

Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to hCG: two population-based prospective cohort studies

Korevaar TI, Steegers EA, Pop VJ, Broeren MA, Chaker L, de Rijke YB, Jaddoe VW, Medici M, Visser TJ, Peeters RP

J Clin Endocrinol Metab. 2016 Oct 18;jc20162942. [Epub ahead of print]

RIASSUNTO

Context: Thyroperoxidase antibody (TPOAb) positivity is the main risk factor for thyroid dysfunction during pregnancy and is consistently associated with premature delivery. However, the underlying mechanism is currently unknown. We hypothesized that TPOAb positivity may interfere with gestational thyroid stimulation induced by the pregnancy hormone human chorionic gonadotropin (hCG). **Design, Setting and Participants:** TSH, FT4, TPOAbs and/or hCG concentrations were measured in early and late pregnancy of 7587 pregnant women from two Dutch population-based prospective cohorts (N 5924 Generation R; N 1663 HAPPY). **Interventions:** None. **Main outcome measure(s):** Thyroidal response to hCG stimulation, premature delivery. **Results:** In TPOAb negative women, hCG was positively associated with FT4 and negatively with TSH in both cohorts ($P < 0.0001$). In contrast, in TPOAb positive women, hCG was not associated with FT4 or TSH in both cohorts (all $P > 0.40$; P -interaction TPOAb positive vs negative 0.05). Overall, TPOAb positivity was associated with a 1.7-fold higher risk of premature delivery. TPOAb positive women with an adequate response of FT4 to hCG (high FT4 with high hCG) did not have a higher risk of premature delivery. In contrast, TPOAb positive women with an inadequate FT4 response to hCG (low FT4 with high hCG) had a 2.2 to 2.8-fold higher risk of premature delivery. **Conclusion:** TPOAb positive women display an impaired thyroidal response to hCG and this may explain the higher risk of premature delivery in these women. This abnormal response in TPOAb positive women might suggest that these women require a different treatment approach than TPOAb negative women.

COMMENTO

E' noto che l'autoimmunità tiroidea riduce la capacità funzionale della ghiandola fino alla comparsa di ipotiroidismo. Tale ridotta capacità può diventare evidente, ancora prima che si sviluppi l'ipotiroidismo, in condizioni di aumentato fabbisogno ormonale come le fasi precoci della gravidanza. Questo aumento fabbisogno è in parte determinato da fattori che riducono la disponibilità dell'ormone tiroideo, ad esempio un aumento della globulina legante la tiroxina, del trasporto della tiroxina al feto e della degradazione dell'ormone tiroideo da parte della deiodinasi di tipo 3 placentare. Dall'altro lato, l'hCG, in concentrazioni elevate nelle fasi precoci di gravidanza, tramite la sua affinità per il recettore del TSH, è in grado di stimolare la tiroide inducendo un aumento della sintesi di tiroxina con conseguente riduzione dei livelli di TSH rispetto a prima della gravidanza.

La positività degli anticorpi anti tiro-perossidasi (TPOAb), che riflette la presenza di una tiroidite autoimmune, è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di una disfunzione tiroidea. E' stato, infatti, riportato che donne positive per TPOAb hanno livelli di TSH più elevati e un rischio 8 volte maggiore di sviluppare un ipotiroidismo subclinico durante la gravidanza. Inoltre, Poppe e colleghi hanno osservato che le donne positive per TPOAb, sottoposte a procedure di fecondazione assistita, presentano un minor aumento dell'FT4 in risposta alla stimolazione con hCG sintetica e Glinoe e colleghi hanno riportato, nelle donne positive per TPOAb, un minor riduzione dei livelli di TSH nelle fasi precoci della gravidanza. Numerosi studi hanno osservato un'associazione della positività per gli TPOAb con un rischio più elevato di parto prematuro ma il meccanismo non è ancora noto.

Gli autori del presente studio hanno ipotizzato che le donne positive per TPOAb abbiano una minor risposta alla stimolazione della hCG in termini di incremento dell'FT4 e che questo sia l'espressione di una ridotta capacità funzionale della ghiandola che potrebbe essere alla base dell'aumentato rischio di parto pretermine in questo gruppo di pazienti.

TSH, FT3, FT4, TPOAb e/o hCG sono stati misurati all'inizio della gravidanza (~13^a settimana) in 7587 donne in gravidanza in due studi olandesi prospettici (Generation R: n = 5924; HAPPY n = 1.663) e nel terzo trimestre (~32^a settimana) nello studio HAPPY. Non è stato effettuato alcun intervento terapeutico.

Nelle donne negative per TPOAb, l'hCG era associata positivamente all'FT4 e negativamente al TSH in entrambe le coorti ($p < 0,0001$). Al contrario, nelle donne positive per TPOAb, l'hCG non era associato con FT4 o TSH in alcuna coorte. Complessivamente la positività per TPOAb è risultata associata ad un rischio 1,7 volte maggiore di parto prematuro. Tuttavia, le donne positive per TPOAb con una risposta adeguata di FT4 all'hCG (elevata FT4 con elevata hCG) non mostravano un rischio maggiore di parto prematuro mentre le donne positive per TPOAb ma con una risposta inadeguata di FT4 all'hCG (basso FT4 con elevata hCG) avevano un rischio da 2,2 a 2,8 volte maggiore.

La prematurità è una condizione di particolare gravità non solo per l'alta incidenza di complicanze materne e ostetriche, ma anche per le conseguenze neurologiche del bambino.

In conclusione, nonostante un potenziale limite di questo studio sia la disponibilità di una singola misurazione della funzione tiroidea materna e dell'hCG che potrebbe riflettere valori transitori di questi parametri, i risultati suggeriscono che la disfunzione tiroidea sia alla base dell'associazione della positività per TPOAb con un rischio più elevato di parto prematuro.

Attualmente due trial clinici stanno valutando il potenziale beneficio del trattamento di donne positive per TPOAb con levo-tiroxina [TABLET trial, ISRCTN: 15 948 785 and T4LIFE trial, NTR3364].

Tania Pilli

U.O.C. Endocrinologia

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Viale Bracci 1, Siena, 53100

E-mail: t.pilli.e@ao-siena.toscana.it