

Tiroide e Gravidanza: Le risposte del laboratorio

E. Toffalori, P. Caciagli

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

Riassunto

Durante la gravidanza si verificano variazioni ormonali e metaboliche che determinano modificazioni fisiologiche della funzionalità tiroidea sia nelle donne normali che in quelle tireopatiche. Dopo poche settimane dal concepimento inizia un incremento della proteina legante la tiroxina (thyroxine binding globulin, TBG) che 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 che aumentano rapidamente nelle prime settimane con un plateau nel secondo trimestre. Nel secondo e terzo trimestre vi è consenso che i livelli di FT4 e FT3 calano sotto il valore normale, e il calo degli ormoni liberi è ulteriormente amplificato quando l'assunzione di iodio materno è scarso o insufficiente. L'entità delle differenze di concentrazione di FT4 durante la gravidanza però sono piuttosto controverse e le discrepanze sono dimostrate dipendere dai diversi metodi utilizzati per il dosaggio. Nel primo trimestre della gravidanza si verifica il picco dell'aumento di hCG ed è associato al calo dei livelli di TSH che può essere anche del 20%. La subunità beta di hCG ha un'attività tiroide stimolante legandosi ai recettori di TSH della tiroide, aumenta così la captazione dello iodio, la produzione di cAMP (AMP ciclico) 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 anche per la frequenza delle disfunzioni tiroidee subcliniche nella donna e in gravidanza. 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.

La diffusione di Linee Guida Nazionale ed Internazionali con raccomandazioni sia diagnostiche che terapeutiche, richiedono un adeguamento dei valori di riferimento. 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. Una sola ditta ha ufficialmente pubblicato una rivalutazione dei propri IR dei test tiroidei per donne in gravidanza applicando i criteri indicati dalle linee guida di National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). È necessario che tutte le ditte produttrici in collaborazione con i professionisti del laboratorio si impegnino a definire, per ogni sistema analitico, degli intervalli di riferimento specifici per trimestre di gravidanza.

Summary

Thyroid and pregnancy: the answers of the laboratories

During pregnancy hormonal and metabolic variations occur and may determine a physiological modification of the thyroid functionality both in healthy women and those with thyroid pathology. 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, since these hor-

mones sharply increase in the first weeks and plateau in the second trimester. There is now consensus that serum FT4 and FT3 levels decrease below the normal mean in the second and third trimesters. This decrease in free hormone is further amplified when the iodine nutrition status of the mother is restricted or deficient. Changes in FT4 concentrations during pregnancy are controversial and may be attributable to the diverse techniques used for measurement.

In the first trimester of pregnancy the greatest concentra-

tion of hCG occurs, which is associated to a decrease in serum TSH levels that may also reach 20%. The hCG β -subunits has thyroid-stimulating activity since it becomes attached to the TSH receptor of the thyroid. This leads to an increase in iodide uptake, cAMP production and thyroid hormone secretion with a TSH decrease. The renal clearance of iodide increases and during pregnancy iodine intake should double. These changes can complicate the interpretation of maternal thyroid function tests, also because of the frequency of the sub-clinic thyroid disorders both in women and during pregnancy. 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 a high level of risk for both the mother and the neurological development of the fetus and child.

Therefore national and international guidelines containing diagnostic and therapeutic recommendations need an adjustment of the reference ranges. The guidelines NACB 2006 specify that trimester-specific reference intervals should be used when reporting thyroid test values for pregnant patients and that FT3 and FT4 reference ranges in pregnancy are method-dependent and should be established independently for each method. In our research there is just one producer who has reassessed its reference intervals according to the criteria stated in guidelines NACB 2002. It is highly recommended that all producers define specific reference intervals per trimester for each analytical system, in cooperation with laboratory professionals.

Key words. Thyroid hormone, pregnancy, reference range, electrochemiluminescence immunoassay.

Nel corso della gravidanza si verificano variazioni ormonali e metaboliche che determinano modificazioni fisiologiche della funzionalità tiroidea sia nelle donne normali che in quelle tireopatiche. Queste variazioni contribuiscono a rendere difficoltosa l'interpretazione dei test tiroidei in gravidanza.

Importante è approfondire le problematiche connesse a tali variazioni per poter meglio differenziare e valutare le diverse situazioni fisiologiche e/o patologiche con il contributo dei dati di laboratorio.

Fattori che modificano la normale funzione tiroidea in gravidanza

Incremento della proteina legante la tiroxina (thyroxine binding globulin, TBG)

Gli ormoni tiroidei circolano normalmente legati a tre proteine plasmatiche: la proteina legante la tiroxina (TBG), la transtiretina (TTR, in passato nota come thyroxine binding prealbumin) e l'albumina. Le proteine di legame sierico aumentano il pool di ormoni circolanti, rallentano la clearance ormonale e possono regolare la distribuzione degli ormoni ai diversi tessuti. È noto che solo l'ormone libero è biologicamente attivo e disponibile a livello tissutale. La TBG ha una bassa concentrazione, ma ha un'alta affinità e trasporta l'80% degli ormoni tiroidei, mentre l'albumina ha una affinità più bassa, ma ha un'alta concentrazione. Durante la gravidanza l'affinità delle proteine per gli ormoni tiroidei non cambia in maniera significativa, ma la concentrazione di TBG aumenta da 2 a 3 volte. I valori crescono sia per aumentata sintesi epatica, sia per aumentata produzione di estrogeni. Tali variazioni inducono un aumento della sializzazione e ritardano la clearance della proteina stessa. L'incremento inizia dopo poche settimane dal concepimento e raggiunge un plateau intorno alla ventesima settimana mantenendosi stabile durante tutta la gravidanza¹.

Variazioni Ormoni Tiroidei Totali e Liberi

In letteratura è riportato che l'incremento di TBG porta ad un aumento degli ormoni tiroidei totali di circa 1.5 volte

rispetto ai valori prima della gravidanza con un rapido aumento nelle prime settimane e raggiungendo un plateau nel secondo trimestre^{1,2}. Altri meccanismi che partecipano all'incremento di T4 e T3 totali sono la produzione di Deiodinasi tipo III dalla placenta (enzima che trasforma il T4 in T3 ed in T2 molto attivo durante la vita fetale) e l'aumentata domanda degli ormoni stessi.

Le differenze di concentrazione di FT4 durante la gravidanza sono invece 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 gravidanza¹⁻³. Le discrepanze possono essere attribuite ai diversi metodi utilizzati come dimostrato da Roti e altri⁴ con dosaggi degli ormoni liberi in donne in gravidanza utilizzando 10 metodi commerciali diversi o come dimostrato da R. Sapin⁵ analizzando sieri con diverse capacità di legare la tiroxina (T4-binding capacity: sBC) e confrontando 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, e il calo degli ormoni liberi è ulteriormente amplificato quando l'assunzione di iodio materno è scarso o insufficiente².

HCG e stimolazione della tiroide

Durante il primo trimestre della gravidanza si verifica il picco dei livelli circolanti di hCG (human chorionic gonadotropin) associato ad un calo dei livelli di TSH che può essere anche del 20%. Nella maggiore parte delle gravidanze, questa diminuzione di TSH rimane all'interno degli intervalli di riferimento. 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 di hCG secreta dalla placenta ha una sequenza omologa per l'85% nei primi 114 aminoacidi a quella di 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 e la secrezione d'ormoni tiroidei con la conseguen-

te caduta del TSH. Inoltre la diminuzione di TSH nel primo trimestre è stata associata ad un modesto incremento del FT4².

Incremento della clearance renale di iodio

In gravidanza, la clearance renale dello iodio aumenta significativamente per l'incremento della percentuale di filtrazione glomerulare. La perdita di iodio nelle urine abbassa la concentrazione circolante e produce un incremento di clearance di iodio tiroideo. Nelle aree geografiche con sufficiente introito di iodio la perdita con le urine non è clinicamente importante, ma nelle altre zone una carenza durante la gravidanza può portare a ipotiroidismo e gozzo con danni 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 normale¹.

Altri fattori

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 tiroidea³.

Patologie tiroidee subcliniche: frequenza e complicità

Le patologie tiroidee subcliniche hanno un'elevata frequenza soprattutto nel sesso femminile ed il loro non corretto rilievo e controllo in gravidanza possono portare a gravi danni per la madre, per il feto o il neonato.

Come riportato in letteratura⁶ si definisce ipertiroidismo subclinico un TSH basso o non rilevabile con normale concentrazione di FT4 e FT3. Recentemente è stato diviso da esperti in due categorie una con TSH basso compreso tra 0.1 - 0.4 mIU/L ed una con TSH non rilevabile < 0.1 mIU/L.

La prevalenza nella popolazione generale è maggiore nelle donne e varia da 0.7 a 12.4%. In gravidanza l'ipertiroidismo franco è circa 0.2%^{7,8}. Una tireotossicosi non trattata in gravidanza può portare aborto spontaneo, preeclampsia, distacco di placenta, ipertensione gravidica, parto prematuro, scompenso cardiaco, crisi tireotossica, basso peso alla nascita, morte neonatale e ipertiroidismo fetale o neonatale. La diagnosi in gravidanza può essere molto più difficile perché molti sintomi possono essere presenti anche nelle donne gravide e sane^{1,7,8}.

L'ipotiroidismo subclinico è definito dal rilevamento di TSH mediamente elevato con normale concentrazione di FT4 e FT3. Anche questa condizione clinica è stata recentemente divisa da esperti in due categorie, una con TSH compreso tra 4.5 - 10 mIU/L ed una con TSH >10 mIU/L⁶. La prevalenza nella popolazione generale è tra 4 - 10%, ma l'incidenza dell'ipotiroidismo in gravidanza è più basso (franco 0.3%; subclinico 2.2%) rispetto alla popolazione generale per la nota associazione dell'ipotiroidismo con l'infertilità^{7,8}. Stretta è la relazione dell'ipotiroidismo con la Tireodite Autoimmune. La recente review delle patologie

subcliniche riferisce di un lavoro che rileva anticorpi anti-TPO (TPOAb) elevati nel 70% delle gestanti con TSH anormale, un altro rileva che nel 40% delle donne con ipotiroidismo la causa è autoimmune, e un altro ancora riscontra una prevalenza d'anticorpi anti-TPO e/o anticorpi anti-TG (TGAb) in gravidanza di 10.8% ed una forte associazione con l'ipotiroidismo⁷. Nelle gravide con ipotiroidismo autoimmune gli anticorpi anti-tiroide (TRAb) sono presenti nel 20-30% dei casi⁸. Le complicanze legate ad un ipotiroidismo non trattato sono ipertensione gravidica con o senza preeclampsia, distacco placentare, basso peso alla nascita, morte fetale, malformazioni congenite. 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. 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. Durante la gravidanza la richiesta di ormone tiroideo 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^{1,7,8}.

L'eventuale riscontro di TPOAb e/o TGAb è un fattore di rischio per la tireodite post-partum e alcuni lavori¹ hanno dimostrato che le donne con elevati livelli anticorpali avevano più frequentemente aborti spontanei del gruppo controllo. La presenza di titoli elevati di TRAb è un importante fattore di rischio per disfunzioni della tiroide fetale e/o neonatale².

L'ampia variabilità delle prevalenze presente in letteratura può essere dovuta ai cut-off di TSH usati per definire l'ipotiroidismo subclinico, o alla sensibilità del metodo usato per il TSH, alle differenze d'età, sesso, alla quantità di iodio assunto nella dieta della popolazione studiata e ai diversi limiti del normale range utilizzato per gli ormoni tiroidei e/o per gli anticorpi.

È possibile utilizzare per le donne in gravidanza gli stessi IR della popolazione generale?

Negli ultimi anni diversi lavori sono stati fatti sulla relazione tra la concentrazione d'ormoni tiroidei durante la gravidanza ed il normale sviluppo neuronale del bambino dimostrando come l'utilizzo di Intervalli di Riferimento (IR) 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 altri⁹, 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 d'intelligenza dei bambini nati da queste madri aveva uno score di sette punti 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 altri¹⁰ 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

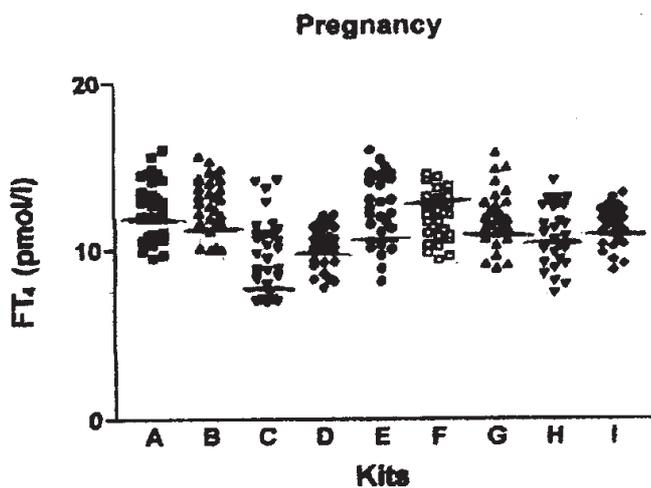


Figura 1. Distribuzione di FT4 nel terzo trimestre di gravidanza usando nove diversi metodi commerciali. La linea indica il limite inferiore dell'intervallo di riferimento calcolato per ogni metodo sulla popolazione generale⁵.

su 1353 donne caucasiche in gravidanza e dei loro bambini fino ai 2 anni. In questo studio i campioni sono stati processati con analizzatore Immulite e l'IR per TSH calcolato su donne in gravidanza di 20-40 anni (IR 0.15-2.0 mIU/L); è stato valutato lo sviluppo dei bambini di donne che alla 12^a settimana di gestazione avevano TSH entro l'IR con FT4 sotto al decimo percentile (12.4 pmol/L) e come controllo, valutati i bambini di donne con FT4 tra il 50° e il 90° percentile (15.6 -19.1 pmol/L) sempre alla 12^a settimana. La ricerca dimostra che bambini di donne con FT4 sotto al decimo percentile durante il primo trimestre di gravidanza hanno un rischio maggiore di avere uno sviluppo ritardato sia mentale sia motorio. Gli autori concludono che l'ipotiroidemia durante le prime settimane di gestazione è un fattore indipendente che porta a ritardo nello sviluppo neurologico. Quando, durante il proseguimento della gravidanza, segue un incremento di FT4 lo sviluppo del bambino non viene influenzato negativamente, viceversa se i livelli di FT4 calano ulteriormente i bambini avranno più probabilità di uno score basso. In un lavoro più recente¹¹ viene ribadita l'importanza dell'integrità della tiroide materna, del suo sistema regolatore e di un adeguato apporto materno supplementare di iodio, ma anche come non ci sia consenso sul livello di concentrazione di FT4 e TSH materna da utilizzare per verificare e monitorare l'adeguatezza degli ormoni tiroidei necessari al sistema neurologico fetale.

L'argomento è ancora molto dibattuto anche se una recente "Position Statement" della Associazione Medici Endocrinologi e della International Society of Gynecological Endocrinology indica, nella gestione della gravida con ipotiroidismo noto o subclinico, di adeguare o avviare i dosaggi terapeutici ancora prima della gravidanza utilizzando come goal TSH < 2.5 mIU/L e FT4 entro i limiti¹². Altri autori⁷ indicano di trattare se la concentrazione di TSH > 2.5 - 3 mIU/L in presenza d'anticorpi antitiroide ed infine le linee guida ACB³ consigliano nell'ipotiroidismo di mantenere il livello di FT4 nel primo trimestre nel limite alto del range della popolazione normale e di TSH nella parte bassa (0.4 - 2.0 mIU/L).

Quali Intervalli di Riferimento?

Non vi è ancora un consenso unanime sui cut-off da utilizzare nella gestione della donna in gravidanza, ma è anche da sottolineare come non sia adeguato utilizzare per gli ormoni tiroidei un unico valore decisionale indifferente per tutti i metodi presenti in commercio. L'importante contributo che deve dare la medicina di laboratorio è quello di cominciare ad adeguare i valori di riferimento almeno di TSH ed FT4, rivalutandoli per le donne in gravidanza, sia per trimestre sia per metodo.

Nelle linee guida NACB e ACB 2006^{2,3} 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.

A confermare la necessità di utilizzare IR anche per TSH non solo specifici per trimestre di gravidanza, ma anche metodo specifici, è l'accesso dibattito in corso relativo agli Intervalli del TSH anche nella popolazione generale. Numerosi sono i lavori in letteratura che propongono di abbassare il limite superiore a 2.5 - 3 mIU/L o che hanno ricalcolato secondo le linee guida NACB i propri IR della popolazione rilevando un limite alto più basso^{3,13,14}. La differenza tra metodi è dimostrata anche dal bias esistente tra i kit commerciali maggiormente diffusi come si può rilevare dai dati delle VEQ. Il nostro laboratorio partecipa al programma internazionale di VEQ in Immunometria EQAS-CNR e nella valutazione delle prestazioni dei metodi 2007 con un totale di circa 1050 laboratori partecipanti, si rileva, per valori di TSH sopra 0.2 mIU/L, un bias che sottostima del 14% o sovrastima del 9% rispetto al valore di consenso. Escludendo peraltro dalla valutazione i due metodi estremi, per gli altri sette metodi, il bias varia da meno 3% a più 6%. La stessa valutazione per i metodi FT4, per valori superiori a 4 pg/mL, ha rilevato un bias che sottostima del 32% o sovrastima del 20% indicando possibili variazioni di concentrazione sullo stesso campione con metodi diversi anche del 50%.

Un importante lavoro di Sapin⁵, 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 di FT4 siano effettivamente più bassi in gravidanza e con concentrazioni diverse tra metodi (Fig. 1).

In letteratura è stata trovata solo una ditta che ha ufficialmente pubblicato una rivalutazione dei propri IR dei test tiroidei per donne in gravidanza e anche per bambini, adolescenti e adulti applicando i criteri indicati dalle linee guida NACB¹⁵. Sono stati analizzati su Elecsys (Roche Diagnostics) 957 campioni di siero di donne in gravidanza sane della zona di Amburgo ed Essen, con età < 40 anni. L'intervallo di riferimento è stato elaborato specifico per periodo gestazionale secondo le raccomandazioni dell'IFCC ed è stato utilizzato il 2.5 ed 97.5 percentile. Relativamente al TSH gli IR non sono più bassi dei valori della popolazione adulta, calano dal primo al terzo trimestre, ma non c'è differenza significativa tra le mediane che sono rispettivamente 1.48 - 1.52 - 1.42. Le concentrazioni di FT4 sono,

Tabella I. Intervalli di Riferimento specifici per periodo di gravidanza determinati con analizzatore Elecsys (Roche Diagnostics) - 2.5 ed 97.5 percentile¹⁵.

	N°	TSH mIU/L	FT4 pmol/L
1 trimestre	418	0.33 – 4.59	12.05 – 19.6
2 trimestre	369	0.35 – 4.10	9.63 – 17.0
3 trimestre	170	0.21 – 3.15	8.39 – 15.6
adulti NACB	453	0.40 – 3.77	12.80 – 20.4
adulti kit		0.27 – 4.20	12.00 – 22.0

come ci si aspettava, più basse e calano con il progredire della gravidanza. (Tab. I) Anche per l'analizzatore Immulite (DPC- Siemens) la ditta produttrice ha indicato dei valori per FT4 specifici per trimestre di gravidanza, ma rilevati su un numero molto esiguo di donne.

In letteratura sono presenti diversi 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 Rt Stricket et al.¹⁶ che hanno analizzato con Architect 2000 (Abbott Diagnostics) 2272 campioni di siero di donne in gravidanza di Ginevra Svizzera. Sono stati esclusi i campioni con anticorpi antitiroidei positivi ed è stato utilizzato il 2.5 ed 97.5 percentile. Gli IR trovati sono significativamente diversi da quelli riportati dalla ditta per la popolazione generale, in particolare è più basso il valore alto di TSH e il valore di FT4 cala con il progredire della gravidanza. (Tab. II) Nello stesso lavoro l'analisi dell'influenza degli IR 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 americano¹⁷ realizzato su 13599 donne in gravidanza con sono stati riscontrati valori più bassi di TSH (dosaggi eseguiti con Immulite 2000) ed è stato dimostrato che circa un quarto delle donne con valori elevati non sarebbero state individuate con l'utilizzo dell'IR della popolazione adulta.

È largamente dimostrato che, per una corretta valutazione della funzionalità tiroidea in gravidanza, è necessario utilizzare IR specifici per trimestre e per metodo.

Nella realtà dei laboratori del Dipartimento di medicina di laboratorio della Provincia di Trento, dove viene utilizzato lo stesso metodo analitico, è in programma una verifica degli IR definiti dalla ditta con l'obiettivo, concordato con i clinici, di inserire nel referto gli intervalli per TSH e FT4 specifici per trimestre di gravidanza.

Per riuscire a raccogliere ed analizzare numerosi campioni da una popolazione di donne in periodi diversi della gravidanza, senza problemi tiroidei, senza malattie autoimmuni e con un definito ed adeguato apporto di iodio è indispensabile l'impegno e l'attiva collaborazione delle aziende produttrici, dei professionisti del laboratorio e dei clinici.

Bibliografia

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

Tabella II. Intervalli di Riferimento specifici per periodo di gravidanza determinati con analizzatore Architect (Abbott Diagnostics) - 2.5 ed 97.5 percentile¹⁶.

	N°	TSH mIU/L	FT4 pmol/L
1 trimestre	783	0.09 – 2.83	10.53 - 18.28
2 trimestre	528	0.20 – 2.79	9.53 – 15.68
3 trimestre	501	0.31 – 2.90	8.36 – 13.61
Adulti kit		0.25 – 4.94	9.01 – 19.05

2. 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/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/ThyroidDisease> (data di consultazione: 20.08.2008).
3. Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Foundation. UK Guidelines for the use of thyroid function tests. 2006 <http://acb.org.uk/docs/TFTguidelinefinal.pdf> (data di consultazione: 20.08.2008).
4. 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.
5. 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.
6. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Jama* 2004; 291:228-38.
7. Biondi B, Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews* 2008; 29:76-131.
8. http://www.assr.it/plg/tiroide_grav.pdf Tiroide e gravidanza. Linee guida nazionali di riferimento 2005 (data di consultazione: 20.08.2008).
9. 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.
10. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL. Maternal Hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3 year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003; 59:282-8.
11. Pop VJ, Vulsma T. Maternal Hypothyroxinaemia during (early) gestation. *The Lancet* 2005; 365:1604-6.
12. Cassio L, Chiovato A, Cicognani A, Dorizzi RM, Garofalo P, Genazzani AR, et al. Gestione clinica della gravidanza con ipotiroidismo – le azioni. *RIMeL/IJLaM* 2007; 3:230-1.
13. Giavarina D, Dorizzi RM, Soffiati G. Indirect methods for reference intervals based on current data. *Clin Chem* 2006; 52: 335-7.
14. Beckett G, MacKenzie F. Thyroid guidelines- are thyroid-stimulating hormone assays fit for purpose? *Ann Clin Biochem* 2007; 44:203-8.
15. Roche Diagnostics. Reference intervals for children and adults - Elecsys thyroid tests, TSH, FT4, FT3, T4, T3, T-uptake, FT4-index, Anti-TPO, Anti-Tg, Tg. 2004. p. 62.
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.