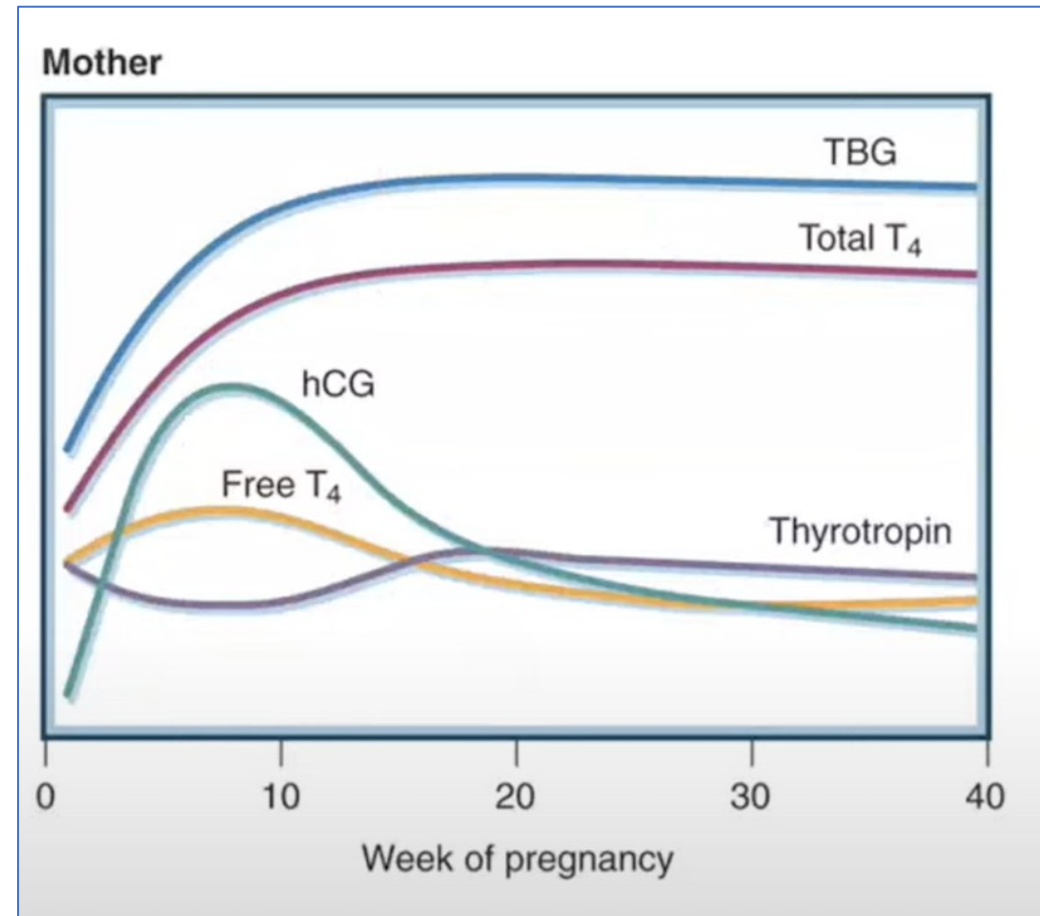


DISTIROIDISMI IN GRAVIDANZA

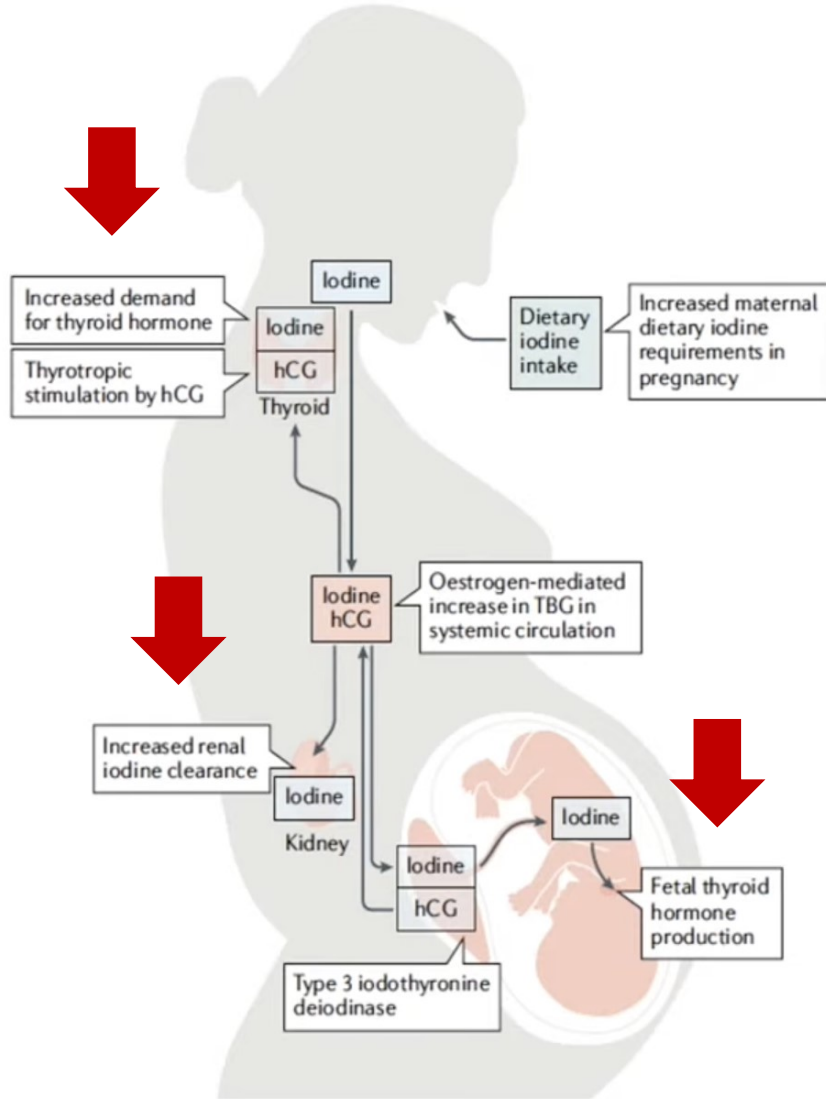
Dott.ssa Francesca Bica
Specialista in Ginecologia e Ostetricia
ASST Bergamo EST

CAMBIAMENTI FISIOLÓGICI DELLA TIROIDE IN GRAVIDANZA

- Aumentano i livelli di TBG per effetto degli estrogeni
- L'HCG ha un effetto tireotropico sulla ghiandola tiroidea
- Il livello di TSH diminuisce per poi aumentare progressivamente



FABBISOGNO DI IODIO



Una **grave carenza di iodio** è associata a un rischio aumentato di:

- Gozzo e ipotiroidismo materno
- Aborto spontaneo
- Parto pretermine
- Mortalità perinatale e infantile
- Compromissione cognitiva nella prole
- Cretinismo nella prole

Una **carenza da lieve a moderata** può essere associata a un rischio aumentato di:

- Preeclampsia
- Basso peso alla nascita
- Ricovero in terapia intensiva neonatale
- QI ridotto nei bambini

SUPPLEMENTAZIONE DI IODIO IN GRAVIDANZA

WHO

- Raccomanda **250 mcg/die** per le donne incinte e in allattamento

ATA

- Raccomanda un'assunzione giornaliera di **250 mcg/die** di iodio a tutte le donne in gravidanza
- Raccomanda alle donne che stanno pianificando una gravidanza di integrare la loro dieta con un integratore orale giornaliero che contenga **150 mcg** di iodio. Idealmente iniziando 3 mesi prima della gravidanza
- Non raccomanda l'integrazione di iodio nelle donne incinte che sono in cura per ipertiroidismo o che stanno assumendo levotiroxina
- Raccomanda di evitare un'assunzione prolungata di iodio **> 500 mcg/die** a causa dei potenziali rischi di disfunzione tiroidea fetale

ACOG

Raccomanda un'assunzione giornaliera di iodio:

- di **220 mcg/die** per le donne in gravidanza
- di **290 mcg/die** per le donne che allattano



► La riduzione dei disturbi da carenza alimentare di iodio è indicata come obiettivo primario per la salute pubblica dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dalla Food and Agriculture Organization (FAO).

A tal fine il Ministero della Salute ha promosso la legge n. 55 del 21 Marzo 2005 concernente "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica" al fine di migliorare gli interventi di sanità pubblica in tema di carenza iodica.

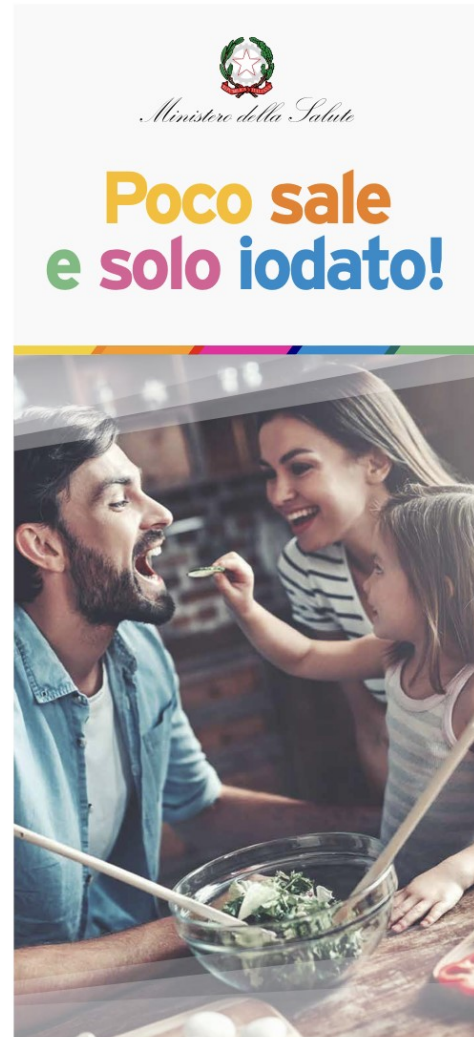


Direzione Generale Sicurezza degli alimenti
e nutrizione - Ufficio 5

Direzione generale della comunicazione
e dei rapporti europei ed internazionali - Ufficio 2

 www.salute.gov.it

Marzo 2021



- **Anamnesi personale di:**

- Ipotiroidismo o ipertiroidismo
- Radioterapia alla testa o al collo
- Intervento chirurgico alla tiroide
- Diabete di tipo 1 o altri disturbi autoimmuni
- Storia di aborti spontanei, parto pretermine o infertilità o 2 o più gravidanze precedenti
- Uso di amiodarone o litio
- Somministrazione recente di contrasto radiologico iodato

- **Anamnesi familiare di malattia autoimmune della tiroide o disfunzione tiroidea**

- **Segni e sintomi attuali di disfunzione tiroidea, inclusa la presenza di gozzo**

- **Positività nota agli anticorpi tiroidei**

- **Età > 30 anni**

- **Obesità grave (indice di massa corporea > 40 kg/m²)**

- **Vivere in un'area con nota insufficienza di iodio da moderata a grave**

RANGE DI RIFERIMENTO DEL TSH

- **TSH come test di screening di prima linea**, è l'indicatore più sensibile dello stato tiroideo gestazionale.
- Se il TSH è anormalmente alto o basso, misurare i livelli di T4 libera (FT4) o di T4 totale per distinguere tra disfunzione tiroidea manifesta e subclinica.
- Gli intervalli di riferimento per il TSH durante la gravidanza dovrebbero rappresentare la popolazione locale per cui viene fornita assistenza e dovrebbero essere definiti per donne incinte sane, negative agli anticorpi anti-TPO, con un apporto ottimale di iodio e senza malattie della tiroide.

ATA

- ❖ Utilizzare 4 mU/L come limite di riferimento superiore
- ❖ Nel primo trimestre, utilizzare 0,1 mU/L come limite inferiore
- ❖ Nel II e III trimestre: dovrebbe esserci un graduale ritorno del TSH verso l'intervallo normale non gravidico

ETA

- ❖ Primo trimestre: 0,1 -2,5 mU/L
- ❖ Secondo trimestre: 0,2-3 mU/L
- ❖ Terzo trimestre: 0,3 - 3-3,5 mU/L

E QUINDI...COSA FARE



Se il TSH sierico è compreso **tra il limite inferiore della norma specifico del trimestre e 2,5 mU/L:**

- **Non sono richiesti ulteriori test**
- Nelle donne a rischio particolarmente elevato di sviluppare ipotiroidismo durante la gravidanza (post-trattamento con iodio radioattivo, post-emitiroidectomia, con storia di irradiazione della regione della testa o del collo), rivalutare il TSH durante la gravidanza. Se il TSH aumenta oltre il limite superiore, iniziare il trattamento

Se il TSH sierico è **>2,5 mU/L:**

- **Misurare gli anticorpi TPO.** È stato segnalato un aumento del tasso di perdita fetale e parto prematuro nelle donne con elevate concentrazioni sieriche di anticorpi anti-TPO e tali esiti avversi si verificano a un valore di TSH inferiore rispetto alle donne senza anticorpi TPO

Se il TSH è **>4 mU/L:**

- **Misurare la T4 libera** per determinare il grado di ipotiroidismo

IPOFUNZIONE TIROIDEA IN GRAVIDANZA

Diverse indagini riportano che almeno il 2%–3% delle donne sane, non gravide, in età fertile hanno un TSH sierico elevato. La prevalenza può essere più elevata nelle aree con insufficienza di iodio

Quando la nutrizione con iodio è adeguata, la causa più frequente di ipotiroidismo è la malattia tiroidea autoimmune (tiroidite di Hashimoto)



IPOTIROIDISMO PRIMARIO MANIFESTO IN GRAVIDANZA

Table 1. Changes in Thyroid Function Test Results in Thyroid Disease

Maternal Status	TSH*	Free T ₄
Overt hyperthyroidism	Decrease	Increase
Subclinical hyperthyroidism	Decrease	No change
Overt hypothyroidism	Increase	Decrease
Subclinical hypothyroidism	Increase	No change

Abbreviations: T₄, thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone.

È dimostrato che l'ipotiroidismo materno manifesto è associato a un rischio aumentato di **complicanze materno fetali**, quali:

- parto pretermine
- basso peso alla nascita
- aborto spontaneo
- ipertensione gestazionale
- emorragia del post partum
- QI inferiore della prole
- deterioramento neuropsicologico e cognitivo nel bambino
- morbilità e mortalità perinatale

TRATTAMENTO

- È raccomandato il trattamento dell'ipotiroidismo manifesto durante la gravidanza.
- Somministrare **Levotiroxina orale**.
- Mirare a un valore di TSH nella **metà inferiore dell'intervallo di riferimento specifico** del trimestre e, quando questo non è disponibile, puntare a concentrazioni di TSH materno inferiori a 2,5 mU/L (ATA e ACOG).
- L'aumento del dosaggio deve avvenire il prima possibile in caso di mestruazioni saltate o sospetta gravidanza. È raccomandato aumentare il **dosaggio di LT4 giornaliero di circa il 25%-30%**. Un modo per ottenere questo risultato è somministrare due compresse aggiuntive ogni settimana all'attuale dosaggio giornaliero di LT4 della paziente.
- Monitorare il livello di TSH **ogni 4 settimane** fino a metà gestazione e almeno una volta verso la trentesima settimana di gestazione.

COME DOVREBBE ESSERE REGOLATA LA LT4 NELLE DONNE IPOTIROIDEE CHE PIANIFICANO UNA GRAVIDANZA ?

- Il TSH sierico deve essere valutato prima del concepimento e i parametri tiroidei ottimizzati
- La dose di LT4 deve essere aggiustata per ottenere un valore di TSH inferiore a 2,5 mU/L, tuttavia valori di TSH preconcezionale più bassi (<1,5 mU/L) potrebbero ridurre il rischio di innalzamento del TSH durante il primo trimestre

COME DOVREBBE ESSERE AGGIUSTATA LA LT4 DOPO IL PARTO ?

- Dopo il parto, la dose materna di LT4 deve essere ridotta ai livelli pre-gravidanza e il TSH sierico va valutato dopo 6 settimane
- Nelle donne che hanno iniziato la terapia con LT4 durante la gravidanza, questa può essere interrotta al parto, in particolare se la dose era < 50 mcg/die, con valutazione del TSH sierico a 6 settimane dal parto

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

Table 1. Changes in Thyroid Function Test Results in Thyroid Disease

Maternal Status	TSH*	Free T ₄
Overt hyperthyroidism	Decrease	Increase
Subclinical hyperthyroidism	Decrease	No change
Overt hypothyroidism	Increase	Decrease
Subclinical hypothyroidism	Increase	No change

Abbreviations: T₄, thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone.

- Il rischio di complicazioni durante la gravidanza è inferiore nelle donne con ipotiroidismo subclinico, rispetto all'ipotiroidismo conclamato.
- Le donne che hanno ipotiroidismo subclinico con anticorpi TPO positivi hanno un rischio più elevato di complicanze della gravidanza rispetto a quelle i cui anticorpi TPO sono negativi e gli esiti avversi si verificano a un TSH inferiore.

TRATTAMENTO IPOTIROIDISMO SUBLINICO

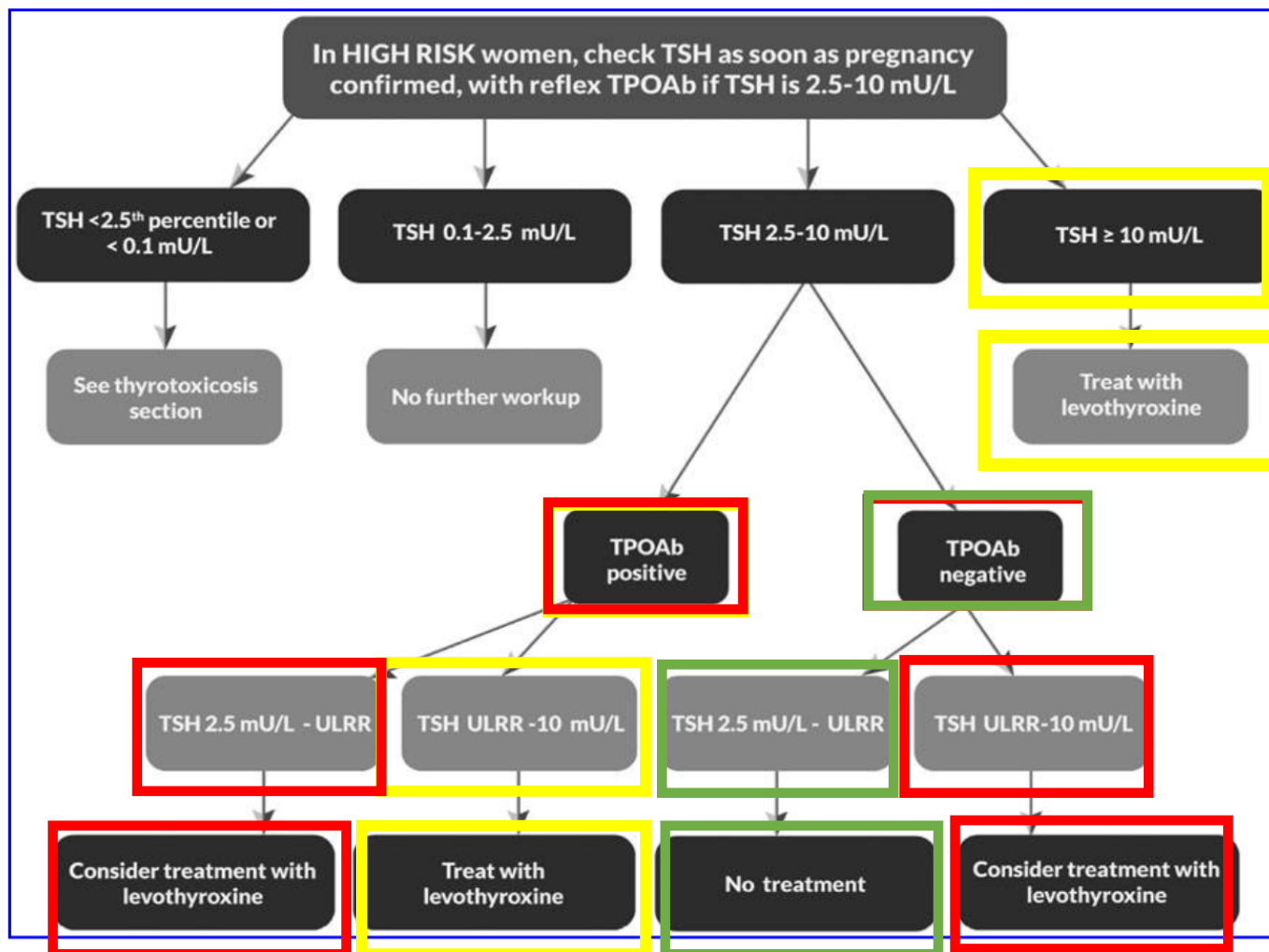


FIG. 1. Testing for thyroid dysfunction in pregnancy. ULRR, upper limit of the reference range.

ATA

- Raccomanda di monitorare il livello di TSH ogni 4 settimane fino a metà gestazione e almeno una volta verso la 30a settimana di gestazione
- Dopo il parto considerare l'interruzione della levotiroxina nelle donne che hanno iniziato la terapia durante la gravidanza, in particolare quelle con dose < 50 mcg/die
- Misurare il TSH sierico a circa 6 settimane dal parto

TIREOTOSSICOSI

La tireotossicosi è una sindrome clinica che si caratterizza per ipermetabolismo e iperattività e che si verifica quando una persona è esposta a quantità sovralfisiologiche di ormoni tiroidei. La causa più comune è l'iperfunzione della ghiandola tiroidea (ipertiroidismo).

CAUSE DI IPERTIROIDISMO:

- **Morbo di Graves Basedow** (la prevalenza nelle donne incinte è dello 0,2%)
- Trattamento eccessivo o assunzione fittizia di ormone tiroideo
- Forme non autoimmuni: gozzo multinodulare tossico e adenoma tossico (meno comuni)
- Adenoma pituitario secernente TSH, struma ovarii, metastasi funzionali del cancro alla tiroide o mutazioni del recettore del TSH della linea germinale (molto rare)
- Disfunzioni indotte dall 'HCG:
 - ❖ **tireotossicosi transitoria gestazionale** 1%-3% delle gravidanze. È limitata alla prima metà della gravidanza ed è comunemente associata a iperemesi gravidica
 - ❖ tireotossicosi indotta da neoplasia trofoblastica gestazionale

COME SI PUÒ DIFFERENZIARE LA TIREOTOSSICOSI TRANSITORIA GESTAZIONALE DAL MORBO DI GRAVES IN GRAVIDANZA?

Characteristic/Finding	Gestational Transient Thyrotoxicosis	Graves Disease
History of thyroid disease	No previous history of thyroid disease	Possible history of thyroid disease or of thyrotoxic symptoms predating pregnancy
Severity of thyrotoxic symptoms	Mild	Variable (may be severe)
Stigmata of Graves disease	None	May be present <ul style="list-style-type: none"> ◦ Diffuse goiter ◦ Thyroid bruit ◦ Ophthalmopathy
Presence of nausea/emesis	Yes (may be severe)	No
Thyroid function tests	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Suppressed TSH ◦ T3:T4 ratio (< 20:1) 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Suppressed TSH ◦ Increased T3:T4 ratio (≥ 20:1)
Presence of TRAb	No	Yes

Abbreviations: T3, triiodothyronine; T4, thyroxine; TRAb, TSH receptor antibodies; TSH, thyroid-stimulating hormone.

Reference -

Thyroid 2017 Mar;27(3):315, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2020 Jul;34(4):101414, Endocr Pract 2019 Jan;25(1):62.

QUAL È LA GESTIONE APPROPRIATA DELLA TIREOTOSSICOSI TRANSITORIA GESTAZIONALE?

- La gestione delle donne con tireotossicosi transitoria gestazionale dipende dalla gravità dei sintomi. Nelle donne con iperemesi gravidica, **il controllo del vomito e il trattamento della disidratazione** con liquidi per via endovenosa sono il trattamento abituale
- I farmaci antitiroidei (**ATD**) **non sono indicati** perché il T4 sierico torna alla normalità entro la 14a-18a settimana di gestazione e l'uso di ATD nelle prime fasi della gravidanza aumenta il rischio di difetti alla nascita
- In situazioni in cui è indicata una terapia sintomatica, piccole quantità di **beta-bloccanti**, somministrate in un periodo di tempo limitato, possono essere utili



IPERTIROIDISMO MANIFESTO

La diagnosi biochimica di ipertiroidismo manifesto è confermata in presenza di un **TSH sierico soppresso ($<0,1$ mU/L) o non rilevabile ($<0,01$ mU/L) e di TT4/FT4 o T3 sierico inappropriatamente elevato**

Quando viene rilevato un TSH sierico soppresso nel primo trimestre eseguire:

- anamnesi medica
- esame obiettivo
- misurare le concentrazioni di FT4 o TT4, TT3 e i TRAb per chiarire l'eziologia della tireotossicosi

Uno scarso controllo della tireotossicosi è associato a:

- perdita della gravidanza, prematurità, basso peso alla nascita
- restrizione della crescita intrauterina, morte in utero
- ipertensione gestazionale, distacco di placenta
- insufficienza cardiaca congestizia materna
- ipertiroidismo fetale e/o neonatale



TRATTAMENTO

I farmaci antitiroidei tionamidici (metimazolo o propiltiouracile) sono il pilastro del trattamento dell'ipertiroidismo manifesto

La gravidanza induce uno stato di **quiescenza autoimmune**, la maggior parte delle donne è in grado di ridurre la dose del farmaco ogni 1-2 mesi e nel 20-30% dei casi di interromperli nel terzo trimestre

PAZIENTI AD ALTO RISCHIO:

- Somministrare il propiltiouracile dal concepimento fino alla 16a settimana di gestazione
- Somministrare ATD alla dose minima efficace mantenendo **FT4/T4 totale al limite superiore o moderatamente al di sopra** dell'intervallo di riferimento. Il trattamento eccessivo può causare gozzo fetale e ipotiroidismo
- Dopo 16 settimane, non ci sono raccomandazioni in merito al passaggio da propiltiouracile a metimazolo. Entrambi i farmaci sono associati a potenziali effetti avversi e il passaggio può portare a un periodo di controllo meno stretto

PAZIENTI A BASSO RISCHIO:

- Considerare **l'interruzione di tutti i farmaci antitiroidei** dopo una valutazione della storia della malattia e dei fattori di rischio nelle pazienti che sono appena incinte
- Dopo l'interruzione dei farmaci, effettuare un **follow-up** ogni 1-2 settimane con esame clinico e test della funzionalità tiroidea materna, riducendolo a intervalli di 2-4 settimane durante il secondo e il terzo trimestre se lo stato eutiroideo viene mantenuto

TRATTAMENTO

AGENTI BETA-BLOCCANTI ADRENERGICI:

- Il propranololo 10-40 mg ogni 6-8 ore o il labetalolo 100 mg 2 vv die, possono essere utilizzati per controllare i sintomi ipermetabolici fino a quando i pazienti non sono diventati eutiroidei con la terapia ATD
- Nella stragrande maggioranza dei casi il farmaco può essere sospeso dopo 2-6 settimane
- Il trattamento a lungo termine con beta-bloccanti va evitato perchè associato a restrizione della crescita intrauterina, bradicardia fetale e ipoglicemia neonatale

TIROIDECTOMIA:

- Dovrebbe essere presa in considerazione in caso di allergie/controindicazioni a entrambi i farmaci
- Nel paziente che non desidera la terapia farmacologica
- Nelle donne in cui l'eutiroidismo non può essere raggiunto nemmeno con dosi elevate di ATD

IPERTIROIDISMO E POST PARTUM

- Per le madri che allattano è suggerito il **metimazolo** date le preoccupazioni sulla potenziale epatotossicità associata al propiltiouracile
- La terapia con iodio radioattivo per il trattamento del morbo di Graves è controindicata durante l'allattamento al seno
- Le donne con morbo di Graves che sono state trattate durante la gravidanza necessitano di un attento monitoraggio durante il puerperio in quanto potrebbero manifestare un'esacerbazione
- Vanno eseguiti i **test di funzionalità tiroidea** (TSH, T4 libera) sei settimane dopo il parto, quindi ogni sei settimane se è necessario un aggiustamento della dose di tiamide o ogni quattro mesi se i test tiroidei rimangono normali

IPERTIROIDISMO SUBCLINICO

Table 1. Changes in Thyroid Function Test Results in Thyroid Disease

Maternal Status	TSH*	Free T ₄
Overt hyperthyroidism	Decrease	Increase
Subclinical hyperthyroidism	Decrease	No change
Overt hypothyroidism	Increase	Decrease
Subclinical hypothyroidism	Increase	No change

Abbreviations: T₄, thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone.

- Non è associato a esiti avversi fetali o materni e richiede monitoraggio, ma non gestione medica
- L'ipertiroidismo subclinico transitorio (TSH subnormale con concentrazioni sieriche di T4 totale o libera e T3 nel range normale per la gravidanza) nel primo trimestre di gravidanza è considerato un riscontro fisiologico normale

CONCLUSIONI

- Il TSH è il test di screening di prima linea per la diagnosi dei distiroidismi in gravidanza
- Utilizzare range di riferimento del TSH specifici per le donne in gravidanza
- È fondamentale sensibilizzare sull'importanza dello iodio
- Le alterazioni funzionali della tiroide possono avere importanti ripercussioni materno fetali
- Sono indispensabili una diagnosi e un trattamento tempestivi



GRAZIE PER L'ATTENZIONE