

ESITI DELLA GRAVIDANZA IN IPOTIROIDEE IN TERAPIA SOSTITUTIVA PRE-CONCEZIONALE

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione

Il 2-6% delle donne in età fertile è affetta da ipotiroidismo, la cui corretta gestione durante la gravidanza è di fondamentale importanza, concorrendo al regolare svolgimento della gravidanza stessa.

I cambiamenti fisiologici dell'omeostasi tiroidea che avvengono durante la gravidanza portano nelle pazienti ipotiroidiche all'aumento del fabbisogno di levo-tiroxina (LT4) per mantenere lo stato di eutiroidismo; si calcola che fra il 50 e l'85% delle pazienti affette da ipotiroidismo pre-concezionale richieda un aumento della posologia di LT4 durante la gravidanza.

Lo studio (1)

Un recente studio **retrospettivo** canadese ha analizzato i dati di una coorte di gravide ipotiroidiche (**150 gravidanze** in 114 donne) relativi al trattamento dell'ipotiroidismo e alla relazione fra i livelli di TSH raggiunti durante la gravidanza e gli esiti della gravidanza stessa. I dati sono stati estrapolati da un *database* comprendente tutte le informazioni cliniche relative a donne che hanno partorito nel periodo 2014-2017 in un centro ospedaliero.

Sono state **incluse nello studio solo le pazienti in terapia sostitutiva tiroidea pre-concezionale**:

- l'82.2% aveva un dosaggio di TSH e il 62.8% aveva due dosaggi durante l'intero corso della gravidanza; nel 57.7% dei casi il TSH era stato dosato nel primo trimestre;
- il TSH era stato dosato nei 4 mesi precedenti il concepimento nel 44.4% dei casi, risultando fra 0.1–4.0 mIU/L nel 66.0% e fra 0.1–2.5 mIU/L nel 43.6%;
- erano stati inoltre dosati FT4 nel 16.2% dei casi, FT3 nello 0.3%, T4 totale nello 0.1% e anticorpi anti TPO nell'8.7%.

Adeguamento della posologia di LT4 durante la gravidanza:

- **se**: eseguito almeno una volta nel 43.7% dei casi (nel 71.5% se TSH > 4 mIU/L);
- **quando**: più frequentemente per la prima volta fra la 5° e la 6° settimana di gravidanza;
- **di quanto** vs dosaggio pre-concezionale: aumento medio di 27 µg/die, per la precisione del 17.9%, 35.7% e 43.6% nel primo, secondo e terzo trimestre, ridotto successivamente nel post *partum*.

Le pazienti sono state suddivise in 4 categorie a seconda dell'**ezio-patogenesi dell'ipotiroidismo** (congenito, autoimmune, iatrogeno dopo trattamento per Graves o tumore tiroideo): in tutte le categorie è stata evidenziata ugualmente la necessità di aumentare il dosaggio di LT4 durante il corso della gravidanza, con una successiva riduzione dopo il parto, ma la dose di LT4 è risultata complessivamente più alta nelle pazienti con tumore tiroideo rispetto alle altre categorie.

Sovra-/sotto-trattamento: il TSH è risultato < 0.10 mIU/L nel 4% dei casi e > 10 mIU/L nel 9.1% delle gravidanze. Non è stata evidenziata nessuna associazione fra valori di TSH e pre-eclampsia, ipertensione, diabete gestazionale, emorragia post-*partum*, eventi trombo-embolici e alterata crescita fetale (*large/small for gestational age*).

Parto pre-termine: è risultato più comune nel gruppo in sovra-trattamento rispetto al gruppo controllo (16.5% vs 8.2%; *odds ratio* corretto per fattori confondenti 2.14, IC95% 1.51–2.78).

Anche se nell'82.2% delle gravide con ipotiroidismo pre-concezionale incluse nello studio il TSH è stato dosato almeno una volta durante la gravidanza, gli autori sottolineano come nel 17.8% delle pazienti il TSH non sia mai stato dosato. Inoltre, nel 6.9% delle donne nelle quali il TSH è stato controllato solo durante ma non prima della gravidanza è stato riscontrato un valore > 10 mIU/L.

L'adeguamento della posologia è stato effettuato almeno una volta nel 43.7% delle pazienti e nella maggior parte di queste la posologia è stata poi modificata due o più volte, con un aumento medio complessivo della



dose di LT4 dal primo al terzo trimestre del 44%.

Tra i **punti di forza** dello studio vi sono la possibilità di analizzare un'ampia coorte di pazienti, estrapolando dati che riflettono la pratica clinica reale, e la valutazione del rapporto fra sovra-dosaggio terapeutico ed esiti ostetrici e neonatali (raramente affrontato negli studi precedenti). Nelle linee guida ATA 2011 e 2017 (2,3) si raccomandava di aumentare di circa il 30% il dosaggio pre-concezionale di LT4 non appena riscontrata la gravidanza; questo approccio può portare in alcuni casi a sovra-dosaggio, con riscontro di valori soppressi di TSH (2). In questo studio il sovra-dosaggio (definito da TSH < 0.10 mIU/L) è risultato associato al raddoppio della possibilità di parto pre-termine. Sono stati confermati come fattori pre-concezionali (già identificati in letteratura, 4) associati a maggior rischio di sovra-dosaggio durante il corso della gravidanza: 1) TSH < 1.5 mIU/L, 2) dosaggio di LT4 100 µg/die, 3) atireosi.

Nello studio vi sono alcuni **limiti**: analizzando retrospettivamente i dati provenienti da un *database* centralizzato, non è stato possibile identificare i motivi per cui in alcuni casi non era stata richiesta l'analisi del TSH (mancata richiesta da parte del medico? mancata effettuazione dell'esame per scelta della paziente?) né valutare l'aderenza al trattamento. Inoltre, sono stati analizzati solamente i dati di gravidanze che avessero raggiunto almeno 20 settimane, perdendo quelli relativi alle prime settimane, nelle quali è noto che il controllo del TSH è fondamentale per ridurre il rischio di aborti spontanei (correlati in particolar modo a sotto-trattamento (5-6).

In **conclusione**, lo studio dimostra la necessità di porre attenzione al dosaggio di LT4 e al monitoraggio del TSH sia in gravidanza che in epoca pre-concezionale, per ottimizzare l'assetto tiroideo durante l'intero corso della gravidanza e ridurre il rischio di eccesso di terapia sostitutiva, avendo particolare cautela nelle pazienti con fattori di rischio per sovra-dosaggio.

Bibliografia

1. Lemieux P, Yamamoto JM, Nerenberg KA, et al. Thyroid laboratory testing and management in women on thyroid replacement before pregnancy and associated pregnancy outcomes. *Thyroid* [2021, 31: 841-9](#).
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* [2017, 27: 315-89](#).
3. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al, American Thyroid Association Taskforce on thyroid disease during pregnancy and postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* [2011, 21: 1081-125](#).
4. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 3234-41](#).
5. Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keefe DT, et al. Effects of increasing levothyroxine on pregnancy outcomes in women with uncontrolled hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2017, 86: 150-5](#).
6. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* [2002, 12: 63-8](#).