

# MORBO DI GRAVES INDOTTO DALLA STIMOLAZIONE OVARICA PER INFERTILITA' PRIMARIA IN PAZIENTE EUTIROIDEA

Alberto Vassallo<sup>1</sup>, Barbara Presciuttini<sup>2</sup>, Stefano Frara<sup>1</sup>, Massimo Bertoli<sup>3</sup>, Mauro Pagani<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Istituto di Scienze Endocrinologiche e Metaboliche, Università Vita-Salute San Raffaele, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia; <sup>2</sup> Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina, ASST Mantova, Mantova, Italia; <sup>3</sup> SSD Procreazione Medicalmente Assistita III Livello, ASST Mantova, Mantova, Italia; <sup>4</sup> Unità di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, ASST Mantova, Mantova, Italia

## Introduzione e Background

La Stimolazione Ovarica Controllata (OS) rientra nei protocolli di PMA per il trattamento dell'infertilità. Sebbene l'OS possa determinare un aumento del TSH con ipotiroidismo subclinico, l'effetto netto è considerato trascurabile nelle donne eutiroidee senza autoimmunità organo-specifica. È stato descritto un solo caso di aggravamento di Morbo di Graves (GD) dopo OS in paziente con preesistente ipertiroidismo subclinico. Riportiamo il caso di una paziente senza pregressa tireopatia che ha sviluppato GD dopo OS.

**Tabella 1.** Riassunto dei casi riportati in letteratura di tireotossicosi associata a stimolazione ovarica controllata (OS), incluso il caso in esame.

Studio	Età	Progressa tireopatia	Disfunzione tiroidea prima di OS	TAI prima di OS	Positività TRAb prima di OS	Terapia con gonadotropine	GnRH analogo	Livelli E2 durante OS (pg/ml)	Tireotossicosi dopo somministrazione di hCG	TRAb dopo OS	Tempo di insorgenza
Noppen, 1988	29	No	Eutiroidea	Positiva	Negativa	uFSH	No	1298	Si	/	/
Noppen, 1988	37	M. di Graves	Eutiroidea	Positiva	/	uFSH	No	1248	No	/	Pochi giorni
Han, 2013	35	M. di Graves	Eutiroidea	Positiva	Positiva	No	Leuprolide acetato 3.75 mg/mensile	/	No	Positivi	3 mesi
Zheng, 2023	37	/	Tireotossicosi subclinica	Positiva	Negativa	uFSH	Cetorelix 0.25mg/die	/	Si	Positivi	2 settimane
Nostro caso, 2024	41	No	Eutiroidea	Negativa	/	rFSH	Ganirelix 0.25mg/die	2335	Si	Positivi	3 settimane

### Abbreviazioni:

OS= stimolazione ovarica controllata; TAI= autoimmunità tiroidea; TRAb= anticorpi anti-recettore del TSH; uFSH= FSH urinario; rFSH= FSH ricombinante; E2=estradiolo; hCG= gonadotropina corionica umana

## Caso Clinico

Una donna di 40 anni con infertilità primaria, dovuta a endometriosi e disfunzione tubarica, è stata sottoposta a quattro cicli di OS con follitropina- $\alpha$  75UI + GnRHa ganirelix 0,25mg/die e induzione dell'ovulazione con hCG 250mg, senza successo. L'anamnesi patologica era negativa per disfunzione tiroidea. La funzionalità tiroidea prima dell'ultimo ciclo di OS era normale (TSH 1,9 mUI/L, fT4 1,3 ng/dl, fT3 2,4 pg/ml) e l'autoimmunità tiroidea negativa (TPOAb 16 UI/mL e TgAb 11 UI/mL). Tre settimane dopo l'ultimo ciclo di OS la paziente ha sviluppato cardiopalmo, agitazione, astenia, insonnia. È stata posta diagnosi di GD (TSH <0,005 mU/L, fT4 4,79 ng/dl, fT3 15,6 pg/ml; TRAb 9,2 UI/L) ed istituita terapia con metimazolo 20 mg/die. Dopo un anno di trattamento la funzione tiroidea era subottimale (TSH 0,2 mU/L, fT4 1,04 ng/dl, fT3 2,2 pg/ml) e TRAb ancora elevati (8,75 UI/L) con metimazolo 7.5 mg/die. La paziente ha inoltre sviluppato orbitopatia attiva unilaterale moderato-severa, trattata con metilprednisolone 500mg settimanale endovena. L'ulteriore ciclo di OS è stato rimandato fino alla completa remissione dell'ipertiroidismo.

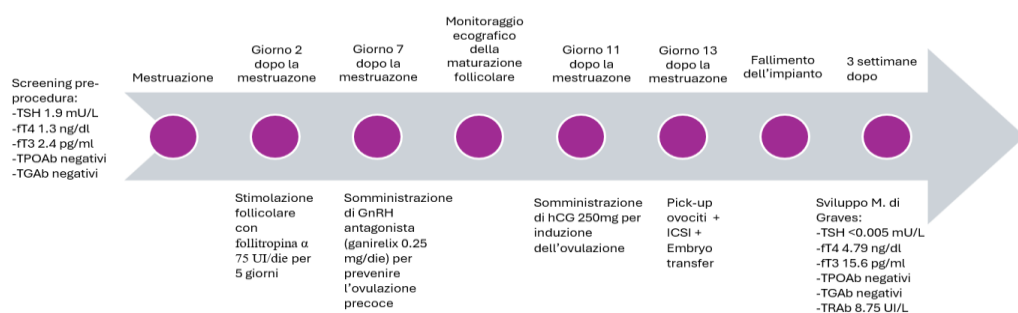
## Discussione

L'associazione tra OS e ipertiroidismo è stata suggerita per la prima volta nel 1988 da Noppen, che descrisse due donne eutiroidee con autoimmunità positiva che hanno sviluppato tireotossicosi pochi giorni dopo l'OS. Finora è stato riportato in letteratura un solo caso di progressione a GD dopo OS in una donna cinese di 37 anni, con un ipertiroidismo subclinico TgAb positivo e TRAb negativo prima dell'OS. A nostra conoscenza, il nostro caso rappresenta il primo di nuova insorgenza di GD in paziente precedentemente eutiroidea e senza autoimmunità. Le basi fisiopatologiche risiederebbero nelle fluttuazioni estrogeniche indotte dalla OS che, associate a un effetto immunostimolante del GnRH, modulerebbero l'immunità umorale influenzando l'autoimmunità tiroidea. L'omologia strutturale tra TSH e gonadotropine potrebbe determinare l'attivazione promiscua del TSHR sulla tiroide e sull'endometrio ectopico endometrioso da parte dei GnRHa con espressione di antigeni anomali.

## Take Home Messages

L'insorgenza di GD dopo OS è un evento eccezionale. Le linee guida ETA raccomandando lo screening della funzionalità tiroidea in tutte le donne che si sottopongono a OS, ma il monitoraggio seriale routinario della funzionalità tiroidea durante e dopo l'OS non è necessario nelle donne eutiroidee senza autoimmunità organo-specifica. Il nostro caso evidenzia come, in presenza di sintomi da ipertiroidismo dopo OS, sia consigliabile valutare funzionalità tiroidea e TRAb. In caso di ipertiroidismo da GD è opportuno valutarne accuratamente il decorso prima di procedere a ulteriori cicli di OS, che potrebbero determinarne aggravamento o recidiva. In casi in cui persista un forte desiderio di gravidanza, vi potrebbe essere indicazione alla tiroidectomia.

**Fig. 1** Linea cronologica degli eventi del caso clinico



## Bibliografia

1. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, et al. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. Eur Thyroid J 2021;9(6):281-295; doi: 10.1159/000512790.
2. Noppen M, Velkeniers B, Buydens P, et al. Hyperthyroidism after gonadotropic ovarian stimulation. Br Med J 1988;296(6616):171-172.
3. Zheng L, Qu W, Zhang J. A case report of subclinical hyperthyroidism progressing to Graves' disease after ovulation induction intervention. Chinese Journal of Internal Medicine 2021;56(3):208-209.