

Atti del Convegno
Tiroide e Riproduzione Femminile
Civitanova Marche 3 luglio 2009

Coordinamento Scientifico: Dott. Filiberto Di Prospero Direttore UOS Endocrinologia Ginecologica ASUR Marche – Zona Territoriale 8, Civitanova Marche	Coordinamento Organizzativo ed ECM: Servizio Formazione ASUR Marche – Zona Territoriale 8, Civitanova Marche; ADVANCED meeting solutions, Ancona.
---	---

Atti pubblicati sul sito internet SaluteDonna.it ®

INTRODUZIONE

E' sempre più evidente il ruolo importante della Tiroide per la salute della donna nelle sue diverse età e segnatamente per quello che riguarda la funzione riproduttiva.

Le malattie tiroidee nei fallimenti riproduttivi, nella patologia materna, fetale e neonatale richiedono un costante approccio multidisciplinare che abbiamo voluto tradurre nell'organizzazione di un evento formativo che coinvolge ostetrici, medici internisti, endocrinologi, pediatri neonatologi, psichiatri, radiologi.

Il convegno ripercorrendo gli aspetti di fisiopatologia e senza trascurare le basi laboratoristiche e strumentali, affronta gli aspetti diagnostici e terapeutici, le controversie di quelle che ci sono sembrate le condizioni cliniche ed i temi più interessanti della patologia tiroidea nel sesso femminile.

L'obiettivo è quello di mettere a disposizione dei partecipanti (prevalentemente medici ed ostetriche ma anche personale infermieristico) un momento di aggiornamento concreto, utile, capace di migliorare la pratica assistenziale.

Filiberto Di Prospero

Giuseppe Micucci

ARGOMENTI ED AUTORI

- Il laboratorio e la Tiroide in gravidanza, P. Sacchi;
- Fisiopatologia Tiroidea Materna e Fetale, S. R. Giannubilo;
- Fallimenti riproduttivi in corso di tireopatie, M. Cignitti;
- Ipotiroidismo e gravidanza: gestione clinica, C. Quattrini;
- Tireotossicosi in gravidanza, A. Taccaliti;
- Noduli tiroidei: condotta clinica in gravidanza, E. Brianzoni;
- Il neonato da madre con tiroidite autoimmune, A. Dieni;
- Vantaggi e limiti dello screening materno per patologia tiroidea, A.M. Iannicco

IL LABORATORIO E LA TIROIDE IN GRAVIDANZA

P. Sacchi, Laboratorio analisi cliniche – Ospedale di Civitanova Marche

Durante la gravidanza, le variazioni ormonali e metaboliche provocano modificazioni della funzionalità tiroidea sia nelle donne normali, sia in quelle tireopatiche. Tali variazioni possono rendere più difficile l'interpretazione dei test tiroidei.

Esistono diversi fattori che modificano la normale funzione tiroidea durante la gravidanza:

-Aumento dei livelli circolanti della proteina legante la tiroxina (TBG).

Gli ormoni tiroidei circolano legati a tre proteine plasmatiche: la TBG, la transtiretina e l'albumina. La TBG ha una bassa concentrazione, ma ha un'alta affinità e trasporta l'80% degli ormoni tiroidei, mentre l'albumina ha un'alta concentrazione, ma ha bassa affinità.

Con la gravidanza, l'affinità non cambia, ma si rileva un aumento della concentrazione sierica di TBG; tale aumento si verifica già poche settimane dopo il concepimento, raggiunge il picco (2-3 volte il valore basale) intorno alla ventesima settimana e si mantiene il plateau fino al parto. Tale incremento, responsabile dell'aumentata capacità legante la tiroxina (T4) e la triiodotironina (T3), è secondario a quello degli estrogeni placentari.

L'iperestrogenismo determina aumento della sintesi epatica della TBG e rallentamento e riduzione del suo catabolismo per incorporazione di residui sialici nelle catene glucidiche che conferiscono maggiore stabilità alla molecola.

In condizioni fisiologiche, una molecola su tre di TBG veicola una molecola di T4 (rapporto T4/TBG 0,35-0,4). In gravidanza per mantenere costante la saturazione della TBG per la T4 è necessario un parallelo incremento della sintesi e secrezione di T4.

-Variazione degli ormoni tiroidei totali e liberi.

L'incremento di TBG comporta un aumento degli ormoni tiroidei totali di circa 1,5 volte rispetto ai valori riscontrati prima della gravidanza, con andamento corrispondente all'aumento di TBG.

Ulteriori cause di incremento di T4 e T3 totali sono la produzione di Deionidasi tipo III placentare, enzima che converte la T4 in T3 ed in T2 (molto attiva durante la vita fetale) e l'aumentata richiesta di ormoni dovuta alla gravidanza stessa.

Le differenze di concentrazione di fT4 durante la gravidanza sono piuttosto controverse: alcuni autori riportano una diminuzione degli ormoni liberi, altri scarse variazioni, altri ancora un incremento nei primi mesi di gravidanza.

In letteratura è stato dimostrato che le discrepanze risultano essere metodo dipendenti; nonostante tali differenze tra metodi, nel secondo e terzo trimestre c'è consenso che i livelli di fT4 ed fT3 calano al di sotto dei valori normali. Il calo è ulteriormente amplificato quando l'assunzione di iodio materno è scarsa o insufficiente.

-Gonadotropina corionica (HCG) e stimolazione della tiroide.

Durante il primo trimestre della gravidanza si rileva il picco dei livelli circolanti di HCG associato ad un calo dei livelli sierici di ormone tireotropo (TSH).

Il TSH è un eterodimero di 28-30 kDa appartenente alla superfamiglia degli ormoni glicoproteici, che include, oltre al TSH, l'ormone luteinizzante (LH), l'ormone follicolostimolante (FSH) e la HCG.

Il TSH è costituito da due subunità α e β . La subunità α è identica a quella dell'LH, FSH e HCG. La subunità β presenta una identità del 30-80% nella sequenza aminoacidica tra le diverse glicoproteine ipofisarie e placentare (sequenza omologa per oltre l'80% con la HCG), tuttavia è in grado di riconoscere il proprio recettore con elevata affinità e conferire specificità all'azione ormonale.

Il recettore per il TSH appartiene alla superfamiglia dei recettori accoppiati alle proteine G trans membrana. L'attivazione recettoriale richiede l'interazione del recettore con il complesso eterodimerico costituito dalle due subunità α e β del TSH.

Il principale meccanismo di trasduzione del recettore del TSH è l'attivazione della proteina G stimolatoria dell'adenilato ciclasi (Gs) che, a sua volta, attiva l'enzima adenilato ciclasi che catalizza la formazione di adenosina monofosfato ciclico (cAMP).

L'aumento dei livelli di cAMP, indotto dalla Gs, rappresenta l'evento intracellulare che media la maggior parte degli effetti del TSH.

Il gene del recettore del TSH può essere soggetto ad eventi mutazionali che più frequentemente determinano un guadagno di funzione, mentre più raramente ne determinano la perdita.

In letteratura è stata descritta una mutazione che determina guadagno di funzione, poiché permette il legame del recettore mutato ad un'altra glicoproteina, in particolare la HCG; ne deriva una condizione di ipertiroidismo che si manifesta esclusivamente durante la gravidanza, con livelli di HCG estremamente elevati e che presenta caratteri di familiarità, poiché la mutazione descritta è germinale. E' interessante notare che per attivare il recettore mutato sono comunque necessari livelli di HCG molto elevati, quali si raggiungono in gravidanza, dal momento che tale fenomeno non si osserva in presenza di elevati livelli circolanti di LH (omologo dell'HCG) come quelli reperibili nello stato menopausale.

-Incremento della clearance renale di iodio.

Durante la gravidanza, la clearance renale dello iodio aumenta significativamente per l'incremento della percentuale di filtrazione glomerulare.

La perdita di iodio nelle urine abbassa la concentrazione circolante e produce un incremento di clearance di iodio tiroideo, evento molto importante quando si verifica in zone iodio-carenti.

La carenza di iodio può comportare ipotiroidismo e gozzo con gravi danni al feto e neonato.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che, durante la gravidanza, l'assunzione di iodio sia aumentata almeno a 200 µg/die, che corrisponde al doppio del normale.

-Altri fattori.

L'espansione del volume plasmatico, variazioni del metabolismo periferico degli ormoni, modificazioni del sistema immunitario partecipano a modificare la funzionalità della tiroide e possono portare all'insorgenza, all'esacerbazione o al miglioramento di una patologia tiroidea autoimmune.

Patologie tiroidee subcliniche

Hanno un'elevata frequenza soprattutto nel sesso femminile ed il loro non corretto rilievo e controllo in gravidanza possono comportare gravi danni per la madre, per il feto od il neonato.

Iperitroidismo subclinico: TSH basso o non rilevabile e concentrazioni normali di fT4 ed fT3. Una tireotossicosi non trattata in gravidanza può determinare aborto spontaneo, distacco di placenta, preeclampsia, ipertensione gravidica, parto prematuro, scompenso cardiaco, crisi tireotossica, basso peso alla nascita, morte neonatale, iperitroidismo fetale e neonatale.

Ipotiroidismo subclinico: TSH mediamente elevato con normale concentrazione di fT4 ed fT3. Nelle gravide con ipotiroidismo autoimmune gli anticorpi antitiroide sono presenti nel 20-30% dei casi. Le complicanze legate ad un ipotiroidismo non trattato sono ipertensione gravidica con o senza preeclampsia, distacco placentare, basso peso alla nascita, morte fetale, malformazioni congenite. Si possono inoltre verificare danni al sistema nervoso fetale ed alterazioni dello sviluppo cerebrale se l'ipotiroidismo materno è presente nelle prime settimane di gestazione, quando la tiroide del feto non ha ancora iniziato a funzionare.

Il feto inizia l'ontogenesi tiroidea dalla 10-12 settimana ed inizia a produrre gli ormoni tiroidei dalla 18-20 settimana: fino ad allora dipende dagli ormoni materni. Risulta quindi essenziale il controllo dell'ipotiroidismo per il normale sviluppo del feto e del neonato.

L'eventuale riscontro di anticorpi antiperossidasi (TPOAb) e/o anticorpi antitireoglobulina (TGAb) è un fattore di rischio per la tiroidite post partum. La presenza di titoli elevati di anticorpi antitiroide è un importante fattore di rischio per disfunzioni della tiroide fetale e/o neonatale.

Intervalli di riferimento degli ormoni tiroidei

L'utilizzo di intervalli di riferimento della popolazione generale, che vanno comunque rivalutati rispetto alla popolazione esaminata, può portare, durante la gravidanza, a non rilevare carenze della funzionalità tiroidea materna con conseguente alto rischio per lo sviluppo del feto e del bambino.

Diversi lavori dimostrano che una carenza non rilevata di ormoni tiroidei all'inizio della gravidanza comporta un rischio maggiore per il nascituro di avere uno sviluppo ritardato sia mentale, sia motorio.

Si raggiungerebbe un importante traguardo se si adeguassero i valori di riferimento almeno di TSH ed fT4, rivalutandoli per le donne in gravidanza sia per trimestre, sia per metodo, mediante una fattiva collaborazione tra clinici e laboratoristi.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 1) Toffalori E, Caciagli P. Tiroide e Gravidanza: Le risposte del laboratorio. RIMeL/IJLaM 2008; 4 (Suppl.) 85-89.
 - 2) Beck-Peccoz P. Meccanismo d'azione del TSH (Rassegna). Ligand Assay 2003; 8 (4) 253-257.
 - 3) Sapin R, d'Hebomez M. Free Thyroxine measured dialysis and nine immunoassays in sera with various serum thyroxine-binding capacities. Clin Chem 2003; 49:1531-5.
 - 4) Trimarchi F, Lo Presti V, Vermiglio F. Carezza iodica e gravidanza. Ann. Ist. Super. Sanità, 1998 vol.34, n.3:315-319
 - 5) d'Herbomez M, Jarrige V, Dartre C. Reference interval for serum thyrotropin (TSH) and free thyroxine (FT4) in adults using Access® Immunoassay System. Clin Chem Lab Med 2005; 43(1): 102-105
-

FISIOPATOLOGIA TIROIDEA MATERNA E FETALE

Dott. Stefano Raffaele Giannubilo, Clinica Ostetrica e Ginecologica – Università Politecnica delle Marche – Ancona

Il primo fondamentale evento fisiologico circa la funzionalità tiroidea in gravidanza è l'aumento della Thyroid Binding Globulin (TBG) come risultato da un lato della ridotta clearance epatica e dall'altro dell'aumentata sintesi indotta dai livelli estrogenici (1). In conseguenza di ciò risultano modificati i test biometrici connessi con tale fisiologico adattamento, come ad esempio la Tiroxina totale (TT_4) e la triiodotironina (TT_3), in quanto alle frazioni libere di tali ormoni, sebbene ci possa essere nel primo trimestre un transitorio aumento della free-Tiroxina (fT_4), da imputare allo stimolo della Gonadotropina Corionica (hCG), tale modifica non risulta al di fuori del range di normalità extragravidico (2). Anche i livelli di iodio plasmatico risultano ridotti in gravidanza a causa dell'uptake fetale e dell'aumentata clearance renale materna (1). Dal punto di vista anatomico il correlato delle modificazioni biologiche consiste in un aumento volumetrico della tiroide in circa il 15% delle donne (1,3). In due studi longitudinali su più di 600 donne eutiroidee è stato registrato un aumento medio del volume tiroideo di circa il 18% con un progressivo ritorno alla normalità dopo il parto (4,5), senza tuttavia modificazioni significative dei test ormonali. Soprattutto nella seconda parte della gravidanza si registrano alterazioni del metabolismo periferico degli ormoni tiroidei per la presenza, a livello placentare, di diverse forme di enzima deiodasi. Questi possono infatti essere di tre tipi: I, II e III. Il tipo I, responsabile della conversione del T_4 a T_3 , non si modifica durante la gravidanza. Il tipo II viene prodotto dalla placenta e determina la produzione di fT_3 libero che viene utilizzato dal feto; il tipo III, che è l'enzima più rappresentato nella placenta, catalizza la trasformazione di T_4 in T_3 reverse (T_3R), ormone inattivo. Questo spiega la bassa concentrazione di T_3 e l'alta concentrazione di T_3R che è caratteristica dell'assetto ormonale tiroideo fetale (1).

La tiroide fetale comincia la funzione di concentrazione dello iodio a circa 10-12 settimane per entrare nel controllo del TSH ipofisario a partire dalla 20° settimana. I livelli sierici fetali di TGG, TSH, fT_3 e fT_4 aumentano progressivamente nel corso della gravidanza raggiungendo livelli simili all'adulto intorno a 36 settimane (6). Gli ormoni stimolanti materni non oltrepassano la barriera placentare, mentre solo in minima parte lo fanno fT_3 e

fT₄, sufficientemente però a compensare in parte i casi di ipotiroidismo congenito fetale con il mantenimento dei valori di ormoni tiroidei nel circolo ombelicale su livelli di circa 25-50% della normalità (7). Il TSH fetale diviene dosabile dalla dodicesima settimana di gestazione e la sua produzione aumenta progressivamente durante la gravidanza, stimolando un graduale aumento della secrezione ormonale tiroidea (8,9). Gli ormoni tiroidei sono fondamentali per il precoce sviluppo cerebrale del feto, in particolare per quanto riguarda il nucleo caudato, l'ippocampo e il cervelletto, strutture coinvolte nel controllo dell'attenzione, della memoria e dello sviluppo delle capacità motorie (10). Durante la gravidanza contribuiscono allo sviluppo cerebrale sia gli ormoni tiroidei di origine materna che quelli di origine fetale. In particolare gli ormoni di origine materna rappresenterebbero la fonte principale durante i primi due trimestri di gravidanza (11); ciò è suggerito anche dalla presenza a livello cerebrale fetale dei recettori nucleari per il T₃, già a partire dalla 10^a settimana di gestazione, epoca in cui la tiroide fetale non è ancora in grado di produrre la tiroxina (12).

FISIOLOGIA DELLA GRAVIDANZA	MODIFICAZIONI TIROIDEE
Aumento della clearance renale dello Iodio	Aumento della richiesta di iodio dalla dieta
Riduzione dello Iodio plasmatico e del trasporto placentare	Nelle donne con carenza di Iodio aumento del TSH, riduzione del T ₄ e formazione del gozzo tiroideo
Aumento della hCG (I trimestre)	Aumento di fT ₃ e fT ₄ , riduzione di TSH basale
Aumento della TBG plasmatica	Aumento di TT ₃ e TT ₄
Aumento del volume plasmatico totale	Aumento del pool circolante di T ₃ e T ₄
Aumento della deiodinazione placentare di T ₃ e T ₄	Accelerato tasso di degradazione e produzione di T ₃ e T ₄
Tabella 1. Principali modificazioni tiroidee in gravidanza	

BIBLIOGRAFIA

1. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331:562-9
 2. Ecker JL, Musci TJ. Treatment of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:575-589
 3. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276-287
 4. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276-287
 5. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hegedus L. Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and post partum: the goitrogenic effect of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1216-1220
 6. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Eng J Med* 1991;324:532-536
 7. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development [letter]. *N Engl J Med* 1999;341:601-602
 8. Fisher DA, Dussault JH, Chopra IJ. Ontogenesis of Hypothalamic-pituitary-Thyroid function and metabolism in man, sheep and rat. *Rec Prog Horm Res* 1977;33:59-116
 9. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey I, Ruiz-Marcos A. Thyroid hormone and the developing brain. In Dussault JH, Walker P, editors. *Congenital hypothyroidism*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1983:85-127
 10. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol* 1995;133: 390-8
 11. Morreale de Escobar G, Pastor R, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Effects of maternal hypotiroidism on the weight and thyroid hormone content of rat embryonic tissues, before and after onset of foetal thyroid function. *Endocrinology* 1985; 117:1890-900
 12. Bernal J, Perkonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3' triiodothyronine receptor in the human foetal brain. *Endocrinology* 1984;114:677
-

FALLIMENTI RIPRODUTTIVI IN CORSO DI TIREOPATIE

Dott. Maurizio Cignitti, Responsabile Struttura Semplice "Medicina della Riproduzione"
SOD Divisione Ostetricia e Ginecologia Dipartimento Materno-Neonatale Presidio
Ospedaliero G.Salesi Ancona (Dir. Dott. F.Del Savio)

L'aborto ricorrente riconosce uno svariato numero di cause di tipo

anatomico,ormonale,genetico,infettivo,autoimmunitario,ma in oltre il 50% dei casi, quando si verificano tre o più aborti spontanei, l'eziologia rimane sconosciuta.(1).Tra le varie cause coinvolte nel determinismo della patologia abortiva viene presa in considerazione anche quella relativa alla presenza di anticorpi antitiroide e della tireopatia in generale.La presenza di anticorpi antitiroide,specificamente antitireoglobulina ed antiperossidasi, potrebbe anche essere coinvolta anche nei fallimenti delle tecniche di fecondazione assistita interferendo sui meccanismi di impianto embrionale.Questi anticorpi possono persistere in pazienti che hanno sofferto di ipo o ipertiroidismo anche dopo la normalizzazione della loro funzionalità tiroidea con adeguata terapia farmacologica. Inoltre, gli anticorpi antitiroide possono essere presenti anche in pazienti asintomatici,eutiroidei.

In letteratura si riscontrano lavori che legano l'autoimmunità tiroidea all'aborto ricorrente,anche se il meccanismo patogenetico non è del tutto chiaro. Viene ipotizzato che la presenza di anticorpi antitiroide possa determinare una generale attivazione del sistema immunitario e quindi innalzare la reattività immunitaria verso l'unità feto-placentare.

Nel 1990,Stagnaro et al.(2) in uno screening per anticorpi antitiroide su 552 pazienti nel primo trimestre di gravidanza furono i primi a riportare un tasso doppio di abortività nelle donne con anticorpi antitiroide rispetto ai controlli (17 % vs 8.4%, $p=0.011$). La patologia abortiva era indipendente dai livelli di TSH sierici,dal titolo anticorpale degli anticorpi

antitiroide,dalla pregressa storia ostetrica,dall'età materna o dalla presenza di anticorpi anticardiolipina.

Glinoe et al (3).hanno documentato un tasso di abortività quattro volte maggiore in pazienti eutiroidee con anticorpi positivi rispetto alle pazienti in gravidanza senza anticorpi antitiroide (13.3% vs 3.3%).

In uno studio di Pratt et al (4).emerge che su 42 donne eutiroidee con una storia di tre aborti al primo trimestre il 31% aveva anticorpi antitiroide.In uno studio di Lejeune (5),in cui venivano valutate 363 pazienti al primo trimestre con 21 aborti.di queste il 22% era positiva agli anticorpi antitiroide contro il 5% negative.

Singh et al.(6) hanno studiato 487 pazienti che hanno concepito con metodiche di fecondazione assistita. 21% di queste erano positive per antitireoglobulina o antiperossidasi o entrambi .C'era significatività statistica per quanto riguarda il tasso di abortività tra le positive agli anticorpi (32%) e le negative (16%).

Roberts et al (7).hanno confrontato 11 pazienti con aborto ricorrente con pazienti divise in 4 gruppi (10 non gravide,11 gravidanza in regolare evoluzione,11 con aborto spontaneo,10 a termine di gravidanza).Questi autori hanno dimostrato un significativo incremento nel tasso di anticorpi antitiroide nel gruppo di pazienti con abortività ricorrente rispetto agli altri gruppi.

Iijima et al (8) confermano tale dato,aggiungendo però la non correlazione tra abortività e titolo anticorpale.

In un altro studio su pazienti sottoposte a fecondazione assistita,Kim et al (9) hanno dimostrato che la patologia abortiva prevaleva decisamente nelle pazienti con anticorpi antitiroide (40%) rispetto alle negative (11.4%).

Muller et al (10).,invece, non hanno rilevato alcuna differenza statisticamente significativa riguardo all'aborto ricorrente tra le pazienti positive e negative agli anticorpi antitiroide e così pure Rushworth(11) che,svolgendo uno studio su 870 pazienti, di cui il 19 % con anticorpi antitiroide (antitireoglobulina 5%,antiperossidasi 60 %,entrambi 35%) non ha trovato,riguardo sempre al tasso di abortività, variazioni statisticamente significative tra il gruppo positivo ed il negativo.

A questi due lavori se ne contrappongono altri come quello di Poppe et al (12), che su 234 pazienti al primo ciclo di fecondazione assistita , rilevò un tasso significativamente più alto di aborto nelle pazienti anticorpo positive (53%) rispetto alle negative (23%)e quello di Negro(13) che,studiando 984 pazienti gravide eutiroidee, trovò un tasso di patologia abortiva del 13.8% nelle pazienti con anticorpi tiroidei positivi rispetto al 2.4% delle pazienti negative.

Infine,in un lavoro retrospettivo,su 416 pazienti sottoposte a fecondazione assistita con un tasso di positività per anticorpi tiroidei del 10.1%, si è riscontrata una frequenza di patologia abortiva del 23.8% rispetto al 12% delle negative.(14) Lo studio faceva anche riferimento al fatto che,nelle pazienti con tiroidite autoimmune,gli alti livelli di TSH possono essere associati ad aumentato rischio di aborto.

L'esatto meccanismo sull'associazione autoimmunità tiroidea-aborto ricorrente è ancora tutto da chiarire. Sono stati prospettati tre diversi meccanismi (15,16).Il primo riconosce una generalizzata attivazione del sistema immunitario per cui l'aborto ricorrente non è un diretto effetto della presenza degli anticorpi antitiroide. Il secondo prende in considerazione il fatto che la presenza di anticorpi antitiroide possono portare ad un concepimento ritardato; quindi,questi pazienti,a causa del fattore età, possono avere maggiore rischio di abortività ricorrente.Il terzo può essere ricondotto ad una lieve carenza

nella concentrazione degli ormoni tiroidei o ad una diminuita capacità della tiroide ad adeguarsi alle modificazioni metaboliche funzionali indotte dalla gravidanza stessa. Da qui l'importanza della valutazione del TSH che generalmente tende ad incrementarsi nelle pazienti con anticorpi antitiroide.

Sebbene, quindi, ancora non sia chiaro il rapporto causa-effetto tra autoimmunità tiroidea e aborto ricorrente o non successo nelle pratiche di fecondazione assistita, la letteratura offre però molti spunti per considerare indispensabile una valutazione preconcezionale della concentrazione degli ormoni tiroidei e particolare dell'aspetto autoimmunitario tiroideo.

Bibliografia

- 1 Matalon ST, Blank M, Ornoy A, Shoenfeld Y: The association between antithyroid antibodies and pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 45:72-77, 2001
- 2 Stagnaro-Green, Roman SH, Cobin RH :Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid antibodies. *JAMA* 264 :1422-1425, 1990
- 3 Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P : Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities:maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 73:421-427, 1991
- 4 Pratt D, Novotny M, Kaberlein G Antithyroid antibodies and the association with non-organ specific antibodies in recurrent pregnancy loss *Am J Obstet Gynaecol* 168: 837-841, 1993
- 5 Lejeune B, Grun JP, Servais G Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension *Br J Obstet Gynaecol* 100:669-672, 1993
- 6 Singh A, Dantas ZN, Stone SC, Asch RH Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure:biochemical versus clinical pregnancies *Fertil Steril* 63:277-281, 1995
- 7 Roberts J, Jenkins C, Wilson R Recurrent miscarriage is associated with increased numbers of CD5/20 positive lymphocytes and an increased incidence of thyroid antibodies. *Eur J Endocrinol* 134:84-84, 1996
- 8 Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth *Obstet Gynaecol* 90:364-369, 1997
- 9 Kim CH, Chae HD, Kang BM Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol* 40:2-8, 1998
- 10 Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, Berghout A Thyroid autoimmunity and abortion : a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 71:30-34, 1999

11Rushworth FH,Backos M,Rai R Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarries with thyroid autoantibodies Hum Reprod 15:1637-1639,2000

12Poppe K,Glinoer D,Tournaye H Assisted reproduction and thyroid autoimmunity:an unfortunate combination? J Clin Endocrinol Metab 88:4149-4152,2003

13Negro R Formoso G,Mangieri T Pezzarossa A Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease:effects on obstetrical complications.J Clin Endocrinol Metab 91:2587-2591,2006

14Negro R,Formoso G,Coppola L,Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies :the role of autoimmunity and thyroid function J Endocrinol Invest 30:3-8,2007

15Prummel MF,Wiersinga WM,Thyroid autoimmunity and miscarriage Eur J Endocrinol 150:751-755,2004

16Stagnaro-Green A,Glinoer D Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol 18:167-181,2004

IPOTIROIDISMO E GRAVIDANZA: GESTIONE CLINICA

Dr. Cristian Quattrini, U.O.C. Medicina Interna Ospedale Civitanocva Marche

Introduzione

E' nozione comune che le malattie tiroidee tendono ad essere piu' frequenti nelle donne che negli uomini. L'ipotiroidismo in particolare puo' causare anovulatorieta' o aborto precoce.

Durante la gravidanza, la tiroide e' sollecitata a un lavoro piu' intenso, per assicurare una aumentata produzione di tiroxina. Nell'ipotiroidismo tale lavoro non viene realizzato; pertanto si viene ad avere una gravidanza patologica. Il trattamento con L-tiroxina e' necessario per ripristinare le condizioni fisiologiche.

Epidemiologia

La prevalenza dell'ipotiroidismo conclamato (TSH elevato e riduzione di tiroxina e triiodotironina) è stata stimata in 3 casi ogni 1000 gravidanze. L'ipotiroidismo subclinico (aumento isolato del TSH) e' un disturbo comune, spesso asintomatico, nella popolazione generale. Esso si osserva in poco piu' del 2 % delle gravidanze. Ancora piu' frequente e' la positivita' degli anticorpi anti-tiroide, che pero' non necessariamente si accompagna a ipotiroidismo.

La condizione di ipotiroidismo, sia conclamato che subclinico, si associa a una morbidita' e mortalita' notevole mentre i dati sulla positivita' isolata degli anticorpi anti-tiroide senza ipotiroidismo appaiono piu' difficili da interpretare.

Considerazioni eziologiche

Le piu' frequenti cause di ipotiroidismo primario sono la carenza di iodio, le tiroiditi croniche, la pregressa chirurgia o radioablazione tiroidea, l'ipotiroidismo congenito, il danno iatrogeno da farmaci. Piu' rari i disordini metabolici ereditari e le sindromi di resistenza all'ormone tiroideo. L'ipotiroidismo secondario e' in genere da mettere in relazione con malattie ipofisarie o ipotalamiche.

Cio' suggerisce di ricercare la patologia ipotiroidea con piu' attenzione nei sottogruppi di pazienti che sono a rischio piu' elevato: in particolare, le donne che abitano in aree iodocarenti; che presentano gozzo o positivita' per anticorpi antitiroide; hanno familiarita' per tireopatie autoimmuni o ipotiroidismo; affette da pregressa tiroidite post-partum; sottoposte a precedente terapia per ipotiroidismo o a terapia radiante o a chirurgia tiroidea; affette da altre endocrinopatie autoimmuni (come diabete mellito di tipo 1, vitiligine, morbo

di Addison); in trattamento con farmaci potenzialmente dannosi per la tiroide (come il litio o l'amodarone); affette da patologie ipofisarie.

Considerazioni fisiopatologiche

All'inizio della gravidanza, in concomitanza con l'incremento della beta-HCG, che in parte somiglia al TSH per struttura chimica, si può attuare un *feedback* negativo sulle cellule ipotalamiche. Nel frattempo, sotto lo stimolo estrogenico placentare, aumenta l'immissione in circolo (e diminuisce il catabolismo) di proteina veicolante gli ormoni tiroidei, con conseguente riduzione della quota di ormoni tiroidei liberi circolanti. Tutto ciò può slatentizzare un ipotiroidismo.

Si aggiunga che il fabbisogno complessivo di tiroxina cresce nettamente, per l'incremento della massa ematica circolante, per la totale dipendenza del feto dall'ormone tiroideo materno fino alla decima settimana di gestazione, per il metabolismo placentare (inattivante la tiroxina per la prevalente attività della desiodinasi di tipo III) comportano un aumentato fabbisogno. Infine aumenta il fabbisogno di iodio, sia perché questo elemento è necessario per la produzione della tiroxina, sia perché ne aumenta la clearance renale. Evidentemente nelle aree di endemia gozzigena il bilancio è sfavorevole con conseguente ipotiroxinemia relativa, feed-back positivo sul TSH e stimolo gozzigeno.

Sulla base di queste considerazioni appare indicato l'uso di sale iodato fin dal principio della gravidanza. Inoltre sarebbe utile poter eseguire uno screening precoce con esecuzione almeno di un TSH nelle primissime settimane di gravidanza.

Quanto all'autoimmunità tiroidea è stata associata al rischio di aborto in studi sperimentali ed è stato postulato un ruolo direttamente abortivo degli anticorpi antitiroidei. Tuttavia gli studi clinici umani non appaiono conclusivi. Certamente si deve considerare che dove c'è autoimmunità tiroidea ci può essere un concomitante ipotiroidismo e possono associarsi altri disordini immunitari; inoltre la prevalenza dell'autoimmunità tiroidea cresce con l'età della donna. Non è mancata chi sostiene che gli anticorpi possano essere direttamente nocivi. Contro tale teoria sta la nozione che la gravidanza è di fatto una speciale condizione immunologica di tolleranza verso il *non-self*, durante la quale le reazioni immunitarie si attenuano. In conclusione, la tendenza prevalente è di non trattare per il solo fatto di avere la positività anticorpale isolata senza documentazioni di ipotiroidismo.

A questo proposito, non va dimenticato che dopo il parto si può verificare piuttosto frequentemente un'impennata dell'immunità antitiroidea eventualmente già presente, con conseguente rischio di tiroidite post-partum (condizione generalmente transitoria).

Presentazione Clinica

Il medico dovrebbe prestare attenzione ai sintomi di ipotiroidismo, quali astenia, difficoltà di concentrazione, anoressia, intolleranza al freddo, sonnolenza, depressione del tono dell'umore, stipsi ostinata.

Fra i segni dell'ipotiroidismo, uno che desta immediatamente preoccupazione nella giovane donna è la secchezza e la fragilità dei capelli, che possono in alcuni casi diradarsi. Seguono la secchezza cutanea, con o senza discromie; l'abbassamento del tono della voce; il rallentamento generale nei movimenti. Altri segni comprendono bradicardia, mixedema, iporefflessia osteotendinea, diminuita sudorazione, dolore muscolari, parestesie.

Le conseguenze possono essere molto gravi e non vanno sottovalutate. Oltre all'abortività precoce, cui si è già accennato, si devono temere in particolare per la madre: pre-eclampsia, emorragia post-partum, *abruptio placentae*; per il figlio: parto pretermine, basso peso, morte fetale, morte perinatale, malformazioni congenite, e danni cerebrali.

Nei nati da madri ipotiroidiche si può avere un quoziente intellettivo minore rispetto ai soggetti nati da madri eutiroidiche, fino al quadro del vero e proprio cretinismo, con ritardo molto serio di sviluppo.

Terapia

Il più semplice consiglio riguarda la supplementazione di iodio con la dieta. Bere almeno una-tue tazze di latte fresco intero al giorno durante tutta la gravidanza e mangiare pesce magro e verdure in abbondanza assicura un aumento significativo della ioduria; per il resto si dovrebbe consigliare di usare solo sale iodato (in modo da non eccedere con il consumo complessivo di sale). Il fabbisogno quotidiano di iodio è pari a 200-250 mcg/die.

Quanto alla terapia farmacologica, essa si compendia nella terapia sostitutiva con L-tiroxina.

Studi recenti indicano che nelle gravide ipotiroidiche da tiroidite autoimmune la dose sostitutiva completa di L-tiroxina è 1,9 µg/kg/die. Nelle pazienti con una storia di precedente tiroidectomia (ipotiroidismo atireotico) la dose sostitutiva completa è invece leggermente superiore (2,3 µg/kg/die).

In ogni caso, nelle donne con ipotiroidismo già noto, la raccomandazione pratica è di aumentare del 30% la quantità di L-tiroxina in uso prima della gravidanza. In corso di terapia con levotiroxina è bene non accontentarsi di un TSH entro i limiti di riferimento della popolazione generale ma mantenere livelli compresi tra 0.5 e 1.5 µUI/ml. Va programmato il monitoraggio del TSH in questo sottogruppo che dovrebbe iniziare nel caso dell'ipotiroidismo già noto 4 settimane dopo il concepimento, essere ripetuto ogni 2 mesi e dopo il parto, quando la dose di levotiroxina deve essere in genere ridotta. L'ipotiroidismo in gravidanza necessita comunque di un trattamento aggressivo anche nella forma subclinica.

Molto dibattuto a livello mondiale e' se sia opportuno eseguire uno screening in tutte le gravide dal punto di vista costo-beneficio. La mia personale opinione e' che un dosaggio almeno del TSH entro il primo trimestre non rappresenta un costo eccessivo.

Per la gestione delle donne con positivita' anticorpale, dato che questa categoria non va necessariamente trattata, si suggerisce in generale di monitorare la funzionalita' tiroidea abbastanza spesso, in modo tale da iniziare prontamente la correzione con L-tiroxina qualora avvenga l'evoluzione in ipotiroidismo.

Bibliografia

Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, Stavreus-Evers A, Zhang P, Scott JE, Hovatta O, Skjöldebrand-Sparre L.
Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue.
Reprod Biomed Online. 2009 Mar;18(3):337-47.

Springer D, Zima T, Limanova Z
Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy.
Eur J Endocrinol. 2009, 160(5):791-7.

Shan ZY, Chen YY, Teng WP, Yu XH, Li CY, Zhou WW, Gao B, Zhou JR, Ding B, Ma Y, Wu Y, Liu Q, Xu H, Liu W, Li J, Wang WW, Li YB, Fan CL, Wang H, Guo R, Zhang HM
A study for maternal thyroid hormone deficiency during the first half of pregnancy in China.
Eur J Clin Invest. 2009, 39(1):37-42.

Debiève F, Dulière S, Bernard P, Hubinont C, De Nayer P, Daumerie C
To treat or not to treat euthyroid autoimmune disorder during pregnancy?
Gynecol Obstet Invest. 2009, 67(3):178-82.

Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A.
Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.
J Clin Endocrinol Metab. 2007, 92(8 Suppl):S1-47.

Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF
Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy.
Obstet Gynecol. 2007, 109(5):1129-35.

Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ
Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy
Pediatrics. 2006, 117(1):161-167.

Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT; American Association of Clinical Endocrinologists; American Thyroid Association; The Endocrine Society.
Consensus Statement #1: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists

Tiroide e gravidanza. Linee guida nazionali di riferimento.

2005 *Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali* http://www.assr.it/agenas_pdf/tiroide_grav.pdf.

American Thyroid Association, and The Endocrine Society.
Thyroid. 2005, 15(1):24-8; response 32-3.

Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM.
Eur J Endocrinol. 2004, 150(5):605-618.
The environment and autoimmune thyroid diseases.

Stagnaro-Green A, Glinoeer D.
Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage.
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004, 18(2):167-181.

Prummel MF, Wiersinga WM.
Thyroid autoimmunity and miscarriage.
Eur J Endocrinol. 2004 Jun;150(6):751-5.

Toft A.
Increased levothyroxine requirements in pregnancy--why, when, and how much?
N Engl J Med. 2004, 351(3):292-4.

Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR.
Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy
in women with hypothyroidism.
N Engl J Med. 2004, 351(3):241-9.

Matalon ST, Blank M, Levy Y, Carp HJ, Arad A, Burek L, Grunebaum E, Sherer Y,
Ornoy A, Refetoff S, Weiss RE, Rose NR, Shoefeld Y.
The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization
model in mice.
Hum Reprod. 2003, 18(5):1094-9.

Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O.
Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy.
Thyroid 2002, 12:63-68.

Roti E, Uberti E.
Eur J Endocrinol. 2002, 146(3):275-9.
Post-partum thyroiditis--a clinical update

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA,
Braverman LE.
Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to
1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).
J Clin Endocrinol Metab. 2002, 87(2):489-99.

Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD,
Klein RZ.
Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for
population screening.
J Med Screen. 2000;7(3):127-30

Doufas AG, Mastorakos G.
The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the female reproductive system.
Ann N Y Acad Sci. 2000;900:65-76.

Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL.

Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy.

Clin Endocrinol 1999, 50:149-155.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ.

Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child.

N Engl J Med. 1999, 341(8):549-555

Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al.

The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey.

Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Jul;43(1):55-68.

TIREOTOSSICOSI IN GRAVIDANZA

Augusto Taccaliti, Clinica di Endocrinologia Università Politecnica delle Marche Ancona

Il normale sviluppo fetale è determinato anche dalla normale funzione tiroidea materna (1). L'ipotiroidismo nella donna gravida può essere causa di deficit dello sviluppo neuropsicologico nei bambini, di un parto prematuro, pre-eclampsia, e di una maggiore mortalità fetale (2, 3). Dall'altra parte un ipertiroidismo durante la gravidanza può provocare aborto, alterazione della crescita fetale, pre-eclampsia, e nascita pre-termine (4).

La prevalenza dell'ipertiroidismo è nella popolazione generale è di circa l'1% ed è rappresentato, nella maggior parte dei casi, dal morbo di Basedow. Essendo tale patologia da 5 a 10 volte più frequente nelle donne in età fertile, non è rarissimo riscontrarlo in gravidanza. Studi hanno dimostrato, infatti, una prevalenza dell'ipertiroidismo dell'0.1-0.4% nelle donne gravide (5); il morbo di Basedow rappresenta circa 85% dei casi mentre il nodulo unico tossico, il gozzo multinodulare tossico e l'ipertiroidismo da tireopatia autoimmune rappresentato il 13% mentre le rare sono la tireotossicosi gestazionale, tireotossicosi factitia e l'ipertiroidismo da mola idatiforme (6).

L'ipertiroidismo da **m. di Basedow** durante la gravidanza può essere fluttuante durante il periodo di gestazione con attivazione nel primo trimestre, graduale miglioramento nel secondo periodo della gravidanza e ripresa florida di malattia dopo il parto.

Le tiroiditi autoimmuni in gravidanza, generalmente decorrono con l'ipofunzione ghiandolare e solo raramente possono manifestarsi con la fase tossica, **Hashitossicosi**, o con la **tiroidite post-partum**. Quest'ultima può comparire da 6 settimane a 12 mesi dopo il parto o anche dopo un aborto avvenuto entro la 6° settimana; si caratterizza clinicamente e laboratoristicamente da un periodo di ipertiroidismo, della durata di 1-2 mesi, e da una successiva fase di ipotiroidismo spesso transitorio con "restituito" della funzione tiroidea.

L'ipertiroidismo gestazionale si presenta prevalentemente nella metà del primo trimestre spesso con iperemesi. La sintomatologia è assente o scarsa eccetto che per la perdita di peso per vomito e scarsa alimentazione.

Il rischio di complicanze materne e fetali dipende dalla durata e dal controllo dell'ipertiroidismo materno. Infatti un ipertiroidismo mal o non trattato può determinare nella una maggiore probabilità di avere pre-eclampsia, scompenso cardiaco e crisi tireotossica oltre che di un parto pre-termine. Nel feto determina una ridotta crescita intrauterina, un gozzo fetale, tachicardia fino allo scompenso cardiaco ed idrope fetale fino alla morte intrauterina. Alla nascita i bambini risultano con basso peso e possono avere un ipertiroidismo neonatale che è spesso una emergenza da trattare prontamente.

Fondamentale è quindi, porre la diagnosi di ipertiroidismo ed identificare l'etiologia dell'ipertiroidismo.

La paziente con sospetto clinico di ipertiroidismo deve essere sottoposta alla valutazione dei livelli plasmatici di TSH, FT3, FT4 e alla ricerca degli autoanticorpi anti-recettore del TSH. Nel primo trimestre, comunque, si assiste ad un decremento dei valori del TSH dovuto agli alti livelli di hCG, non associato ad elevazione dei ormonali tiroidei FT3 e FT4. Questo quadro ormonale è caratteristico delle pazienti con iperemesi gravidica. Se al basso valore del TSH si associano elevati valori di ormoni tiroidei, possiamo porre diagnosi di "ipertiroidismo gestazionale". Obiettivamente la tiroide è leggermente aumentata di volume, gli anticorpi anti-tiroide sono negativi e la sintomatologia intesa come tachicardia, tremori, insonnia, ect...può risultare sfumata mentre può essere presente un importante quadro di disidratazione, perdita di peso e chetonuria. La diagnosi di "m.di Basedow" si pone quando ai valori ormonali di franco ipertiroidismo, TSH soppresso con FT3 e FT4 elevati, si associa positività degli anticorpi anti recettore del TSH. Tale positività tende a negativizzarsi dal 6 mese a tutto il 3° trimestre di gestazione per riduzione della reattività immunitaria. Obiettivamente e clinicamente i sintomi e segni dell'ipertiroidismo sono più evidenti rispetto alla precedente forma e possono associarsi un evidente gozzo, segni di oftalmopatia e l'edema pre-tibiale (7). Unico esame strumentale da effettuare è l'ecografia tiroidea che può esserci di aiuto nell'identificare le forme di ipertiroidismo dovute a gozzo diffuso, gozzo uni o multinodulare. Se all'ecografia possiamo associare un ecocolor doppler aumentiamo la sensibilità diagnostica permettendo di poter identificare la vascolarizzazione ghiandolare che risulterà diffusa nel m. di Basedow, inferno tiroideo, o circoscritta ai noduli iperfunzionanti.

La terapia dell'ipertiroidismo da m. di Basedow si basa sull'assunzione delle tionamidi, Metimazolo, Propylthiouracile e Carbimazolo. In Italia abbiamo a disposizione solo il

Metimazolo. Il meccanismo d'azione di tali farmaci è quello di inibire la sintesi degli ormoni tiroidei bloccando l'organificazione dello iodio e l'accoppiamento delle tiroxine. La gravidanza non sembra modificare la farmacocinetica di queste molecole rispetto alle donne non gravide. Gli effetti sulla tiroide fetale e neonatale sono simili tra metimazolo e propylthiouracil (8). Per quanto riguarda l'effetto teratogeno i dati della letteratura riportano come il metimazolo sembra associarsi ad atrofia cutis e patologia non dimostrata con il propylthiouracil. I dati risultano controversi e pertanto non possono essere prese decisioni conclusive. Altro effetto da tionamidi è l'ipotiroidismo fetale e neonatale. Tale evenienza compare quando le pazienti vengono trattate con dosi eccessive di tionamidi. Infatti la terapia deve prefiggersi lo scopo di mantenere i valori di FT3 e FT4 ai limiti superiori del range di normalità senza andare a ricerca la normalizzazione del TSH in quanto ciò determina inevitabilmente la comparsa di un ipotiroidismo fetale. Pertanto tutte quelle situazioni cliniche caratterizzate da un ipertiroidismo sub clinico, TSH soppresso con FT3 e FT4 nella norma, non richiedono alcun trattamento con tionamidi durante la gravidanza. Le tionamidi inoltre possono essere tranquillamente assunte durante l'allattamento, periodo in cui le pazienti con m. di Basedow hanno una riacutizzazione. In quanto non si determinano alterazioni né della funzione tiroidea neonatale né disturbi dello sviluppo neuropsichico del neonato. L'uso del propranololo trova indicazione nell'ipertiroidismo sintomatico e se somministrato nell'ultimo trimestre il neonato alla nascita potrebbe presentare ipoglicemia, bradicardia ed apnea che scompaiono nell'arco di 48 ore. Inoltre i beta bloccanti possono essere utilizzati durante l'allattamento (9).

L'ipertiroidismo gestazionale, la tiroidite post partum nella fase tossica così come l'Hashitossicosi sono delle forme autolimitanti e paucisintomatiche che nella maggior parte dei casi non richiedono alcun trattamento o solo l'utilizzo di beta bloccanti nel caso di severe tachicardie(10).

Concludendo l'ipertiroidismo in gravidanza pur non essendo una patologia molto frequente, può essere una patologia che può determinare gravi rischi sia alla donna che al feto e neonato e pertanto prontamente diagnostica e trattata senza incorrere in eccessive medicalizzazioni.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Glinoe D The Regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology *Endocr Rev* 1997; 18: 404-33
 - 2) Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A Levalle O Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy *Thyroid* 2002; 12: 63-68
 - 3) Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grennert L Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy *Thyroid* 2009; 19:
 - 4) Anselmo J CAO D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure *JAMA* 2004; 292: 691-95
 - 5) Glinoe D Thyroid hyperfunction during pregnancy *Thyroid* 1998; 8: 859-864
 - 6) Mestman JH Hyperthyroidism in pregnancy *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 267-288
 - 7) Lazarus JH, Premawardhana LDKE Screening for thyroid disease in pregnancy *J Clin Pathol* 2005; 58: 449-52
 - 8) Bach-Huynh TG, Jonklaas J Thyroid medications during pregnancy, *Ther Drug Monit* 2006;28: 431-41
 - 9) Lauberg P, Bournaud C, Ksrmisholt J, Orgiazzi J Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 1-8
 - 10) Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D et al Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: S1-S47
-

NODULI TIROIDEI: CONDOTTA CLINICA IN GRAVIDANZA

Ernesto Brianzoni, Medicina Nucleare Ospedale di macerata, ASUR Marche Zona Territoriale 9.

Il nodulo tiroideo è la patologia endocrina di più frequente riscontro, soprattutto nel sesso femminile con una

prevalenza della popolazione generale esposta ad adeguato apporto iodico del 4-5% ; soltanto una minoranza dei noduli (5% o meno nelle aree di carenza iodica) sono maligni.

Nelle donne giovani la maggior parte dei carcinomi tiroidei sono neoplasie papillari differenziate e scarsamente aggressive.

La comparsa di un nodulo è relativamente frequente in gravidanza (~11%), con maggior evidenza nelle multipare rispetto alle primipare (25% vs 9%) ed il rischio di nodularità aumenta con l'aumentare del numero delle gravidanze. Inoltre sembra esserci un incremento dimensionale dei noduli preesistenti, fino al 60 % con scoperta di nuovi noduli nel 20% di queste donne.

La scoperta di un nodulo tiroideo in gravidanza non rappresenta un motivo valido per interrompere la gestazione e nella maggior parte dei casi non richiede provvedimenti chirurgici urgenti.

Alcuni Autori sostengono che il rischio di cancro aumenta nei noduli tiroidei che compaiono in gravidanza. Il rilievo di un nodulo tiroideo fa nascere immediatamente il timore di un tumore maligno. L'ansia che ne deriva può essere particolarmente grave in una gestante e talvolta le semplici rassicurazioni possono essere insufficienti, per cui è consigliabile non rimandare le indagini di laboratorio (dosaggi ormonali e dosaggi anticorpi antitiroide) e strumentali (ecografia tiroidea e citologia tiroidea) a dopo l'espletamento del parto.

L'iter diagnostico del nodulo tiroideo ha lo scopo di:

- differenziare la patologia maligna da quella benigna
- nell'ambito di quella benigna distinguere tra cisti, nodulo dominante in gozzo semplice o multinodulare, pseudonodulo di una tiroidite cronica o subacuta
- individuazione degli eventuali disturbi (segni di compressione, disfagia, disfonia, stasi venosa, disturbi funzionali ecc.) che possono indirizzare o meno la terapia in senso chirurgico.

Nel nodulo citologicamente maligno ben differenziato con istologia favorevole, senza evidenza di malattia in fase avanzata, diagnosticato nel I o nel II trimestre di gestazione non è necessario interrompere la gravidanza, si può procrastinare, preferibilmente, l'intervento di tiroidectomia a dopo il parto iniziando una opoterapia semi-soppressiva o si può eseguire l'intervento chirurgico, se ritenuto necessario, nel II Trimestre di gravidanza.

Nel caso di un nodulo maligno diagnosticato nel III trimestre di gravidanza l'opzione chirurgica dovrebbe essere rimandata a dopo il parto.

II NEONATO DA MADRE CON TIROIDITE AUTOIMMUNE

Dott.ssa Alessandra Dieni, Dirigente Medico I livello -Divisione di Pediatria- ASUR ZT 8 Civitanova M. - Recanati

I disturbi della funzionalità tiroidea in gravidanza rappresentano un insieme di patologie estremamente frequenti la cui reale incidenza non è esattamente quantificata. Infatti, se i disordini clinicamente evidenti hanno un'incidenza dell'1-2%, le forme subcliniche sia di iper che di ipotiroidismo sono più comuni ma molto spesso misconosciute.

Tra le patologie tiroidee l'autoimmunità rappresenta il fattore eziologico più importante e responsabile di forme spesso asintomatiche ma che possono essere causa di complicanze fetali-neonatali.

Gli ormoni tiroidei sia di origine materna che fetale sono fondamentali per lo sviluppo cerebrale del feto, in particolare quelli di origine materna rappresentano la fonte principale durante i primi due trimestri di gravidanza mentre nell'ultimo trimestre diventa importante anche il contributo fetale.

Inoltre le malattie autoimmuni della tiroide, per lo stato di "tolleranza immunologica" propria della gestazione, in gravidanza possono modificare il loro decorso clinico peggiorando nel 1° trimestre e migliorando nel 2° e 3° trimestre per poi recidivare dopo il parto.

La Tiroidite di Hashimoto ed il Morbo di Graves sono le patologie autoimmuni che più frequentemente complicano la gravidanza.

La Tiroidite di Hashimoto è una patologia organo-specifica a probabile base genetica, caratterizzata da un processo infiammatorio che porta alla distruzione dei follicoli. Perché si manifesti l'ipotiroidismo è necessaria la distruzione di almeno il 90% del tessuto tiroideo. Classicamente gli anticorpi che si riscontrano sono quelli anti tireoperossidasi (Ab anti-TPO, 95%) e anti tireoglobulina (Ab anti Tg, 50-60%). Occasionalmente possono comparire anche gli anticorpi anti-TSH recettore bloccanti responsabili della variante atrofica (mixedema idiopatico) o gli anticorpi anti recettore TSH stimolanti responsabili di un ipertiroidismo transitorio o a volte permanente (Hashitossicosi). E' stato visto che gli anticorpi Ab TPO a Ab Tg, pur attraversando la barriera placentare non modificano la funzione tiroidea fetale e neonatale, né sembrano influenzare il peso alla nascita e le funzioni placentari. Quindi le gestanti che mantengono l'eutiroidismo durante tutta la gravidanza, anche se hanno titoli elevati di Ab TPO a Ab Tg partoriscono feti sani, il rischio fetale è infatti legato alla carenza ormonale in gravidanza; in questa condizione il SN fetale può essere danneggiato, specie se la mancanza di tiroxina materna avviene nelle prime settimane di gestazione quando la tiroide del feto non ha ancora iniziato a funzionare o successivamente se anche la tiroide del feto è ipofunzionante. Le conseguenze di un ipotiroidismo in gravidanza non corretto sono: parto prematuro, aumentata mortalità perinatale, basso peso alla nascita, aumentata frequenza di malformazioni congenite, sofferenza fetale perinatale. La diagnosi precoce di ipotiroidismo e la terapia sostitutiva

comportano una netta riduzione delle complicanze, specie se diagnosi e trattamento vengono fatti nelle primissime settimane di gestazione. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che lo sviluppo psicomotorio e mentale è ritardato nei bambini nati da madri con valori di FT4 < 10⁹pc alla 12^a sett. gestazione.

Il Morbo di Graves è la causa più comune di ipertiroidismo in gravidanza. E' causata dalla presenza di autoanticorpi diretti contro il recettore TSH in grado di stimolarlo, con conseguente aumentata produzione di ormoni tiroidei. E' comunque una patologia rara presentandosi nell'1% dei bambini nati da madre affetta. La patologia fetale è legata al passaggio transplacentare degli anticorpi e non agli aumentati livelli di ormoni materni. Così come l'ipotiroidismo, anche l'ipertiroidismo non trattato in gravidanza può determinare una serie di complicanze fetali-neonatali. Tra le problematiche fetali ritroviamo gravi ritardi di crescita, tachicardia, che può esitare in scompenso cardiaco ed in idrope fetale, gozzo, che può provocare ostruzione esofagea, polidramnios e parto pretermine. Tra le complicanze più gravi craniosinostosi e morte endouterina fetale. Un discorso a parte meritano alcune malformazioni congenite (anencefalia, ano imperforato, labbro leporino). In uno studio giapponese erano presenti nel 6% dei neonati di madri basedowiane con ipertiroidismo non trattato in gravidanza. Nello stesso studio le madri rese eutiroidee con metimazolo avevano la stessa bassa frequenza di malformazioni congenite delle basedowiane eutiroidee che non ricevevano terapia.

Il tempestivo trattamento dell'ipertiroidismo con farmaci antitiroidei (MMI o PTU) determina la netta riduzione delle complicanze sia materne che fetali e la riduzione è tanto maggiore quanto più precocemente si instaura la terapia tireostatica.

VANTAGGI E LIMITI DELLO SCREENING MATERNO PER PATOLOGIA TIROIDEA

Dott.ssa Anna Maria Iannicco, UOC Ostetricia e Ginecologia Zona 8 Civitanova Marche

Nel corso degli ultimi 15 anni l'interesse per le disfunzioni tiroidee in gravidanza è notevolmente aumentato in considerazione delle importanti complicanze materne e fetoneonatali e, probabilmente, anche in seguito alla pubblicazione nel 1999 di uno studio di Haddow e Palomaki che evidenzia un maggior rischio di sviluppare deficit neurologici e comportamentali nei nati da madri affette, in gravidanza, da ipotiroidismo (incluse le forme subcliniche).

I disordini della funzionalità tiroidea, che si manifestano clinicamente con ipo od ipertiroidismo, rappresentano un insieme di patologie molto frequenti, la cui effettiva incidenza non è esattamente quantificabile. Le patologie clinicamente evidenti, infatti, incidono per circa l'1-2%, ma le forme subcliniche sono più comuni anche se misconosciute, e si attestano, secondo recenti studi, intorno al 5% in età fertile.

Mentre l'ipertiroidismo in gravidanza non è comune (0,2%), l'ipotiroidismo, sia su base autoimmune (Morbo di Hashimoto), sia da ridotto apporto alimentare di iodio, si verifica nel 2,5% delle gravide ed è predittivo, oltre che del già citato alterato sviluppo neuropsichico neonatale e pediatrico (con riduzione del QI), anche di importanti complicanze ostetriche e materno-fetali quali infertilità, abortività, ipertensione, distacco intempestivo di placenta, preeclampsia, atonia uterina del post-partum, ritardo di crescita fetale, gozzo con possibile ostruzione esofagea e polidramnios, bradicardia, parto pre-termine e morte fetoneonatale con dimostrata incidenza di perdita fetale che aumenta del 60% per ogni raddoppio del TSH.

L'ipertiroidismo è causato nel 95% dei casi dal Morbo di Graves ed è responsabile di complicanze materno-fetali altrettanto importanti, molte delle quali associate alla presenza di un alto titolo di autoanticorpi stimolanti il recettore del TSH.

La patologia tiroidea del post-partum, infine, si verifica nel 5-9% delle donne ed è associata alla presenza di anticorpi antitireoperossidasi (anti TPO Ab) riscontrabili nel 10% delle donne in gravidanza iniziale ed è responsabile di importante morbilità.

Appare quindi evidente che lo Screening routinario della funzionalità tiroidea in gravidanza iniziale, o meglio in epoca preconcezionale, debba essere preso in seria considerazione in relazione alla frequenza della problematica, alla rilevanza clinica della stessa, alle importanti complicanze che determina ed all'esistenza di una efficace azione terapeutica. Tanto più che lo screening dell'ipotiroidismo del neonato viene eseguito in un'epoca in cui i danni cerebrali possono essere stati già provocati dalla carenza ormonale nella fase embriogenetica.

L'argomento, al momento attuale, appare molto dibattuto e sia le maggiori autorità in campo endocrinologico sia le società scientifiche internazionali non presentano in proposito posizione univoca. Se da un lato molti autori sulla base di studi recenti raccomandano lo screening routinario in considerazione della prevalenza elevata

dell'ipotiroidismo subclinico dall'altro le maggiori società scientifiche lo giustificano solo nelle donne sintomatiche o con storia personale o familiare di rischio elevato.

Secondo l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) il dosaggio del TSH rappresenta il test di screening più sensibile e specifico per la diagnosi di ipo e di ipertiroidismo e dovrebbe essere testato in epoca preconcezionale e durante il primo trimestre di gestazione nella popolazione ad alto rischio. Successivi approfondimenti diagnostici, qualora il TSH risulti alterato, possono richiedere il dosaggio di FT4 ed autoanticorpi tiroidei (anti TPO Ab ed anti TG Ab) ed ecografia tiroidea (se necessaria a valutare sospette anomalie strutturali).

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ritiene, al momento attuale, prematuro raccomandare uno screening universale per l'ipotiroidismo in gravidanza in quanto non ci sarebbe ancora evidenza di miglioramento dell'outcome materno e fetale trattando donne con ipotiroidismo subclinico e ritiene, pertanto, che sia appropriato sottoporre a valutazione le sole donne con sintomatologia attribuibile a patologia tiroidea o con familiarità per patologia tiroidea. In queste donne raccomanda il dosaggio iniziale del TSH.

Una recente review pubblicata nel 2005 su JAMA ribadisce la scarsa evidenza di uno screening universale.

La Endocrine Society, l'American Thyroid Association, la European Thyroid Association, la Asian and Oceania Thyroid Association, la Latin American Thyroid Association e l'American Association of Clinical Endocrinologists, riunite in una task force nel 2007, hanno concluso che lo screening universale dell'ipotiroidismo in gravidanza non è ancora supportato da studi adeguati e quelli disponibili supportano in maniera evidente lo screening nei gruppi di pazienti ad alto rischio.

Alcuni autori propongono di effettuare anche lo screening della patologia tiroidea del post-partum in quanto la presenza di autoanticorpi anti TPO in fase iniziale di gestazione può comportare un alterato sviluppo intellettivo fetale pur in presenza di eutiroidismo. La positività è presente nel 10% delle gravide a 14 settimane e di queste circa il 50% svilupperà ipertiroidismo, ipotiroidismo o entrambi da 13 a 19 settimane dal parto. Per lo più la condizione è transitoria ma nel 20-30% dei casi si svilupperà un ipotiroidismo permanente. Lo screening appare giustificato dalla frequenza della patologia, dalla morbilità che ne deriva e dalla disponibilità dei test diagnostici (Anti TPO Ab). Al momento, però, non esiste consenso sul timing dello screening, inoltre la sensibilità e la specificità e il Valore Predittivo Positivo degli anti TPO Ab sono altamente variabili a seconda delle metodologie usate.

Nel complesso lo screening universale presenta dei limiti tra cui il fattore economico e lo svantaggio che lo sviluppo fetale sia dipendente dalla concentrazione di T4 materno al concepimento e, quindi, al momento del test in occasione della prima visita ostetrica, il danno potrebbe essere già intercorso. Un altro svantaggio è rappresentato dall'inevitabile ansietà materna al momento del test e durante l'infanzia.

In conclusione, lo screening universale della patologia tiroidea è argomento ancora aperto, che suscita critiche e discussioni, come già riscontrato nella storia dello screening del cervicocarcinoma e del cancro della mammella, ma nonostante le severe complicanze connesse all'ipotiroidismo materno ed i benefici della precoce terapia con levotiroxina, i

dati non sono conclusivi e per questo si attendono i risultati di uno studio prospettico randomizzato in corso in Gran Bretagna (CATS: Controlled Antenatal Thyroid Screening Study) nato per valutare l'efficacia dello screening antenatale routinario della funzione tiroidea con dosaggio di TSH ed FT4 e l'efficacia della terapia con levotiroxina somministrata alle donne con valori di TSH > 95° percentile e di FT4 < 2,5° percentile. Lo studio si propone, inoltre, di valutare ulteriormente l'associazione di disfunzione tiroidea e sviluppo cognitivo fetale.

In attesa dei risultati dello studio che forniscano evidenze sul programma di screening universale può essere ragionevole ottimizzare l'apporto di iodio durante la gravidanza (200 microgrammi/die), studiare le donne con patologia tiroidea conosciuta ed identificare, con il dosaggio del TSH, le donne a rischio aumentato di patologia tiroidea secondo le linee guida dalla Endocrine Society:

- Donne con storia di iper o ipotiroidismo, tiroidite post-partum e lobectomia tiroidea;
- Donne con familiarità per patologia tiroidea;
- Donne con gozzo;
- Donne con anticorpi antitiroide (se noti);
- Donne con segni e sintomi clinici che suggeriscono una disfunzione tiroidea inclusi anemia, ipercolesterolemia ed iponatremia;
- Donne con diabete tipo I;
- Donne con patologia autoimmune;
- Donne con storia di infertilità;
- Donne sottoposte ad irradiazione di collo e capo;
- Donne con storia di abortività o parto pretermine.

BIBLIOGRAFIA

1. Haddow JE, Palomaki et al. Maternal thyroid deficiency and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999
2. Lao TT. Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005
3. Benhadi N, Wiersinga W et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increase risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009
4. Klein RZ, Haddow JE et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991
5. Allan WC, Haddow JE et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implication for population screening. *J Med Screen* 2000
6. Gonzalez-Jimenez A et al. Thyroid function parameters and TSH receptor antibodies in healthy subjects and Graves' disease patients: a sequential study before, during and after pregnancy. *Thyroidology* 1993
7. Springer D, Zima T. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009
8. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice*, Vol 8, 2002
9. Orsini LF, Bisulli M, et al. Effetti della Gravidanza sulla funzionalità tiroidea. *Riv.It.Ost.Gin.* 2006
10. Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for Thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005
11. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis and management. *Treat Endocrinol* 2005
12. Rashid M. Obstetric management of thyroid disease. *Obstet Gynecol Surv* 2007
13. Surks MI, Ortiz E et al. Subclinical Thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2005
14. Clinical Practice Guideline. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Met* 2007
15. ACOG Practice Bulletin No.32, 2001
16. Pop VJ, Vader HL et al. Maternal Hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3 year follow up study. *Clin Endocrinol*, 2003
17. Thyroid disease and pregnancy. American Thyroid Association, 2005.