

## Tireopatie e gravidanza

F. INCALZA, E. RIBIANI, L. CRUCIANI, A. ROSATI, G. LUZI,  
G. AFFRONTI, G.C. DI RENZO

RIASSUNTO: **Tireopatie e gravidanza.**

F. INCALZA, E. RIBIANI, L. CRUCIANI, A. ROSATI, G. LUZI,  
G. AFFRONTI, G.C. DI RENZO

*La malattia tiroidea è una delle più comuni malattie endocrine che colpiscono le donne in età riproduttiva e può creare problemi per la fertilità e la gravidanza. Con questo studio si è voluto valutare quanto in effetti la patologia tiroidea possa influenzare l'insorgenza e il decorso della gravidanza, quanto sia implicata nello sviluppo di eventuali complicanze associate con la gravidanza, ed infine quale peso abbia sulla crescita e maturazione del feto. Mediante valutazione del decorso della gravidanza e degli esiti di 106 casi, di cui 98 affetti da ipotiroidismo e 8 affetti da ipertiroidismo, si è giunti alle seguenti conclusioni: nelle gestanti affette da ipotiroidismo un adeguato trattamento farmacologico, che permetta di tenere sotto controllo la patologia tiroidea, consente un pressoché normale decorso della gravidanza, mentre nelle gestanti affette da ipertiroidismo il rischio teratogeno associato al trattamento con tionamidi, comporta una maggior cautela nella somministrazione di questi farmaci, con conseguente minor controllo della patologia durante la gravidanza, più spesso gravata da parto pretermine.*

SUMMARY: **Thyroid disease and pregnancy.**

F. INCALZA, E. RIBIANI, L. CRUCIANI, A. ROSATI, G. LUZI,  
G. AFFRONTI, G.C. DI RENZO

*Thyroid disease is one of the most frequent endocrine disease for women in reproductive age and may be related to infertility and adverse pregnancy outcome. This analysis aims to evaluate how thyroid disease can influence pregnancy course, how it is related to the development of complications of pregnancy and finally its influence on fetal growth and maturation. We evaluated 106 pregnancy records, 98 of them pertaining to hypothyroid cases and 8 to hyperthyroid cases. Result show that in the case of hypothyroidism a correct pharmacological treatment, which keeps thyroid disease under strict control and allows to reach a normal outcome; on the other hand in the case of hyperthyroidism, the teratogenic risk associated to treatment with thionamides, implies a greater caution in the management during pregnancy, with consequent difficult control of the disease and an increased occurrence of pre-term births.*

KEY WORDS: Gravidanza - Ipotiroidismo - Iperitiroidismo.  
Pregnancy - Hypothyroidism - Hyperthyroidism.

## Introduzione

La malattia tiroidea è una delle più comuni malattie endocrine che colpiscono le donne in età riproduttiva e, nonostante l'effetto contrario della malattia tiroidea sulla fertilità, tali disordini sono frequentemente riscontrati in gravidanza.

La malattia tiroidea può anche presentarsi per la prima volta durante la gravidanza.

La gravidanza inoltre può complicare la gestione

dei disordini funzionali tiroidei alterandone le manifestazioni cliniche e limitando gli approcci comunemente usati per la diagnosi e il trattamento.

Le variazioni ormonali che si verificano nel corso della gravidanza determinano profonde modifiche nell'economia e nei parametri biometrici della funzione tiroidea (Tab. 1).

Gli ormoni tiroidei rivestono un importante ruolo nell'ambito dello sviluppo e del normale funzionamento dell'apparato riproduttivo femminile. Le malattie tiroidee sono da 5 a 10 volte più comuni nelle donne che negli uomini e nella maggior parte dei casi sono la conseguenza di processi autoimmuni. Inoltre, le malattie tiroidee sono le più comuni malattie endocrine nelle donne in età fertile, nonché le malattie di più comune riscontro in gravidanza. Infine il normale

funzionamento della tiroide in gravidanza è essenziale per una normale crescita e sviluppo del feto.

L'ipertiroidismo è presente in circa 2 casi ogni 1.000 gravidanze, con una prevalenza che si aggira intorno allo 0,05-0,2%. La gravidanza non presenta peggioramenti nella sua evoluzione in corso di ipertiroidismo, ed inoltre non altera il controllo della malattia; anzi, nel caso di un ipertiroidismo secondario a morbo di Graves, abbiamo un miglioramento del quadro della malattia. L'ipertiroidismo in gravidanza è associato ad un'umentata incidenza di aborto, morte fetale intrauterina (8-15%), parto pretermine (11-25%), ritardo di crescita intrauterina (IUGR). Nel caso di ipertiroidismo secondario a morbo di Graves, è presente un'umentata incidenza di tireotossicosi fetale e neonatale in conseguenza del passaggio attraverso la placenta di anticorpi tireostimolanti.

L'ipotiroidismo interessa 1 caso ogni 1600-2000 gravidanze; nel 90% dei casi è di tipo primitivo, congenito o acquisito, ed è sostenuto da una ridotta massa e/o funzione del tessuto tiroideo. L'ipotiroidismo, a differenza dell'ipertiroidismo determina, se non trattato, gravi alterazioni della funzione riproduttiva che portano all'infertilità. Nelle pazienti ipotiroidee trattate, l'insorgenza della gravidanza e il suo decorso sono paragonabili a quella della popolazione sana; è stata però messa in evidenza un'umentata incidenza nello sviluppo di ipertensione gestazionale. L'ipotiroidismo è associato ad un'umentata incidenza di aborti, morte intrauterina fetale, morte neonatale, anomalie congenite.

Nel presente studio abbiamo voluto valutare in quale modo la patologia tiroidea possa influenzare l'insorgenza e il decorso della gravidanza, quanto sia implicata nello sviluppo di eventuali complicanze associate alla gravidanza, ed infine quale peso abbia sulla crescita e la maturazione del feto.

## Materiali e metodi

Sono state scrutinate le cartelle di pazienti con patologia tiroidea ricoverate consecutivamente presso le SS.CC. di Clinica Ostetrica e Ginecologica e di Ostetrica e Ginecologia del Policlinico Universitario di Perugia nel biennio 2004-2005.

Ogni cartella clinica è stata ricavata in modo progressivo, dalla prima all'ultima disponibile, al fine di eliminare l'errore di selezione che avrebbe potuto pregiudicare i risultati finali. I dati ottenuti sono stati archiviati nel database di un computer ed analizzati mediante software Excel.

Per ogni paziente sono stati raccolti dati relativi all'età, alla patologia tiroidea presente e alla sua eziologia, all'anamnesi ostetrica specificando per le precedenti gravidanze l'esito, e per l'attuale l'epoca di

TABELLA 1 - VARIAZIONI DELLA FUNZIONE TIROIDEA NELLA NORMALE GRAVIDANZA.

	<i>Primo trimestre</i>	<i>Secondo e terzo trimestre</i>
Volume della tiroide	↑	↑
TBG	↓	↑
T3 e T4 totale	↑	↑
T3 e T4 liberi	↑	↓
TSH	↓	↑
Captazione dello iodio	↑	↑
Clearance dello iodio	↑	↑

gestazione, le modalità del parto, e le caratteristiche del neonato quali peso e APGAR al 1° e al 5° minuto; inoltre, sono state raccolte le informazioni relative al motivo del ricovero, alla presenza di patologie associate con la gravidanza, ed infine sono stati registrati tutti i dati relativi alla terapia praticata dalle pazienti.

## Risultati

Sul totale delle cartelle cliniche esaminate (4.471), sono stati riscontrati 106 casi di pazienti che presentavano una patologia tiroidea, pari al 2% del campione.

L'età media di queste 106 gestanti risultava essere di  $34,5 \pm 4,7$  anni e presentava un range variabile tra 23 e 46 anni.

Le pazienti affette da ipotiroidismo rappresentavano il 92% del campione in esame (98 casi). L'età media di queste pazienti corrispondeva a  $34,7 \pm 4,6$  anni, il range variava da 23 a 46 anni. Nel 95% dei casi la gravidanza è giunta a termine, nel 5% dei casi la gravidanza è esitata in aborto.

L'epoca gestazionale media a cui si è verificato il parto era di  $38 \pm 1$  settimane e presentava un range variabile da 32 a 42 settimane. Nel 10% dei casi si è verificato un parto pre-termine, nel 73% dei casi un parto a termine, nel 17% dei casi un parto post-termine (definito come parto avvenuto oltre le 42 settimane e 0 giorni di età gestazionale).

Per quanto riguarda le modalità del parto nel 60% dei casi si è verificato un parto spontaneo, mentre nel 40% dei casi la gravidanza si è conclusa con un taglio cesareo.

Per quanto concerne l'anamnesi ostetrica, le pazienti primigravide erano 32 e rappresentavano il 33% delle ipotiroidee, mentre le pazienti multipare erano 66 e rappresentavano il 67% delle ipotiroidee.

Per quanto riguarda le primigravide, i casi di parto spontaneo sono stati 17 (53%), i casi di taglio cesareo

sono stati 13 (41%), mentre i casi di aborto sono stati solo 2 (6%).

Per quanto riguarda le multipare, in base all'esito dell'attuale gravidanza, i casi di parto spontaneo sono stati 39 (59%), i casi di taglio cesareo sono stati 24 (36%), mentre si sono riscontrati 3 casi di aborto (5%).

In base all'esito delle precedenti gravidanze il 5% delle gestanti aveva in anamnesi una gravidanza extra-

uterina, il 25% un aborto spontaneo, il 14% due o più aborti spontanei, il 27% uno o più tagli cesarei ed il 60% uno o più parti spontanei.

In base all'eziologia il 40% dei casi di ipotiroidismo era dovuto ad una documentata tiroidite autoimmune, il 31% dei casi era secondario ad interventi di tiroidectomia, nel 14% dei casi si trattava di un ipotiroidismo primitivo (senza meglio specificarne la

TABELLA 2 - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE STUDIATA.

	PAZIENTI IPOTIROIDEE	PAZIENTI IPERTIROIDEE
Numero (%)	98 (92%)	8 (8%)
Età media ( $\pm$ DS)	34,7 ( $\pm$ 4,6)	32 ( $\pm$ 5)
Epoca gestazionale media parto (settimane)	38 + 1 giorno	38 + 2 giorni
<b>PRIMIGRAVIDE</b>	33%	37,5%
Esito gravidanza		
AS	6%	-
PS	53%	33%
TC	41%	67%
<b>MULTIPARE</b>	67%	62,7%
Esito ultima gravidanza		
AS	5%	-
PS	59%	60%
TC	36%	40%
Esito precedenti gravidanze		
1AS	25%	12,5%
$\geq$ 2 AS	14%	12,5%
GEU	5%	-
$\geq$ 1 PS	60%	50%
$\geq$ 1 TC	27%	25%
<b>COMPLICANZE MATERNO-FETALI</b>		
PROM	18%	-
Parto pretermine	10%	25%
Iperensione gestazionale	6%	-
Diabete gestazionale	5%	-
IUGR	3%	-
Oligoidramnios	2%	-
Anidramnios	1%	-
<b>NEONATI</b>		
Numero	95	9
Sesso		
Maschi	44%	44%
Femmine	66%	66%
Peso ( $\pm$ DS)	3278,7 ( $\pm$ 454,9) grammi	2880 ( $\pm$ 614,3) grammi
APGAR 5 min	$\geq$ 8	$\geq$ 9

causa), il 6% dei casi era dovuto a tiroidite sub-acuta, un altro 6% a gozzo multinodulare, e il 3% dei casi era conseguente ad adenoma tiroideo.

Delle pazienti, solo il 5% non risultava in trattamento farmacologico, il restante 95% era in terapia con L-tiroxina con dosaggi compresi in un range variabile dai 25 ai 125 µg/die.

Per quanto riguarda le complicazioni insorte nel corso dell'attuale gravidanza, nel 18% dei casi si era presentata una PROM, nel 10% dei casi si era verificato un parto pre-termine, nel 6% si era sviluppata un'ipertensione gestazionale, mentre nel 5% si era manifestato un diabete gestazionale. Nel 3% dei casi il feto aveva subito un ritardo di crescita intrauterina, nel 2% dei casi si è riscontrato oligoidramnios ed infine nell'1% dei casi ploidramnios (Tab. 2).

I neonati sono risultati tutti vivi. Per quanto riguarda il peso al momento della nascita la media era di  $3278,7 \pm 454,9$  grammi. L'8% dei nati aveva un peso inferiore ai 2.500 grammi, l'87% aveva un peso compreso tra i 2.500-4.000 grammi, il 4% aveva un peso superiore ai 4.000 grammi. Per quanto concerne l'APGAR al 1° minuto il 98% dei neonati presentava valori compresi tra 10 e 7, solo il 2% dei neonati valori tra 6 e 4; mentre al 5° minuto tutti i neonati presentavano valori compresi tra 10 e 7.

Le pazienti ipertiroidee rappresentavano l'8% dell'intero campione (8 casi). L'età media di queste pazienti corrispondeva a  $32 \pm 5$  anni, il range variava da 26 a 41 anni.

L'epoca gestazionale media a cui si è verificato il parto era di  $38 \pm 2$  settimane e presentava un range variabile da 35 a 41 settimane. Nel 25% dei casi si è verificato un parto pre-termine, nel 38% dei casi un parto a termine, nel 37% dei casi un parto post-termine.

In base all'esito dell'ultima gravidanza nel 50% dei casi si è verificato un parto spontaneo, nel restante 50% dei casi si è verificato un taglio cesareo.

Per quanto concerne l'anamnesi ostetrica, le pazienti primigravide erano 3 e rappresentavano il 37,5% delle ipertiroidee, mentre le multipare erano 5 e rappresentavano il 62,5% delle ipertiroidee.

Per quanto riguarda le primigravide era presente un solo caso di parto spontaneo e due casi di taglio cesareo.

Per quanto riguarda le multipare, in base all'esito dell'attuale gravidanza, i casi di parto spontaneo sono stati 3, mentre i casi di taglio cesareo sono stati 2.

In base all'esito delle precedenti gravidanze il 12,5% dei casi presentava in anamnesi un aborto spontaneo, un altro 12,5% dei casi due o più aborti spontanei, il 25% uno o più tagli cesarei ed il 50% uno o più parti spontanei.

L'etiologia della patologia tiroidea era rappresentata dal Morbo di Basedow nella totalità dei casi ed il 75%

delle pazienti era in trattamento con PTU, in un caso la terapia medica era effettuata con tiamazolo e in un caso era stata sospesa all'inizio della gravidanza.

I neonati sono risultati tutti vivi. Per quanto riguarda il peso al momento della nascita, la media era di  $2880 \pm 614,3$  grammi. Il 22% dei nati aveva un peso inferiore ai 2.500 grammi, mentre il restante 78% aveva un peso compreso tra i 2.500 ed i 4.000 grammi. Per quanto concerne l'APGAR al 1° minuto, l'89% dei neonati presentava valori compresi tra 10 e 7, solo l'11% valori compresi tra 6 e 4; mentre al 5° minuto tutti i neonati presentavano valori compresi tra 10 e 7.

## Discussione

Nel campione esaminato di pazienti ipotiroidee, tenendo presente che il 95% dei casi risultava in trattamento sostitutivo con L-tiroxina, le gravidanze sono insorte spontaneamente e nel 95% dei casi hanno avuto un esito positivo, con una percentuale di parti a termine del 90% e di parti pretermine del 10%.

Un dato interessante emerge dall'anamnesi ostetrica di queste pazienti, che mette in evidenza che nel 25% del campione esaminato si era verificato un aborto spontaneo, e nel 14% dei casi si erano verificati due o più aborti spontanei. Tali valori, ben al di sopra della normale incidenza di aborto spontaneo nella popolazione ostetrica generale, potrebbero essere messi in correlazione ad una precedente inadeguata terapia farmacologica e/o al rischio di abortività ricorrente associato alla tireopatia, particolarmente se autoimmune.

Per quanto riguarda le complicazioni insorte durante la gravidanza (Tab. 2), si può notare come la loro incidenza sia sovrapponibile a quella nella popolazione ostetrica generale, con l'unica eccezione della rottura prematura delle membrane, verificatasi nel 18% dei casi a fronte di un'incidenza del 10% circa nella popolazione ostetrica generale.

Nel campione esaminato di pazienti ipertiroidee, le gravidanze sono insorte spontaneamente ed hanno avuto tutte esito positivo, con una percentuale di parti pretermine superiore rispetto al gruppo delle ipotiroidee e rispetto alla popolazione ostetrica generale. I neonati sono risultati tutti vivi e, data la maggiore incidenza di parti pretermine, si è evidenziata un'incidenza superiore di neonati con un peso alla nascita inferiore ai 2.500 grammi rispetto ai nati da madri ipotiroidee.

## Conclusioni

Da questa analisi si possono trarre le seguenti conclusioni. Per quanto riguarda le gestanti affette da ipotiroidismo si può affermare che un adeguato trat-

tamento farmacologico, che permetta di tenere sotto controllo la patologia tiroidea, consente un pressoché normale decorso della gravidanza. Degna di nota è sicuramente l'incidenza di abortività spontanea, sia sporadica sia ripetuta, riportata nell'anamnesi ostetrica di questo gruppo di pazienti che risulta essere nettamente al di sopra dei normali valori riscontrabili nella popolazione ostetrica generale; questo dato è certamente riconducibile all'aumentato rischio di abortività associato alla tireopatia.

Per quanto concerne le pazienti affette da ipertiroidismo è da sottolineare il rischio teratogeno associato al trattamento con tionamidi il quale comporta

la necessità di una maggiore cautela nella somministrazione di questi farmaci, con conseguente minore controllo della patologia durante la gravidanza. È da sottolineare l'elevata incidenza di parti pretermine in questo gruppo di gestanti e di basso peso alla nascita, con conseguente aumento del rischio di mortalità e morbosità perinatale.

Infine, un dato interessante è rappresentato dall'incidenza di tagli cesarei, che in entrambi i gruppi supera nettamente l'incidenza nella popolazione ostetrica generale, sia sul territorio nazionale (28,6% riportata dall'ISTAT nel 2001), sia nella nostra realtà (31% negli ultimi tre anni).

## Bibliografia

1. ABDOUL-KHAIR S.A., CROOKS J., TURNBULL A.C., et al.: *The physiological changes in thyroid function during pregnancy*. Clin Sci 27:195, 1964.
2. BALLABIO M., NICOLINI U., JOWETT T., et al.: *Maturation of thyroid function in normal human fetuses*. Clin Endocrinol; 31: 565-71, 1989.
3. BECKERS C.: *Iodine economy in and around pregnancy*. In: Beckers C, Reinwein D (eds): *The Thyroid and Pregnancy*. New York, John Wiley and Sons, 1992.
4. BECKS G.P., BURROW G.: *Thyroid disease and pregnancy*. Med Clin North Am 75:121, 1991.
5. BRENT G.A.: *Maternal hypothyroidism recognition and management*. Thyroid 9:661, 1999.
6. BURROW G.N., FISHER D.A., LARSEN P.R.: *Maternal and fetal thyroid function*. N Engl J Med 331:1072, 1997.
7. BURROW G.N.: *Maternal-Fetal consideration in hyperthyroidism*. Clin Endocrinology and Metabolism; 7:115-118, 1978.
8. CONTEMPRE B., JAUNIAUX E., CALVO R., et al.: *Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy*. J Clin Endocrinol Metab; 77:1719-22, 1993.
9. COOPER D.S.: *Antithyroid drugs*. New England Journal of Medicine; 311:1353-1362, 1984.
10. DAVIS L.E., LEVENO K.J., CUNNINGHAM F.G.: *Hypothyroidism complicating pregnancy*. Obstet Gynecol 72:108, 1998.
11. DAVIS L.E., LUCAS M.J., HANKINS G.D.V., et al.: *Thyrotoxicosis complicating pregnancy*. Am J Obstet Gynecol; 160:63-70, 1989.
12. DAVIS L.E., LUCAS M.J., HANKINS G.D.V., MUJTABA Q., BURROW G.N.: *Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole*. Obstetrics and Gynecology; 46:282-286, 1975.
13. DELANGE F.: *Effect of maternal thyroid function during pregnancy on fetal development*. In: Beckers C, Reinwein D, eds. *The Thyroid and Pregnancy*. New York: Wiley, 1992.
14. EDWARDS D.M.: *The management of thyroid disease in pregnancy*. Postgraduate Medical Journal; 55:340-342, 1979.
15. FISHER D.A., KLEIN A.H.: *Thyroid development and disorders of thyroid function in the new-born*. N Engl J Med; 304:702-12, 1981.
16. FREELY J.: *Physiology of thyroid function in pregnancy*. Postgraduate Medicine; 55:336-339, 1979.
17. GLINOER D., de NAYER P., BOURDOUX P., et al.: *Regulation of maternal thyroid during pregnancy*. J Clin Endocrinol Metab; 71:276-87, 1990.
18. HOFFENBERG R.: *Thyroid emergencies in pregnancy*. Clinical Endocrinology and Metabolism; 9:503-509, 1980.
19. KENDAL TAYLOR P.: *Pregnancy and the thyroid*. Fetal maternal Med Rev; 5:89-103, 1993.
20. KENNEDY A., MONTGOMERY D.L.: *Hypothyroidism in pregnancy*. British Journal of Obstetrics and Gynecology; 85:225-228, 1978.
21. LEUNG A.S., MILLAR L.K., KOONINGS P.P., et al.: *Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies*. Obstet Gynecol; 81:349-53, 1993.
22. MAYOR C.A., NAGEOTTE M.P.: *Thyroid Disorders*. High Risk Pregnancy, Management Options, James D.K., et al.; 315-323, 1994.
23. MESTAMAN J.H., MANNING P.R., HODGMAN J.: *Hyperthyroidism and pregnancy*. Arch Int Med; 134:434-9, 1974.
24. MITSUDA N., TAMAKI H., AMINO N., et al.: *Risk factor for developmental disorders in infants born to women with Graves' disease*. Obstet Gynecol; 80:359-64, 1992.

25. MOMOTAMI N., ITO K., HAMADA N., et al.: *Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring*. Clin Endocrinol; 20:695-700, 1984.
  26. MONTORO M., COLLEA J.V., FRASIER D., et al.: *Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism*. Ann Int Med; 94:31-4, 1981.
  27. NICOLOFF J.T.: *Thyroid storm and myxedema coma*. Medical Clinics of North America; 69:1005-1009, 1985.
  28. PAUL C.: *Thyroid Function in Pregnancy*. Textbook of Perinatal Medicine, Kurjak A.; 2676-2689, 2004.
  29. POTTER J.D.: *Hypothyroidism and reproductive failure*. Surg Gynecol Obstet; 150:251-5, 1980.
  30. PROUT T.E.: *Thyroid disease in pregnancy*. American Journal of Obstetrics and Gynecology; 122:699-705, 1975.
  31. SHAHLA N.: *Thyroid disease and pregnancy*. Maternal-Fetal Medicine, Creasy R.; 1063-1079, 2003.
  32. THOMAS R., REID R.L.: *Thyroid disease and reproductive dysfunction. A review*. Obstet Gynecol; 70:789-98, 1987.
  33. TONOOKA N., GREER M.A.: *Evidence that control of fetal thyrotropin secretion is independent of both the fetal and maternal hypothalamus*. Endocrinology; 102:852-8, 1978.
  34. VANDER SPUY Z.M., JACOBS H.S.: *Management of endocrine disorders in pregnancy*. Postgraduate Medical Journal; 60:245-252, 1984.
-