

Disfunzioni tiroidee e gravidanza

V. RAGUCCI, MARCELLO DI SERIO, MAURIZIO DI SERIO, F. TREZZA,
A. TOLINO, M.R. D'AMBROSIO

RIASSUNTO: **Disfunzioni tiroidee e gravidanza.**

V. RAGUCCI, MARCELLO DI SERIO, MAURIZIO DI SERIO, F. TREZZA,
A. TOLINO, M.R. D'AMBROSIO

Durante la gravidanza si assiste ad una serie di modificazioni, fisiologiche, a carico dell'assetto ormonale tiroideo (riduzione dei valori circolanti di TSH, aumento della proteina veicolante gli ormoni tiroidei, innalzamento dei valori sierici di tireoglobulina) che rendono, il più delle volte, difficile la diagnosi di condizioni patologiche. Poiché la presenza degli ormoni tiroidei è fondamentale per lo sviluppo neurologico del feto e condizioni di iperipotiroidismo sono alla base di una serie di complicanze materno-feto-neonatali, è importante riconoscere condizioni di alterata funzionalità tiroidea in un'epoca precoce della gravidanza.

Risulta di fondamentale importanza l'identificazione di condizioni subcliniche in epoca pre-gestazionale e/o condizioni di rischio che tendono a slatentizzarsi con la gravidanza (tiroidite di Hashimoto, morbo di Basedow) per poi stabilire ed eseguire un piano terapeutico adeguato.

SUMMARY: **Thyroid disease and pregnancy.**

V. RAGUCCI, MARCELLO DI SERIO, MAURIZIO DI SERIO, F. TREZZA,
A. TOLINO, M.R. D'AMBROSIO

During pregnancy, a series of changes – physiological; paid Buoyancy thyroid hormone (lower values of circulating TSH; increased thyroid hormone-carrier protein; elevation of serum thyroglobulin) – making diagnosis of pathological conditions difficult most of the time. Because the presence of thyroid hormones is essential for the neurological development of fetuses and the conditions of hyper / hypothyroidism are at the root of a number of maternal and/or fetal-neonatal complications, it is important to recognize the conditions of altered thyroid function during early pregnancy.

It is essential to identify subclinical conditions in pre-gestational and/or hazardous conditions (Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease) that tend to occur during pregnancy to determine and execute an appropriate treatment plan.

KEY WORDS: Gravidanza - Iperipotiroidismo - Ipotiroidismo - Tiroiditi autoimmuni.
Pregnancy - Hyperthyroidism - Hypothyroidism - Autoimmune thyroiditis.

Introduzione

La patologia tiroidea in gravidanza, pur essendo un tema strettamente specialistico, rappresenta un importante problema clinico ginecologico per la sua discreta diffusione nelle donne in età riproduttiva, per il suo frequente misconoscimento, i potenziali effetti sul feto e sul

neonato e una certa tendenza all'*over- o down-treatment*.

Si calcola che la prevalenza delle disfunzioni tiroidee in gravidanza possa variare dallo 0,2% dell'iperipotiroidismo, al 2,5% dell'ipotiroidismo, al 4-5% per i noduli tiroidei (1).

Tra le patologie tiroidee l'**autoimmunità** rappresenta il fattore eziologico più importante, responsabile spesso di forme asintomatiche che possono, però, ugualmente essere causa di complicanze materne e fetoneonatali (2).

La gravidanza di per sé ha un impatto significativo sulla fisiologia tiroidea materna. Molti dei cambiamenti propri della gravidanza, soprattutto le alterazioni ipermetaboliche, infatti, simulano alcune tireopatie ed un'anomala funzione tiroidea. Pertanto, qualora sussista il

Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Dipartimento Clinico di Emergenza Ostetrica e Ginecologica
e Medicina della Riproduzione, Urologia
(Direttore: A. Tolino)

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

sospetto di una patologia tiroidea in gravidanza, appare essenziale un'attenta valutazione clinico-laboratoristica.

Fisiologia tiroidea in gravidanza

La gravidanza determina sostanziali modificazioni della funzionalità tiroidea materna.

L'aumento del metabolismo dello iodio dovuto, sia ad un aumento della clearance, sia al trasferimento di iodio e ormoni tiroidei dalla madre al feto, soprattutto nelle prime dieci settimane di gravidanza, determina una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di iodio e la necessità di un maggiore apporto dietetico (3).

L'evento adattativo centrale è rappresentato dall'aumento della proteina veicolante gli ormoni tiroidei - TBG - (i cui livelli raggiungono un picco massimo alla 20° settimana) indotto dal progressivo incremento degli estrogeni placentari che, stimolando la produzione epatica di una isoforma della TBG strutturalmente diversa (più ricca in acido sialico), ne rallenta la degradazione catabolica.

Ne consegue un aumento degli ormoni tiroidei totali ed una riduzione della loro frazione libera soprattutto nei primi due trimestri (4). Tale condizione potrebbe essere alla base dello slentizzarsi di un eventuale ipotiroidismo misconosciuto fino alla gravidanza.

Parallelamente all'aumento di T4 e T3 si assiste ad una riduzione dei valori circolanti di TSH per effetto primario dell'incremento della β -HCG, dotata di azione TSH mimetica e, successivamente, potenziato dal *feedback* negativo ipofisario degli ormoni tiroidei.

Altro aspetto che contribuisce alle modificazioni della omeostasi tiroidea è legato ad una alterazione del metabolismo periferico degli ormoni tiroidei per la presenza, a livello placentare, di diverse forme di deiodasi. Questi enzimi possono infatti essere di tre tipi: I, II e III:

- il tipo I, responsabile della conversione del T4 a T3, non si modifica durante la gravidanza;

- il tipo II viene prodotto dalla placenta e determina la produzione di T3 libero (fT3) che viene utilizzato dal feto;

- il tipo III, che è l'enzima più rappresentato nella placenta, catalizza la trasformazione di T4 in T3 reverse (rT3), ormone inattivo. Questo spiega la bassa concentrazione di T3 e l'alta concentrazione di rT3 che è caratteristica dell'assetto ormonale tiroideo fetale (5).

Fisiologia tiroidea fetale

In concomitanza con i cambiamenti della funzionalità tiroidea materna si sviluppa un'unità tiroidea fetale indipendente.

La tiroide fetale sviluppa la capacità di sintetizzare l'ormone alla 10°-12° settimana e lo sviluppo dell'asse ipofisi-tiroide si può considerare completo a partire dalla 12°-14° settimana (epoca in cui risulta dosabile anche il TSH fetale) raggiungendo però completa maturazione solo tra la 20° e la 22° settimana.

Il TSH tende ad aumentare progressivamente, raggiungendo un plateau verso la 28° settimana e mantenendosi a valori elevati fino al termine della gravidanza.

Parallelamente i livelli di T4 liberi si mantengono elevati superando, a termine, i livelli materni, mentre i valori di T3 si mantengono sempre bassi essendo maggiori i livelli di rT3; fine meccanismo di riserva energetica per i primi periodi del post-partum.

Entrambi gli ormoni, sia di origine materna che fetale, sono necessari per lo sviluppo del sistema nervoso centrale nel feto e per un suo corretto funzionamento nelle fasi postnatali; tuttavia gli ormoni materni rappresentano, nei primi due trimestri, la fonte principale dato che è stata evidenziata la presenza di recettori nucleari per il T3 a livello cerebrale fetale, già a partire dalla 10° settimana (epoca in cui la ghiandola fetale non ha ancora acquisito piena funzionalità).

La presenza di un'adeguata concentrazione fetale degli ormoni tiroidei serve a garantire corretti processi di differenziazione cerebrale, in particolare la sinaptogenesi, la crescita dei dendriti e degli assoni, la mielinizzazione e la migrazione neuronale (prime settimane di vita); garantisce, inoltre, lo sviluppo dello scheletro fetale e la maturazione dei centri epifisari di crescita (disgenesia epifisaria) (6).

Per quanto riguarda il recettore per il T3 (TR) è stato dimostrata una distribuzione regionale diversa nell'encefalo: essendoci zone ad alta densità (amigdala, ippocampo) e zone a bassa densità (tronco encefalico, cervelloletto). Infine, è importante ricordare che l'ormone T3 ha anche innumerevoli funzioni indirette influenzando l'espressione di vari neuropeptidi che a loro volta hanno effetti molto vasti nell'encefalo (7).

Vari studi hanno dimostrato che il ridotto segnale prodotto dall'ormone tiroideo, durante la fase di sviluppo, causa alterazioni neurologiche in età adulta: estremo stato d'ansia, ridotta memoria e ridotta funzione locomotoria. Lo stato d'ansia e l'alterazione della memoria si è visto che possono essere modificati nel topo adulto attraverso somministrazione dell'ormone tiroideo, mentre la supplementazione non si è rivelata efficace quando somministrata nei topi giovani. Al contrario, la disfunzione locomotoria può essere normalizzata mediante iniezione di ormone tiroideo nelle fasi giovanili ma non quando i topi sono adulti. Quindi risulta di fondamentale importanza l'attenta valutazione dello stato ormonale e della terapia sostitutiva da somministrare alla madre (nelle prime fasi della gravidanza) e, se è il caso, nel bambino (8).

Ipertiroidismo

Per *ipertiroidismo* si intende il quadro clinico che deriva da un eccesso di ormoni tiroidei circolanti, ad opera di una disfunzione tiroidea, a cui consegue l'accelerazione di tutti i processi metabolici dell'organismo.

La prevalenza dell'ipertiroidismo nel sesso femminile è del 3,9%; nel 44% di tutte le donne ipertiroidee la diagnosi si manifesta in età fertile e solo 1-2 gravidanze su 1.000 (0,2%) sono associate ad ipertiroidismo.

Si conoscono varie forme cliniche di ipertiroidismo che si differenziano tra loro per aspetti eziopatogenetici e caratteristiche cliniche. La forma più comune, circa il 90%, è rappresentata dal gozzo diffuso tossico (morbo di Basedow); mentre in meno del 10% dei casi si tratta di un gozzo multinodulare tossico o mononodulare (adenoma tossico). Cause più rare sono rappresentate da disfunzioni tiroidee provocate da un'eccesso di gonadotropina corionica umana (hCG), come nei casi di mola idatidea e/o di corio-carcinoma; la tiroidite di Hashimoto (nelle fasi iniziali) e lo struma ovarico (9).

Il naturale corso del morbo di Basedow durante la gravidanza è fluttuante, con aggravamento nel primo trimestre, graduale miglioramento fino al terzo trimestre e ripresa florida nel post-partum e nel puerperio.

Diagnosi

Durante la gravidanza è notoriamente difficoltosa sia la diagnosi che il trattamento dell'ipertiroidismo (soprattutto quando si tratta di forme lievi), sia per la presenza di una sintomatologia aspecifica e sovrapponibile ad alcuni disturbi più comuni della gravidanza (cute calda e umida; intolleranza al caldo; tachicardia; aumento PA differenziale; iperemesi; astenia; ansietà); sia perché i cambiamenti dei dati laboratoristici della funzionalità tiroidea, anche in una gravidanza fisiologica, potrebbero suggerire, in prima istanza, una condizione di tireotossicosi.

Alcuni dati anamnestici ed alcune manifestazioni cliniche possono far sospettare un ipertiroidismo in gravidanza, quali: storia familiare o personale positiva per tireopatie autoimmuni e/o rilievo anamnestico di un precedente ipertiroidismo; presenza di sintomi specifici di ipertiroidismo (*perdita di peso eccessiva; frequenza cardiaca superiore a 100 bpm*); gozzo, soprattutto in aree a sufficiente apporto iodico; stanchezza muscolare prossimale; manifestazioni tipiche del morbo di Basedow (*oftalmopatia, mixedema pretibiale, onicosi*); accentuazione dei sintomi tipici della gravidanza (*ipersudorazione, intolleranza al caldo, affaticabilità*).

Nelle donne che all'inizio della gravidanza manifestano vomito, perdita di peso, tachicardia e indici biochimici di ipertiroidismo è fondamentale che si faccia,

nel più breve tempo possibile, diagnosi differenziale tra **iperemesi gravidica** e **morbo di Basedow**, infatti non appena sia confermata la positività per Graves materno, bisognerà verificare le possibili ripercussioni fetali.

La presenza di TSH basso con valori elevati di ormoni tiroidei può indurre la diagnosi di ipertiroidismo gestazionale: clinicamente la tiroide è lievemente aumentata di volume, con tachicardia, tremore ed insonnia, ma con una negatività degli anticorpi anti-TSH. La diagnosi di Basedow, invece, si pone quando a dei valori di franco ipertiroidismo (TSH soppresso, T3 e T4 elevati) si associa una positività per anticorpi anti-TSH. Clinicamente i sintomi sono più evidenti e possono associarsi a gozzo, oftalmopatia ed edema pre-tibiale.

Pertanto, nel sospetto clinico di ipertiroidismo, risulta opportuno richiedere alcuni esami di laboratorio specifici quali: TSH; FT4; FT3 ed anticorpi anti recettore del TSH.

Il dosaggio dei TRAb ha una indicazione specifica in gravidanza, in quanto, il rilievo di questi anticorpi a titolo elevato può far sospettare la presenza di un **ipertiroidismo fetale** e far prevedere l'insorgenza di una **tireotossicosi neonatale**.

Inoltre, dato che l'esecuzione della scintigrafia tiroidea con isotopi radioattivi e la misurazione della captazione tiroidea del radioiodio sono controindicate in gravidanza, la diagnosi differenziale tra le tireopatie più frequentemente responsabili dell'ipertiroidismo in gravidanza (morbo di Basedow, gozzo multinodulare tossico e adenoma tossico) è affidata alla *palpazione della ghiandola, all'esame ecografico della tiroide* ed alla ricerca dei *markers umorali specifici per l'autoimmunità tiroidea*.

Studi recenti, inoltre, hanno ipotizzato l'utilità del color-Doppler per differenziare un gozzo ipertiroideo da uno ipotiroideo, valutando se la vascolarizzazione è, rispettivamente, centrale o periferica (10). È importante anche valutare la frequenza cardiaca fetale per escludere una tachicardia (> 160 bpm).

Queste, tuttavia, sono metodiche indirette, che non ci consentono la determinazione diretta dell'assetto ormonale fetale. Nei casi più severi, cioè quelli con grave ritardo di crescita, con cardiomegalia o con anticorpi materni elevati, infatti, bisognerebbe ricorrere, in genere, alla funicolocentesi (utilizzata solo per i casi più gravi in quanto presenta un'incidenza relativamente elevata di complicazioni fetali tra cui emorragie e morte fetale). Tale metodica, eseguita dalla 20° alla 24° settimana, ci permette, infatti, di valutare direttamente l'assetto ormonale fetale (11-12).

Rischi materno-fetali

L'ipertiroidismo materno rappresenta la causa più comune di ipertiroidismo fetale e/o neonatale.

Nell'1% dei casi di madre affetta da Graves, infatti, il neonato risulterà ipertiroidico. Tale condizione è da ricondursi al passaggio transplacentare degli anticorpi anti recettori tiroidei (TRAb) materni e non ad un eccesso ormonale.

A tal proposito, è importante ricordare che i TRAb possono permanere in circolo anche in seguito a tiroidectomia totale o subtotale per Graves, quindi un ipertiroidismo fetale potrebbe verificarsi anche in caso di madre eutiroidica.

Oltre all'ipertiroidismo, i rischi fetoneonatali che bisogna considerare sono: basso peso alla nascita per l'età gestazionale; prematurità; morte endouterina; morte neonatale; malformazioni congenite; ipertiroidismo fetale, oltre a quello neonatale.

Il rischio di un basso peso alla nascita, che nelle gestanti ipertiroidiche è 9 volte superiore rispetto alle gravide normali, è strettamente correlato con la durata dell'ipertiroidismo non controllato durante la gravidanza (13). A tale scopo la metodica più importante è la valutazione ecografica sia della crescita fetale, per escludere la presenza di un ritardo di crescita, sia delle dimensioni della tiroide fetale (14), per escludere un gozzo.

Un ipertiroidismo non o mal trattato in gravidanza può essere causa anche di una serie di complicanze materne, quali: ipertensione gravidica; preeclampsia; distacco di placenta; aborto spontaneo; parto prematuro; scompenso cardiaco; anemia. Crisi tireotossica - sebbene rara - può manifestarsi in gravide ipertiroidiche non trattate al momento del parto.

In varie casistiche una percentuale variabile dall'8% al 25% delle gravidanze complicate da ipertiroidismo esita in aborto (15-16; 17-18). La frequenza della prematurità varia dal 15% al 45% (17-18) e la nascita di un feto morto dal 7% al 25% (17).

Il controllo dell'ipertiroidismo con la terapia antitiroidea si accompagna ad una riduzione della frequenza di queste complicanze che è tanto maggiore quanto più precoce è l'inizio del trattamento farmacologico nel corso della gestazione.

Quasi inutile dire che i migliori risultati si ottengono quando l'ipertiroidismo viene diagnosticato e corretto prima dell'inizio della gravidanza (15-16)!

Trattamento

Considerando il fatto che lo iodio radioattivo è assolutamente controindicato in gravidanza (19) per il controllo dell'ipertiroidismo delle gestanti si ritiene possibile solo l'impiego delle tionamidi che inibiscono la sintesi del T4 e successivamente la sua conversione in T3 (metimazolo o propiltiouracile).

Il farmaco di uso più comune è il metimazolo (MMI) in Europa e Giappone, mentre il propiltiouracile (PTU) è il farmaco di scelta negli Stati Uniti.

La gravidanza non sembra modificare la farmacocinetica di queste molecole. Gli effetti sulla tiroide fetale e neonatale sono simili tra metimazolo e propiltiouracile (20). Anche se alcuni dati in letteratura riportano come il MMI sembra associarsi ad *atrofia cutis*, patologia non dimostrata in caso di terapia con PTU, bisogna dire che i dati risultano ancora troppo controversi e pertanto non possono essere prese decisioni conclusive.

Un altro effetto della terapia con tionamidi è rappresentato dall'ipotiroidismo fetale e neonatale. Tale evenienza compare quando le pazienti vengono trattate con dosi eccessive; infatti bisogna tener presente che la terapia deve prefiggersi lo scopo di mantenere i valori di FT3 e FT4 ai limiti superiori del range di normalità, senza andare a ricercare la normalizzazione del TSH, causa appunto dell'ipotiroidismo fetale. Pertanto tutte quelle situazioni caratterizzate da un ipertiroidismo subclinico (TSH soppresso con FT3 e FT4 nella norma) non richiedono alcun trattamento con tionamidi durante la gravidanza.

In definitiva, sebbene sia stato suggerito che il PTU è preferibile in gravidanza, l'esperienza clinica dimostra che ambedue i farmaci sono egualmente efficaci e sicuri nel trattamento dell'ipertiroidismo nella gestante e la scelta tra i due principi attivi dipende esclusivamente dalla esperienza personale del medico e dalla disponibilità locale (17-18).

L'uso del propranololo (β -bloccante) trova, invece, indicazione nell'ipertiroidismo sintomatico e, se somministrato nell'ultimo trimestre, potrebbe determinare nel neonato ipoglicemia, bradicardia ed apnea che però scompaiono nell'arco di 48 ore (21).

L'ipertiroidismo gestazionale, la tireotossicosi postpartum, così come l'Hashitossicosi, nella sua fase iniziale tireotossica, sono delle forme autolimitantesi e paucisintomatiche che, nella maggior parte dei casi, non richiedono alcun trattamento o, al massimo, l'utilizzo di β -bloccanti nel caso di severe tachicardie (22).

Il ricorso all'intervento chirurgico di tiroidectomia totale o parziale è limitato, invece, a casi eccezionali.

Ipotiroidismo

Il deficit della funzione tiroidea costituisce la patologia endocrina più frequente tra le donne in età riproduttiva (5%).

La prevalenza di ipotiroidismo in gravidanza deve essere suddivisa in uno 0,3% di ipotiroidismo conclamato (TSH alto con FT3 e FT4 bassi) e un 2,2% di ipotiroidismo subclinico (aumento isolato del TSH) (23). Tale discrepanza deriva dall'evidenza che la condizione di ipotiroidismo conclamato interferisce negativamente sulla fertilità.

Nella maggior parte dei casi l'ipotiroidismo è associato ad ablazione tiroidea effettuata come trattamento della malattia di Graves o ad una tiroidite autoimmune, determinata solitamente dalla tiroidite di Hashimoto.

Casi più complessi sono invece rappresentati dall'ipotiroidismo subclinico che risulta estremamente insidioso. Queste donne hanno un'elevata probabilità di sviluppare ipotiroidismo durante la gravidanza e, di conseguenza, avere un aumentato rischio di alterazioni dello sviluppo cerebrale fetale.

Rischi materno-fetali

Le complicanze materne determinate dalla carenza ormonale sono: abortività; ipertensione; preeclampsia; distacco intempestivo di placenta; parto prematuro; emorragia post-partum; mentre i rischi fetali sono rappresentati da: ritardo di crescita; gozzo con conseguente ostruzione esofagea e polidramnios; bradicardia e morte fetale endouterina; malformazioni congenite (24-28).

Nelle prime settimane di gestazione l'apporto di tiroxina al feto è esclusivamente di pertinenza materna ed è molto importante per il corretto sviluppo delle strutture cerebrali fetali responsabili dell'attenzione, della memoria e delle capacità motorie.

Nelle gestanti esposte a grave carenza iodica, l'ipotiroidismo combinato materno-fetale provoca un danno irreversibile dello sviluppo neurologico ed intellettuale che, nella sua forma più grave, configura il quadro clinico del cretinismo endemico.

L'ipotiroidismo provocato dal passaggio transplacentare degli anticorpi diretti contro il recettore del TSH (TRAb) rappresenta l'1-2% dei casi di ipotiroidismo congenito (29-30) ed a differenza di quello causato da disgenesia tiroidea, si sviluppa di solito nelle ultime settimane di gestazione. I TRAb presenti nel siero del 20-30% delle gravide con ipotiroidismo autoimmune (31) non hanno solo valore diagnostico ma la loro presenza può far prevedere la comparsa di un ipotiroidismo fetale e quindi neonatale, dal momento che titoli elevati di TRAb sono capaci di bloccare la funzione tiroidea di madre, feto e neonato (32). In queste gravidanze la somministrazione di tiroxina nella madre e nel neonato preveniva i danni neurologici e consentiva il raggiungimento di un quoziente intellettuale normale.

Studi ulteriori hanno ampiamente confermato che lo sviluppo psicomotorio e mentale è ritardato nei bambini nati da madri con valori di FT4 sotto il decimo percentile alla 12° settimana di gestazione (33-35). Risultati simili sono stati ottenuti da altri Autori utilizzando come parametro per la misura dell'ipotiroidismo valori di TSH superiori al 99,7 percentile o un valore di TSH al 98-99,6 percentile con bassi valori di FT4 (36).

Per un'adeguata valutazione della funzionalità tiroi-

dea è di ausilio l'ultrasonografia che consente di rilevare nella maggior parte dei casi segni indiretti quali ritardo di crescita o bradicardia fetale, o segni diretti quale il gozzo tiroideo.

Nei casi estremi, può essere indicata la funicolocentesi, per avere un quadro preciso dell'assetto ormonale tiroideo fetale.

Diagnosi e terapia

Dal punto di vista clinico l'ipotiroidismo è caratterizzato principalmente da astenia; difficoltà di concentrazione; intolleranza al freddo; parestesie; perdita di capelli; mixedema; macroglossia; modificazioni del timbro della voce; riflessi osteotendinei ritardati.

Nella maggior parte dei casi, però, la diagnosi clinica di ipotiroidismo in gravidanza è spesso difficile, in quanto la gestante può presentare lieve sintomatologia che può essere confusa con alcune manifestazioni tipiche di una gravidanza fisiologica.

Considerando che oggi lo screening del primo trimestre di gravidanza non comprende di prassi la valutazione della funzionalità tiroidea, è essenziale riconoscere le donne a rischio di sviluppare ipotiroidismo. Pertanto un'accurata raccolta anamnestica, che tenga conto della familiarità per tireopatie autoimmuni o ipotiroidismo, una storia di tireopatia, rilievo di anticorpi antitiroidei e/o gozzo, positività per diabete mellito di tipo I, altre patologie autoimmuni, abortività ripetuta ed assunzione di farmaci ad azione antitiroidea, può essere di ausilio per l'individuazione di donne a rischio.

Le indagini di laboratorio utili per una corretta diagnosi prevedono il dosaggio di TSH, FT3, coadiuvato dalla ricerca di anticorpi anti-Tg, anticorpi anti-TPO, anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb) e l'ecografia tiroidea. La terapia dell'ipotiroidismo permanente è sostitutiva.

Il farmaco di scelta è il sale sodico della L-tiroxina, un preparato sintetico chimicamente puro che assicura una potenza uniforme (37). Dotato di una emivita biologica abbastanza lunga (circa una settimana) consente il mantenimento di un livello costante di ormoni tiroidei durante le 24 ore con un'unica somministrazione giornaliera.

L'ipotiroidismo di nuova diagnosi in gravidanza richiede l'inizio immediato della terapia sostitutiva con L-tiroxina. Nelle donne che sono già in terapia sostitutiva, per un ipertiroidismo diagnosticato precedentemente alla gravidanza, invece, è di solito necessario aumentare le dosi di L-T4 del 30-50%.

La terapia dell'ipotiroidismo in gravidanza ha tre peculiarità:

1. in assenza di controindicazioni cardiache, è sempre consigliabile raggiungere lo stato di eutiroidismo nel

più breve tempo possibile, per evitare le complicanze dell'ipotiroidismo sul decorso della gravidanza e sul prodotto del concepimento;

2. la dose sostitutiva di L-tiroxina deve essere maggiore in gravidanza rispetto al periodo pre- e post-gravidico;

3. l'adeguatezza del trattamento sostitutivo deve essere controllata misurando i livelli di TSH, almeno, ogni 4-6 settimane.

Conclusioni

Con questa review si è cercato di mettere in rilievo l'influenza di alcune patologie tiroidee sull'insorgenza di una serie di alterazioni della gravidanza e/o del feto. L'importanza degli ormoni tiroidei sullo sviluppo nervoso del feto è ben risaputo, quindi, è importante che la diagnosi di condizioni clinicamente evidenti o so-

prattutto subcliniche sia precoce in modo da stabilire rapidamente una condizione di eutiroidismo. Purtroppo, c'è da dire che ancora oggi lo studio della funzionalità tiroidea e la ricerca della presenza di autoanticorpi non sono contemplati negli esami di routine prescritti in gravidanza; ma considerando le complicanze, sia materne che fetali, che una mancata diagnosi precoce di tale patologia può determinare, sarebbe invece fondamentale identificare le donne a rischio.

In conclusione c'è da dire che restano ancora da chiarire vari punti riguardanti le modificazioni della funzione tiroidea in gravidanza, il rapporto tra ipotiroidismo subclinico e ritardo mentale infantile, tra funzione tiroidea e fertilità ed, infine, le modalità di screening per poter effettuare una diagnosi quanto più precocemente possibile. È auspicabile che nuovi studi ed un arricchimento delle esperienze in corso possano consentire, in un prossimo futuro, di chiarire anche molte di queste relazioni.

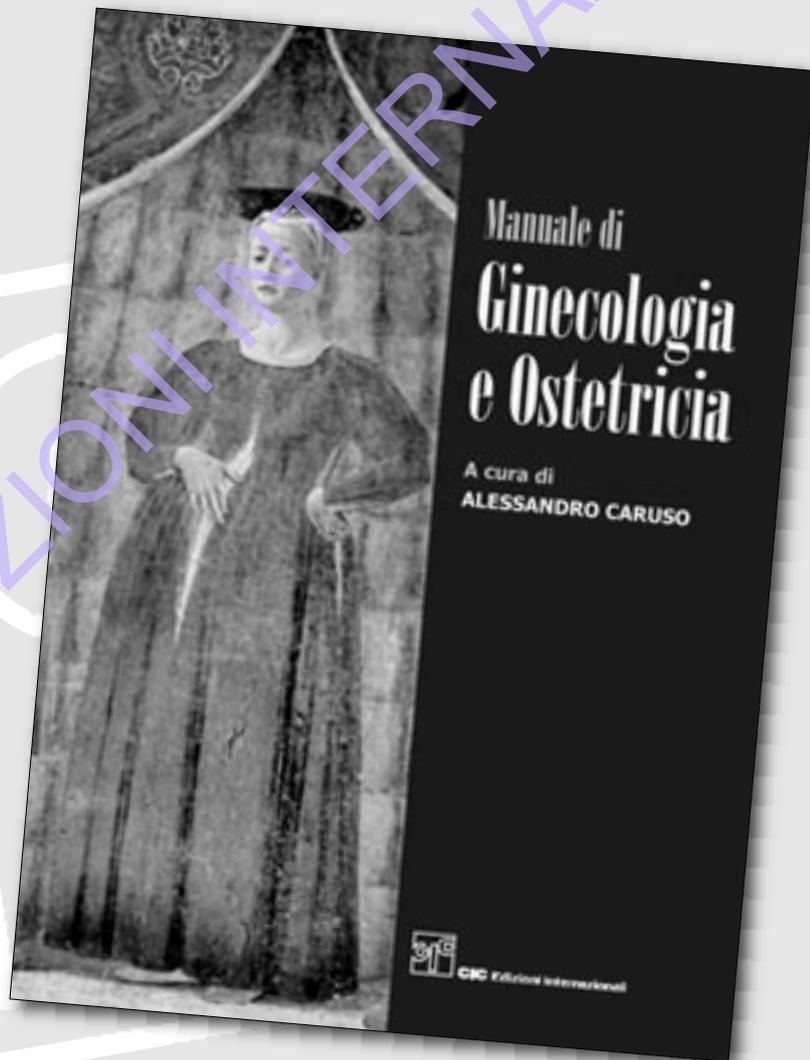
Bibliografia

- Linee Guida Nazionali di riferimento "Tiroide e gravidanza" www.assr.it.
- POPPE K, GLINOER D. *Thyroid autoimmunity and Hypothyroidism before and during pregnancy*. Hum Reprod Update 2003; 9(2):149-61.
- ABALOVICH M, AMINO N, BARBOUR LA, COBIN RH, DE GROOT L, GLINOER D, MANDEL S.J., 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.
- GRUN JP, MEURIS S, DENAYER P, et al. *The thyrotropic role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancy*. Clin Endocrinol 1997; 46: 719-26.
- BURROW GN, FISHER DA, LARSEN PR. *Maternal and fetal thyroid function*. N Engl J Med 1994; 331: 562-9.
- HONGYAN DONG, CAROLE L. YAUK, ANDREA ROWAN-CARROLL, SEO-HEE YOU, R. THOMAS ZOELLER, IAIN LAMBERT AND MICHAEL G. WADE. *Thyroid hormone receptors in brain development and function*. Bernal J. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007 Mar;3(3):249-59.
- DE ESCOBAR GM, OBREGÓN MJ, DEL REY FE. *Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy*. Public Health Nutr. 2007 Dec;10(12A):1554-70.
- Bjorn Vennstrom del Karolinska Institutet (Svezia), *Genes & Development*; Karolinska Institutet, 2005; XagenaHeadlines2005
- BURROW GN. *Thyroid function and hyperfunction during gestation*. Endocr Rev 1993; 14:194-202.
- MILLAR LK, WING DA, LEUNG AS, et al. *Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism*. Obstet Gynecol 1994; 84:946-949.
- DAVIS LE, LUCAS MJ, HANKINS GDV et al. *Thyrototoxicosis complicating pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:63-70.
- MESTMAN JH, GOODWIN M, MONTORO MM. *Thyroid disorders of pregnancy*. Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24:41-71.
- MOMOTANI N, ITO K, HAMADA N, et al. *Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring*. Clin Endocrinol (Oxf) 1984; 20:695-700.
- MOMOTANI N, ITO K. *Treatment of pregnant patients with Basedow's disease*. Experimental and Clinical Endocrinology 1991; 97:268-274.
- RANZINI AC, ANANTH CV, SMULIAN JC, et al. *Ultrasonography of fetal thyroid*. J Ultrasound of Med 2001; 20: 613-617
- LUTON D, LE GAC I., VUILLARD E., et al. *Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring*. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(11): 6093-8
- ZIMMERMAN D. *Fetal and neonatal hyperthyroidism*. Thyroid 1999; 9 (7): 727-33
- PETRIKOVSKY B. *Complications after cordocentesis appear excessive*. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 1567-79.
- BECKS GP, BURROW GN. *Thyroid disease and pregnancy*. Med Clin North Am 1991; 75:121-151.
- BACH-HUYNH TG, JONKLAAS J. *Thyroid medications during pregnancy*. Ther Drug Monit 2006;28: 431-41
- LÄUBERG 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
- ABALOVICH M, AMINO N, BARBOUR LA, COBIN RH, DE GROOT LJ, GLINOER 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
- MORTIMER RH, CANNELL GR, ADDISON RS. et al. *Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placenta lobule*. J Clin Endocrinol metab 1997; 82:3099-3102.
- MOMOTANI N, NOH J, OYANAGI H, et al. *Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy*. N Engl J Med 1986; 315:24-28.
- KLEIN RZ, HADDOW JE, FAIX JD. et al. *Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women*. Clin Endocrinol (Oxf)

- 1991; 35:41-46.
26. ORGIAZZI J. *Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice.* Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 200:339-355.
27. BROWN RS, BELLISARIO RL., BOTERO D, et al. *Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotrophin receptor-blocking antibodies in over one million babies.* J Clin Endocrinol Metabol 1996; 81:1147-1151.
28. CHIOVATO L, VITTI P, SANTINI F et al. *Incidence of antibodies blocking thyrotropin effect in vitro in patients with euthyroid or hypothyroid autoimmune thyroiditis.* J Clin Endocrinol Metab 1990; 71:40-45.
29. MATSUURA N, KONISHI J. *Transient hypothyroidism in infants born to mothers with chronic thyroiditis. A nation-wide study of twenty-three cases.* Endocrinol Jpn 1990; 71:369-379.
30. MESTMAN JH, GOODWIN M, MONTORO MM. *THYROID disorders of pregnancy.* Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24:41-71.
31. MARCOCCI C, VITTI P, CETANI F. et al. *Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism.* J Clin Endocrinol Metab 1991; 120:689-701.
32. DAVIS LE, LEVENO KJ, CUNNINGHAM FG. *Hypothyroidism complicating pregnancy.* Obstet Gynecol 1988; 72:108-112.
33. LEUNG AS, MILLAR LK, KOONINGS PP. et al. *Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies.* Obstet Gynecol 1993; 81:349-353.
34. WASSERSTRUM N, ANANIA CA. *Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement.* Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 42:353-358.
35. MATSUURA N, KONISHI J. *Transient hypothyroidism in infants born to mothers with chronic thyroiditis. A nationwide study of twenty-three cases.* Endocrinol Jpn 1990; 37:369-379.
36. MAN EB. *Maternal hypothyroxinemia, development of 4 and 7 years old offspring,* in: Fisher DA, Burrow GN, eds *Perinatal Thyroid Physiology and Disease.* New York: Raven Press 1975; 132-177.
37. Society clinical practice guide. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:123-129.
-

Manuale di GINECOLOGIA E OSTETRICIA

A cura di
Alessandro Caruso



Volume cartonato
di 632 pagine
f.to cm 19x27
€ 75,00