT4 dovranno essere controllati, salvo modificazioni del quadro clinico, ogni due mesi, regolando il dosaggio di L-T4 in modo da mantenere il TSH nei limiti di norma (analogamente a quanto raccomandato per le donne con ipotiroidismo già noto all'inizio della gravidanza).

La terapia con L-T4 non controindica l'allattamento se i livelli ematici materni sono mantenuti nell'ambito della normalità.

I valori di TSH e fT4 della madre dovranno comunque essere monitorati uno, tre e sei mesi dopo il parto. In questo periodo, infatti, il fabbisogno di L-T4 può modificarsi in modo significativo sia per il venir meno delle modificazioni fisiologiche legate allo stato gravidico, sia per la possibilità di variazioni spontanee della funzionalità tiroidea, talora con rapide fluttuazioni tra ipotiroidismo e ipertiroidismo.

È stata segnalata una possibile correlazione tra TAI (anche con funzione tiroidea normale) e depressione *post partum*, che si

manifesterebbe con “sintomi depressivi” piuttosto che con depressione maggiore o psicosi [16].

Sono predittivi di questo problema la positività degli AbTPO alla 12<sup>a</sup> settimana di gestazione e livelli di fT4 ai limiti inferiori alla norma alla 38<sup>a</sup> settimana.

Le donne affette da TAI, soprattutto se con anamnesi personale o familiare positiva per disturbi dell'umore, andranno sorvegliate, nelle prime settimane dopo il parto, per rilevare l'insorgenza di depressione e, se necessario, impostare l'adeguata terapia psicofarmacologica.

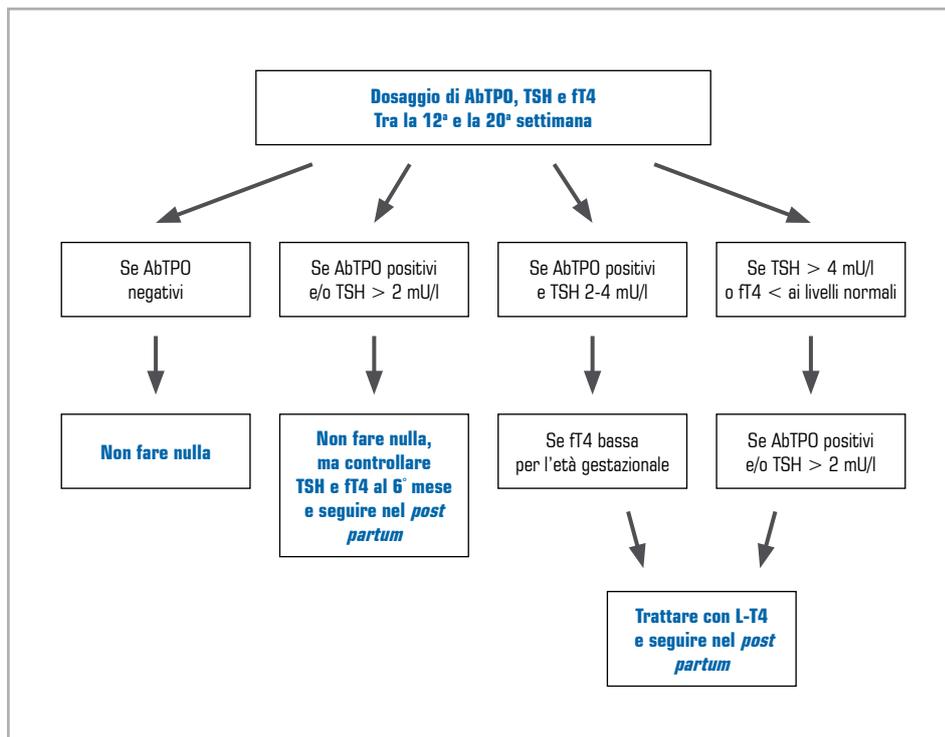
#### *I messaggi “da portare a casa”*

- *La tiropatia autoimmune eucrina è spesso misconosciuta e può essere causa di abortività*
- *Le donne con TSH > 2 mU/l e/o AbTPO positivi prima del concepimento hanno un elevato rischio di sviluppare ipotiroidismo durante la gravidanza*
- *Un'adeguata concentrazione di T4 è indispensabile per la normale evoluzione della gravidanza e per lo sviluppo neurologico del feto*
- *La terapia con L-T4 deve essere regolata in modo da mantenere il TSH nella norma e la fT4 in range per l'età gestazionale*
- *Le donne affette da TAI devono essere sorvegliate nei primi mesi dopo la gravidanza per un aumentato rischio di depressione post partum*

#### *Per chi vuol saperne di più...*

- *Glinoe D. Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. In: Thyroid Disease Manger. South Dartmouth: Endocrine Education inc, 2006. Disponibile su [www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org)*
- *AA.VV. Tiroide e gravidanza. Linee guida nazionali di riferimento. Roma: Piano Nazionale Linee Guida, 2005*

### **ALGORITMO PROPOSTO DA GLINOER PER LO SCREENING DI TAI E IPOTIROIDISMO IN CORSO DI GRAVIDANZA [8]**



## RINGRAZIAMENTI

L'Autrice ringrazia i Colleghi della U.O.A di Endocrinologia dell'Ospedale Mauriziano "Umberto I" di Torino e del Dipartimento di Discipline Ginecologiche e Ostetriche dell'Università degli Studi di Torino che hanno collaborato e collaborano con competenza e passione allo studio dei rapporti tra patologia tiroidea e riproduzione.

## BIBLIOGRAFIA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of recurrent early pregnancy loss. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2001
2. Patriarca A, Piccioni V, Gigante V, Parise G, Benedetto C. Recurrent spontaneous abortion: etiologic factors. *Panminerva Med* 2000; 42: 105-8
3. Stewart-Akers AM, Krasnow JS, Brekosky J, DeLoia JA. Endometrial leukocytes are altered numerically and functionally in women with implantation defects. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 1-11
4. Glinoe D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 403
5. Matalon ST, Blank M, Ornoy A, Shoenfeld Y. The association between antithyroid antibodies and pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45: 72
6. Marqusee E, Hill JA, Mandel SJ. Thyroiditis after pregnancy loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2455-7
7. Lazarus JH. Aspects of treatment of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2007; 17: 313-6
8. Glinoe D. Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. In: *Thyroid Disease Manger*. South Dartmouth: Endocrine Education inc, 2006. Disponibile su [www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org)
9. Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000; 10: 871-87
10. Morreale DE, Obregon MJ, Escobar DR. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3975-87
11. Glinoe D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Hormone & IGF Research* 2003; 13: 45
12. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Caroli Casavola E, Gismondi R et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1529-33
13. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587-91
14. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2349-535
15. AA.VV. Tiroide e gravidanza. Linee guida nazionali di riferimento. Roma: Piano Nazionale Linee Guida, 2005
15. Nobuyuki A, De Groot LJ. Hashimoto's thyroiditis. In: *Thyroid Disease Manger*. South Dartmouth: Endocrine Education inc, 2003. Disponibile su [www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org)
16. Lucas A, Pizzarro E, Granada ML. Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they two linked disorders? *Clin Endocrinol* 2001; 55: 809-14