

CASO CLINICO

Una diagnosi insidiosa. Tiroide, iperglicemia, gravidanza: quale associazione?

Vitacolonna E, Fraticelli F

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti Pescara, Chieti

Introduzione

La diagnosi di diabete gestazionale (DG) può presentare insidie fuorvianti. Nonostante la recente revisione⁽¹⁾ della definizione consenta una fenotipizzazione più puntuale utile anche per il tipo di follow-up nel post partum, sovente, nella pratica clinica, abbiamo condizioni sfumate e complesse. Il clinico dovrà considerare ogni aspetto per utilizzare l'armamentario di conoscenza e richiedere, nell'ottica dell'appropriatezza, i giusti approfondimenti volti a un inquadramento completo e alla formulazione di una diagnosi precisa.

Storia clinica

Giunge alla nostra osservazione una signora di 36 anni alla 14^a settimana gestazionale. La paziente viene inviata dal ginecologo curante per il riscontro di un valore glicemico a digiuno di 99 mg/dl. Apparentemente in buona salute, la paziente riferisce mestruazioni "da sempre irregolari" con comparsa del flusso mestruale anche ogni due-tre mesi: la diagnosi di gravidanza attuale, addirittura, è stata effettuata, per questo motivo, tardivamente e alla fine del 1° trimestre. La signora è parzialmente già nota alla nostra osservazione, infatti, in una precedente gestazione, era in appuntamento per una consulenza sino dalla 8^a settimana di gravidanza, anche in quel caso inviata dallo stesso ginecologo per il riscontro di un valore glicemico a digiuno di 98 mg/dl. In quella circostanza però, purtroppo, la consulenza non poté essere effettuata per l'occorrenza di un aborto spontaneo, il secondo per la signora. La paziente era stata poi

persa di vista. Nel corso della visita attuale riferisce di avere avuto un periodo di grande sconforto e di non avere più effettuato controlli, pur avendo maturato con il coniuge la volontà di sottoporsi ad approfondimenti diagnostici per pianificare la gravidanza, che però, a sorpresa, era arrivata di nuovo spontaneamente a otto mesi dalla precedente. Anamnesi familiare: un fratello affetto da obesità e diabete di tipo 2, madre affetta da tireopatia non meglio precisata. All'anamnesi nutrizionale e dello stile di vita: alimentazione irregolare e non equilibrata con incremento ponderale nei mesi precedenti la gravidanza. Riferisce inoltre attività fisica di lieve intensità, non tabagismo e non assunzione di alcolici.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo risulta essere nella norma a eccezione dello stato nutrizionale (altezza 1,68 m, peso pregravidico 79 kg, BMI 28 kg/m²).

Esami di laboratorio e strumentali

La nostra paziente presenta una storia clinica importante e sfumata; vengono richiesti i seguenti esami da effettuarsi con immediatezza: curva da carico orale di glucosio (OGTT), HbA_{1c}, TSH, FT4, anticorpi anti-TG, anti-TPO e anti-GAD. La paziente dopo una settimana torna a controllo e mostra i seguenti risultati.

- OGTT: T 0' 101 mg/dl; T 60' 178 mg/dl; T 120' 135 mg/dl;
- HbA_{1c}: 5,6%;
- TSH: 1,85 µU/ml;

Corrispondenza: prof.ssa Ester Vitacolonna, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli studi "G. d'Annunzio" Chieti Pescara, via dei Vestini 29, 66100 Chieti • e-mail: evitacolonna@unich.it

Pervenuto il 06-10-2016 • Revisione del 20-10-2016 • Accettato il 23-10-2016

Parole chiave: diabete gestazionale, autoimmunità tiroidea e gravidanza, autoimmunità in gravidanza, LADA e gravidanza • **Key words:** gestational diabetes, thyroid autoimmunity and pregnancy, autoimmunity in pregnancy, LADA and pregnancy

Abbreviazioni: AACE, American Association of Clinical Endocrinologists; ACE, American College of Endocrinology; AE-PCOS, Androgen Excess and PCOS Society; AITD, *autoimmune thyroid disease*; anti-GAD, anticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico; anti-TG, anticorpi anti-tireoglobulina; anti-TPO, anticorpi anti-tireoperossidasi; APS, *autoimmune polyglandular syndrome*, sindrome polighiandolare autoimmune; ATA, American Thyroid Association; BMI, *body mass index*, indice di massa corporea; DG, diabete gestazionale; FT4, tiroxina libera; HbA_{1c}, emoglobina glicata; IGT, *impaired glucose tolerance*, alterata tolleranza al glucosio; LADA, *latent autoimmune diabetes of the adult*, diabete a patogenesi autoimmune a lenta evoluzione; OGTT, *oral glucose tolerance test*, test da carico orale di glucosio; PPT, tiroidite post-partum; T1DM, diabete di tipo 1; T2DM, diabete di tipo 2; TSH, *thyroid-stimulating hormone*, ormone tireotropo.

- FT4: 1,05 ng/dl;
- anti-TPO: 652 UI/ml;
- anti-TG: 99 UI/ml;
- anti-GAD: 3 UI/ml (vn < 5 UA).

Diagnosi e diagnosi differenziale

Questo caso clinico presenta numerose insidie. Innanzitutto relative alla tempistica dell'esecuzione del test di screening per DG (OGTT). Infatti, nonostante la paziente non rientrasse nella categoria "ad alto rischio", il riscontro di valori glicemici elevati precocemente in corso dell'attuale gravidanza (99 mg/dl) e della precedente (98 mg/dl) molto prossimi ai 100 mg/dl, uniti alla poliabortività, ci induce a effettuare OGTT e HbA_{1c} prima possibile, nel sospetto di un diabete o di una ridotta tolleranza ai carboidrati preesistenti. Tale sospetto diagnostico ha indotto contestualmente la richiesta anche del dosaggio degli anticorpi anti-GAD e la scelta, pur sofferta nel timore di incorrere nell'inappropriatezza prescrittiva, è stata effettuata con criterio meramente clinico per assicurare alla donna una diagnosi tempestiva di un sospetto possibile DG con componente autoimmune. La coesistenza, infatti, di poliabortività, irregolarità mestruali unite all'anamnesi familiare per patologia tiroidea, ci suggerisce di indagare eventuali tireopatie e/o patologie autoimmuni e anche diabete preesistente. Gli esami eseguiti e portati in visione ci consentono di formulare la diagnosi di "diabete gestazionale" cioè un: "Diabete diagnosticato in gravidanza, che non è un diabete manifesto. È causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete di tipo 2; viene diagnosticato per la prima volta in gravidanza (generalmente nel secondo o terzo trimestre) e in genere regredisce dopo il parto per poi ripresentarsi, spesso a distanza, preferenzialmente con le caratteristiche del diabete di tipo 2"⁽²⁾. Tra gli esami esibiti vi è anche il dosaggio degli anti-GAD che risultano nel range di normalità. La negatività di essi non ci esime dal perseguire un certo orientamento diagnostico: occorre ricordare, infatti, che la gravidanza si associa a uno stato particolare di "immunotolleranza". Questa considerazione dovrà essere tenuta presente ogni volta sia per le indagini da richiedersi in corso di gestazione, e la loro interpretazione, sia per il decorso della gravidanza, ma anche e soprattutto per il follow-up post-gravidico. La concomitante presenza nella paziente in esame di una patologia autoimmune (tiroidite) e di valori glicemici caratteristicamente elevati a digiuno, vedi OGTT, ci supporta il dubbio se si possa essere di fronte a un diabete gestazionale autoimmune. È utile ricordare che circa il 5-10% di casi di DG presenta elementi di autoimmunità beta-cellulare, che segnalano un rischio aumentato di evoluzione verso forme di LADA e diabete di tipo 1, e la nostra paziente potrebbe rientrare tra queste. Viene quindi posta dia-

gnosi di "diabete gestazionale, tiroidite autoimmune in gravidanza".

La paziente e il coniuge vengono resi edotti su tutti gli aspetti clinici e sui controlli che dovranno essere effettuati periodicamente. Viene consigliata terapia medica nutrizionale e dello stile di vita, la paziente viene educata all'automonitoraggio domiciliare. Viene programmato il prossimo controllo da effettuarsi entro 15 giorni dalla 1ª visita. Saranno effettuati, inoltre, periodicamente, controlli della funzione tiroidea (TSH e FT4).

Discussione e trattamento

Le linee guida^(1,2) raccomandano che l'OGTT per la diagnosi del DG è da effettuarsi: "A 16-18 settimane di età gestazionale, alle donne con almeno una delle seguenti condizioni: DG in una gravidanza precedente, BMI pregravidico ≥ 30 , riscontro, precedentemente o all'inizio della gravidanza, di glicemia plasmatica compresa fra 100 e 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l). [...] A 24-28 settimane di età gestazionale, alle donne con almeno una delle seguenti condizioni: età ≥ 35 aa, indice di massa corporea ≥ 25 kg/m², macrosomia fetale in una precedente gravidanza, diabete gestazionale in una precedente gravidanza (anche se con determinazione normale a 16-18 settimane), anamnesi familiare di diabete (parente di primo grado con diabete di tipo 2), famiglia originaria di aree ad alta prevalenza di diabete"^(1,2). In relazione ai fattori e condizioni cliniche a rischio, si sottolinea che "...Nel 2015 l'ACE, ACE, AE-PCOS hanno dichiarato congiuntamente che donne con sindrome dell'ovaio policistico in gravidanza sono a rischio di diabete gestazionale per molti motivi, inclusa una più alta prevalenza di IGT. Il counselling circa l'importanza dello screening del diabete, dell'ipertensione e della perdita di peso, laddove necessario, andrebbe fatto già prima del concepimento" ...⁽¹⁾: la nostra paziente riferiva, però, che non le era mai stata formulata tale diagnosi.

Le tireopatie autoimmuni (*auto immune thyroid diseases*, AITD) rappresentano la forma più comune di malattia autoimmune organo-specifica, con conseguente possibile disfunzione (iperfunzione, ipofunzione o entrambe) della tiroide⁽³⁾. Le disfunzioni tiroidee sono molto frequenti nelle donne in età fertile. L'autoimmunità tiroidea rappresenta la condizione autoimmune più diffusa (5-20%) in età riproduttiva⁽⁴⁾, ha una prevalenza di circa il 10-15% in corso di gravidanza che sembra aumentare con l'età della gestante⁽⁵⁾. La positività degli anti TPO-Ab e/o degli anti-Tg-Ab associati o meno a una normale funzionalità tiroidea ci consente di formulare diagnosi di tiroidite autoimmune⁽⁶⁾. Tale patologia, se presente in una donna in età fertile, può associarsi a eventi multipli e outcome materno-fetali, clinicamente rilevanti, che possono verificarsi prima, durante e dopo la gestazione, quali un

umentato rischio di aborto spontaneo, anche ricorrente, parto prematuro, aumentato rischio di sviluppare ipotiroidismo materno in corso di gravidanza e disfunzione tiroidea post-partum⁽⁵⁻⁷⁾. La tiroidite post-partum (PPT) si manifesta classicamente con la presenza di transitorie anomalie ormonali della tiroide nel primo anno dopo il parto in donne eutiroidee prima della gravidanza⁽³⁾. La rilevazione di anticorpi anti-TG e/o TPO nelle prime fasi della gravidanza conferisce una probabilità di sviluppare PPT che va dal 33% al 50%⁽³⁾. Donne con positività degli anti-TG e/o TPO durante la gravidanza sperimentano un tasso di recidiva del 70% nelle gravidanze future e sono a rischio significativamente più elevato di sviluppare ipotiroidismo permanente⁽⁸⁾. Nei nati da madri con tiroidite autoimmune, tra gli outcome avversi, si annoverano anche i rischi per lo sviluppo neurologico: elevate concentrazioni di TPO-Ab in donne tra la 16^a e la 20^a settimana di gestazione si sono dimostrate predittive di scarsa capacità motoria e sviluppo intellettuale nella prima infanzia⁽⁸⁾.

L'American Thyroid Association (ATA) indica che il TSH dovrebbe essere dosato prima e/o all'inizio della gravidanza nelle condizioni definite "di rischio": carenza iodica, storia di distiroidismi, età superiore ai 30 anni, segni o sintomi da disfunzione tiroidea, positività dei TPO-Ab, diabete mellito di tipo 1 o altre malattie autoimmuni, storia di parto pretermine, esposizione pregressa a radiazioni ionizzanti del collo o della testa, familiarità per distiroidismi, BMI > 40 kg/m², uso di amiodarone o litio o recente somministrazione di mezzo di contrasto iodato, infertilità e residenza in area di iodio-carenza moderata-severa⁽³⁾.

Alcuni autori hanno associato il riscontro di TSH elevato e/o tireopatia autoimmune nelle fasi precoci della gravidanza con un rischio maggiore di sviluppare DG⁽²⁾. Una recente review⁽⁵⁾ ha esaminato l'associazione e la prevalenza dell'autoimmunità tiroidea durante la gravidanza in differenti forme di diabete (tipo 1, tipo 2 e DG). Il 15-30% circa dei soggetti affetti da diabete di tipo 1 (T1DM) presenta una tireopatia autoimmune e, come noto, la coesistenza di disordini endocrini autoimmuni nello stesso individuo configura una *autoimmune polyglandular syndrome* (APS). Le evidenze epidemiologiche suggeriscono un background genetico comune, con manifestazione non solo nello stesso soggetto, ma anche in membri della stessa famiglia⁽⁵⁾.

Nelle donne con T1DM, la presenza di anti-TPO prima della gravidanza sembra conferire un aumentato rischio di ipotiroidismo e di minore controllo glicemico. Un recente position statement della Società Italiana di Diabetologia, nel considerare il T1DM una condizione a maggiore rischio di disfunzione tiroidea, suggerisce di:

- a) eseguire il dosaggio del TSH all'inizio della gravidanza nelle donne con T1DM e, se anormale, di richiedere il dosaggio di FT4 e TPO-Ab;

Flow-chart diagnostico-terapeutica

Signora di 36 anni alla 14^a settimana gestazionale con poliabortività e riscontro di glicemia a digiuno 99 mg/dl

Anamnesi	Glicemia tendenzialmente elevata a digiuno in epoca precoce di gravidanza Poliabortività, familiarità positiva per tireopatia e diabete di tipo 2 Sovrappeso Sospetto diagnostico: diabete/ridotta tolleranza ai carboidrati preesistenti alla gravidanza, LADA, patologie autoimmuni
Esami di laboratorio	OGTT alla 2 ^a ora, HbA _{1c} , TSH, FT4, anti-TG e anti-TPO, anti-GAD
Diagnosi differenziale	Diabete gestazionale Intolleranza ai carboidrati/diabete preesistente alla gravidanza LADA Sindromi autoimmuni
Terapia e follow-up	Terapia medico-nutrizionale e dello stile di vita Automonitoraggio domiciliare della glicemia Funzione tiroidea in corso di gravidanza Funzione tiroidea, anti-GAD e screening per eventuali patologie autoimmuni associate anche nel post-partum da considerare con criterio meramente clinico fino alle sindromi poliendocrine autoimmuni (tipo 1, 2, 3, 4) (si segnalano malattia celiaca, gastrite autoimmune, vitiligo, alopecia, sindrome degli anticorpi antifosfolipidi...)

- b) inserire, nelle donne con diabete pregestazionale, il dosaggio del TSH tra gli esami in corso di programmazione della gravidanza per identificare ipo-tiroidismo clinico e subclinico⁽⁹⁾.

Meno chiara sembra l'associazione tra autoimmunità tiroidea e diabete (T2DM e/o DG) in corso di gravidanza, classicamente ricondotti a una eziopatogenesi non di autoimmunità⁽⁵⁾, e attualmente sono disponibili pochi studi volti a indagare la presenza degli anti-TG e TPO in gestanti affette da T2DM. Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016 AMD-SID, si pronunciano considerando "la crucialità della funzione tiroidea all'inizio della gravidanza", e suggeriscono di effettuare il dosaggio del TSH in tutte le donne con T2DM in corso di programmazione di gravidanza, benché non vi sia univocità nel

consigliare uno screening universale della disfunzione tiroidea nelle pazienti con diabete pregestazionale di tipo 2⁽²⁾. Non definitiva risulta essere anche l'associazione tra DG e tireopatie in gravidanza⁽²⁾. Alcuni studi hanno mostrato un aumento dell'autoimmunità tiroidea anche nelle donne con DG rispetto ai controlli sani⁽⁵⁾. Uno studio condotto per valutare la presenza di autoimmunità pancreatica e tiroidea in corso di gravidanza e nel post-partum in pazienti con DG rispetto a controlli sani, non ha evidenziato differenze nella funzionalità tiroidea e nella prevalenza dei disordini autoimmuni durante la gestazione⁽¹⁰⁾; tuttavia, ha mostrato un aumento significativo dell'autoimmunità tiroidea e una maggiore prevalenza della disfunzione tiroidea nelle donne precedentemente interessate dal DG. Gli autori concludono che i risultati, pur preliminari e, anche a fronte di quanto dimostrato *in vitro*, suggeriscono il possibile ruolo che l'iperglicemia in corso di gravidanza o subito dopo il parto potrebbe avere nell'innescare l'autoimmunità tiroidea⁽¹⁰⁾. Alla luce di quanto sopraesposto potrebbe essere utile estendere lo screening per la funzionalità tiroidea alle donne con DG, da valutarsi caso per caso, e considerare che nelle donne con DG e autoimmunità tiroidea è importante investigare sulla presenza di altri anticorpi per individuare un possibile diabete autoimmune⁽⁵⁾. Il recente position statement della Società Italiana di Diabetologia relativa all'appropriatezza degli esami di laboratorio⁽⁹⁾, evidenzia l'utilità di dosare il TSH in donne con DG per identificare un possibile ipotiroidismo clinico e subclinico anche al fine di scongiurare tale patologia che, come noto, è associata a rischio lievemente aumentato di DG. Nel nostro caso clinico sono stati richiesti, in maniera propria, oltre al TSH e alla FT4, anche gli autoanticorpi anti-TG e TPO per il fondato sospetto diagnostico derivante dalla familiarità per patologia tiroidea della madre e poliabortività.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

1. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016*. www.standarditaliani.it
2. *Linea-guida Gravidanza fisiologica. Diagnosi del diabete gestazionale*. Aggiornamento 2011, pp. 169-173. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf.
3. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R et al.; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum*. *Thyroid* 2011;21:1081-125.
4. Cho MK. *Thyroid dysfunction and subfertility*. *Clin Exp Reprod Med* 2015;42:131-5.
5. Bitterman O, Bongiovanni M, Giuliani C, Roma G, Toscano V, Napoli A. *Anti thyroperoxidase and anti thyroglobulin antibodies in diabetic pregnancies*. *J Endocrinol Invest* 2014;37:911-5.
6. Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH et al. *Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review*. *Hum Reprod Update* 2012;18:360-73.
7. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. *Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review*. *Hum Reprod Update* 2011;17:605-19.
8. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. *Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre pregnancy, during pregnancy and in the immediate postpartum period*. *The Cochrane Library* 2014.
9. Bolli G, Bonora E, Bossi A, Bruttomesso D, Buzzetti R, Giacco R et al.; Società Italiana di Diabetologia. *Position statement sull'appropriatezza nella prescrizione degli esami di laboratorio in diabetologia*. 2016.
10. Vitacolonna E, Lapolla A, Di Nenno B, Passante A, Bucci I, Giuliani C et al. *Gestational diabetes and thyroid autoimmunity*. *Int J Endocrinol* 2012;2012:867415.