



Roma, 9-12 novembre 2017

La strategia terapeutica dell'endocrinologo



ITALIAN CHAPTER



Dottorssa ***PALMA DICORATO***

Medico Endocrinologo Specialista Convenzionato

ASL TA DSS N.5 Martina Franca

Responsabile Servizio FNAb territoriale

Servizio Ambulatoriale dedicato per

K tiroide e Gravidanze





Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario: **NESSUNO**



La strategia terapeutica dell'endocrinologo



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum

Authors: Erik K. Alexander MD¹ (co-chairperson), Elizabeth N. Pearce MD, MSc² (co-chairperson and corresponding author), Gregory A. Brent MD³, Rosalind S. Brown MD⁴, Herbert Chen MD⁵, Chrysoula Dosiou MD, MS⁶, William A. Grobman MD⁷, Peter Laurberg MD⁸, John H. Lazarus MD⁹, Susan J. Mandel MD¹⁰, Robin P. Peeters MD, PhD¹¹, and Scott Sullivan MD¹²

Thyroid © American Thyroid Association © Mary Ann Liebert, Inc.

DOI: 10.1089/thy.2016.04571



Roma, 9-12 novembre 2017

1. Supplementazione iodica in gravidanza



ITALIAN CHAPTER



A tutte le donne in gravidanza (o che pianificano) e durante l'allattamento è raccomandato di assumere circa **250 μg di iodio al giorno**



Supplementazione iodica di 150 $\mu\text{g}/\text{die}$
(ioduro di potassio)



1. Supplementazione iodica in gravidanza



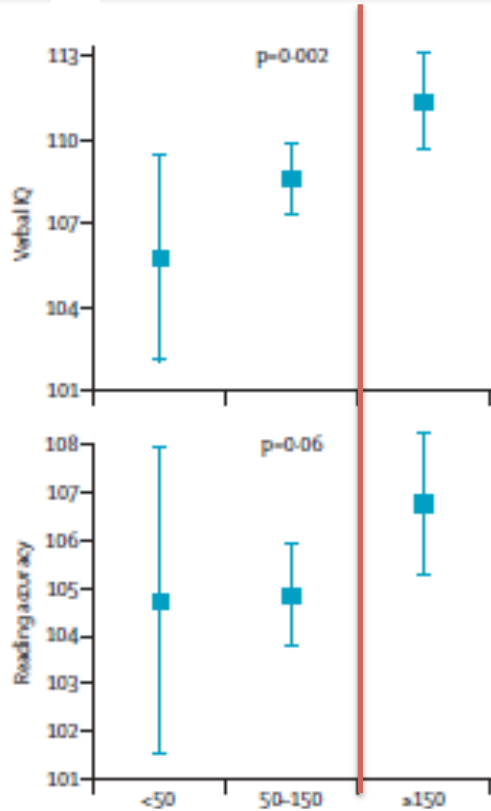
Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children

Methods: We analysed mother–child pairs from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) cohort by measuring urinary iodine concentration from 1040 first-trimester (median 10 weeks) pregnant women, and a measure of intelligence quotient (IQ) in the offspring at age 8 years.

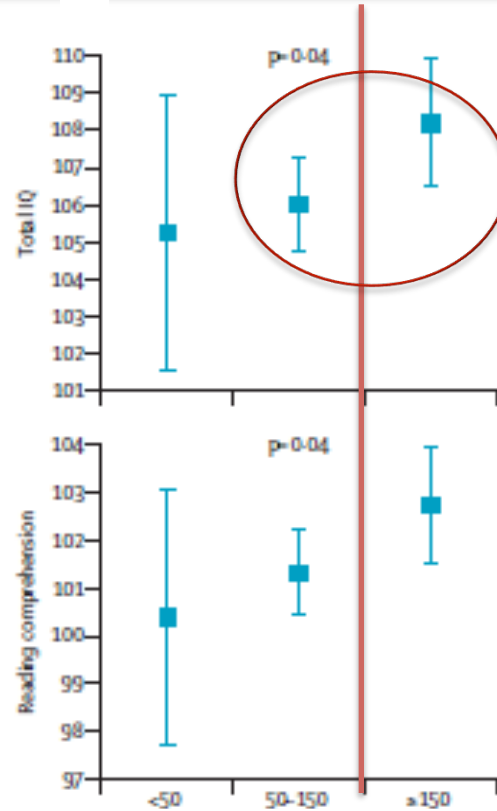
Women's results for iodine-to-creatinine ratio were dichotomised to **less than 150 µg/g or 150 µg/g or more** on the basis of WHO criteria for iodine deficiency or sufficiency in pregnancy.



1. Supplementazione iodica in gravidanza



Maternal iodine-to-creatinine ratio (mcg/g) in the first trimester



Maternal iodine-to-creatinine ratio (mcg/g) in the first trimester

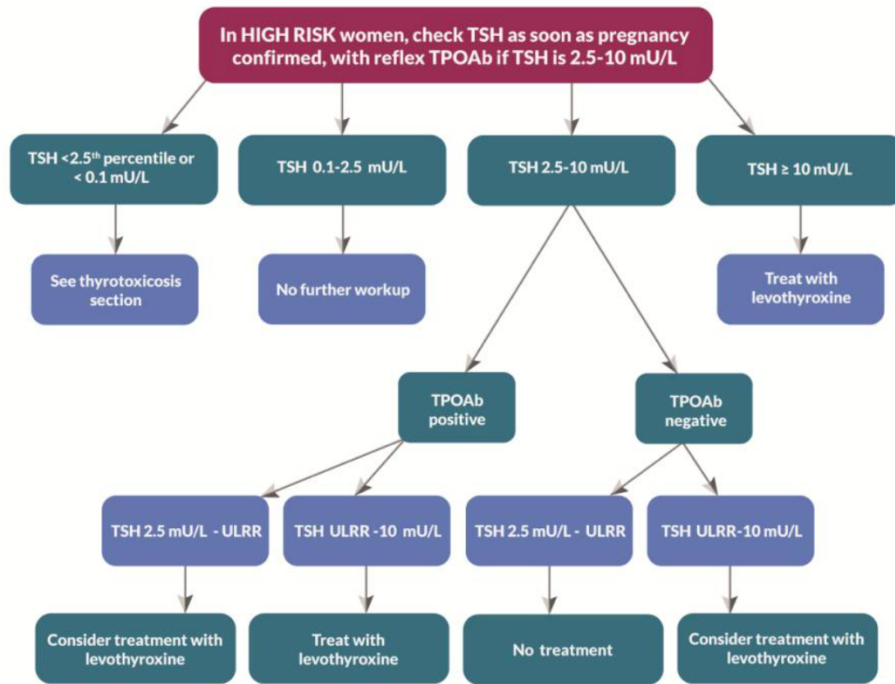


2. Ipotiroidismo in gravidanza



FIGURE 1. TESTING FOR THYROID DYSFUNCTION IN PREGNANCY

Figure 1 Pregnancy Guidelines



Quando fare il test di screening di funzionalità tiroidea?

Non appena confermata la gravidanza

Qual è il test di screening di funzionalità tiroidea?

TSH reflex

Quando dosare gli Ab TPO?

Se TSH > 2,5

Quando trattare:

Sempre se TSH > 10

Mai se TSH < 2,5

Valutare se TSH > 2,5 e < 10



2. Ipotiroidismo in gravidanza



L'ipotiroidismo materno è definito come una concentrazione di TSH elevata oltre i limiti superiori del **range di riferimento specifico** per le donne in gravidanza

TSH IN GRAVIDANZA
trimestre specifico

PRIMO TRIMESTRE

0.1-2.5 mIU/L

SECONDO TRIMESTRE

0.2-3.0 mIU/L

TERZO TRIMESTRE

0.3-3.0 mIU/L

IN GRAVIDANZA



TSH < 4



2. Ipotiroidismo in gravidanza



Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy

- 2 randomized, placebo-controlled, trials
- 15 U.S. medical centers

Subclinical Hypothyroidism (TSH > 4.0 mU/L)
Hypothyroxinemia (FT4 < 0.86 ng/dl)





2. Ipotiroidismo in gravidanza



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Primary Outcome 5 yr

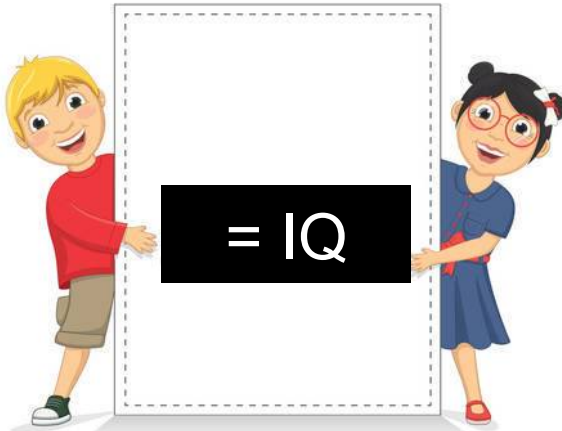
Hypothyroxinemia \longrightarrow NON trattare

Subclinical Hypothyroidism \longrightarrow Trattare SE...

Secondary Outcomes

No difference

- Cognitive
- Language
- Motor
- Behavioral
- Adverse pregnancy outcomes
- Adverse neonatal outcomes





Autoimmunità e Complicanze Ostetriche



Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss or live birth

TSH <2.5 or ≥ 2.5 mIU/L w/o TPOAb

Women TSH ≥ 2.5 w/o TPOAb have no increase of time-to-pregnancy, increase risk of pregnancy loss, decrease in live birth





2. Ipotiroidismo in gravidanza



TPOAb (-)

Levothyroxine Tx is recommended for TSH >10.0 mIU/L

Levothyroxine Tx may be considered for TSH 4.0-10.0 mIU/L

Levothyroxine Tx is not recommended for TSH <4.0 mIU/L

LT4
TSH > 4.0
mIU/L

TPOAb (+)

Levothyroxine Tx is recommended for TSH >10.0mIU/L

Levothyroxine Tx is recommended for TSH 4.0-10.0mIU/L

Levothyroxine Tx may be considered for TSH >2.5 <4.0mIU/L

LT4
TSH > 2.5
mIU/L



2. Ipotiroidismo in gravidanza



Il trattamento d'elezione è L-T4 per via orale (cp-cps-fl x os-gtt)
Valutare: iperemesi gravidica/malassorbimento

TIMING	Già in trattamento	Non in trattamento
Pre-concepimento	Ottimizzazione valori TSH < 2,5 in pz con TCA/poliabortività	
Gravidanza	Aumento dosaggio L-T4 del 20-30% di dose settimanale TSH ogni 4 settimane e alla 30 esima	Se TSH > 10, start 100-125 µg/die di L-T4 Se TSH < 10 e > 4, start 25-50 µg/die di L-T4 fino a 1 µg/kg di peso/die TSH ogni 4 settimane e alla 30 esima
Post -gravidanza	Dosaggio TSH 6 weeks post-partum Dosi L-T4 come pre-gravidanza Dosi L-T4 > di pre-gravidanza in TCA	Dosaggio TSH 6 weeks post-partum STOP post -partum Continua L-T4 con dosi ≤ 50% in TCA



3. Iper-tiroidismo in gravidanza



*La diagnosi biochimica di **IPERTIROIDISMO***

TSH soppresso o non dosabile

elevato dosaggio di TT4/FT4, o T3

Cause di tireotossicosi in gravidanza

Dosare sempre TRAb



Graves' disease

**Single toxic adenoma,
multinodular toxic goiter**

Gestational Transient
Thyrotoxicosis



Subacute or silent thyroiditis
Iodide-induced thyrotoxicosis,
Thyrotoxicosis factitia

Molar disease

Hyperplacentosis and struma ovarii

Twin pregnancy

TSH mutant receptor

Resistance to Thyroid Hormones

Non trattare con ATD

Si accompagna a iperemesi gravidarum fino al 70%

Si risolve spontaneamente alla fine del I trimestre o all'inizio del secondo (14-18 sg)



Ipertiroidismo in gravidanza: complicanze ostetriche



Complicanze materne

- ❖ Ipertensione gravidica
- ❖ Pre-eclampsia
- ❖ Aborto spontaneo
- ❖ Distacco di placenta
- ❖ Parto prematuro
- ❖ Anemia
- ❖ Crisi tireotossica
- ❖ Scompenso cardiaco

Complicanze fetali e neonatali

- ❖ < crescita intra-uterina
- ❖ Basso peso alla nascita
- ❖ Prematurità
- ❖ Nascita di feto morto
- ❖ Morte neonatale
- ❖ Malformazioni congenite
- ❖ Ipertiroidismo fetale o neonatale

Non dimostrabili
nell'ipertiroidismo
subclinico!

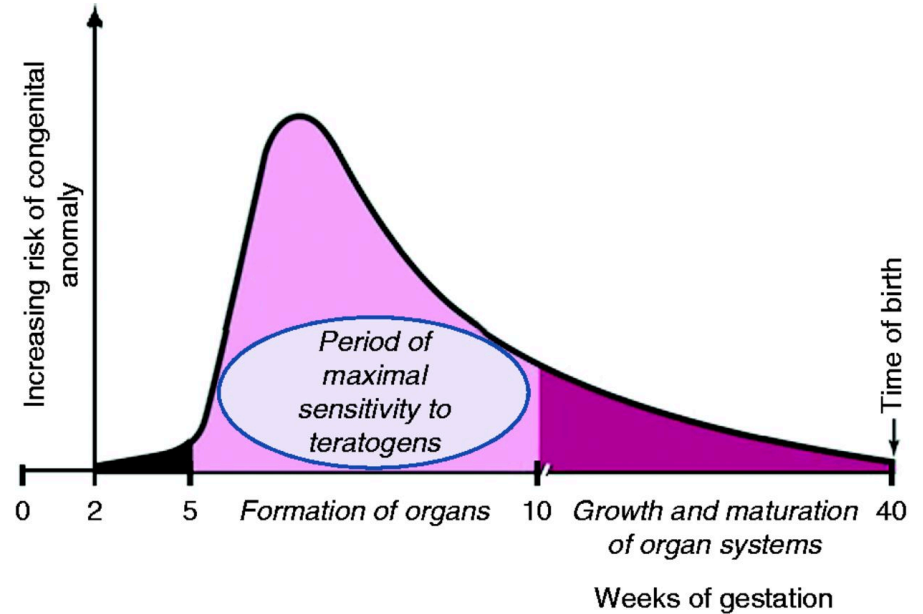


3. Ipertiroidismo in gravidanza



Period of Maximal Sensitivity to Teratogens

Le donne con tireotossicosi dovrebbero essere rese stabilmente eutiroidee prima di tentare una gravidanza



- Death of embryo may occur
- Malformation of embryo may occur (e.g. heart defect)
- Functional disturbance of fetus may occur (e.g. mental deficiency)



3. Ipertiroidismo in gravidanza



Ipertiroidismo pre-gravidico

Terapia	Vantaggi	Svantaggi
Farmaci anti-tiroidei	Trattamento efficace nell'indurre uno stato di eutiroidismo entro 1-2 mesi	Eventi avversi (lievi: 5-8%; gravi: 0,2%)
	Spesso induce una remissione graduale dell'autoimmunità (riduzione dei titoli anticorpali)	Difetti alla nascita associati all'uso in gravidanza (MMI: 3-4%; PTU: 2-3% ma meno gravi)
	Sono facilmente interrotti o modificati, il trattamento è facile da assumere, sono relativamente economici	Recidiva dopo interruzione del farmaco probabile in circa il 50-70% dei casi
Iodio Radioattivo	Facile somministrazione orale	Terapia ripetuta necessaria in alcuni casi
	Riduzione del volume del gozzo	L'aumento dei titoli anticorpali a seguito del trattamento può contribuire a peggiorare l'orbitopatia o il rischio fetale
	La recidiva dell'ipertiroidismo è molto rara	Necessità a vita della terapia con LT4 a seguito dell'ablazione
Tiroidectomia	Terapia definitiva dell'ipertiroidismo. Uno stato eutiroidico stabile può essere facilmente ottenuto con la terapia sostitutiva con LT4	Necessità a vita della terapia con LT4
	Dopo l'intervento, si osserva una graduale remissione dell'autoimmunità	Complicazioni chirurgiche nel 2-5% dei casi
	Scomparsa del gozzo	Periodo di convalescenza dopo l'intervento. Cicatrice permanente al collo

Tabella 2. Vantaggi e svantaggi delle opzioni terapeutiche per le donne con malattia di Graves che cercano una gravidanza (Modificata da Alexander EK et al. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389)



Caratteristiche farmacologiche: PTU-MMI



Roma, 9-12 novembre 2017

ITALIAN CHAPTER

	PTU	MMI
Serum protein binding	75%	nil
Serum half-life	75'	4-6 h
GI absorption	Almost complete	Almost complete
Peak serum concentration	1 h after ingestion	1 h after ingestion
Duration of action	12-24 h	>24h
Trans placental passage	good	good
Levels in breast milk	lower	higher

Sia MMI che PTU possono indurre ipotiroidismo neonatale

MMI:
Embryopathy



PTU:
Hepatotoxicity
Potential birth-defects



3. Ipertiroidismo in gravidanza



ITALIAN CHAPTER

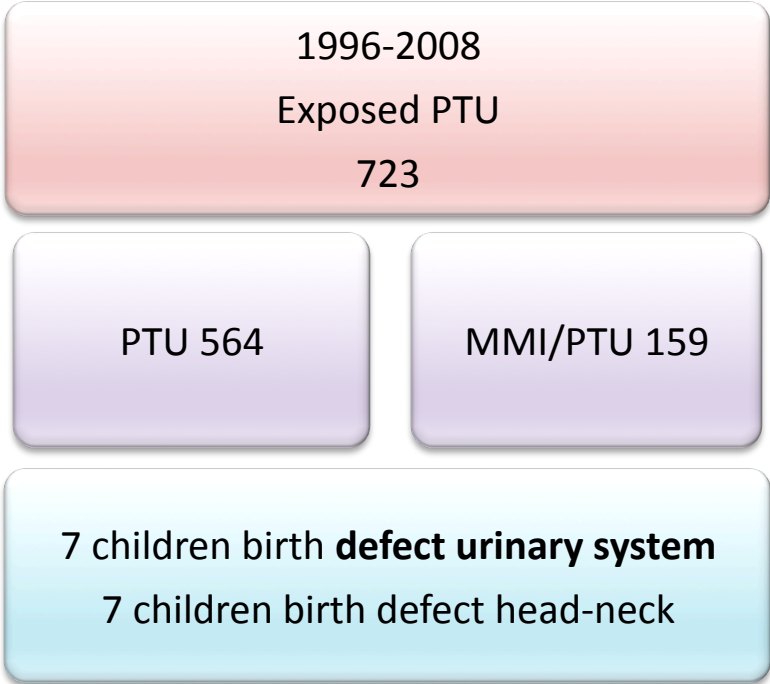
Roma, 9-12 novembre 2017

Antithyroid Drug Use in Pregnancy and Birth Defects: Why Some Studies Find Clear Associations, and Some Studies Report None.

[Thyroid.](#) 2015 Nov;25(11):1185-90. doi: 10.1089/thy.2015.0182. Epub 2015 Sep 17.



Severity of Birth Defects After Propylthiouracil Exposure in Early Pregnancy





Roma, 9-12 novembre 2017

3. Ipertiroidismo in gravidanza



ITALIAN CHAPTER



- ✓ *PTU raccomandato nelle prime 16 weeks di gravidanza*
- ✓ *Non ci sono raccomandazioni su nuovo shift da PTU a MMI dopo le 16 weeks*
- ✓ *Donne in trattamento con MMI: considerare shift (MMI 5 mg/die = PTU 100 mg x 2 volte/die) o se a basse dosi sospendere la tp.*
- ✓ *Somministrare ATD alla minima dose efficace (FT4/TT4 materno al limite o immediatamente sopra il range di riferimento)*
- ✓ *TSH ed FT4 ogni 4 settimane*
- ✓ *TT in gravidanza se TRAb alti (> 3 volte il valore max): nel 2° trimestre di gestazione*



4. Tiroidite post-partum: PPT



ITALIAN CHAPTER



Roma, 9-12 novembre 2017

Disfunzione tiroidea su base **AUTOIMMUNE nel **PRIMO ANNO** dal parto in donne in precedenza **EUTIROIDEE****

- *Prevalenza 5-8% : pz già con TCA o altra immunità (DM I tipo, LES, ecc)*
- *Quadro clinico: spesso pauci-sintomatico*
- *Possibile associazione con depressione del post-partum (dosare sempre TSH)*
- *3 fasi : TIREOTOSSICOSI - IPOTIRODISMO- EUTIRODISMO*



FASI DI PPT	1. TIREOTOSSICOSI	2. IPOTIROIDISMO	3. EUTIROIDISMO
Insorgenza	2-6° mese	Post tireotossicosi	Post ipo
Durata	1-6 week	2-4 week	Possibile ipo permanente
Terapia	No ATD Sì beta-bloccanti (per breve periodo, ok in allattamento)	L-T4 da proseguire per 12 mesi	Dosare TSH annualmente



La strategia terapeutica dell'endocrinologo



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Grazie per l'attenzione

