

IL MORBO DI BASEDOW IN GRAVIDANZA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Epidemiologia

Il morbo di Basedow (MB) è la forma più frequente di tireotossicosi nelle donne in età fertile.

Uno studio condotto sulle donne danesi in età fertile ha mostrato:

- nei tre mesi che precedono la gravidanza: bassa incidenza di ipertiroidismo;
- nella fase precoce della gravidanza: aumento dell'incidenza o peggioramento dell'ipertiroidismo, conseguenza degli alti livelli di hCG che stimolano la sintesi di ormoni tiroidei; l'ipertiroidismo, a sua volta, ha una serie di effetti sul sistema immunitario e sull'interazione tra questo e gli antigeni tiroidei che possono peggiorare l'autoimmunità;
- durante la seconda metà della gravidanza: un gruppo considerevole di donne affette da MB va incontro a remissione;
- nel *post-partum* (fino a 3-18 mesi): nuovo aumento, correlato verosimilmente al *rebound* immunologico dopo la gravidanza.

Diagnosi

Durante una **gravidanza normale** si verificano **cambiamenti fisiologici**, che determinano un'alterazione degli esami di funzionalità tiroidea.

- Nella 4° settimana di gestazione aumenta l'attività della desiodasi di tipo 3 placentare e uterina, la T₄ si trasforma in *reverse* T₃ inattiva e per mantenere un'adeguata produzione materna di ormoni tiroidei aumenta il TSH.
- A partire dalla 7° settimana di gestazione aumentano i livelli di hCG che, avendo una struttura simile al TSH, agisce come debole agonista recettoriale, stimolando la sintesi tiroidea e riducendo i valori di TSH materno. Questo effetto prevale sull'aumento dell'attività desiodasica: l'effetto netto è una riduzione dei livelli di TSH.
- Tra la 7° e la 16° settimana aumentano i livelli estrogeno-indotti di TBG (*thyroxine-binding globulin*), si riduce la quota libera degli ormoni tiroidei e aumenta il TSH.

Queste variazioni rendono più difficile l'interpretazione degli esami tiroidei in gravidanza, con la necessità di definire dei **valori di riferimento trimestre-specifici** e, nel caso di FT₃ e FT₄, di disporre di intervalli specifici in base al metodo di dosaggio utilizzato.

Valori di riferimento		
Epoca gestazionale	TSH	FT ₄
Fino alla 6° settimana	Range di riferimento della donna non gravida	
Dalla 9° alla 12° settimana	Limite inferiore si abbassa a circa 0.1 mU/L (anche < 0.1 nella 10-11° settimana) e tra questi due periodi il limite si riduce di settimana in settimana	Limiti superiori di riferimento possono essere lievemente più alti (circa il 5%) rispetto alle donne non in gravidanza
II e III trimestre	Può essere usato il limite inferiore di riferimento delle donne non gravide	Più bassi rispetto all'assenza di gravidanza

Se nelle fasi precoci della gravidanza vi sono dubbi sulla diagnosi biochimica di ipertiroidismo, tenendo presente che la forma subclinica non si associa ad aumento di effetti avversi fetali, è **miglior ripetere il dosaggio ormonale piuttosto che iniziare un trattamento**.



La diagnosi differenziale più frequente nelle prime fasi della gravidanza è la tireotossicosi transitoria gestazionale, che si osserva soprattutto in donne con iperemesi o nelle gravidanze gemellari, in cui i livelli di hCG sono molto elevati.

Terapia

L'ipertiroidismo franco non trattato può compromettere gravemente la salute della donna e pone a rischio di perdita del feto.

La terapia **di scelta** è rappresentata dai farmaci **tireostatici**, che hanno tuttavia un certo **rischio teratogeno, maggiore tra 6° e 10° settimana**.

Le malformazioni congenite associate all'esposizione precoce ai tireostatici sono note da anni:

- **metimazolo (MMI)**: difetti della parete addominale, aplasia *cutis*, atresia coanale, esofagea e di altri tratti intestinali, malformazioni oculari, urinarie e vascolari;
- **propiltiouracile (PTU)**: secondo uno studio danese difetti meno gravi rispetto al MMI, rappresentati da malformazioni del capo-collo e anomalie del tratto urinario.

In generale nella scelta del trattamento da adottare nelle donne con MB in età fertile va presa in considerazione la possibilità di una **gravidanza futura**:

- la terapia definitiva con radioiodio o chirurgia non espone al rischio connesso con l'uso dei tireostatici;
- per le donne che preferiscono una terapia tireostatica, è importante effettuare un adeguato **counseling pre- gravidico**, informandole dell'importanza di identificare precocemente la gravidanza con il dosaggio urinario della hCG (positivo già nella 5° settimana).

A **gravidanza in atto**, con necessità di iniziare o riprendere la terapia tireostatica durante il I trimestre di gravidanza, il farmaco **di scelta è il PTU**, perché il rischio di gravi difetti congeniti è minore rispetto al MMI e il rischio di danno epatico o agranulocitosi associato al PTU è comunque più basso del rischio di difetti congeniti.

In caso di **gravidanza programmata nelle donne già in terapia con tireostatici**:

- nel caso in cui i valori ormonali, il livello degli anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb), la dose di tireostatico e le condizioni cliniche lo permettano, si potrebbe **tentare la sospensione dei tireostatici**, con il suggerimento di dosare settimanalmente gli ormoni tiroidei per tutto il I trimestre;
- nelle donne in cui il rischio di recidiva dell'ipertiroidismo alla sospensione del tireostatico è elevato (inizio della terapia < 6 mesi, TSH soppresso, elevati valori di FT₃, TRAb elevati, gozzo voluminoso, orbitopatia attiva o altri segni di malattia attiva), il **MMI** deve essere **sostituito con il PTU precocemente** durante la gravidanza, con un rapporto 1:20 sul dosaggio (MMI 5 mg = PTU 100 mg).

In donne con ipertiroidismo lieve in una fase precoce della gravidanza, potrebbero essere usate **off-label terapie alternative ai tireostatici** (ioduro di potassio, colestiramina, perclorato). Queste, di non comune impiego nella pratica clinica, dovrebbero comunque essere sostituite con i tireostatici convenzionali da metà gravidanza.

L'intervento chirurgico, se necessario, è preferibile nel II trimestre.

Nel **post-partum** bisogna distinguere la recidiva di MB in donne fino a quel momento in remissione dalla tireotossicosi causata dalla tiroidite *post-partum*.

Potenziali complicanze fetali in donne con MB in gravidanza

Ipotiroidismo fetale: si può verificare quando la madre ha raggiunto l'eutiroidismo, per passaggio transplacentare dei tireostatici, che tendono a sovra-trattare il feto. La dose terapeutica dei tireostatici deve essere la più bassa possibile, tale da mantenere il TSH materno sotto l'intervallo di riferimento.

Ipertiroidismo fetale isolato: può svilupparsi in donne già trattate con terapia ablativa per MB, che hanno ancora elevati livelli di TRAb. Queste donne possono beneficiare della terapia "*block and replace*" (tireostatico + L-tiroxina), altrimenti controindicata in gravidanza: il tireostatico permette di trattare l'ipertiroidismo del feto e la L-tiroxina evita l'ipotiroidismo materno. Per riconoscere questo rischio, è necessario dosare i TRAb in una fase precoce della gravidanza.

Ipertiroidismo neonatale ritardato: può comparire quando la madre ha la patologia attiva ed è stata trattata con tireostatici fino al parto. Una misura di tale rischio è rivelata dai livelli elevati di TRAb nelle fasi tardive della gravidanza (oltre 3 volte il limite superiore di riferimento).

Bibliografia

1. Laurberg P, Andersen SL. Endocrinology in pregnancy: pregnancy and the incidence, diagnosing and therapy of Graves' disease. Eur J Endocrinol [2016, 175: R219-30](#).
2. Andersen SL, Olsen J, Carlé A, Laurberg P. Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in 407 and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish 408 population-based study. J Clin Endocrinol Metab [2015, 100: 1164-71](#).
3. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. J Clin Endocrinol Metab [2013, 98: 4373-81](#).
4. Negro R, Zini M. Tireotossicosi in gravidanza. [Endowiki](#).