

Is there an effect of thyroid autoimmunity on the outcomes of assisted reproduction?

Sakar MN, Unal A, Atay AE, Zebitay AG, Verit FF, Demir S, Turfan M, Omer B.

J Obstet Gynaecol. 2016;36(2):213-7.

RIASSUNTO

We aimed to evaluate the role of thyroid autoantibodies (TAA) on the outcomes of intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (ICSI-ET). A prospective case-control study was conducted in the in vitro fertilisation (IVF) centre of Suleymaniye Maternity Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey between July 2013 and March 2014. A total of 49 (19.52%) TAA-positive and 202 TAA-negative patients were enrolled. Demographic characteristics and laboratory parameters were recorded. All patients underwent ICSI-ET. Thirty-one TAA-positive patients (32 cycles) and 121 TAA-negative patients (126 cycles) completed the study. Mean female age, body mass index (BMI), type of infertility, duration of infertility, antral follicle count (AFC), anti-Müllerian hormone (AMH), basal follicle stimulating hormone (bFSH), luteinising hormone (bLH), and oestradiol (bE2), prolactin and thyroid hormone profiles, male age and aetiology of infertility of both groups were similar ($p > 0.05$). There was no significant difference between groups in terms of duration and dose of gonadotropin (Gn) therapy, day of human chorionic Gn (hCG) administration, serum E2 and progesterone levels, number of collected oocytes, ratio of fertilisation, number of available embryos, positive pregnancy test, biochemical pregnancy, clinical pregnancy, ratio of miscarriage and ongoing pregnancy ($p > 0.05$). In conclusion, we failed to demonstrate a significant role of TAA on the outcomes of ICSI-ET in euthyroid patients. Further studies with larger numbers of participants are required to clarify these data.

COMMENTO

Le malattie autoimmuni, pur non essendo considerate come la maggior causa di infertilità, possono interferire in senso negativo su di essa, determinando alterazioni ovariche, testicolari, mancato attecchimento embrionale, fino all'insuccesso della gravidanza. Sebbene il contributo dell'autoimmunità nelle alterazioni della fertilità rimane controversa, numerose modificazioni immunitarie sia riguardanti l'immunità cellulo-mediata che quella umorale, potrebbero essere causa di sub-fertilità sia naturale che assistita.

Diversi studi hanno segnalato una relazione tra malattie autoimmuni tiroidee, in particolare la tiroidite cronica autoimmune (TCA), e l'infertilità. La prevalenza di TCA è stimata intorno a circa il 10% in donne gravide normali, intorno a circa il 25%, in donne con storia di aborti ricorrenti e intorno al 20% in donne infertili sottoposte a tecniche di fecondazione in vitro.

Il significato clinico di autoimmunità tiroidea in donne infertili è ancora controverso in letteratura; il primo studio risale al 1997, in esso Geva e collaboratori hanno riportato un aumento significativo della prevalenza di TCA in donne infertili con normale funzione tiroidea, sottoposte a tecniche di fecondazione in vitro (1). L'aumento della tasso di infertilità e soprattutto di aborto in donne con TCA potrebbe essere attribuito alla cross-reaazione dei TgAb con antigeni placentari che hanno una struttura simile alla tireoglobulina. Inoltre è ben dimostrata una cross-reattività tra hCG e TSH sui recettori del TSH, come viene suggerito dalla nota azione TSH simile esercitata dall'hCG in donne durante la gravidanza e in pazienti con corioncarinoma. In aggiunta, in pazienti con TCA possono essere presenti non solo TgAb e TPOAb, ma anche anticorpi anti-recettore del TSH bloccanti la funzione tiroidea. Tali anticorpi potrebbero cross-reagire con l'hCG sul corpo luteo svolgendo un ruolo inibitorio, con conseguente diminuzione di produzione di progesterone e di estrogeni essenziali per il supporto ed il mantenimento della gravidanza durante il primo trimestre. Tale ipotesi è suffragata dall'evidenza che cellule luteali primarie *in-vitro* aumentano la secrezione di progesterone in risposta al TSH. Questo meccanismo è a favore dell'aumento dell'infertilità e dell'aborto in pazienti con TCA.

Altra suggestiva ipotesi di cross-reattività è stata recentemente proposta da Monteleone e collaboratori (2) i quali hanno evidenziato la presenza di TgAb e TPOAb nel liquido follicolare di donne con TCA eutiroidee, quindi non trattate, sottoposte a tecniche di fecondazione *in-vitro*. La presenza di tali anticorpi nel liquido follicolare determina in queste donne una significativa riduzione del tasso di fertilizzazione ovocitaria, una riduzione degli embrioni di grado A e della positività del test di gravidanza ed un significativo aumento del tasso di aborto rispetto a donne infertili senza TCA. In particolare, tali anticorpi possono probabilmente

attraversare la barriera dei vasi che irrorano il follicolo, per cui la loro presenza nel liquido follicolare a concentrazioni che corrispondono alla metà di quelle presenti nel sangue periferico può causare, mediante un meccanismo citotossico anticorpo-dipendente un danno del follicolo ovarico in via di accrescimento e maturo, con conseguente riduzione della sua fertilizzazione. Infine, la zona pellucida è una matrice extracellulare che svolge un fondamentale ruolo sia nell'interazione tra l'ovocita stesso e le cellule spermatiche, sia nel pre-impianto degli embrioni. In base a questi risultati si evince che la significativa riduzione di successo dopo tecniche di fecondazione *in-vitro* registrata nelle pazienti con TCA dipende esclusivamente da meccanismi immunitari e non da alterazione della funzione tiroidea. Pertanto è importante tenere presente che soprattutto le pazienti con TCA in eutiroidismo sono sottoposte a ICSI, tecnica che non richiede interazione tra le cellule spermatiche e la zona pellucida, struttura stromale presente sulla superficie dell'ovocita.

Bibliografia

1. Geva E, Lessing JB, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Amit A. The presence of antithyroid antibodies in euthyroid patients with unexplained infertility and tubal obstruction . Am J Reprod Immunol. 1997;37:184-6
2. Monteleone PA, Mirisola RJ, Gonçalves SP, Baracat EC, Serafini PC. Reprod Biomed Online. 2016;33:161-7.

*Annamaria De Bellis,
Divisione di Endocrinologia e Metabolismo,
Dipartimento di Scienze Cardiotoraciche e Respiratorie
Piazza Miraglia 1
80138 Napoli
E-mail: annamaria.debellis@unina2.it*