Disordini subclinici tiroidei in gravidanza

Laura Sciacca

Università degli Studi di Catania
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Sezione Endocrinologia
Ospedale Garibaldi – Nesima, Catania

Chieti, 19 aprile 2018

La prof.ssa Laura Sciacca dichiara di **NON** aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Prevalenza ipertiroidismo subclinico in gravidanza

≈ 0.5-2% delle donne gravide

Prevalenza ipotiroidismo subclinico in gravidanza

2-2.5% delle donne gravide

Quali valori di riferimento di TSH durante la gravidanza?

Valori di riferimento di TSH in gravidanza

I° trimestre: 0.1 - 2.5 mU/L

II° trimestre: 0.2 - 3.0 mU/L

III° trimestre: 0.3 - 3.0 (3.5) mU/L

ETA Guidelines Eur Thyroid J 3:76, 2014

ATA/AACE Guidelines Endocrine Pract. 18: 988, 2012

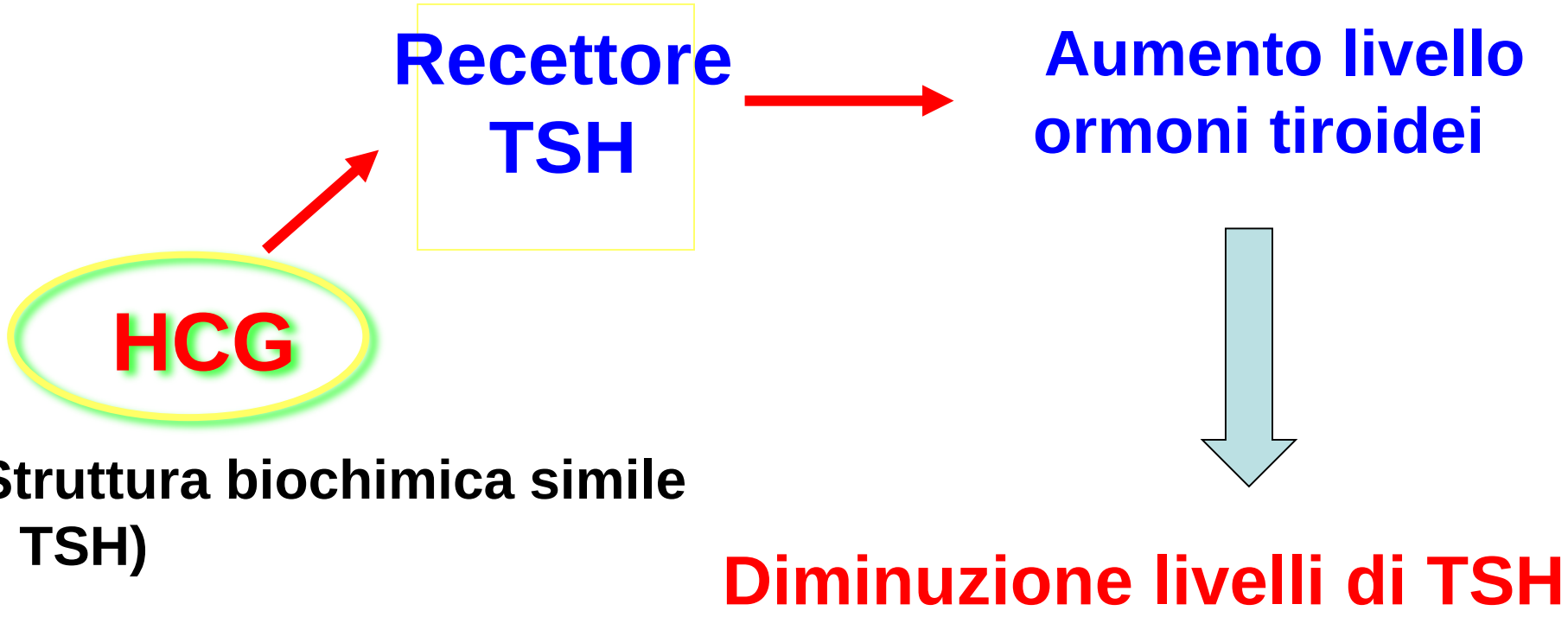
Valori di riferimento di TSH in gravidanza in diverse popolazioni

Population	TSH reference range (mIU/l)		
	1st trimester	2nd trimester	3rd trimester
USA	0.1–2.5	0.2–3.0	0.3–3.0
Chinese	0.03–4.51	0.05–4.50	0.47–4.54
Indian	0.6–5.0	0.44–5.78	0.74–5.7
Mixed (Dutch, Turkish, Moroccan, Surinamese)	0.06–4.51	Not mentioned	Not mentioned

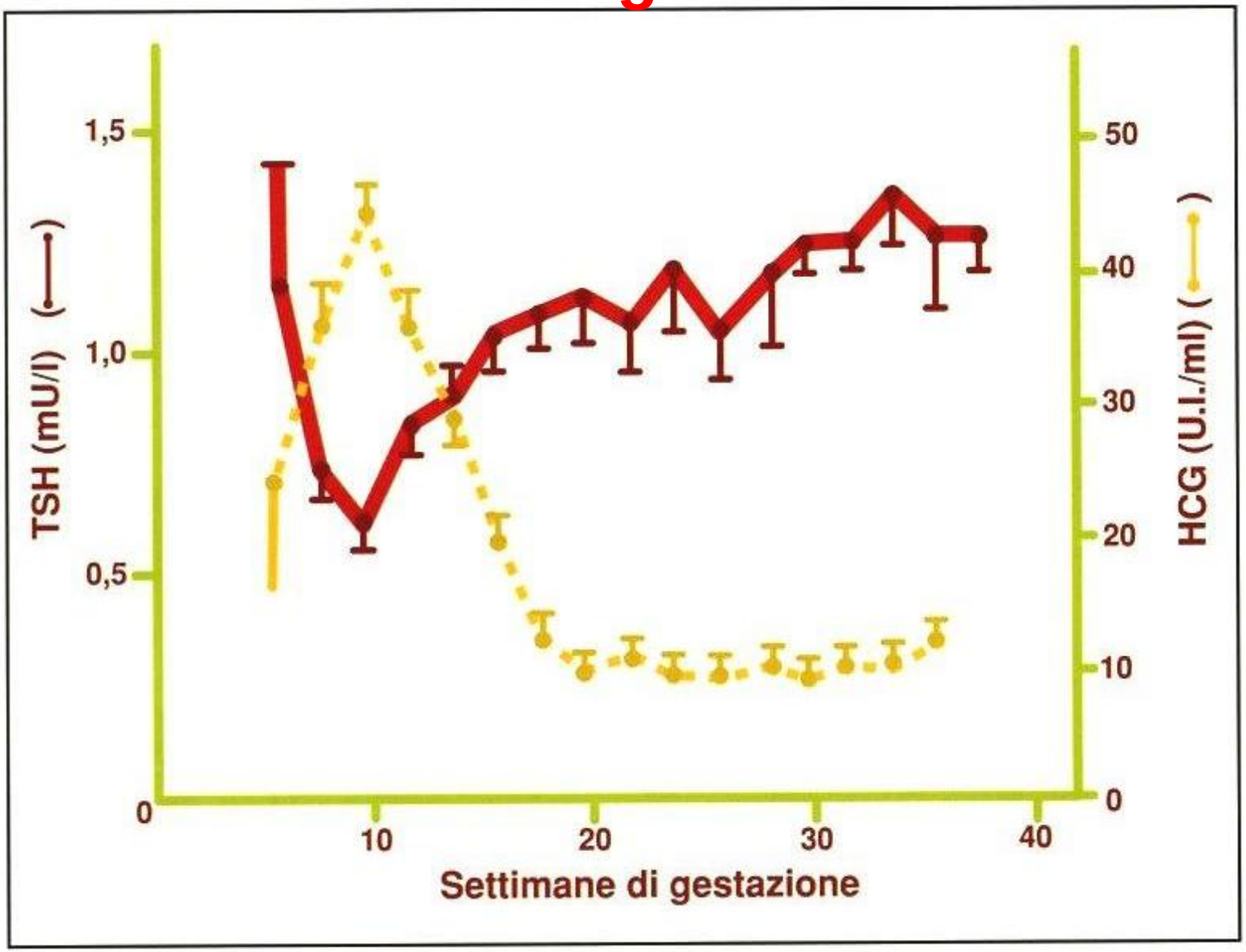
Adapted from: De Groot *et al.* [2012]; Korevaar *et al.* [2013]; Li *et al.* [2014]; Marwaha *et al.* [2008]; Negro and Stagnaro-Green [2014]; Stagnaro-Green *et al.* [2011]; Yan *et al.* [2011].

Javed Z et al., Ther Adv Endocrinol Metab 7:12, 2016

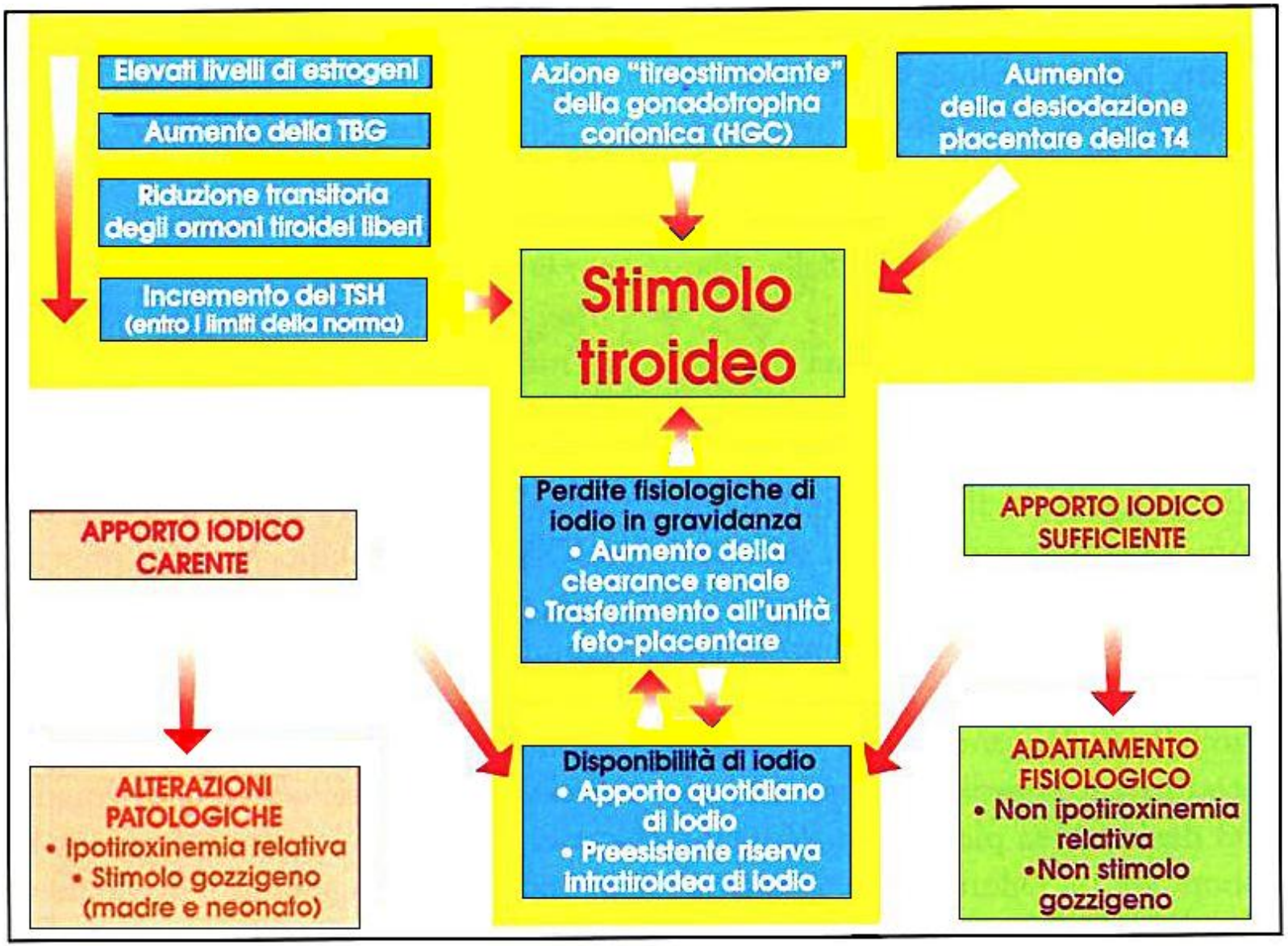
Perché si ha un decremento del TSH nei primi mesi di gravidanza?



Concentrazioni sieriche dell'HCG e del TSH durante la gravidanza



Fisiopatologia tiroidea in gravidanza



Screening universale per patologie tiroidee in gravidanza?

Pareri discordanti: 2 versioni

1) **Valutazione di TSH in tutte le donne gravide (appena noto lo stato di gravidanza)**

2) **Valutazione di TSH nelle donne gravide ad alto rischio**

Screening per patologie tiroidee in gravidanza (fattori di rischio)

ATA Guidelines Thyroid 27:315, 2017

- **Età >30 anni**
- **Grave obesità (BMI ≥40 kg/m^2)**
- **Storia personale di ipo/ipertiroidismo o sintomi/segni attuali di alterata funzione tiroidea**
- **Positività nota per anticorpi anti-tiroide o presenza di un gozzo**
- **Diabete Mellito tipo 1 o altre patologie autoimmuni**
- **Storia di abortività, parto pretermine, infertilità**
- **Pluriparità (≥ 2)**
- **Storia di pregressa irradiazione testa o collo o di tiroidectomia**
- **Uso di amiodarone o litio o recente somministrazione di mezzi di contrasto iodati**
- **Residenza in area di nota carenza iodica moderata/grave**
- **Familiarità per malattie tiroidee autoimmuni o di patologie funzionali tiroidee**

Ipertiroidismo Subclinico

Iperemesi gravidica

(in 0.3-1% delle gravide)

- ✓ **Nausea/vomito nel primo trimestre (acme intorno alla 9-10^ s.g.) e risoluzione intorno alla 16-20^ s.g.**
- ✓ **Perdita di peso oltre il 5% (o >3kg)**
- ✓ **Inappetenza**
- ✓ **Astenia**

Diagnosi differenziale Ipertiroidismo subclinico in gravidanza

- **Dosaggio FT4, FT3**
- **Anticorpi anti-TPO, Anticorpi anti-Tg**
- **Anticorpi anti- recettore del TSH**
- **Ecografia tiroidea (ed eventuale Ecocolor doppler tiroideo**
- ~~**Scintigrafia tiroidea con radioiodio**~~

Eventi avversi della gravidanza in donne con Ipertiroidismo Subclinico (TSH ≤ 2.5 percentile)

Nessun effetto negativo

Table 2. Pregnancy Outcomes in Women Who Underwent Thyroid-Stimulating Hormone Screening

Pregnancy Outcome	Subclinical Hyperthyroidism (n = 433)	Normal TSH (n = 23,124)	P
	%	%	
Hypertensive disorders			
Gestational hypertension	26 (6.0)	2,046 (8.8)	.04
Severe preeclampsia	15 (3.5)	1,221 (5.3)	.09
Diabetes	15 (3.5)	1,108 (4.8)	.19
Placental abruption	1 (0.2)	71 (0.3)	.77
Weeks of gestation at delivery			
≤ 36	22 (5.1)	1,480 (6.4)	.26
≤ 34	10 (2.3)	615 (2.7)	.65
≤ 32	7 (1.6)	335 (1.4)	.77
Cesarean delivery	95 (22)	5,434 (23)	.45

Casey BM et al., Obstet Gynecol 107:337, 2006

Eventi avversi in neonati di donne con Ipertiroidismo Subclinico (TSH ≤ 2.5 percentile)

Nessun effetto negativo

Table 3. Neonatal Outcomes in Women Who Underwent Thyroid-Stimulating Hormone Screening

Neonatal Outcome	Subclinical Hyperthyroidism (n = 433)	Normal Controls (n = 23,124)	P
	%	%	
Birth weight (g)	3,340 ± 577	3,354 ± 565	.61
≤ 1,000	3 (0.7)	100 (0.4)	.42
≤ 2,500	24 (5.5)	1,288 (5.6)	.98
≥ 4,000	36 (8.3)	2,405 (10.4)	.16
Intensive care nursery	12 (2.8)	513 (2.2)	.44
Apgar score at 5 minutes ≤ 3	1 (0.2)	167 (0.7)	.23
Umbilical artery blood pH < 7.0	7 (1.7)	393 (1.8)	.87
Respiratory distress syndrome*	9 (2.1)	335 (1.4)	.28
Necrotizing enterocolitis†	0	7 (0.03)	.72
Intraventricular hemorrhage‡	0	16 (0.1)	.58
Major malformations	5 (1.2)	271 (1.2)	.97
Fetal death	0	119 (.5)	.13
Neonatal death	1 (0.2)	57 (0.2)	.94
Perinatal mortality (per 1,000)	1 (2)	176 (8)	.21

Casey BM et al., Obstet Gynecol 107:337, 2006

Raccomandazioni per la terapia dell'Ipertiroidismo clinico in gravidanza

- **Usare una dose minima di tionamide sufficiente a mantenere FT4 ai limiti alti della norma**

- **Non è opportuno tentare di normalizzare un TSH indosabile**

ATA guidelines Thyroid 27:315, 2017

Potenziali effetti collaterali degli antitiroidei sul feto

- **BLOCCO DELLA FUNZIONE TIROIDEA FETALE**

Dose dipendente

- **DANNI SULLO SVILUPPO PSICO-SOMATICO**

Non evidenze

- **EFFETTO TERATOGENO**

Aplasia cutis?

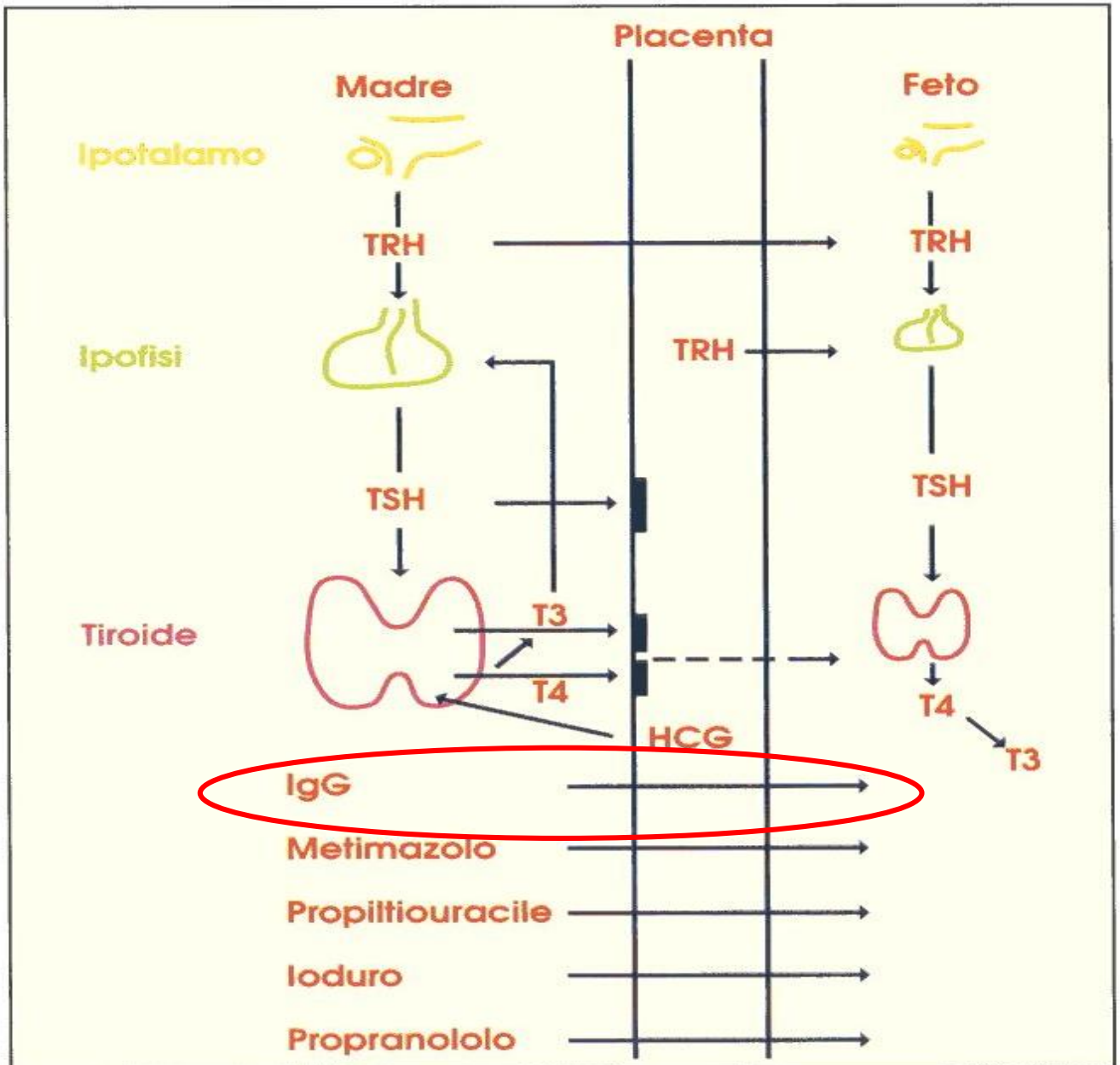
Atresia esofagea?

Gestione dell'Ipertiroidismo Subclinico in gravidanza

E' necessario solo monitoraggio!!

Però…

Ruolo della placenta nel passaggio di TSH, TRH, ormoni tiroidei, IgG e farmaci



Madre **Feto**



TSAb → **Ipertiroidismo**



TBAb → **Ipotiroidismo**

Farmaci Antitiroidei

Segni di Ipertiroidismo Fetale	Segni di Ipotiroidismo Fetale
Tachicardia (>170 bmin)	Bradicardia (<110 bmin)
Gozzo	Gozzo
Ritardo di crescita	Ritardo di crescita
Craniosinostosi	Riduzione della motilità
Scompenso cardiaco	Polidramnios
Idrope Fetale	

Conseguenze neonatali da passaggio transplacentare di autoanticorpi

Autoanticorpi	Patologia neonatale
Anti-TPO	nessuna
Anti-Tg	nessuna
Anti-TSH-R	Ipertiroidismo transitorio Ipotiroidismo transitorio

(anche se madre eutiroidea!)

Madre con Morbo di Basedow in gravidanza o con storia di pregresso M. di Basedow

- **Dosare TRAb alla 10^, 20^, 30^ settimana di gestazione**

- **Controllare funzione tiroidea e TRAb nel neonato**

ATA guidelines Thyroid 27:315, 2017

Ipotiroidismo in gravidanza

Un adeguato apporto di ormoni tiroidei è indispensabile per la normale maturazione del sistema nervoso fetale. L'apporto di ormoni tiroidei materni attraverso la placenta è dunque particolarmente importante nella prima metà della gravidanza, quando la funzione tiroidea fetale non si è ancora sviluppata.

L'ipotiroidismo materno in gravidanza può causare deficit neurologici del feto

E’ importante diagnosticare l’Ipotiroidismo Subclinico in gravidanza?

- ✓ **Diagnosi sottostimata**
- ✓ **Insufficienti evidenze a favore o contro il trattamento dell’ipotiroidismo subclinico con anticorpi anti-tiroide negativi**

Donne con anticorpi anti-TPO positivi e ipotiroidismo subclinico devono essere trattate con LT4

ETA Guidelines Eur Thyroid J 3:76, 2014

Endocrine Society Guidelines J Clin Endocrinol Metab 97:2543, 2012

ATA Guidelines Thyroid 27:315, 2017

Ipotiroidismo Subclinico in gravidanza

Valori di TSH tra 2.5-3 and 10 mIU/L con normali livelli di FT4

ETA Guidelines Eur Thyroid J 3:76, 2014

ATA Guidelines Stagnaro-Green A et al., Thyroid 21:1081, 2011

Diagnosi di Ipotiroidismo Subclinico in gravidanza

Dosaggio anticorpi anti-TPO
(importante per eventuale strategia terapeutica)

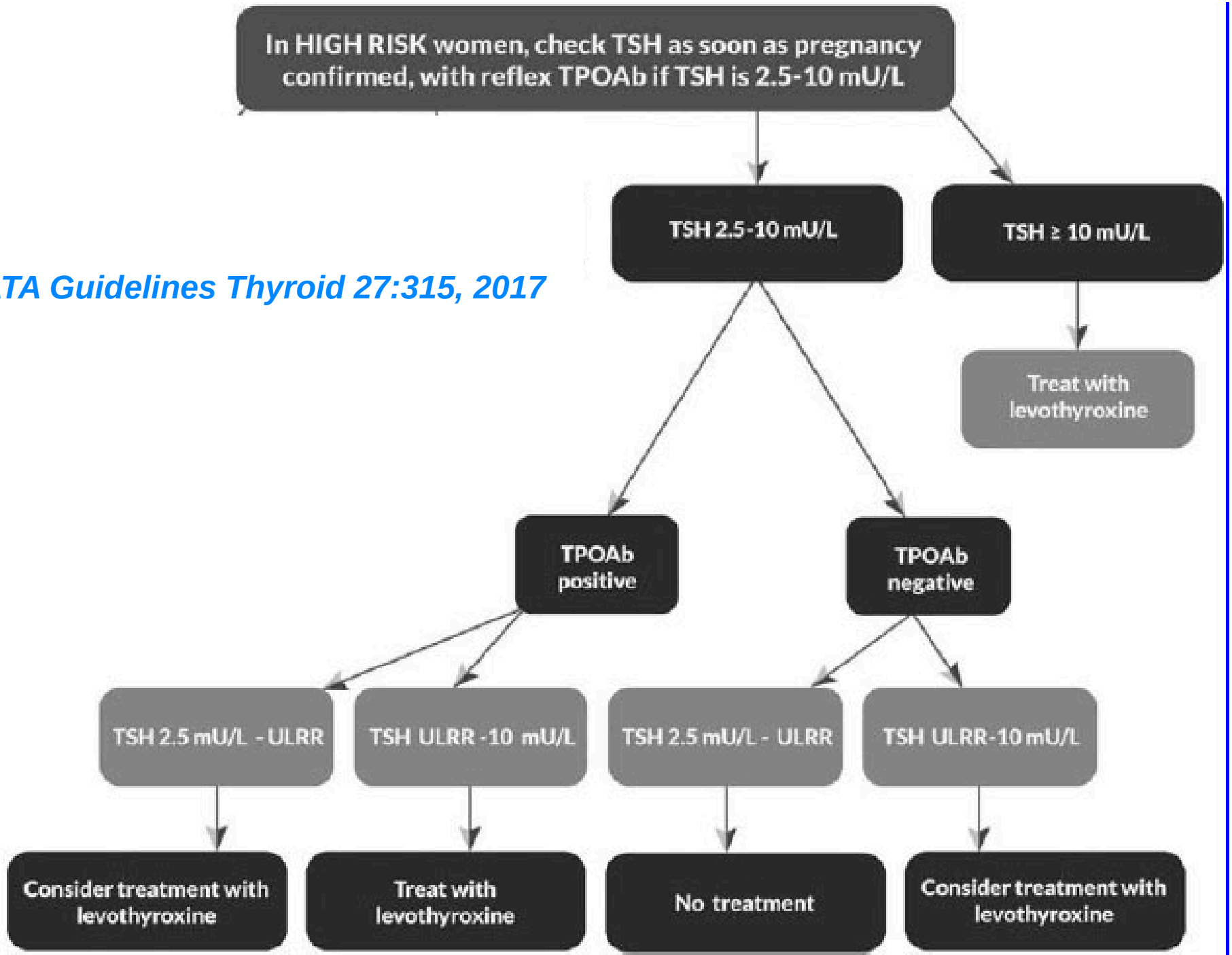
ATA guidelines Thyroid 27:315, 2017

Trattamento con LT4 in donne con Ipotiroidismo Subclinico: effetti sull'aborto (Controllo vs LT4)

Study	Study design	Initial TSH (mU/l) (control vs T_4)	Dose of thyroxine (µg/day)	Thyroid autoimmunity	Miscarriage rate/ group size (control vs T_4)
Negro *et al.*	Prospective Randomised	1.7 vs 1.6 at week 10	0 vs 49.7±14	Yes	8/58 vs 2/57 **14% vs 3.5%**
Lepoutre *et al.*	Retrospective Non-randomised	1.61 vs 1.05 first trimester	0 vs 50 with dose titration	Yes	5/31 vs 0/34 **16% vs 0%**
Wang *et al.*	Prospective Non-randomised	>2.5 before week 12	50–100, not specified	Not reported	26/168 vs 2/28 **15% vs 7%**

Brabant G et al., Eur J Endocrinol 173:P1, 2015

ATA Guidelines Thyroid 27:315, 2017



Terapia

Apporto iodico raccomandato

90 µg/die	Bambini età prescolare
120 µg/die	Bambini età scolare
150 µg/die	Adulti
250 µg/die	Donne in gravidanza o in allattamento

Trattare solo con L-Tiroxina (no T3!)

Posologia:
Iniziare con 1.2 mcg/kg/die se TSH tra 2.5-4 mIU/L;
Iniziare con 1.4 mcg/kg/die se TSH tra 4-10 mIU/L

senza gradualità!

Modificare sulla base del monitoraggio del TSH

Abalovich M et al., Thyroid 23:1478, 2013

Follow-up di gravide con Ipotiroidismo Subclinico non trattate con LT4

Monitorare per possibile progressione a Ipotiroidismo Clinico, dosando TSH and FT4 approssimativamente ogni 4 settimane sino a 16–20 settimane di gestazione e almeno una volta tra 26^ e 32^ settimana di gestazione.

ETA Guidelines Eur Thyroid J 3:76, 2014

ATA Guidelines Thyroid 27:315, 2017

Terapia in gravide eutiroidee con anticorpi positivi?

Il rilievo di anticorpi antitiroide, in donne eutiroidee in gravidanza, non giustifica trattamenti con LT4.

E’ necessario solo monitoraggio (TSH)!!

Grazie per l'attenzione!

Puerperio

Ipotiroidismo Subclinico e allattamento

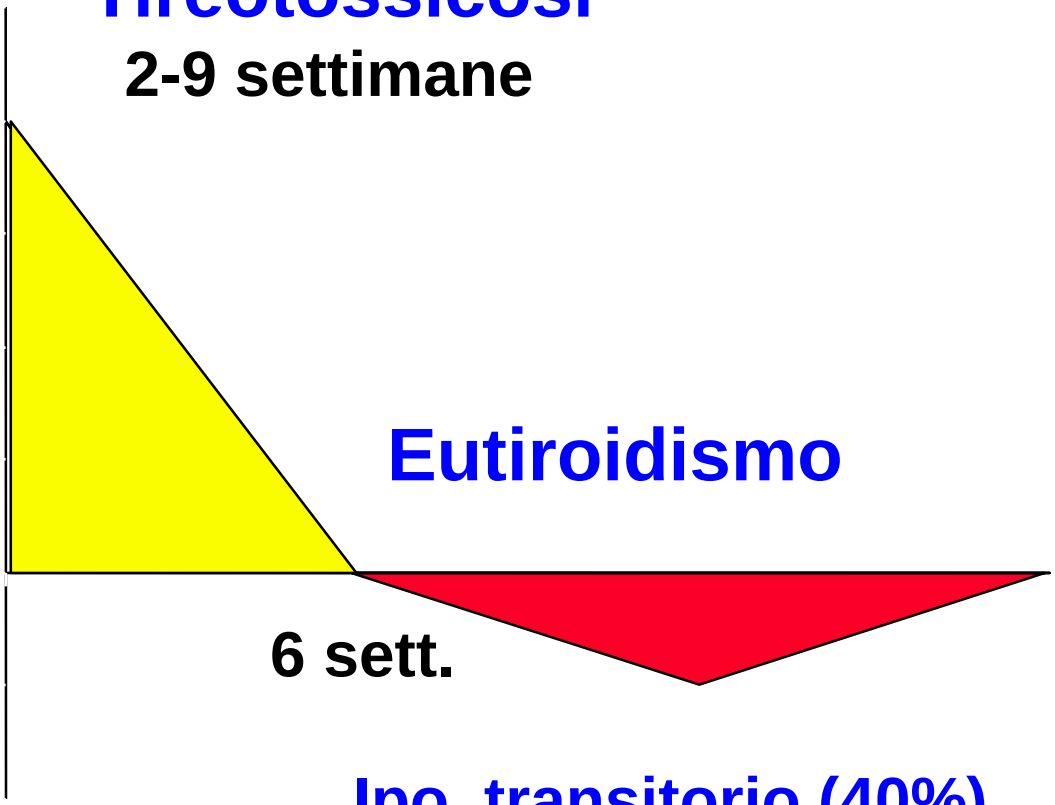
Effetto negativo su montata lattea e sulla produzione del latte



Trattare con L-Tiroxina

ATA Guidelines Thyroid 27:315, 2017

Tiroidite post-partum: storia naturale



Carenza iodica in gravidanza

L'entità dei difetti neuropsichici nelle aree di carenza iodica dipende dalla gravità del deficit di iodio durante la gravidanza e nella vita neonatale e riflette il grado di compromissione della funzione tiroidea della madre, del feto e del neonato nei periodi critici dello sviluppo e maturazione del SNC

Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. Post Grad Med J 2001

Apporto di iodio in gravidanza

È sufficiente la dieta?

Nei casi di carenza: è sufficiente integrare con sale iodato?

Ogni grammo di sale arricchito di iodio fornisce circa 30 microgrammi di iodio

Patologie da carenza iodica in gravidanza

MADRE	**Aborto, parto pretermine**
	gozzo, ipotiroidismo
FETO	**Aborto**
	Difetti neuropsichici minori
NEONATO	**Mortalità perinatale**
	Prematurità
	Ipotiroidismo neonatale
	Gozzo neonatale

Range di riferimento del TSH gravidanza-specifico

- **When available, population and trimester-specific reference ranges for serum TSH during pregnancy should be defined by a provider's institute or laboratory and should represent the typical population for whom care is provided. Reference ranges should be defined in healthy TPOAb-negative pregnant women with optimal iodine intake and without thyroid illness. Strong recommendation, high-quality evidence.**

- **If internal or transferable pregnancy-specific TSH reference ranges are not available, an upper reference limit of ≈ 4.0 mU/L may be used. For most assays, this limit represents a reduction in the nonpregnant TSH upper reference limit of ≈ 0.5 mU/L. Strong recommendation, moderate-quality evidence.**

ATA guidelines Thyroid 27:315, 2017

Ipotiroidismo Subclinico: effetti sul parto pretermine

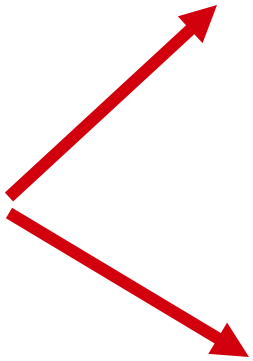
	Spontaneous and Iatrogenic Deliveries (n = 5971)				
	Prematurity <37 wk			Prematurity <34 wk	
	Prematurity % (n)	aOR (95% CI)[a]	*P*	aOR (95% CI)[a]	*P*
Subclinical hypothyroidism	8.0 (15/188)	2.04 (1.17–3.56)	.01[e]	2.62 (1.02–6.74)	.05

Korevaar TIMK et al., J Clin Endocrinol Metab 98: 4382, 2013

Ipotiroidismo in gravidanza

preesistente alla gravidanza

2 condizioni:



insorto in gravidanza

(Ipotiroidismo gestazionale)

Ipotiroidismo subclinico

Diagnosi di Ipotiroidismo insorto in gravidanza

La diagnosi clinica di ipotiroidismo è spesso difficile per la coesistenza della gravidanza.

Alcuni dati anamnestici possono far sospettare la presenza dell'ipotiroidismo:

- **familiarità per tireopatie autoimmuni o ipotiroidismo**
- **storia di tireopatia**
- **presenza di anticorpi anti-tiroide e/o gozzo**
- **diabete mellito tipo 1**
- **assunzione di farmaci ad azione antitiroidea**

Diagnosi di Ipotiroidismo in gravidanza

Indagini di laboratorio:

- **dosaggio di TSH, FT4, anticorpi anti-TPO (ev. anti-Tg)**

Indagini strumentali:

- **Ecografia della tiroide**

Diagnosi di laboratorio di Ipotiroidismo insorto in gravidanza

- Donne con concentrazione di TSH superiore al valore di riferimento per il trimestre e con diminuiti livelli di FT4

- Donne con valori di TSH superiori a 10.0 mIU/L indipendentemente dai valori di FT4

ATA Guidelines Stagnaro-Green A et al., Thyroid 21:1081, 2011

Cause più frequenti di ipotiroidismo in gravidanza

Tiroiditi autoimmuni

Iatrogene (chirurgia o radioiodio)

Carenza iodica

Complicanze fetali/neonatali dell'ipotiroidismo materno non trattato

- Ritardo di crescita intrauterina
- Basso peso alla nascita
- Nascita di feto morto
- Prematurità
- Distress respiratorio neonatale
- Morte neonatale

Complicanze materne dell’ ipotiroidismo non trattato

- Aborto spontaneo
- Distacco di placenta
- Ipertensione gestazionale
- Anemia
- Parto pretermine
- Emorragia post-partum

Ipotiroidismo materno in gravidanza

L'ipotiroidismo materno in gravidanza può causare anomalie di sviluppo e deficit neurologici dell'embrione e del feto.

Morreale de Escobar JCEM 2000

Meno chiara è l'associazione tra le complicanze neonatali e l'ipotiroidismo subclinico

Stagnaro Green Clinic Endocr 2009

Raccomandazioni terapia dell'ipotiroidismo in gravidanza (linee guida Endocrine Society JCEM 2012)

✓ Continuare o iniziare terapia con LT4. La dose di LT4 richiesta può aumentare di circa il 30-50% rispetto alla dose pre-gravidanza

✓ Aumentare la dose di LT4 fino a mantenere il TSH <2.5 mU/L nel I° trimestre, <3.0 mU/L nel II° e III° trimestre

✓ Controllare condizioni cliniche, TSH e FT4 ogni 30-40 gg

✓ Controllare l'accrescimento fetale mediante ecografia

✓ Controllare la funzione tiroidea della madre nel postpartum ed eventualmente ridurre la terapia con LT4 alle dosi pre-gravidanza

Raccomandazioni per la terapia del Morbo di Basedow in gravidanza

- Discutere la terapia con la paziente (possibili effetti su madre e feto)
- Informare il ginecologo e il neonatologo
- Iniziare MMI (5-20 mg/die) o PTU (50-200 mg/die)
- Ridurre la dose di tionamide fino a quella minima sufficiente a mantenere la FT4 ai limiti alti della norma
- Non è opportuno tentare di normalizzare un TSH indosabile
- Controllare condizioni cliniche, TSH, FT3 e FT4 mensilmente
- Controllare la frequenza cardiaca fetale
- Controllare l'accrescimento fetale mediante ecografia
- Dosare TRAb alla 10°, 20°, 30° settimana di gestazione
- Controllare funzione tiroidea e TRAb nel neonato
- Controllare la funzione tiroidea della madre nel post-partum

The debate over Thyoid function screening in pregnancy

- Haddow. NEJM 1999 Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child

Children of woman with an elevated TSH level (>99,7th centile) in the second trimester of pregnancy were reported to have IQ scores, at ages 7 to 9 years that on average were 4 points lower than children of euthyroid women; about one fifth of these children had an IQ less than 85

- Lazarus NEJM 2012 Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function

Randomized trial of thyroid function test at 12 weeks of GA involving 21846 pregnant women in the UK and Italy. Women with a serum FT4 < 2,5th centile and/or a TSH >97,5th centile in the screenig group were treated with LT4. The offspring of both screening and control groups underwent IQ testing at 3 ys of age. No significant difference in IQ were showed.

The debate over Thyoid function screening in pregnancy

• Haddow. NEJM 1999 Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child

Children of woman with an elevated TSH level (>99,7th centile) in the second trimester of pregnancy were reported to have IQ scores, at ages 7 to 9 years that

it

Lazarus NEJM 2012 Antenal thyroid screening and childhood cognitive function

• **Milder hypothyroidism**

• ***L-T4 therapy was started at median age of 13 weeks wich may be too late to obtain maximum benefit from treatment (the first trimester is a critical period for the action of TH on the developing brain entirely dependent on maternal T4)***

• ***IQ test, at 3 ys of age, may not be a sensitive reflection of TH action in the brain (it would be valuable to perform more detailed neurocognitive testing)***

offspring of both screening and control groups underwent IQ testing at 3 ys of age. No significant difference in IQ were showed.

La gravidanza è una condizione di "immunotolleranza"

Per il sistema immunitario materno il feto è come un allotrapianto ed è necessaria una continua sorveglianza per evitare il rigetto

Tireopatie in gravidanza

“Pregnancy may affect the course of thyroid disorders, and conversely, thyroid diseases may affect the course of pregnancy.”

JCEM 92:S1, 2007

