



## Ormoni tiroidei. . . attenti a quei due

Raffaella Carotenuto<sup>1</sup> · Giuseppe Bellastella<sup>1</sup>

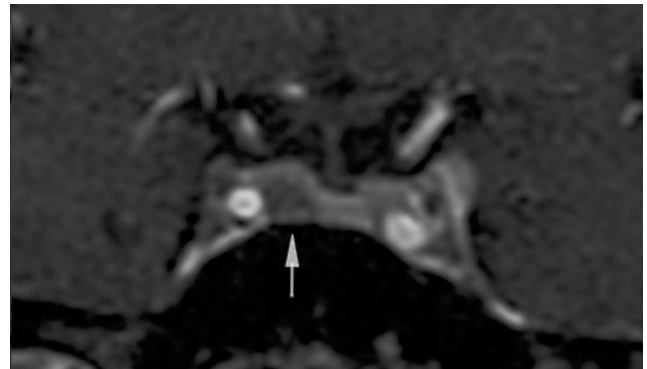
Accettato: 26 gennaio 2022 / Pubblicato online: 26 luglio 2022  
© The Author(s) 2022

### Caso clinico

Donna di 32 anni giungeva alla nostra osservazione per infertilità primaria da circa due anni. Aveva già consultato il proprio ginecologo e praticato sotto suo consiglio alcuni esami ormonali in fase follicolare precoce (Tabella 1), che avevano evidenziato una lieve iperprolattinemia, ulteriormente indagata e confermata con *time course*. Veniva, pertanto, consigliata terapia con dopamino-agonisti (DA). Il trattamento veniva protratto per circa 9 mesi senza alcun concepimento. Veniva allora suggerito dal curante una consulenza con uno specialista endocrinologo che prendeva in esame la documentazione in possesso della paziente. Riesaminando attentamente i primi esami ormonali effettuati (Tabella 1), si evinceva non solo un rialzo della prolattinemia ma anche un valore di tiroxina (FT4) al di sotto del limite inferiore di normalità con un valore di ormone tireostimolante (TSH) apparentemente nella norma. Veniva pertanto richiesta una rivalutazione ormonale che confermava un FT4 al di sotto della norma (2,4 pg/ml; v.n. 5,2–15,8 pg/ml) con TSH nei limiti (1,3 µUI/ml; v.n. 0,4–4,0 µUI/ml) e prolattina lievemente aumentata (39,3 ng/ml; v.n. 6,2–23,4 ng/ml) successivamente al *wash-out* da DA. Effettuava nuovamente *time course* della prolattina con agocannula e.v. che evidenziava una normalizzazione dei valori dopo 30 minuti. Confermandosi il quadro di bassi valori di FT4 con TSH nella norma, il sospetto diagnostico più probabile era quello di ipotiroidismo centrale. Si richiedeva quindi screening completo della funzione ipofisaria e risonanza magnetica nucleare (RMN) della sella turcica con mezzo di contrasto. Mentre la funzione ipofisaria risultava conservata, la RMN evidenziava un microadenoma ipofisario di circa 8 mm di

**Tabella 1** Prima valutazione ormonale in fase follicolare precoce

Analita	Risultato	Valori normali
FSH	7,5 UI/L	1,9–9,2 UI/L
LH	4,2 UI/L	3,5–9,2 UI/L
17B estradiolo	67,8 pg/ml	Fino a 122 pg/ml
Testosterone	8 ng/ml	5–73 ng/dl
Prolattina	45,8 ng/ml	6,2–23,4 ng/ml
TSH	1,02 µUI/ml	0,4–4,0 µUI/ml
FT3	3,8 pg/ml	1,5–5,9 pg/ml
FT4	3,0 pg/ml	5,2–15,8 pg/ml



**Fig. 1** RMN ipofisi con mdc: area di circa 8 mm caratterizzata da rallentata cinetica di impregnazione, compatibile con microadenoma

diametro massimo a carico della porzione laterale destra dell'adenopofisi (Fig. 1).

La diagnosi di ipotiroidismo centrale diventava, quindi, plausibile e la paziente veniva trattata con levotiroxina (L-T4) 75 mcg al die. Dopo circa 2 mesi dall'inizio del trattamento ripeteva il dosaggio degli ormoni tiroidei che mostrava FT4 ai limiti bassi della norma e TSH inferiore a 1 µUI/ml. Dopo 7 mesi dall'inizio del trattamento con L-T4, la paziente eseguiva un test di gravidanza che risultava positivo. Veniva subito richiesto un profilo tiroideo che evidenziava un FT4 ancora ai limiti inferiori della norma e, pertanto, si aumentava il dosaggio di L-T4 a 88 mcg/die. Durante la gravidanza la paziente è stata monitorata mensil-

Proposto da Emanuela Arvat.

✉ G. Bellastella  
giuseppe.bellastella@unicampania.it

<sup>1</sup> U.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche avanzate, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia

mente mantenendo i livelli di FT4 nel quartile alto del *range* di riferimento con TSH inferiore a 1  $\mu\text{UI/ml}$  fino al momento del parto. La paziente è stata sottoposta a taglio cesareo a 36 settimane + 5 giorni; allo screening per l'ipotiroidismo congenito il neonato risultava eutiroideo.

Al momento della stesura di questo rapporto, la paziente, in buona salute, continua ad essere in cura presso il nostro centro, assume L-T4 e ogni 12–18 mesi si sottopone a controllo per valutazione degli ormoni tiroidei e delle altre tropine ipofisarie e della RMN della sella turcica.

## Ipotiroidismo centrale

L'ipotiroidismo centrale è una rara forma di ipotiroidismo caratterizzato da insufficiente produzione di tireotropina (TSH) a livello ipofisario (ipotiroidismo secondario) o di TRH a livello ipotalamico (ipotiroidismo terziario). Può essere isolato o parte di un deficit ipofisario multiplo. È dovuto a lesioni della regione ipotalamo-ipofisaria, da cause iatrogene (per la maggior parte delle forme acquisite) o da mutazioni genetiche, per le forme congenite. L'espressione clinica è simile a quella dell'ipotiroidismo primitivo; la diagnosi si sospetta in pazienti con alterazioni della regione sellare o, per le forme congenite, in pazienti con sintomi da ipotiroidismo e fenotipi caratteristici come il macroorchidismo, alterazioni neurologiche o alterazioni dell'imaging cerebrale alla RMN. La diagnosi si conferma con il riscontro di valori di FT4 al di sotto del limite inferiore della norma e valori di TSH bassi o normali, ripetuti in due determinazioni, e praticando RMN della regione sellare [1].

In alcuni casi, i valori di FT4 sono bassi ma ancora entro i limiti inferiori della norma (ipotiroidismo centrale moderato o nascosto), in tal caso, la diagnosi si avvale di ulteriori determinazioni [2]. Può essere d'ausilio per la diagnosi una riduzione di FT4 > 20% rispetto a determinazioni precedenti o il riscontro di valori di FT4 entro il quartile basso dell'intervallo di riferimento. Una volta confermata la diagnosi di ipotiroidismo centrale, prima di iniziare la terapia sostitutiva con L-T4, va escluso un contemporaneo deficit corticosurrenalico, che deve essere preliminarmente corretto per evitare una crisi surrenalica. Il trattamento prevede l'utilizzo di L-T4 in monoterapia [3].

Per quanto riguarda la posologia, si utilizzano le stesse raccomandazioni dell'ipotiroidismo primitivo. Il monitoraggio terapeutico si basa sul dosaggio di FT4 effettuato almeno 4 ore dopo l'assunzione di L-T4. L'obiettivo terapeutico è quello di portare i valori di FT4 entro i limiti alti del *range* di riferimento. Valori di TSH > 1  $\mu\text{UI/ml}$  possono indicare una posologia insufficiente; pertanto, si considera adeguato un livello di TSH < 1  $\mu\text{UI/ml}$  [4]. Durante la gravidanza è richiesto un incremento del 25–50% del dosaggio di L-T4 per mantenere i valori di FT4 entro il quartile alto dell'intervallo di riferimento, al fine di minimizzare i rischi per il nascituro [3].

## Conclusioni

Varie cause possono essere alla base dell'infertilità femminile e l'ipotiroidismo è una di queste. Non sempre la strategia del TSH reflex è la migliore scelta, soprattutto durante la prima valutazione tiroidea. Per quanto raro, l'ipotiroidismo centrale può essere una causa di infertilità; per diagnosticarlo è opportuno valutare le frazioni libere degli ormoni tiroidei e non solo il TSH.

**Funding Note** Open access funding provided by Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli within the CRUI-CARE Agreement.

## Dichiarazioni etiche

**Conflitto di interesse** Gli autori Raffaella Carotenuto e Giuseppe Bellastella dichiarano di non avere conflitti di interesse.

**Consenso informato** La paziente ha sottoscritto il consenso alla pubblicazione in forma anonima della propria storia clinica, comprensiva dei relativi dati di laboratorio e dei referti delle indagini strumentali eseguite.

**Studi sugli animali** Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Bibliografia

- Persani L, Brabant G, Dattani M et al (2018) 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 7(5):225–237
- Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P et al (2004) Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol* 150(1):1–8
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al (2014) American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 24(12):1670–1751
- Carrozza V, Csako G, Yanovski JA et al (1999) Levothyroxine replacement therapy in central hypothyroidism: a practice report. *Pharmacotherapy* 19(3):349–355

**Nota della casa editrice** Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.