

IPERTIROIDISMO E GRAVIDANZA

Fisiologici adattamenti della tiroide in gravidanza

Dall'inizio della gravidanza il filtrato glomerulare aumenta, con conseguente aumento della clearance dello iodio e riduzione della concentrazione plasmatica dello iodio. A partire dalla fine del primo trimestre si realizza inoltre un **aumento della richiesta di iodio**, dovuto al passaggio transplacentare necessario per la sintesi fetale di iodotironina. Mentre in condizione di iodio-sufficienza queste aumentate richieste di iodio hanno poco o nessun impatto sostanziale sulla funzionalità tiroidea, in caso di carenza iodica lieve-moderata si realizza un incremento compensatorio del volume tiroideo.

Un'altra importante condizione che si realizza nel primo trimestre di gravidanza è l'**azione tireotropica esercitata dall'hCG**. HCG e TSH possiedono omologie strutturali, che consentono all'hCG una debole attività di stimolo sulla tiroide (il rapporto di potenza hCG/TSH è stimato circa 1/100). L'azione diretta di stimolo dell'hCG sulla tiroide induce nel primo trimestre un relativo aumento di ormone tiroideo, con speculare riduzione del TSH. Tale quadro implica che, applicando i limiti di riferimento validi per la popolazione generale, fino al 20% delle donne gravide possono mostrare valori di TSH al di sotto della norma, pur essendo perfettamente normali.

Un'altra variazione è l'**aumento** della concentrazione della Thyroxine-Binding Globulin (**TBG**), secondario all'aumento degli estrogeni.

Test di funzionalità tiroidea in gravidanza

Per far fronte alle aumentate richieste metaboliche che si realizzano in gravidanza, la tiroide si adatta attraverso cambiamenti nell'economia tiroidea e nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. Come conseguenza, **i test di funzionalità tiroidea in una donna gravida risultano fisiologicamente diversi rispetto ad un donna non gravida**. Tale situazione implica la necessità di far riferimento a range che siano trimestre-specifici, in particolar modo per quanto riguarda TSH ed FT₄.

Dopo il concepimento, i livelli circolanti di T₄ e TBG aumentano entro le prime 6-8 settimane e rimangono relativamente più elevati per tutta la gravidanza, fino al parto. L'azione tireotropica dell'hCG dà luogo ad una riduzione del TSH nel primo trimestre. Pertanto, soprattutto nel corso del primo trimestre, la donna gravida presenta valori di **TSH** più bassi rispetto allo stato di non gravidanza, spesso più bassi del limite inferiore di riferimento (0.3-0.4 mIU/L). La maggior parte degli studi riporta inoltre una sostanziale riduzione di **FT₄** con il progredire della gravidanza. I dosaggi di FT₄ correntemente disponibili sono essenzialmente test di stima, che non misurano direttamente FT₄ e sono noti per essere influenzati da alterazioni nella concentrazione di proteine di legame. Il valore di FT₄ in gravidanza può essere quindi influenzato dall'aumento di TBG e acidi grassi liberi, così come dalla riduzione della concentrazione di albumina. Questo quadro rende il dosaggio tradizionale di FT₄ in gravidanza non completamente affidabile e riproducibile. Allo stato attuale, quindi, il **TSH rimane** in generale **l'indicatore più affidabile** dello stato di funzionalità tiroidea.

Le evidenze della letteratura indicano che i limiti di riferimento del TSH sono più bassi in corso di gravidanza: sia il limite inferiore che quello superiore risultano ridotti di circa 0.1–0.2 mIU/L e 1.0 mIU/L, rispettivamente, rispetto ai limiti di riferimento della popolazione non gravida (0.4–4.0 mIU/L). Poiché le concentrazioni di hCG sono maggiori in gravidanze gemellari, la **riduzione del TSH è maggiore nelle gravidanze gemellari** rispetto a quelle singole. In alcuni casi il TSH può essere totalmente soppresso, ma se i valori di FT₄ rientrano nei limiti della norma (ipertiroidismo subclinico), la gravidanza può essere considerata fisiologica, anche perché tale condizione non è associata ad aumentata incidenza di eventi avversi.

In conclusione, per il **TSH** sono raccomandati i seguenti **limiti di riferimento trimestre-specifici**:

- primo trimestre: 0.1-2.5 mIU/L;
- secondo trimestre: 0.2-3.0 mIU/L;
- terzo trimestre: 0.3-3.0 mIU/L.

Epidemiologia, clinica e diagnostica dell'ipertiroidismo

Il m. di Basedow è la causa più comune di ipertiroidismo autoimmune, con prevalenza dello 0.1%–1% (0.4% ipertiroidismo franco e 0.6% subclinico). Può essere diagnosticato per la prima volta in gravidanza o può presentarsi come recidiva in una paziente con storia già nota di ipertiroidismo. Cause meno comuni di ipertiroidismo includono gozzo uni-multinodulare e tireotossicosi fattizia; parimenti rare sono la tiroidite subacuta, la tiroidite silente, lo struma ovarii.

La più frequente causa di tireotossicosi in gravidanza è rappresentata dalla **tireotossicosi gestazionale transitoria**. È una forma non autoimmune di tireotossicosi, limitata alla prima metà della gestazione. È caratterizzata da valori elevati di FT₄ e soppressi di TSH, in assenza di marcatori di autoimmunità. È diagnosticata in circa l'1-3% di tutte le gravidanze ed è secondaria ad aumentati livelli di hCG (> 200.000 UI/L). Può essere associata a hyperemesis gravidarum (nausea e vomito severi, calo ponderale, disidratazione e chetonuria). Altre condizioni associate a tireotossicosi hCG-indotta sono rappresentate da gravidanze gemellari, mola idatiforme, coriocarcinoma.

Nel primo trimestre in presenza di valori di TSH < 0.1 mIU/L, è necessario eseguire dosaggio di FT₄ per distinguere la presenza di ipertiroidismo franco piuttosto che subclinico. Questa distinzione è di fondamentale importanza, perché l'ipertiroidismo subclinico non necessita mai di trattamento farmacologico in gravidanza.

Nella maggior parte dei casi, dunque, il riscontro di ipertiroidismo nel primo trimestre pone diagnosi differenziale fra m. di Basedow e tireotossicosi gestazionale transitoria. Le manifestazioni cliniche sono comuni alle due entità e sono classicamente rappresentate da tremore, cardiopalmo e tachicardia, stato ansioso, calo ponderale e intolleranza al caldo. È necessario raccogliere un'accurata anamnesi della paziente per identificare pregressi episodi di ipertiroidismo da m. di Basedow, piuttosto che altre malattie autoimmuni:

- l'assenza di esoftalmo e gozzo depone per tireotossicosi gestazionale transitoria;
- la presenza di anticorpi anti-recettore TSH depone per m. di Basedow.

Può inoltre essere utile l'esecuzione di esame ecografico volto a valutare la struttura della tiroide, che nella tireotossicosi gestazionale transitoria si presenta normale. L'esame ecografico consente, inoltre, di rilevare un nodulo sospetto per autonomia funzionale in assenza di anticorpi-anti recettore TSH. L'uso dell'esame scintigrafico è controindicato in gravidanza.

Terapia della tireotossicosi gestazionale transitoria

La gestione della paziente con questa situazione clinica dipende dalla gravità dei sintomi. Nelle pazienti con iperemesi gravidica, il trattamento è rappresentato dal controllo del vomito e della disidratazione con terapia reidratante. In alcuni casi può essere necessaria l'ospedalizzazione. **I farmaci anti-tiroidei non sono indicati**, poiché l'ipertiroidismo è autolimitante e si esaurisce alla 14°-18° settimana di gestazione (consensualmente alla riduzione di hCG). Può essere utile breve periodo di trattamento con beta-bloccante. Nei casi in cui non vi è certezza della diagnosi differenziale fra m. di Basedow e tireotossicosi gestazionale transitoria, può essere consentito un breve periodo di terapia con farmaci anti-tiroidei, controllando frequentemente la funzionalità tiroidea (anche una volta a settimana).

Terapia del m. di Basedow

Molti studi hanno messo in evidenza le complicanze associate all'ipertiroidismo franco in gravidanza. La gravità e la frequenza delle stesse complicanze sono direttamente correlate alla gravità dell'ipertiroidismo. Uno scarso controllo dell'ipertiroidismo è associato ad aborto, ipertensione e pre-eclampsia, parto pretermine, basso peso alla nascita, morte endouterina, insufficienza cardiaca congestizia.

Per il trattamento dell'ipertiroidismo in gravidanza **devono essere usati i farmaci anti-tiroidei**. Gli effetti collaterali, che si verificano in circa il 3-5% dei casi, sono prevalentemente rappresentati da reazioni allergiche. La maggior preoccupazione riguardante l'uso dei farmaci anti-tiroidei è rappresentata dal **possibile effetto teratogeno**. L'esposizione al metimazolo (MMI) è associata ad anomalie congenite, in particolare aplasia cutis e la cosiddetta "embriopatia da metimazolo", costituita da atresia delle coane o dell'esofago e facies dismorfica. Sebbene molto rare, queste malformazioni non sono state riportate in associazione al propiltiouracile (PTU). Un recente report della Food and Drug Administration ha richiamato l'attenzione sul rischio di **epatotossicità** in pazienti esposte a PTU; sulla base delle suddette evidenze, è stato raccomandato l'uso di PTU limitatamente al primo trimestre di gravidanza. Altre indicazioni all'uso di PTU in gravidanza sono rappresentate da allergia a MMI e gestione della tempesta tireotossica. L'epatotossicità può realizzarsi per qualsiasi durata di trattamento con PTU; non esistono fattori che possano predirne l'insorgenza, ed è consigliato il monitoraggio delle transaminasi.

Il dosaggio dell'anti-tiroideo dipende dalla severità dell'ipertiroidismo, ma è generalmente compreso fra i 5-15 mg/die di MMI. Il rapporto di equivalenza PTU/MMI è stimato 10-15/1 (100 mg di PTU equivalenti a 10 mg di MMI).

Considerato il rischio di embriopatia da MMI e di epatotossicità da PTU, si consiglia **l'uso di PTU nel primo trimestre e di MMI nel secondo e terzo trimestre**. Tale suggerimento **non è però da considerarsi tassativo**. Una strategia ragionevole potrebbe essere rappresentata dall'uso di PTU in una paziente già nota per m. di Basedow e che abbia desiderio di gravidanza, oppure nel caso in cui venga diagnosticato ipertiroidismo *de novo* ad inizio di gravidanza. Nel caso di una paziente in trattamento con MMI per m. di Basedow che rimanga incinta, può essere consigliabile proseguire il trattamento con MMI, piuttosto che effettuare la sostituzione con PTU a gravidanza accertata, e poi passare nuovamente a MMI dal secondo trimestre in poi.

Per il controllo dei sintomi da tireotossicosi possono essere utilizzati 20-40 mg/die di **propranololo**. Il dosaggio deve essere progressivamente ridotto e non deve essere proseguito oltre le 6 settimane di trattamento, perchè il trattamento a lungo termine con β -bloccante è stato associato a ridotta crescita fetale, bradicardia e ipoglicemia neonatale. Uno studio ha indicato che la contemporanea assunzione di propranololo e MMI era associata a una maggiore incidenza di aborto spontaneo, rispetto alla sola assunzione di MMI (ma non è chiaro se la maggiore incidenza fosse effettivamente dovuta all'uso associato dei due farmaci, piuttosto che alla diversa severità della malattia).

Non c'è indicazione all'associazione di LT_4 e anti-tiroidei, che obbligherebbe all'uso di dosi più elevate di anti-tiroidei, con il rischio di indurre ipotiroidismo fetale.

Poiché i farmaci **anti-tiroidei** attraversano la placenta, al fine di evitare possibili effetti deleteri a carico del feto (in particolar modo il rischio di ipotiroidismo e gozzo fetale), è consigliato l'utilizzo del **minimo dosaggio in grado di mantenere il valore di FT_4 ai limiti alti della norma**, indipendentemente dal valore di TSH. TSH ed FT_4 devono essere controllati ogni 2-4 settimane dall'inizio della terapia, e successivamente ogni 4-6 settimane. Nelle pazienti con M. di Basedow, vengono di solito utilizzati dosaggi maggiori nel corso del primo trimestre; successivamente, a causa della soppressione immunologica legata alla gravidanza, il dosaggio può essere progressivamente ridotto. Nel 20-30% delle pazienti la malattia va in remissione ed è possibile sospendere l'anti-tiroideo. **Dopo il parto**, il sistema immunitario va incontro a "riaccensione", per cui l'ipertiroidismo si ripresenta, o si aggrava.

Bibliografia

- 1) 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](#).
- 2) Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* [2011, 17: 456-520](#).
- 3) Negro R, Beck-Peccoz P, Chiovato L, et al. Hyperthyroidism and pregnancy. An Italian Thyroid Association (AIT) and Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) joint statement for clinical practice. *J Endocrinol Invest* [2011, 34: 225-31](#).
- 4) Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: S1-47](#).
- 5) Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2011, 25: 927-43](#).