

# Tiroide e gravidanza

E. Toffalori, P. Caciagli

Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Patologia Clinica, Ospedale Santa Chiara – APSS, Trento

## Riassunto

Durante la gravidanza la normale attività tiroidea è sottoposta a significative variazioni. Dopo poche settimane dal concepimento la proteina legante la tiroxina (*thyroxine binding globulin*, TBG) incrementa da due a tre volte. Questo porta ad un aumento degli ormoni tiroidei totali di circa 1,5 volte i valori prima della gravidanza. Nel secondo e terzo trimestre i livelli di fT4 e fT3 calano sotto il valore normale, ed il calo è amplificato quando l'assunzione di iodio materno è scarso o insufficiente. Nel primo trimestre della gravidanza l'aumento di hCG è associato alla diminuzione del TSH che può essere anche del 20%. La subunità beta dell'hCG ha un'attività tiroide stimolante legandosi ai recettori del TSH della tiroide, aumenta così la captazione dello iodio e la secrezione di ormoni tiroidei con la conseguente caduta del TSH. Aumenta la clearance renale dello iodio e durante la gravidanza l'assunzione di iodio deve essere raddoppiata. Queste variazioni contribuiscono a rendere difficoltosa l'interpretazione dei test tiroidei in gravidanza.

La gestione della malattia tiroidea in gravidanza richiede particolare attenzione perché può causare gravi complicanze materne e fetali. La diagnosi di ipertiroidismo e malattia di Basedow può essere difficoltosa perché le manifestazioni cliniche sono in parte sovrapponibili ai comuni disturbi riferiti nella normale gravidanza. L'iperemesi gra-

vidica generalmente non richiede trattamento, ha anamnesi negativa e normali anticorpi antitiroide. L'ipotiroidismo, sia franco che subclinico, se non trattato può causare danni materni e problemi al normale sviluppo neurologico del feto. Le malattie della tiroide dovrebbero essere corrette prima di iniziare la gravidanza rivalutando la terapia e mantenendo l'eutiroidismo. La gestione necessita di valutazione clinica e del dosaggio di TSH e fT4 ripetuti circa ogni due mesi. Il dosaggio degli anticorpi antitiroide è utile nei casi selezionati per la diagnosi di tiroidite di Basedow o di Hashimoto e per valutare il rischio delle conseguenze sul feto e neonato. La diagnosi precoce ed il trattamento è importante per prevenire le complicazioni, pertanto viene raccomandato di cercare il caso tra le donne con alto rischio di malattia.

Negli ultimi anni diversi lavori dimostrano come l'utilizzo di Intervalli di Riferimento della popolazione generale porti a non rilevare carenze della funzionalità tiroidea materna con alto rischio per la madre e per lo sviluppo neurologico del feto e del bambino. Le linee guida NACB 2006 specificano che intervalli di riferimento trimestre specifici dovrebbero essere usati quando refertiamo valori di test tiroidei per donne in gravidanza e che intervalli di riferimento di fT4 e fT3 in gravidanza sono metodo dipendente e dovrebbero essere stabiliti indipendentemente per ogni metodo.

## Summary

### Thyroid and pregnancy

During pregnancy normal thyroid activity undergoes significant changes. Few weeks after conception, serum TBG increases two- to three- fold. This leads to an increase in the total amount of thyroid hormones of 1,5 times greater than pre-pregnancy values. The serum fT4 and fT3 levels decrease below the normal

mean in the second and third trimesters. This decrease is further amplified when the iodide nutrition status of the mother is restricted or deficient. In the first trimester the increased hCG concentration is associated to a decrease in serum TSH levels that may also reach 20%. The hCG  $\beta$ -subunits has mild thyroid-stimulating activity, this leads to an increase in iodide uptake and thyroid hormone secretion with a TSH decrease. The renal cle-

arance of iodide increases and during pregnancy iodine intake should double. These changes can complicate the interpretation of maternal thyroid function tests. Management of thyroid diseases during pregnancy requires special consideration because can have adverse effects on the pregnancy and the fetus. Diagnosis of hyperthyroidism and Basedow disease can be difficult because healthy pregnant women may exhibit the same symptoms. Gestational hyperemesis usually not require treatment, has negative story and normal antibody antithyroid concentration. Both overt and subclinical hypothyroidism have adverse effects on the course of pregnancy and neural and intellectual development of the fetus. Thyroid diseases should be corrected before initiation of pregnancy, replacement dosage augmented and euthyroidism maintained. Assessment of thyroid function during pregnancy be done with a clinical valuation as well as measurement of TSH and fT4. Measurement of thyroid autoantibodies may also be useful in selected cases to detect maternal Basedow

disease or Hashimoto thyroiditis and to assess risk of fetal or neonatal consequences of maternal thyroid dysfunction. Early diagnosis and treatment is important to prevent complications, so it is recommend case finding among the women at high risk for thyroid disease.

In recent years several studies have demonstrated that the use of reference intervals of normal people for pregnant women leads to an underestimation of deficiencies in the maternal thyroid functionality with an high level of risk for both the mother and the neurological development of the fetus and child. The guidelines NACB 2006 specify that trimester-specific reference intervals should be used when reporting thyroid test values for pregnant patients and that fT4 and fT3 reference ranges in pregnancy are method-dependent and should be established independently for each method.

*Key-words:* thyroid disease, autoimmunity, thyroid hormone, reference range, pregnancy.

La patologia tiroidea in gravidanza pur rappresentando un tema strettamente specialistico e settoriale, rappresenta un importante problema clinico per la sua discreta diffusione nel sesso femminile, il suo frequente misconoscimento, i potenziali effetti sul feto e sul neonato ed una certa tendenza all'*over* o *down treatment*.

Durante la gravidanza si verificano variazioni ormonali e metaboliche che determinano modificazioni fisiologiche della funzionalità tiroidea sia nelle donne normali che i quelle tireopatiche. Queste variazioni contribuiscono a rendere difficoltosa l'interpretazione dei test tiroidei in gravidanza proprio quando è più necessaria una diagnosi precoce ed uno stretto monitoraggio dell'omeostasi tiroidea durante l'organogenesi.

### **Adattamenti della funzione tiroidea durante la gravidanza**

I fattori che in gravidanza modificano l'attività tiroidea sono essenzialmente<sup>1</sup>:

- variazioni nelle concentrazioni delle proteine di trasporto degli ormoni tiroidei con incremento della *Thyroxine Binding Globulin* (TBG)
- produzione di *Human Chorionic Gonadotropin* (HCG)
- incremento della clearance renale di iodio
- variazioni del metabolismo periferico degli ormoni
- attività desiodasica della placenta

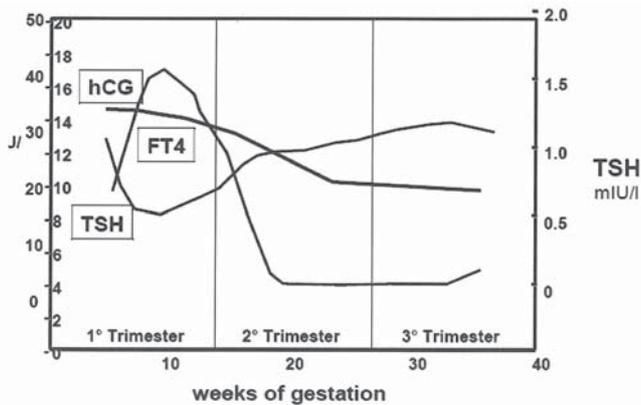
Gli ormoni tiroidei circolano normalmente legati a tre proteine plasmatiche: la TBG, la transtiretina (TTR, in passato nota come *thyroxine binding prealbumin*) e l'albumina. La TBG ha una bassa concentrazione, ma ha un'alta affinità e trasporta l'80% degli ormoni tiroidei, mentre l'albumina ha un'affinità più bassa, ma ha un'alta concentrazione. Le proteine di legame sierico au-

mentano il pool di ormoni circolanti, rallentano la clearance ormonale e possono regolare la distribuzione degli ormoni ai diversi tessuti.

Durante la gravidanza la concentrazione di TBG aumenta da 2 a 3 volte per aumentata sintesi epatica e per aumentata produzione di estrogeni. L'incremento inizia dopo poche settimane dal concepimento e raggiunge il valore massimo intorno alla 20<sup>a</sup> settimana mantenendosi poi stabile durante tutta la gravidanza. L'incremento di TBG porta ad un aumento rapido nelle prime settimane degli ormoni tiroidei totali di circa 1,5 volte i valori prima della gravidanza che si stabilizzano con un plateau nel secondo trimestre. L'aumentato legame proteico crea una riduzione transitoria degli ormoni tiroidei liberi con conseguente stimolazione della tiroide<sup>1</sup>.

Durante il primo trimestre della gravidanza si verifica il picco dei livelli circolanti di HCG associato ad un calo dei livelli del TSH che può essere anche del 20%<sup>2</sup>. Gli ormoni della famiglia delle glicoproteine come LH, FSH, HCG e TSH contengono tutti una subunità alfa ed una subunità beta ormone specifica. La subunità beta della HCG secreta dalla placenta ha una sequenza omologa per l'85% nei primi 114 aminoacidi a quella del TSH ed i due ormoni hanno una struttura terziaria molto simile. L'HCG ha dimostrato un'attività tiroide stimolante legandosi ai recettori del TSH della tiroide aumentando così la captazione dello iodio, la produzione di cAMP, la secrezione di ormoni tiroidei. L'aumento degli ormoni tiroidei per controregolazione inibisce la funzione ipofisaria con diminuita secrezione di TSH<sup>3</sup> (Fig. 1)<sup>4</sup>.

In gravidanza, la clearance renale dello iodio aumenta significativamente per l'incremento della percentuale



**Figura 1.** Variazioni sieriche di HCG, TSH e fT4 in funzione dell'età gestazionale<sup>4</sup>.

di filtrazione glomerulare. La perdita di iodio nelle urine abbassa la concentrazione circolante ed inoltre vi è un passaggio transplacentare di iodio che concorre ad aumentarne il fabbisogno giornaliero. Nelle aree geografiche con sufficiente introito di iodio la perdita con le urine non è clinicamente importante, ma nelle altre zone una carenza può portare ad un progressivo calo degli ormoni tiroidei liberi e lieve aumento del TSH. Questo stato di cronica iperstimolazione per carenza iodica facilita lo sviluppo del gozzo ed instaura ipotiroxinemia materna con danni neurologici e psichici gravi al feto e neonato. L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che durante la gravidanza l'assunzione di iodio sia aumentata almeno a 200 µg/die, che corrisponde al doppio del normale<sup>1-3,5</sup>.

Altro meccanismo che partecipa all'iperstimolazione tiroidea è la produzione di deiodinasi tipo III dalla placenta. Questo enzima trasforma e degrada il T4 ed il T3 in T2 molto attivo durante la vita fetale e contemporaneamente protegge il feto dall'esposizione ai livelli ormonali circolanti aumentati della madre.

Vi sono inoltre altri fattori che in gravidanza partecipano a modificare la funzionalità della tiroide quali l'espansione del volume plasmatico, variazioni del metabolismo periferico degli ormoni, modificazioni del sistema immunitario che possono portare all'insorgenza, all'esacerbazione o al miglioramento di una sottostante patologia autoimmune tiroidea<sup>6</sup>.

Complessivamente le differenze di concentrazione di fT4 durante la gravidanza sono piuttosto controverse. Alcuni autori hanno riportato una diminuzione degli ormoni liberi, altri riportano assenza o piccole variazioni all'interno del range normale, mentre altri ancora un incremento nei primi mesi di gravidanza<sup>1-3</sup>. Le discrepanze possono essere attribuite ai diversi metodi utilizzati come dimostrato da Roti et al.<sup>7</sup>, con dosaggi degli ormoni liberi in donne in gravidanza utilizzando 10 metodi commerciali diversi o come dimostrato da Sapin<sup>8</sup> analizzando sieri con diverse capacità di legare la tiroxina (*T4-binding capacity*: sBC) e con-

frontando nove metodi immunochimici con il metodo dell'Equilibrio Dialitico come riferimento. Nonostante le differenze tra metodi, nel secondo e terzo trimestre c'è consenso che i livelli di fT4 e fT3 calano sotto il valore normale, ed il calo degli ormoni liberi è ulteriormente amplificato quando l'assunzione di iodio materno è scarso o insufficiente<sup>3,5</sup>.

## Ontogenesi tiroidea

Il feto inizia l'ontogenesi tiroidea dalla 10-12 settimana ed inizia a produrre gli ormoni tiroidei dalla 18-20 settimana e fino allora dipende interamente dagli ormoni materni. Il passaggio ormonale transplacentare assicura l'approvvigionamento adeguato degli ormoni tiroidei essenziali particolarmente nelle prime settimane per il corretto sviluppo del sistema nervoso centrale del feto.

## Patologie tiroidee in gravidanza

### Iperitiroidismo

La prevalenza dell'ipertiroidismo nel sesso femminile è del 4% ed in gravidanza dello 0,2%.

La prevalenza dell'ipertiroidismo subclinico, definito come TSH basso o non rilevabile con normale concentrazione di fT4 e fT3, è riferita dalla letteratura essere nella popolazione generale femminile alta con variazioni da 0,7 a 12,4 %<sup>9,10</sup>.

La paziente ipertiroidea ha una minor probabilità di iniziare una gravidanza ed una maggiore probabilità di perdite e/o malformazioni fetali se non correttamente curata. Le cause più comuni di ipertiroidismo in gravidanza sono rappresentate dalla tireopatia autoimmune o Malattia di Basedow (85%), dal gozzo tossico nodulare, da un eccesso di HCG circolante come nei casi di mola idatiforme e del coriocarcinoma.

Purtroppo le manifestazioni cliniche sono in parte sovrapponibili ai comuni disturbi riferiti nella normale gravidanza e sono tachicardia, palpitazioni, ipersudorazione, intolleranza al caldo, iperemesi, astenia, ansia. Le manifestazioni cliniche più specifiche per tireotossicosi sono perdita di peso, elevata tachicardia, gozzo, oftalmopatia, mixedema pretibiale. I dati anamnestici che possono far sospettare la patologia sono storia familiare o personale positiva per tireopatie autoimmuni o di precedente ipertiroidismo.

La diagnosi di ipertiroidismo prima e durante la gravidanza è importante perché l'ipertiroidismo non trattato o mal trattato può causare diversi outcome ostetrici negativi.

Le complicanze materne possono essere ipertensione gravidica, preeclampsia, distacco di placenta, aborto spontaneo, parto pretermine, scompenso cardiaco, anemia. Le complicanze fetali-neonatali possono essere basso peso alla nascita, prematurità, morte endouterina, morte neonatale, malformazioni congenite, ipertiroidismo fetale o neonatale. Se l'ipertiroidismo viene diagnosticato e trattato prima della gravidanza e suc-

cessivamente correttamente gestito la prognosi materno e fetale è ottima. Pertanto in presenza di dati orientativi sospetti per ipertiroidismo, è opportuno richiedere il dosaggio del TSH, meglio del TSH riflesso se disponibile<sup>1,6,9</sup>.

Si riportano di seguito alcune raccomandazioni sulla gestione dell'ipertiroidismo durante la gravidanza prodotte da una *task force* costituita dai rappresentanti delle principali associazioni internazionali di endocrinologia<sup>11</sup>.

- Se durante la gravidanza viene rilevata una concentrazione di TSH sotto il normale range, l'ipertiroidismo deve essere differenziato sia dalle normali variazioni fisiologiche della gravidanza, sia dall'ipere-mesi gravidica perché causa di complicanze fetali e materne. La differenziazione della malattia di Basedow dalla tireotossicosi gravidica è supportata dalla presenza di anticorpi antitiroide, presenza di Anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb) e aumentate dimensioni della tiroide.
- Nell'ipertiroidismo in gravidanza la terapia con farmaci antitiroidei dovrebbe essere iniziata o aggiustata il prima possibile per mantenere i livelli di fT4 materno nel range medio alto della donna non gravida.
- I TRAb attraversano liberamente la placenta e possono stimolare la tiroide fetale. Questi anticorpi dovrebbero essere misurati prima o all'inizio della gravidanza e nell'ultimo trimestre di gravidanza nelle madri con malattia di Basedow, con una storia di malattia e trattamento con <sup>131</sup>I o con tiroidectomia o con precedente neonato con malattia di Basedow. Le donne che hanno TRAb negativi e non richiedono terapia antitiroidea hanno un bassissimo rischio di disfunzioni tiroidee fetali o neonatali.

Gli anticorpi anti perossidasi tiroidea (anti-TPO) sono aumentati nella maggioranza (80-90%) dei pazienti con malattia di Basedow ed i TRAb in circa l'80%. La presenza di anticorpi anti-TPO favorisce la diagnosi di ipertiroidismo autoimmune, la presenza di TRAb è più specifica per malattia di Basedow e comporta implicazioni prognostiche per il feto ed il neonato. Valori di TRAb di cinque volte il valore basale sono considerati alti e predittivi di malattia fetale o neonatale; valori elevati di anticorpi antitiroide (anti-TPO, anti-TG) aumentano di circa quattro volte la probabilità di aborto spontaneo<sup>1</sup>.

La gravidanza modifica il naturale decorso della malattia tiroidea autoimmune, si può aggravare nel primo trimestre per l'incremento dell'attività tiroidea, migliorare nella seconda parte per la diminuzione della risposta immunitaria e riaggravarsi nel post-partum per il *rebound* del sistema immunitario. I parametri clinici e laboratoristici vanno controllati mensilmente così come la funzionalità tiroidea nel neonato e nel post partum della madre<sup>1,6</sup>.

Iperemesi gravidica è una sindrome di ipertiroidismo transitorio che si manifesta all'inizio della gravidanza quando aumenta molto il valore dell'HCG ed è

caratterizzata da vomito severo, diminuzione di peso, disidratazione, chetonuria e in circa il 60% ipertiroidismo. Si risolve spontaneamente dalla 18-20 settimana e l'ipertiroidismo si risolve generalmente con la cessazione del vomito. I test della funzionalità tiroidea dovrebbero essere richiesti in tutte le donne con iperemesi gravidica e generalmente è sufficiente una terapia dietetica ed antiemetica<sup>1,2</sup>.

### Ipotiroidismo

La prevalenza dell'ipotiroidismo franco in gravidanza è stato stimato essere tra 0,3 % - 0,7%. E' nota un'alta associazione tra ipotiroidismo e diminuzione della fertilità e per questo in gravidanza la frequenza è più bassa di quella tra 0,6 - 1,4 % della popolazione generale. Maggiore è la prevalenza in gravidanza dell'ipotiroidismo subclinico, circa il 2,2%, così come anche nella popolazione generale che varia in letteratura tra 4 - 10%<sup>9,10</sup>.

Le cause più comuni di ipotiroidismo durante gravidanza sono rappresentate dalla tiroidite autoimmune, da una pregressa tiroidectomia o trattamento con radioiodio, seguite dalla carenza di iodio nelle aree molto carenti e dalla somministrazione di farmaci antitiroidei.

Le manifestazioni cliniche di ipotiroidismo delle gestanti sono sovrapponibili a quelle comuni anche se in parte possono venire mascherate dalle particolarità dello stato gravidico e sono astenia, difficoltà di concentrazione, intolleranza al freddo, parestesie, perdita di capelli, mixedema, macroglossia, voce roca, riflessi tendinei ritardati. I dati anamnestici utili nel far sospettare la condizione sono familiarità per tireopatie autoimmuni o per ipotiroidismo, storia di tireopatia, precedente rilievo di anticorpi antitiroide o gozzo, diabete mellito tipo 1, altre patologie autoimmuni, assunzione di farmaci con azione antitiroidea. Le indagini di laboratorio utili per la diagnosi sono il dosaggio di TSH, fT4 e degli anticorpi anti-TPO e se negativi degli anti-TG<sup>1,6,9</sup>.

Una review delle patologie tiroidee subcliniche riferisce di un lavoro che rileva anticorpi anti-TPO elevati nel 70% delle gestanti con TSH anomalo, un altro rileva che nel 40% delle donne con ipotiroidismo la causa è autoimmune, ed un altro ancora riscontra una prevalenza di anti-TPO e/o anti-TG in gravidanza di 10.8% con una forte associazione con l'ipotiroidismo<sup>10</sup>. Nelle gravide con ipotiroidismo autoimmune i TRAb sono presenti nel 20-30% dei casi<sup>9</sup>.

L'ipotiroidismo non trattato può causare ipertensione gravidica con o senza preeclampsia, distacco di placenta, basso peso alla nascita, morte intrauterina del feto, malformazioni congenite, emorragia post-partum. Può inoltre causare danni al sistema nervoso fetale ed allo sviluppo cerebrale se l'ipotiroidismo materno è presente nelle prime settimane di gestazione quando la tiroide del feto non ha ancora cominciato a funzionare. Durante la gravidanza la richiesta di ormone tiroi-

deo è aumentata di 25-50 µg/die ed il rilievo ed il controllo dell'ipotiroidismo, anche di quello subclinico, è essenziale per il normale sviluppo del feto e del neonato<sup>1,9,10</sup>.

Si riportano alcune raccomandazioni sulla gestione dell'ipotiroidismo riportate dalla *task force* internazionale<sup>11</sup>.

- E' noto che l'ipotiroidismo materno e fetale porta a serie complicanze, perciò deve essere evitato. Si raccomanda di cercare il caso nella prima visita prenatale o alla diagnosi di gravidanza.
- Se l'ipotiroidismo era presente prima della gravidanza, misurare TSH e fT4, incrementare nelle prime settimane le dosi di l-T4, possono essere necessari aumenti del dosaggio dal 30 al 50% ed integrare l'assunzione di iodio (150-200 µg/die).
- Se è diagnosticato durante la gravidanza, i test della funzionalità tiroidea dovrebbero essere normalizzati il prima possibile. Il dosaggio di l-T4 aggiustato rapidamente per raggiungere e mantenere la concentrazione di TSH sotto il 2.5 mIU/L nel primo trimestre (o 3 mIU-/L nel secondo e terzo trimestre) o all'interno dei normali range di TSH trimestre specifici. Monitorare TSH e fT4 di regola ogni due mesi, ma ogni mese in caso di instabilità.
- Dosare i TRAb nel terzo trimestre.
- Le donne con positività per gli anticorpi antitiroidei ma che sono eutiroidee all'inizio della gravidanza sono a rischio di sviluppare ipotiroidismo e dovrebbero essere monitorate per eventuali aumenti del TSH.
- L'ipotiroidismo subclinico ha dimostrato un'alta associazione con le complicanze materne e fetali. Viene raccomandato il trattamento perché i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

Nel 2007 sono state prodotte delle Linee Guida sulla gestione clinica della gravida con ipotiroidismo anche dall'Associazione Medici Endocrinologi e dall'*International Society of Gynecological Endocrinology*<sup>12</sup>. In modo chiaro e schematico indicano la corretta gestione dell'ipotiroidismo prima della gravidanza, all'accertamento della gravidanza, nel corso del I, II e III trimestre, al momento del parto e nel periodo perinatale e nel periodo post-partum.

### Noduli

Il nodulo tiroideo è la patologia endocrina più frequente soprattutto nel sesso femminile, la prevalenza della popolazione generale con normale apporto iodico è del 4-5%<sup>9</sup>.

La scoperta di un nodulo tiroideo in gravidanza non rappresenta un motivo per interrompere la gestazione perché molti sono i noduli benigni e la maggior parte di quelli maligni sono carcinomi papillari differenziati e scarsamente aggressivi. Nella maggior parte dei casi la gravidanza non ne modifica la storia naturale. È consigliabile procedere all'iter diagnostico e, se necessario eseguire l'intervento chirurgico nel secondo trimestre

o dopo il parto. Può essere utile richiedere il dosaggio della calcitonina per escludere la presenza di un carcinoma midollare che richiederebbe una diversa valutazione<sup>11</sup>.

### Disfunzioni tiroidee nel post-partum

Nel post-partum possono insorgere diversi quadri depressivi ed alcuni studi<sup>1,9</sup> hanno dimostrato una correlazione tra depressione e funzionalità tiroidea; in particolare con la presenza di anticorpi anti-TPO anche se eutiroidee, con ipotiroidismo e più raramente con ipertiroidismo.

Durante la gravidanza si ha una generale riduzione della risposta autoimmune, ma dopo il parto si assiste ad una ripresa dell'autoimmunità organo-specifica con peggioramento dell'ipertiroidismo o dell'ipotiroidismo su base autoimmune.

La malattia però più frequente è la tiroidite post-partum che interessa dal 4 al 10% di tutte le gravidanze, è tre volte più frequente in presenza di diabete tipo I ed il riscontro di anticorpi anti-TPO e/o anti-TG è un alto fattore di rischio<sup>11</sup>. Nelle donne con storia di patologia tiroidea autoimmune, tiroidite post-parto o positività di anticorpi anti-TPO dovrebbe essere controllato TSH e fT4 a 6 - 8 settimane dopo il parto o dopo un aborto<sup>6</sup>.

È una tiroidite autoimmune, ma con un decorso atipico caratterizzato da una prima fase tireotossica, cui segue una fase di recupero con una transitoria ipofunzione. La malattia abitualmente non richiede trattamento e nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente entro il primo anno. È utile mantenere un follow-up con il dosaggio del TSH perché circa il 20% delle pazienti può sviluppare nel corso della vita un ipotiroidismo conclamato.

### Screening

Le frequenti e gravi complicanze che possono dare le malattie tiroidee in gravidanza ed in particolare l'ipotiroidismo anche quello subclinico, ha sollevato il problema circa l'opportunità di sottoporre a screening tutte le pazienti gravide<sup>6,13</sup>.

Le pratiche Linee Guida internazionali raccomandano di cercare il caso tra i seguenti gruppi di donne ad alto rischio per malattie tiroidee con il dosaggio del TSH o meglio TSH riflesso dove disponibile<sup>11</sup>:

- Anamnesi di iper o ipotiroidismo, tiroidite post-partum o parziale tiroidectomia.
- Familiarità per malattie tiroidee.
- Gozzo.
- Presenza nota di anticorpi antitiroidei.
- Sintomi o segni clinici suggestivi di aumentata o diminuita funzionalità tiroidea, compresa anemia, colesterolo aumentato e iponatriemia.
- Diabete tipo I.
- Altre malattie autoimmuni.
- Donne con problemi di fertilità.

- Donne con precedente terapia radiante alla testa o al collo.
- Storia di aborti o parti pretermine.

### Anticorpi antitiroide

*Anticorpi anti-TPO.* Rappresentano il test principale per le tiroiditi croniche linfocitarie e possono essere aumentati in presenza di eutiroidismo, di ipertiroidismo o ipotiroidismo. Il loro dosaggio seriale nel corso del trattamento non è di alcuna utilità clinica. In gravidanza non attraversano la placenta, ma sono un fattore indipendente di rischio per aborto spontaneo e per tiroidite post-partum<sup>1,6</sup>.

I *TRAb*, utili nella diagnosi di tireopatie autoimmuni, sono immunoglobuline IgG che si legano al recettore del TSH. Possono essere di due tipi, il primo ad attività stimolante associato all'ipertiroidismo della malattia di Basedow, il secondo ad attività bloccante in grado di indurre ipotiroidismo autoimmune. In gravidanza attraversano la placenta ed il riscontro di elevati livelli è un importante fattore di rischio per disfunzioni della tiroide fetale e/o neonatale<sup>3</sup>. Il dosaggio risulta particolarmente complesso a causa della loro eterogeneità, della bassa concentrazione e della non completa conoscenza degli epitopi del recettore del TSH variamente riconosciuti dai diversi autoanticorpi.

### Intervalli di Riferimento

Negli ultimi anni diversi lavori sono stati fatti sulla relazione tra la concentrazione di ormoni tiroidei durante la gravidanza ed il normale sviluppo neuronale del bambino dimostrando come l'utilizzo di intervalli di riferimento (I.R.) della popolazione generale porti a non rilevare carenze della funzionalità tiroidea materna con alto rischio per lo sviluppo del feto e del bambino.

Il lavoro di Haddow e altri<sup>14</sup>, dove vengono studiate 25216 donne caucasiche in gravidanza, riporta che la carenza di ormoni tiroidei non veniva rilevata all'inizio della gravidanza in 48 su 62 donne con basse concentrazioni di ormoni tiroidei. Il quoziente di intelligenza dei bambini nati da queste madri aveva uno score più basso dei bambini nati da madri con valori all'interno dell'intervallo di riferimento definito sulle gestanti studiate. Nello studio di Victor J. Pop e altri<sup>15</sup> viene valutato l'impatto dell'ipotiroidemia "subclinica" gestazionale durante le prime settimane di gravidanza sullo sviluppo del bambino, analizzando anche le variazioni di fT4 durante tutti i trimestri; è uno studio prospettico con 3 anni di follow-up su 1353 donne caucasiche in gravidanza e dei loro bambini fino ai 2 anni. Gli autori concludono che l'ipotiroidemia sotto al decimo percentile durante le prime settimane di gestazione è un fattore indipendente che porta a ritardo nello sviluppo neurologico. Una recente *Position Statement* dell'Associazione Medici Endocrinologi e dell'*International Society of Gynecological Endocrinology* indica, nella gestione della gravida con ipotiroidismo noto o subclinico, di

adeguare o avviare i dosaggi terapeutici utilizzando come *goal* TSH < 2,5 mIU/L e fT4 entro i limiti<sup>12</sup>. Le linee guida ACB<sup>6</sup> consigliano nell'ipotiroidismo di mantenere il livello dell'fT4 nel primo trimestre nel limite alto del range della popolazione normale ed il TSH nella parte bassa (0,4 - 2,0 mIU/L).

Nelle linee guida NACB e ACB 2006<sup>3,6</sup> tra i principali punti relativi ai test tiroidei in gravidanza è specificato:

- Intervalli di riferimento trimestre specifici dovrebbero essere usati quando refertiamo valori di test tiroidei per donne in gravidanza.
- Intervalli di riferimento di fT4 e fT3 in gravidanza sono metodo dipendente e dovrebbero essere stabiliti indipendentemente per ogni metodo.

In letteratura sono presenti alcuni singoli lavori che hanno rivalutato gli intervalli di riferimento dei test tiroidei e confermato la significativa differenza delle concentrazioni rilevate in gravidanza rispetto ai valori della popolazione generale dati dal kit in uso. Uno dei più recenti ed eseguito su popolazione europea è lo studio di Stricket et al.<sup>16</sup> che ha riscontrato l'I.R. per il TSH con valore del limite alto significativamente più basso ed il valore dell'fT4 che cala con il progredire della gravidanza. Nello stesso lavoro l'analisi dell'influenza degli I.R. sull'interpretazione dei valori degli ormoni tiroidei ha dimostrato un potenziale alto numero di risultati non correttamente classificati soprattutto per il TSH nel primo trimestre (10.4%). Anche nello studio americano<sup>17</sup> realizzato su 13.599 donne in gravidanza sono stati riscontrati valori più bassi di TSH ed è stato dimostrato che circa un quarto delle donne con valori elevati non sarebbero state individuate con l'utilizzo dell'I.R. della popolazione adulta. Un importante lavoro di Sapin<sup>8</sup>, che ha analizzato sieri con diverse capacità di legare la tiroxina e confrontato nove metodi immunochimici con il metodo di riferimento dell'Equilibrio Dialitico, ha dimostrato come i valori dell'fT4 siano effettivamente più bassi in gravidanza e con concentrazioni diverse tra metodi.

È largamente dimostrato che, per una corretta valutazione della funzionalità tiroidea in gravidanza, è necessario utilizzare I.R. specifici per trimestre e per metodo. L'importante contributo che deve dare la medicina di laboratorio è quello di cominciare ad adeguare i valori di riferimento di TSH ed fT4, rivalutandoli per le donne in gravidanza, sia per trimestre sia per metodo. Il gruppo di studio SIMeL di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo ha in corso una raccolta di sieri di donne selezionate nei diversi trimestri di gravidanza per una verifica degli I.R. secondo le linee guida NACB<sup>3</sup> trimestre specifici sui principali analizzatori utilizzati per la diagnostica tiroidea.

### Bibliografia

1. Fantz Corinne R, Dagogo SJ, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. *Clin Chem* 1999; 45:2250-8.

2. Haddow JE, McClain MR, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al. Variability in Thyroid-Stimulating Hormone Suppression by Human Chronic Gonadotropin during Early Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3341-7.
3. National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. <http://www.aacc.org/members/nacb/archive/lmpg/thyroiddisease/pages/default.aspx> (data di consultazione: 01.4.2010).
4. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:276-87.
5. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:668S-72S.
6. Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Foundation. UK Guidelines for the use of thyroid function tests. <http://acb.org.uk/docs/TFTguidelinefinal.pdf>: (data di consultazione: 28.3.2010).
7. Roti E, Gardini E, Minelli R, Bianconi L, Flisi M. Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant woman and their new borns. *J Endocrinol Invest* 1991; 14:1-9.
8. Sapin R, d'Herbomez M. Free Thyroxine measured dialysis and nine immunoassays in sera with various serum thyroxine-binding capacities. *Clin Chem* 2003; 49:1531-5.
9. Agenzia Sanitaria per i Servizi Regionali. Tiroide e Gravidanza. Linee Guida Nazionali di riferimento 2005. <http://www.agenas.it>: (data di consultazione: 28.3.2010).
10. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 2008; 29: 76-131.
11. Abalovich M, Amino N, Barbour L.A, Cobin R.H, De Groot L.J, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:S1-47.
12. Cassio, L. Chiovato, A. Cicocnani A, Dorizzi RM, Garofalo P, Genazzani AR, et al. Gestione clinica della gravidanza con ipotiroidismo - le azioni. *RIMeL/IJLaM* 2007; 3:230-1.
13. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 (in stampa).
14. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-55.
15. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3 year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003; 59:282-8.
16. Stricker RT, Echenerd M, Eberhart R, Chevailler M-C, Perez V, Quinn FA, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:509-14.
17. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno HJ, et al. Thyroid-Stimulating Hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestation age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 753-7.