

# Tiroide e gravidanza: i quesiti del clinico

P. Garofalo

UOC di Endocrinologia, A.O. "V. Cervello", Palermo

## Riassunto

La gestione della paziente gravida con malattia tiroidea è diventato un importante banco di prova sia per il patologo clinico che per l'endocrinologo per fattori diversi:

- a) incremento reale della patologia autoimmune e nodulare tiroidea sia nota che subclinica;
- b) crescente informazione e preoccupazione circa la possibilità dell'impatto negativo sul decorso della gravidanza e sulla salute del feto a causa di malattie tiroidee e dei farmaci ad esse correlate;
- c) maggiori procedure di screening attivate dai colleghi endocrinologi su pazienti "sane".

Saranno pertanto passate in rassegna, in modo sintetico, le interazioni fra malattie tiroidee e gravidanza prospettando linee di condotta basate sulle evidenze attuali.

## Summary

**Thyroid disease in pregnancy: The clinical management**

The management of pregnant woman with thyroid disease raises many questions.

Currently several pregnant women with thyroid disease pay more and more attention to the effects of pathology on pregnancy prognosis, delivery and offspring's wellbeing.

The paper summarizes physiology of adaptive changes in thyroid function during pregnancy and analyzes some controversial decision making aspects of the management of pregnant women with thyroid disease.

*Key words.* Hyperthyroidism, Hypothyroidism, Iodine deficiency, Post-partum thyroiditis, Thyroid nodules, Pregnancy.

## Adattamenti fisiologici della funzione tiroidea in gravidanza

La condizione gravidica determina una serie di adattamenti tiroidei che concorrono a sviluppare un incremento volumetrico della tiroide (iperplasia o gozzo della gravida)<sup>1-4</sup>.

Distinguiamo per semplicità didattica quattro differenti fattori a) il fabbisogno di iodio; b) l'incremento della Thyroxine Binding Globulin (TBG); c) la presenza di gonadotropina corionica (HCG); d) l'attività desiodasica placentare.

In gravidanza aumenta la clearance renale dello iodio ed inoltre vi è un passaggio transplacentare dello iodio. Entrambi i fenomeni portano ad un aumentato fabbisogno iodico giornaliero.

In condizioni di iodio sufficienza non si creano adattamenti significativi tiroidei, invece in aree iodio carenti questa richiesta supplementare iodica comporta un aumento dello stimolo iperplasizzante tiroideo mediato da un lieve rialzo della Tireotropina (TSH). La carenza iodica materna, spe-

cie se si instaura nel primo trimestre di gravidanza, può compromettere di per sé il normale sviluppo del Sistema Nervoso Centrale fetale. Inoltre in condizioni di carenza iodica si instaura una ipotiroxinemia materna potenzialmente lesiva per lo sviluppo psichico del feto. È buona pratica pertanto assicurare un corretto apporto iodico alla gravida sin dal concepimento e per tutto il periodo di gestazione<sup>1,3</sup>.

L'iperestrogenismo gravidico determina una aumentata sintesi della principale proteina di trasporto degli ormoni tiroidei la TBG come conseguenza si avrà un incremento del pool circolante di ormoni tiroidei totali Tiroxina totale (TT4) e triiodotironina (TT3). Normali rimangono invece i valori delle frazioni libere degli stessi ormoni: Triiodotironina libera (FT3 e Tiroxina libera (FT4).

L'HCG, fisiologicamente elevata nei primi mesi di gravidanza, ha una struttura molto simile al TSH, pertanto può svolgere una azione diretta di stimolo sulla tiroide mediata dai recettori per il TSH presenti sui tireociti. Come

conseguenza, si può avere una tireotossicosi transitoria (prime dieci/quindici settimane), paucisintomatica che non richiede abitualmente trattamento medico.

La placenta è dotata di una spiccata attività desiodasica (Desiodasi di tipo III) che inattiva i principali ormoni tiroidei TT4 e TT3. Tale attività mira a proteggere il feto dall'esposizione ai livelli ormonali circolanti nel sangue materno, che risulterebbero inappropriatamente elevati per il feto stesso. Serve inoltre ad assicurare un ulteriore apporto iodico essenziale per il buon funzionamento della tiroide fetale.

### Ipertiroidismo in gravidanza

La forma di gran lunga più rappresentata (80%) è la tireopatia autoimmune iperfunzionante o Malattia di Basedow, segue il gozzo tossico uni o plurinodulare<sup>1-4</sup>.

La paziente ipertiroidea ha una minore probabilità gravidica e di contro una maggiore probabilità di perdite e/o malformazioni fetali qualora non venga correttamente curata<sup>5</sup>. E' quindi consigliabile acquisire una condizione di stabile eutiroidismo prima che la paziente diventi gravida. E' altresì obbligatorio continuare a trattare farmacologicamente l'ipertiroidea quando diventa gravida.

La malattia di solito si mitiga dopo il primo trimestre consentendo quindi una consensuale riduzione posologica dell'antitiroideo; talvolta è possibile sospendere la terapia dopo alcuni mesi di gravidanza a patto che tutti i parametri bioumorali compreso il TSH siano stabilmente normalizzati.

In passato si riteneva che il propiltiouracile (PTU) fosse il farmaco di scelta in quanto non in grado di passare attraverso la barriera placentare. E' ormai acclarato che anche il PTU, analogamente al mercaptoimidazolo (MMI), supera la placenta e raggiunge il circolo fetale, quindi non vi è più alcun divieto ad impiegare il MMI farmaco peraltro più diffuso in quanto presente in commercio in Italia<sup>1</sup>.

Il monitoraggio funzionale richiede controlli ormonali periodici: abitualmente è sufficiente ripetere ogni tre mesi la determinazione degli ormoni tiroidei liberi e del TSH. Contestualmente, con pari cadenza, è opportuno monitorare la volumetria dell'iperplasia eseguendo una ecografia tiroidea, meglio se corredata da indagine color-doppler.

Si sconsiglia l'uso in gravidanza della terapia con iodio radioattivo, mentre la chirurgia (tiroidectomia totale) è quasi mai necessaria.

I neonati di madri gravide ipertiroidee trattate, non presentano danni d'organo né alterazioni clinicamente rilevanti della funzione o del volume tiroideo; non sono neppure stati rilevati danni fisici o psicologici a distanza di anni.

Circa il 3% dei neonati da madre con M. di Basedow sviluppano un ipertiroidismo neonatale secondario al passaggio di anticorpi anti recettore del TSH dalla madre al feto. Tale condizione di solito insorge dopo 7-10 giorni dalla nascita ed è autolimitante (sei-dodici settimane); richiede usualmente un trattamento antitiroideo farmacologico di breve durata.

L'assunzione di farmaci antitiroidei (MMI, PTU) sembra abbastanza sicuro anche nelle pazienti che allattano; pertanto oggi, alla luce delle esperienze cliniche attuali, è consentito l'allattamento al seno alle puerpere ipertiroidee in trattamento medico<sup>1</sup>.

### Ipotiroidismo in gravidanza

La tiroidite cronica autoimmune è la causa di gran lunga più frequente di ipotiroidismo in età fertile.

E' frequente il rilievo di sub-fertilità e soprattutto di abortività ricorrente nella pazienti con tiroidite cronica anche in assenza di un evidente quadro clinico o bioumorale di ipotiroidismo<sup>5-7</sup>.

Se la paziente ipotiroidea in trattamento sostitutivo rimane gravida, è necessario incrementare il più presto possibile la dose di levotirossina (L-T4) per evitare rischi secondari ad un ipotiroidismo relativo fetale. La funzione tiroidea fetale assicura infatti una produzione ormonale propria soltanto a partire dalla 18<sup>a</sup>-20<sup>a</sup> settimana di gestazione; fino ad allora il passaggio ormonale transplacentare assicura l'approvvigionamento adeguato di ormoni tiroidei, importante per il corretto sviluppo delle prime strutture del SNC fetale.

Il controllo dei parametri bioumorali periferici (TSH e FT4) andrà ripetuto almeno trimestralmente e le correzioni posologiche necessarie dovranno essere rapidamente effettuate<sup>8,9</sup>. E' altresì opportuno eseguire un controllo ecografico stante la possibilità di comparsa di patologia nodulare sospetta anche in gravidanza. In tal caso si eseguirà senza indugio l'agoaspirato per esame citologico<sup>10</sup>. Nessuna teratogenicità è stata mai dimostrata per la levotirossina; il farmaco potrà essere assunto anche durante l'allattamento<sup>9</sup>. La posologia potrà essere ridotta subito dopo il parto o qualche settimana dopo previo controllo della concentrazione ormonale. In ogni caso l'obiettivo è di riportare gradualmente la paziente alla dose pregravidica.

I neonati non presentano alcuna alterazione della funzione tiroidea; solo raramente possono esibire un ipotiroidismo transitorio della durata di poche settimane a causa del passaggio transplacentare di anticorpi anti-recettore per il TSH (TRAb). Gli anticorpi anti-tireoperossidasi (TPOAb), marker specifico della tiroidite cronica autoimmune, infatti non attraversano la barriera placentare. L'ipotiroidismo non trattato può associarsi ad un deficit intellettuale con riduzione di 7 punti del Q.I. valutato all'età di 7-9 anni<sup>7</sup>. Questo dato ha sollevato il quesito circa la opportunità di sottoporre a screening per l'ipotiroidismo tutte le pazienti gravide<sup>8</sup>.

### Noduli tiroidei e cancro in gravidanza

Il rischio di cancro sembra essere aumentato nei noduli tiroidei che compaiono in gravidanza<sup>4</sup>. Pertanto in presenza di patologia nodulare di nuova insorgenza è obbligatorio attivare le consuete tappe diagnostiche, l'ecografia e soprattutto l'esame citologico su agoaspirato ecoguidato<sup>9,10</sup>. Le linee guide attuali consigliano di posporre l'intervento chirurgico a gravidanza ultimata in caso di nodulo sospetto, in quanto la prognosi non ne risente. Invece in caso di diagnosi citologica certa di neoplasia l'intervento dovrebbe essere eseguito preferibilmente durante il secondo trimestre oppure rinviato al post-partum<sup>10</sup>. La terapia con LT4 non trova indicazione certa in gravidanza per la scarsa risposta del nodulo<sup>10</sup>. Può essere utile valutare la calcitonina circolante per escludere la presenza di un carcinoma midollare, neoplasia che richiede una analisi decisionale più articolata.

E' possibile che una donna già trattata con chirurgia e

terapia radiometabolica ablativa, richieda una gravidanza. Il counseling orientato dovrà valutare alcuni elementi per fornire un corretto profilo di rischio teorico; non vi sono però elementi di principio per sconsigliare la gravidanza<sup>9</sup>.

### Malattie tiroidee del periodo post-partum

Durante la gravidanza si ha una generale riduzione della risposta autoimmune, talchè le malattie tiroidee autoimmuni possono avere un periodo di remissione spontanea<sup>9</sup>. Dopo il parto si assiste, però, ad una riesacerbazione dell'autoimmunità organo-specifica con recidiva funzionale delle tireopatie autoimmuni. Peggiora soprattutto l'ipertiroidismo da M. di Basedow, peggiora anche l'ipotiroidismo subclinico della tiroidite cronica autoimmune che diventa pertanto palese e bisognoso di terapia sostitutiva con tiroxina.

La malattia tiroidea più frequente del periodo post-partum è però la tiroidite post-partum, una strana entità clinica ad esordio e risoluzione nei mesi successivi al parto; essa interessa dal 4 al 10% di tutte le gravidanze<sup>1,8,9</sup>. Si tratta pur sempre di una tiroidite autoimmune ma che ha un decorso atipico caratterizzato da una prima fase tireotossica (dovuta alla liberazione di ormoni tiroidei), cui fa seguito una fase di recupero in cui si ha una transitoria ipofunzione. La fase tireotossica interessa i primi tre mesi mentre la fase ipotiroidea copre dal quarto fino all'ottavo mese del periodo post-partum. La malattia abitualmente non richiede trattamento e nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente entro il primo anno<sup>1,4,7</sup>. La tiroidite post-partum può far seguito anche ad una gravidanza esitata in aborto. Può lasciare come reliquato la presenza di anticorpi antitiroidei e/o di segni ecografici tipici della tiroidite cronica autoimmune. E' quindi utile instaurare un follow-up clinico e strumentale, dal momento che circa il 20% delle pazienti andrà incontro nel corso della vita ad un ipotiroidismo conclamato<sup>7,8</sup>.

### Appendice

#### Gestione clinica della gravida con ipotiroidismo - le azioni<sup>11</sup>

##### Prima della gravidanza programmata

*In paziente con patologia tiroidea nota*

- Counseling
- Adeguare la posologia della l-T4 nelle pazienti in trattamento o avviare la terapia sostitutiva nelle pazienti con ipotiroidismo subclinico non trattato (goal TSH: < 2.5 mUI/L, FT4 entro i limiti di riferimento).

*In paziente senza patologia tiroidea nota*

- Counseling e profilo di rischio.
- Accertare la condizione morfologica e funzionale della tiroide: TSH, TPOAb, FT4 (TSH riflesso quando disponibile) e (in caso di reperto di gozzo o nodulo tiroideo), ecografia.
- In caso di diagnosi di ipotiroidismo, anche subclinico, avviare terapia sostitutiva con l-T4 (goal TSH < 2.5 mUI/L).

### All'accertamento di gravidanza

- Misurare FT4 e TSH ed incrementare subito la posologia della l-T4:  
30% in caso di ipotiroidismo autoimmune  
40% in caso di atireosi.
- Integrazione iodica: 150-200 µg/die.
- Contattare il ginecologo.

### Nel corso del I - II trimestre

- Monitorare TSH e FT4, di regola ogni due mesi, ma ogni 4 settimane in caso di instabilità dei livelli ormonali o modificazioni della posologia.
- Eseguire ecografia morfo-biometrica fetale (ogni trimestre).
- Evitare l'assunzione della l-T4 insieme a ferro, calcio, soia, inibitori di pompa protonica.
- Eseguire una ecografia tiroidea in presenza di gozzo o di patologia nodulare nota.

### Nel corso del III trimestre

- Determinare TSH, FT4 e TRAB.
- Eseguire ecografia fetale e valutare le condizioni della placenta.
- Contattare il pediatra/neonatalogo.

### Bibliografia

1. Chiovato L, Pinchera A, Crosignani PG. Tiroide e gravidanza. Un approccio multidisciplinare. Milano: Mediserve; 1998.
2. Mandel S. Thyroid disease and pregnancy: treating two patients. Meet the Professor Handout. The Endocrine Society's 85<sup>th</sup> Meeting. Philadelphia, June 20, 2003.
3. Lazarus J. Thyroid dysfunction during pregnancy and after delivery. In: Braverman L, ed. Disease of the Thyroid. 2<sup>nd</sup> Ed. Totowa NJ: Humana Press; 2003.
4. Casey B, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol 2006; 108:1283-92.
5. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. Thyroid disease and female reproduction. Clin Endocrinol 2007; 66:309-21.
6. Lazarus JH. Thyroid disease during pregnancy. In: Krassas GE, Rivkees SA, Kiess W, eds. Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence. Basel: Karger; 2007. p. 25-43.
7. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: A joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologist, The American Thyroid Association, and The Endocrine Society. Thyroid 2005; 15:24-7.
8. 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 (Suppl):S1-47.
9. AA.VV. Tiroide e Gravidanza. Linee Guida Nazionali di riferimento. Agenzia Sanitaria per i Servizi Regionali 2005.
10. ACE/AME guidelines. Medical guidelines for clinical practise for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 2006; 12:63-97.
11. Cassio A, Chiovato L, Cicognani A, Dorizzi RM, Garofalo P, Genazzani AR, et al. Gestione clinica della gravida con ipotiroidismo - le azioni. RIMeL / IJLaM 2007; 3:230-1.