

Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy

Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, Reddy UM, Wapner RJ, Thorp JM Jr, Saade G, Tita AT, Rouse DJ, Sibai B, Iams JD, Mercer BM, Tolosa J, Caritis SN, VanDorsten JP; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network.

N Engl J Med 2017; 376:815-825.

RIASSUNTO

Background: Subclinical thyroid disease during pregnancy may be associated with adverse outcomes, including a lower-than-normal IQ in offspring. It is unknown whether levothyroxine treatment of women who are identified as having subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia during pregnancy improves cognitive function in their children.

Methods: We screened women with a singleton pregnancy before 20 weeks of gestation for subclinical hypothyroidism, defined as a thyrotropin level of 4.00 mU or more per liter and a normal free thyroxine (T4) level (0.86 to 1.90 ng per deciliter [11 to 24 pmol per liter]), and for hypothyroxinemia, defined as a normal thyrotropin level (0.08 to 3.99 mU per liter) and a low free T4 level (<0.86 ng per deciliter). In separate trials for the two conditions, women were randomly assigned to receive levothyroxine or placebo. Thyroid function was assessed monthly, and the levothyroxine dose was adjusted to attain a normal thyrotropin or free T4 level (depending on the trial), with sham adjustments for placebo. Children underwent annual developmental and behavioral testing for 5 years. The primary outcome was the IQ score at 5 years of age (or at 3 years of age if the 5-year examination was missing) or death at an age of less than 3 years.

Results: A total of 677 women with subclinical hypothyroidism underwent randomization at a mean of 16.7 weeks of gestation, and 526 with hypothyroxinemia at a mean of 17.8 weeks of gestation. In the subclinical hypothyroidism trial, the median IQ score of the children was 97 (95% confidence interval [CI], 94 to 99) in the levothyroxine group and 94 (95% CI, 92 to 96) in the placebo group (P=0.71). In the hypothyroxinemia trial, the median IQ score was 94 (95% CI, 91 to 95) in the levothyroxine group and 91 (95% CI, 89 to 93) in the placebo group (P=0.30). In each trial, IQ scores were missing for 4% of the children. There were no significant between-group differences in either trial in any other neurocognitive or pregnancy outcomes or in the incidence of adverse events, which was low in both groups.

Conclusion: Treatment for subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia beginning between 8 and 20 weeks of gestation did not result in significantly better cognitive outcomes in children through 5 years of age than no treatment for those conditions

COMMENTO

Questo studio randomizzato, controllato e multicentrico non ha mostrato alcun beneficio della terapia con L-tiroxina (L-T4) per l'ipotiroidismo subclinico (SCH) gestazionali sul quoziente intellettivo (QI) dei bambini di età inferiore o uguale a 5 anni e sulle complicanze materne durante la gravidanza.

Tali risultati sono in disaccordo con quelli riportati da Haddow et al, nel 1999, che avevano confrontato la prole di 48 donne con livelli di TSH superiori a 6 mU/L (la maggior parte era superiore a 10 e molte avevano valori ridotti di T4 libera) rilevati durante il secondo trimestre e non trattate con L-T4, con la prole di 124 donne eutiroidee di pari estrazione socio-economica. I figli delle donne affette da ipotiroidismo (probabilmente conclamato) avevano un QI e punteggi ai test neuro-cognitivi, valutati all'età di 8 anni, significativamente più bassi rispetto ai figli delle donne

eutiroidiee. Nello studio di Casey l'ipotiroidismo è di minor entità rispetto a quello di Haddow e i bambini sono stati valutati a un'età minore.

Un altro limite del presente studio è che il trattamento sostitutivo sia stato iniziato dopo che la carenza di T4 ha potuto influenzare negativamente lo sviluppo neuronale e pertanto non in grado di correggere un eventuale danno già instaurato e simile ai figli delle donne mai trattate. A tal proposito in una sub-analisi dello studio veniva riportato come l'effetto della terapia con L-T4 fosse tre volte maggiore se instaurata prima della 17 settimana di gestazione. Il trattamento sostitutivo era, inoltre, associato ad un aumento di 4 punti del QI in caso di positività degli anticorpi anti TPO (AbTPO).

In accordo con il presente studio, sono invece i risultati del trial CATS, condotto nel 2012, che ha confrontato la prole di donne con ipotiroidismo subclinico, e trattate con 150 µg di L-T4, con quelli di donne la cui funzione tiroidea è stata resa disponibile solo dopo la gravidanza e, pertanto, non sono state trattate. I bambini sono stati valutati all'età di 3 anni di età e non è stata osservata alcuna differenza in termini di QI o altre funzioni neuro-cognitive tra i 2 gruppi. Per quanto riguarda l'ipotiroidemia materna, lo studio di Pop et al, del 2003, ha dimostrato che il progressivo e spontaneo miglioramento dei bassi valori di FT4, rilevati alla 12 settimana di gestazione, fino alla normalizzazione alla 24 e 32 settimana è associato ad una funzione neuro-cognitiva nei limiti all'età di 1 e 2 anni. Entrambi questi studi presentano tuttavia il medesimo limite della valutazione del QI e delle funzioni neuro-cognitive a un'età molto precoce (≤ 3 anni).

In conclusione, sulla base delle evidenze presenti al momento in letteratura, la terapia con L-T4 è raccomandata nelle donne in gravidanza con positività degli AbTPO e livelli di TSH >2.5 mU/L.

Tania Pilli

U.O.C. Endocrinologia

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Viale Bracci 1, Siena, 53100

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