

Ruolo degli autoanticorpi antitiroide nella poliabortività ricorrente e tireopatie autoimmuni in gravidanza

L.O. SCALDARELLA, N. SORRENTINO, G. CHIACCHIO, G. COLANNINO,
A. PALMA, A. VALENTINO, A. CIOTOLA, A. VITELLI, A. TOLINO

RIASSUNTO: Ruolo degli autoanticorpi antitiroide nella poliabortività ricorrente e tireopatie autoimmuni in gravidanza.

L.O. SCALDARELLA, N. SORRENTINO, G. CHIACCHIO, G. COLANNINO,
A. PALMA, A. VALENTINO, A. CIOTOLA, A. VITELLI, A. TOLINO

Introduzione: le malattie autoimmuni della tiroide vengono distinte in due tipi: tiroidite autoimmune con gozzo (tiroidite di Hashimoto) o con atrofia ghiandolare e morbo di Basedow. Molte tiroiditi autoimmuni vanno incontro durante la gravidanza ad una fase di remissione con riaccensione della malattia nel post-partum (tiroiditi post-partum). Nella gestante il verificarsi di una tireotossicosi o di un quadro di ipotiroidismo può causare complicanze materne, fetali ed anche neonatali.

Materiali e metodi: lo studio ha interessato due gruppi di donne non gravide eutiroidee. Il primo gruppo composto da 84 pazienti con storia di abortività spontanea ricorrente. Il secondo gruppo (caso controllo) da 84 pazienti che avevano portato a termine più gravidanze e che non avevano storia di abortività spontanea ricorrente. Scopo dello studio è stato quello di verificare la presenza di anticorpi antitiroide (anti-TPO, anti-Tg e anti recettore del TSH) in donne con storia di poliabortività spontanea ricorrente ed esaminare la possibile associazione tra anticorpi antitiroide e anticorpi non-organo specifici (anti cardiolipina-ACL e Lupus anticoagulant-LAC) nell'insorgenza degli aborti.

Risultati: anticorpi anti-Tg e anti-TPO o entrambi sono stati trovati nel 39% delle donne del primo gruppo e solo nel 7% di quelle del secondo gruppo. Il 21% del primo gruppo è risultato positivo per anti-TPO e il 18% per anti-Tg. Il 3,5% del secondo gruppo è risultato positivo per anti-TPO e un altro 3,5% per anti-Tg. Solo 3 pazienti del primo gruppo sono risultate positive ad entrambi gli anticorpi, mentre nessuna del secondo gruppo ha presentato positività per entrambi gli anticorpi.

Il 50% del primo gruppo è risultato positivo per uno o più anticorpi non-organo specifici.

Del 39% delle donne del primo gruppo positive agli anticorpi anti-tiroide, 2 donne sono risultate positive per LAC, 4 per ACL, 1 per entrambi e 26 per nessuno dei due. Delle donne del primo gruppo negative per anticorpi anti-tiroide, 8 hanno mostrato positività per LAC, 22 per ACL, 5 per entrambi e 16 per nessuno dei due.

SUMMARY: Role of antithyroid antibodies in spontaneous recurrent abortion and immune thyroid diseases in pregnancy.

L.O. SCALDARELLA, N. SORRENTINO, G. CHIACCHIO, G. COLANNINO,
A. PALMA, A. VALENTINO, A. CIOTOLA, A. VITELLI, A. TOLINO

Introduction: immune thyroid diseases can be differentiated into two groups: autoimmune thyroiditis with goiter (Hashimoto's disease) or with thyroid atrophy and Basedow's disease. Many autoimmune thyroiditis get a remission during pregnancy and an illness relapse during post-partum (postpartum thyroiditis). Thyrotoxicosis and hypothyroidism in pregnancy can cause maternal, fetal and neonatal consequences.

Materials and methods: our study involved two groups of women with euthyroidism not in pregnancy. The first group was composed of 84 patients with history of recurrent spontaneous abortion, while the second group (case control) comprised 84 patients that had completed more pregnancies and negative history of recurrent spontaneous abortion. The purpose of the study was to look for antithyroid antibodies (anti TPO, anti Tg, anti TSH receptor) in women with history of recurrent spontaneous abortion; and to examine the possible association between antithyroid antibodies and antibodies not organ-specific (anticardiolipin antibodies-ACL and lupus anticoagulant-LAC) which causes abortion.

Results: anti-Tg and anti-TPO or both were found in 39% of women of the first group and only in 7% of women of the second group. Twenty-one percent of the first group was positive for anti TPO and 18% for anti Tg. The 3.5% of the second group was positive for anti TPO and 3.5% for anti Tg. Only 3 patients of the first group were positive to both antibodies, while none of the second group were positive for both antibodies. Fifty percent of the first group was positive for one or more antibodies not organ-specific. Of the 39% of the women of the first group positive to the antibodies anti-thyroid, 2 women were positive for LAC, 4 for ACL, 1 for both and 26 for two antibodies.

Of the women of the first group who were negative to the anti-thyroid antibodies, 8 were positive for LAC, 22 for ACL, 5 for both and 16 for none of the two antibodies.

Conclusioni: *l'aborto spontaneo ricorrente associato alla presenza di anticorpi antitiroide potrebbe essere la spia di una patologia autoimmune più generalizzata, che può condurre all'interruzione di gravidanza. Dal nostro studio non sembra esserci una correlazione tra l'incidenza della presenza di anticorpi anti-tiroide e anticorpi non organo-specifici.*

Conclusions: *recurrent spontaneous abortion associated to antithyroid antibodyies could be the spy of a more generalized autoimmune pathology, that can cause the interruption of pregnancy. According to our study it does not seem that there is a correlation between the incidence of antibodies anti-thyroid and antibodies not organ-specific.*

KEY WORDS: Poliabortività ricorrente - Anticorpi antitiroide.
Spontaneous recurrent abortion - Antithyroid antibodies.

Introduzione

Nell'ambito delle patologie autoimmuni della tiroide è possibile distinguere varie forme di tiroidite, ovvero la tiroidite autoimmune nella sua variante con gozzo (tiroidite di Hashimoto) o con atrofia ghiandolare (tiroidite atrofica) e il morbo di Basedow; inoltre, esistono forme di tiroidite che insorgono prevalentemente dopo il parto (tiroiditi post-partum).

Le tiroiditi autoimmuni sono il frutto dell'interazione tra fattori costituzionali, influenze ambientali e predisposizione genetica.

Le patologie autoimmuni della tiroide nelle loro manifestazioni cliniche tendono a migliorare durante il periodo della gestazione, mentre dopo il parto si verifica una sorta di riaccensione immunitaria, che può estrinsecarsi nella tiroidite post-partum.

I meccanismi responsabili di queste modifiche dell'autoimmunità non sono del tutto conosciuti. Comunque, è indubbio il riscontro di un abbassamento del titolo degli anticorpi anti-TPO e anti-Tg nella seconda parte della gestazione e di un loro innalzamento dopo il parto.

Fino al 50% delle pazienti basedowiane può andare incontro ad una remissione delle malattie con ritorno spontaneo all'eutiroidismo nell'ultimo periodo della gravidanza. Tuttavia, il 70% circa di queste pazienti presenta una recidiva dell'ipertiroidismo dopo il parto. Così anche nella tiroidite di Hashimoto con ipotiroidismo i livelli sierici di TSH possono diminuire spontaneamente nell'ultima fase della gestazione, mentre i valori di FT4 tendono ad aumentare e le dimensioni del gozzo diminuiscono. Però, dopo il parto l'ipotiroidismo si ripresenta e può notevolmente peggiorare rispetto a prima della gravidanza.

Nella gestante, un quadro di *tireotossicosi* non trattato o trattato in maniera non ottimale comporta molte complicanze, sia materne che fetali e/o neonatali.

Le complicanze materne sono l'ipertensione gravidica, la preeclampsia, il distacco di placenta, il parto prematuro, l'aborto spontaneo, l'anemia, lo scompenso cardiaco, la crisi tireotossica (2, 10, 16). Le compli-

canze fetali e neonatali sono il ritardo di crescita intrauterina, il basso peso alla nascita, la nascita di feto morto, la prematurità, la morte neonatale, le malformazioni congenite, l'ipertiroidismo fetale e neonatale (3, 11, 12).

In caso di *ipotiroidismo* le complicanze che si possono riscontrare in gravidanza sono: ipertensione gravidica, distacco di placenta, basso peso alla nascita, nascita di un feto morto, malformazione congenita, emorragie del post-partum (4, 8, 13).

Materiali e metodi

Il nostro studio ha osservato due gruppi di pazienti eutiroidee.

Nel primo gruppo sono state incluse 84 pazienti non gravide con una storia di 3 o più aborti consecutivi. Il numero medio di gravidanze è pari a 2 ± 2.5 , con un numero di gravidanze a termine pari a 0 (range 0-2).

Nel secondo gruppo sono state incluse 84 pazienti-controllo composte da donne non gravide che hanno portato a termine con successo più gravidanze (media 2.4 ± 2.1) e che non avevano una storia di aborti ricorrenti. Le donne del secondo gruppo sono state scelte in modo casuale tra quelle che si rivolgono ai nostri ambulatori per controlli di routine.

Le pazienti appartenenti al primo gruppo sono state sottoposte a isterosalpingografia e isteroscopia, dalle quali non si è riscontrata la presenza di malformazioni dei genitali; inoltre, sono risultate negative per anomalie cromosomiche dagli studi effettuati sul sangue periferico.

L'età delle pazienti del primo gruppo è compresa tra i 22 e i 40 anni con una media di 32.5 ± 4.4 anni, quella del secondo gruppo è all'incirca la stessa con una media di 31.1 ± 6.0 anni.

Nessuna paziente era incinta al momento dello studio, né aveva avuto alcuna gravidanza nei 12 mesi precedenti.

I risultati sono stati espressi come $\text{media} \pm \text{errore}$

standard della media. È stato usato il test Chi-quadro per la correlazione fra due variabili. Le differenze sono state assunte come significative se $p < 0.05$.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la presenza di autoanticorpi anti-tiroide in donne con anamnesi di aborto spontaneo ricorrente e di esaminare la possibile associazione tra anticorpi anti-tiroide e anticorpi non organo-specifici nella insorgenza degli aborti, in quanto molti studi clinici (34-36) hanno indicato che nel fallimento della gravidanza sono coinvolti anticorpi non organo-specifici, come l'anticardiolipina (ACL) e i *Lupus anticoagulant* (LAC).

Lo studio è durato due anni (marzo 2006 – marzo 2008) ed è stato eseguito presso il Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia dell'Università "Federico II".

Indagini di laboratorio

I valori di TSH, FT3, FT4 sono stati dosati usando kit RIA. I valori considerati normali sono 0.2-4.2 mU/l (TSH), 7.5-18.5 pg/ml (FT4), 2.5-5.5 pg/ml (FT3).

I valori degli anticorpi anti-tireoglobulina (anti-Tg) e anti-tireoperossidasi (anti-TPO) sono stati analizzati usando test immunoenzimatici a base di sostanze chemiluminescenti, considerando positivi i valori superiori a 40 UI/ml.

Durante il periodo dello studio alle pazienti con storia di abortività ricorrente sono stati dosati anche anticorpi non organo-specifici comprendenti gli anticorpi anti-cardiolipina (ACL) di classe IgG e IgM e i *Lupus anticoagulant* (LAC) per valutare la loro eventuale influenza nella insorgenza degli aborti e la possibile associazione fra anticorpi anti-tiroide e anticorpi non organo-specifici.

Sono stati considerati positivi livelli di anti-cardiolipina con valori di IgG superiori a 12 UI/ml e di IgM superiori a 6 UI/ml.

Le misurazioni sono state effettuate con metodiche ELISA standardizzate su prelievi effettuati in 2 e talvolta 3 occasioni ad almeno 8 settimane di intervallo.

La presenza di *Lupus anticoagulant* (LAC) è stata rilevata su 2 prelievi effettuati a 8 settimane di intervallo secondo il metodo raccomandato dal Sottocomitato del *Lupus Anticoagulant/phospholipid Dependent Antibodies* che consiste nei seguenti passaggi:

- allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT);
- mancata correzione con mixing di plasma normale;
- correzione ottenuta con aggiunta di fosfolipidi;
- esclusione di altre coagulopatie.

È stato considerato normale un tempo di tromboplastina parziale attivato compreso tra 26 e 36 secondi.

Risultati

Valori di anticorpi anti-tireoglobulina, anti-tireoperossidasi o di entrambi superiori a 40 UI/ml sono stati riscontrati in 33 delle 84 donne con storia di aborto ricorrente (39%) e solo in 6 delle 84 donne sottoposte a controllo (7%).

Questa differenza è risultata statisticamente significativa (Test Chi-quadro: $p < 0.05$).

Delle 84 pazienti con aborto ricorrente, 18 (21%) sono risultate positive per gli anticorpi anti-perossidasi tiroidea e 15 (18%) sono risultate positive per anticorpi anti-tireoglobulina; delle 84 pazienti del gruppo controllo 3 (3.5%) sono risultate positive per gli anticorpi anti-perossidasi tiroidea e 3 (3.5%) sono risultate positive per gli anticorpi anti-tireoglobulina. Solo 3 tra le 33 pazienti con storia di abortività ricorrente sono risultate positive ad entrambi gli anticorpi, mentre nessuna delle pazienti del gruppo controllo ha presentato positività per entrambi gli anticorpi.

Il valore medio di anticorpi anti-TPO e anti-Tg riscontrato nei due gruppi è di 130 ± 80 UI/ml (anti-TPO) e 62 ± 16 UI/ml (anti-Tg) nella popolazione con storia di aborto spontaneo e di 14 ± 2.6 UI/ml (anti-TPO) e 25 ± 11.1 UI/ml (anti-Tg) nella popolazione controllo.

Il livello di TSH, FT3 e FT4 nelle pazienti positive per anticorpi anti-tiroide è pari a 3.60 ± 0.60 mU/l (TSH), 3.25 ± 0.55 pg/ml (FT3), 12.1 ± 4.20 pg/ml (FT4).

Il livello di TSH, FT3 e FT4 nelle pazienti negative per anticorpi anti-tiroide è pari a 1.27 ± 0.50 mU/l (TSH), 3.77 ± 1.20 pg/ml (FT3), 12.5 ± 4.30 pg/ml (FT4). Quindi tutte le pazienti risultano essere eutiroidi.

Non è stata rilevata alcuna correlazione tra l'età delle pazienti e il valore di anticorpi nel siero.

Delle 84 pazienti con storia di aborto ricorrente, 42 (50%) sono risultate positive per uno o più anticorpi non organo-specifici:

- tra le 33 pazienti positive per anticorpi anti-tiroide, 2 (2%) hanno mostrato positività anche per *Lupus anticoagulant* (LAC), 4 (5%) per anti-cardiolipina (ACL), 1 (1%) per entrambi gli anticorpi e 26 (31%) per nessuno dei due;

- tra le restanti 51 pazienti negative per anticorpi anti-tiroide 8 (10%) hanno mostrato positività per LAC, 22 (26%) per ACL, 5 (6%) per entrambi gli anticorpi e 16 (19%) per nessuno dei due.

Quindi, le pazienti con aborto spontaneo ricorrente positive per anticorpi anti-tiroide e anticorpi non organo-specifici sono 7 (8%), le pazienti negative per anticorpi anti-tiroide e positive per anticorpi non organo-specifici sono 35 (42%).

Da ciò consegue che non è stata riscontrata una correlazione significativa tra la positività per gli anticorpi anti-tiroide e la positività per gli anticorpi anti-cardiolipina e per i *Lupus anticoagulant*.

Conclusioni

Dal nostro studio abbiamo riscontrato una incidenza di anticorpi anti-tiroide significativamente alta in donne non gravide eutiroidee con storia di aborto spontaneo ricorrente in confronto alle donne del gruppo controllo plurigravide in età fertile (39% vs 7%) usando i test immunoenzimatici fluorometrici.

In effetti, l'aborto spontaneo ricorrente associato alla presenza di anticorpi anti-tiroide potrebbe essere la spia di una patologia autoimmune più generalizzata, che può condurre all'interruzione di gravidanza.

Posta di base questa possibilità, abbiamo esaminato le donne con storia di aborto spontaneo ricorrente per la presenza di autoanticorpi non organo-specifici. In 42 pazienti su 84 (50%) abbiamo trovato valori anormali per quel che riguarda gli anticorpi non organo-specifici, includendo nelle indagini anticorpi anti-cardiolipina e *Lupus anticoagulant*, e quindi abbiamo valutato la loro influenza sulla interruzione di gravidanza.

La sindrome da aborto ricorrente associata con la positività degli anticorpi anti-tiroide può essere dovuta all'effetto diretto di questi anticorpi sul tessuto fetoplacentare oppure rappresenta un effetto immunitario esteso che può portare ad interruzione di gravidanza: sono necessari, comunque, altri studi per chiarire se l'autoimmunità tiroidea abbia un ruolo nella patogenesi dell'aborto ed eventualmente per chiarire il meccanismo con il quale questi anticorpi agiscono. Probabilmente, gli anticorpi anti-tiroide potrebbero interagire con gli ormoni placentari, soprattutto con la go-

nadotropina corionica (hCG) e con la tireotropina corionica (hCT) (18) oppure potrebbero rappresentare un marker di alterazione immunologica materna con iperattività dei linfociti T (17, 5), che a loro volta potrebbero essere responsabili della perdita fetale.

Inoltre, poiché concentrazioni ottimali di ormoni tiroidei sono necessarie per un'adeguata espressione della funzione del corpo luteo e, quindi, per il mantenimento della gravidanza in fase iniziale (9), il verificarsi di una situazione di ipotiroidismo negli stadi precoci della gravidanza può compromettere lo sviluppo dell'unità fetoplacentare e portare, quindi, all'aborto. In base ai nostri studi, riteniamo che tutti questi fattori possano contribuire all'aumentata percentuale di perdite fetali osservata nelle pazienti con autoimmunità tiroidea.

Sebbene Paggi e coll. (14) abbiano dimostrato un'aumentata incidenza di anticorpi non organo-specifici in pazienti con tiroidite autoimmune, né i nostri risultati (solo 7 su 84 pazienti presentano positività per anticorpi anti-tiroide e per anticorpi non organo-specifici), né quelli di altre pubblicazioni hanno evidenziato una correlazione tra l'incidenza di anticorpi anti-tiroide e anticorpi non organo-specifici.

Questi risultati escludono una cross-reattività tra anticorpi non organo-specifici e anticorpi anti-tiroide e suggeriscono che gli anticorpi anti-tiroide sono un marker indipendente della sindrome da aborto spontaneo ricorrente mediato dall'autoimmunità.

La determinazione di questi autoanticorpi in donne non gravide può essere utile, quindi, a identificare donne a rischio di aborto spontaneo. Perciò, questo ci suggerisce di includere la determinazione di anticorpi anti-tiroide in aggiunta a quella di anticorpi non organo-specifici nella lista di autoanticorpi da esaminare per la valutazione di donne con aborto spontaneo ricorrente.

Bibliografia

1. COWCHOCK S, SMITH RJ, GOCIAL B. *Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortions*. Am J Obstet Gynecol 1986;155:1002-10.
2. BURROW GN. *Thyroid function and hyperfunction during gestation*. Endocr Rev 1993; 14:194.
3. DAVIS LE, LUCAS MJ, HANKINS GDV, ROARK ML, CUNNINGHAM FG. *Thyrotoxicosis complicating pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:63.
4. DAVIS LE, LEVENO KJ, CUNNINGHAM FG. *Hypothyroidism complicating pregnancy*. Obstet Gynecol 1988; 72:108.
5. GEVA E, VARDINON N, LESSING JB, LERNER-GEVA L, AZEM F, YOVEL I, BURKE M, YUST I, GRUNFELD R, AMIT A. *Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in-vitro fertilization-embryo transfer programme*. Human Reprod 1996;11: 1627-1631.
6. GHARAVI AE, ASHERSON RA. *Antiphospholipid antibodies and fetal loss*. New Engl J Med 1992;326:952-3.
7. GLEICHER N, EL-ROER A, CONFINO E, FRIBERG J. *Reproductive failure because to autoantibodies: unexplained infertility and pregnancy wastage*. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:1379-80.
8. LEUNG AS, MILLAR LK, KOONINGS PP, MONTORO M, MESTMAN JH. *Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies*. Obstet Gynecol 1993; 81:349.
9. MARUO T, KATAYAMA K, MATUSO H, ANWAR M, MOCHIZUKI M. *The role of maternal thyroid hormones in maintaining early pregnancy in threatened abortion*. Acta Endocrinol 1992; 127:118-122.
10. MESTMAN JH, GOODWIN M, MONTORO MM. *Thyroid disorders of pregnancy*. Endocrinol 1995; Metab Clin North Am. 24:41.
11. MILLAR LK, WING DA, LEUNG AS, KOONINGS PP,

- MONTORO MN, MESTMAN JH. *Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism*. *Obstet Gynecol* 1994; 84:946.
12. MOMOTANI N, ITO K. *Treatment of pregnant patients with Basedow's disease*. *Exp Clin Endocrinol* 1991; 97:268.
13. MONTORO M, COLLEA JV, FRASIER D, MESTMAN JH. *Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism*. *Ann Intern Med* 1981; 94:31.
14. PAGGI A, CACCAVO D, FERRI GM, DI PRIMA MA, AMOROSCO A, VACCARO F, BONOMO L, ALFELTRA L. *Anticardiolipin antibodies in autoimmune thyroid diseases*. *Clin Endocrinol Oxf* 1994;40:329-33.
15. PRATT D, KABERLEIN G, DUDKIEWICZ A, KARANDE V, GLEICHER N. *The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortion in the next pregnancy*. *Fertil Steril* 1993;60:1001-5.
16. ROTI E, MINELLI R, SALVI M. *Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman*. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1679.
17. STAGNARO-GREEN A, ROMAN SH, COBIN RH, ELHARAZY E, WALLENSTEIN S, DAVIES TF. *A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: Evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction*. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:645.
18. VITTI P, ELISEI R, TONACCHERA M, et al. *Detection of thyroid-stimulating antibody using Chinese hamster ovary cells transfected with the cloned human thyrotropin receptor*. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:499.

A. Ianniruberto, P. Rossi

ATLANTE DI ANATOMIA FETALE CON CORRELAZIONI ECOGRAFICHE

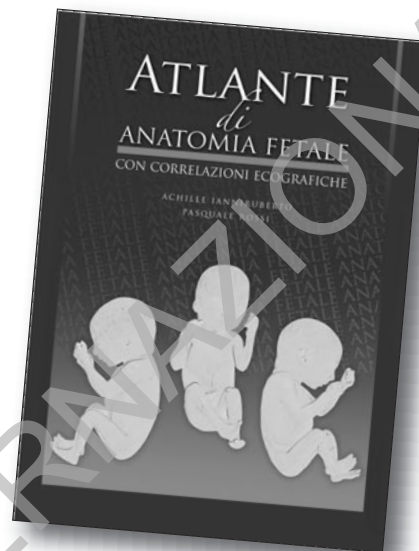
Presentazione di N. Rizzo

Volume cartonato di 264 pagine
f.to cm 21x29
€ 60,00

per acquisti on line www.gruppocic.com



CIC Edizioni Internazionali



E. Merz

ULTRASUONI IN OSTETRICIA E GINECOLOGIA

Seconda edizione revisionata ed ampliata

Edizione italiana a cura di Domenico Arduini

Volume cartonato di 320 pagine
f.to cm 21x29
€ 85,00

per acquisti on line www.gruppocic.com



CIC Edizioni Internazionali

