



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

TIROIDE, DALLA GESTAZIONE ALLA TERZA ETÀ

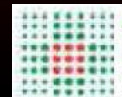
Evento Accreditato ECM

BRESCIA, 18 APRILE 2015

GESTIONE DELLA PATOLOGIA TIROIDEA IN GRAVIDANZA

Michele Zini

Unità Operativa di Endocrinologia
Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS - Reggio Emilia



Arcispedale S. Maria Nuova
IRCCS – Reggio Emilia

Michele Zini 2015

OUTLINE

- ipotiroidismo subclinico
- ipertiroidismo
- nodulo tiroideo

IPOTIROIDISMO MATERNO: il TRATTAMENTO PRIMA DELLA GRAVIDANZA

1.2.3. If hypothyroidism has been diagnosed before pregnancy, we recommend adjustment of the preconception T₄ dose to reach before pregnancy a TSH level not higher than 2.5 mIU/liter. USPSTF recommendation level: C; evidence, poor (2|⊕○○○) (1, 10–12).

de Groot L et al., Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline
J Clin Endocrinol Metab 97: 2543–2565, 2012

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

Lazarus J et al., 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children
Eur Thyroid J 2014;3:76–94

RECOMMENDATION 2

If TSH trimester-specific reference ranges are not available in that laboratory, the following reference range upper limits are recommended: first trimester, 2.5 mU/l; second trimester, 3.0 mU/l; third trimester, 3.5 mU/l. (2W)

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

LG ETA 2014

Recommendations

- 10 SCH arising before conception or during gestation should be treated with levothyroxine. (2S)
- 11 To date, no study of intervention is available to demonstrate a benefit from treating hypothyroxinaemic women in terms of obstetric complications. (1S)
- 12 However, levothyroxine therapy may be considered in isolated hypothyroxinaemia detected in the first trimester because of its association with neuropsychological impairment in children. (3W)
- 13 Levothyroxine therapy is not recommended in isolated hypothyroxinaemia detected in the second to third trimester. (3S)

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

LG ETA 2014

- 18 In hypothyroid women already treated with levothyroxine before conception, the amount of increase in levothyroxine may vary from 25 to 50%, depending on the aetiology of hypothyroidism and prepregnancy TSH level. (1S)
- 19 TSH values should be checked every 4–6 weeks during the first trimester and once during the second and third trimesters, and the levothyroxine dose should be adjusted as necessary to reduce TSH to <2.5 mU/l or within the trimester-specific reference range. (2S)

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

Endocrine Society 2012

- Given that the potential benefits outweigh the potential risks, the panel recommends T4 replacement in women with SCH who are TPO-antibody positive
- The panel also recommends T4 replacement in women with SCH who are TPO-Ab negative

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

Stagnaro-Green A et al., Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum.

Thyroid 21: 1081-1125, 2011

■ RECOMMENDATION 8

SCH has been associated with adverse maternal and fetal outcomes. However, due to the lack of randomized controlled trials there is insufficient evidence to recommend for or against universal LT₄ treatment in TAb– pregnant women with SCH. Level I-USPSTF

■ RECOMMENDATION 9

Women who are positive for TPOAb and have SCH should be treated with LT₄. Level B-USPSTF

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

LG ETA 2014

- 20 Following delivery the levothyroxine dose should be reduced to the preconception dose. Women diagnosed with SCH during pregnancy with TSH less than 5 mU/l and negative TPOAb could stop levothyroxine after delivery and have thyroid function checked 6 weeks after delivery. (2S)
- 21 Women diagnosed with SCH during pregnancy should be re-evaluated 6 months and 1 year after delivery to ascertain the continuing requirement for levothyroxine. (2S)

IPOTIROIDISMO MATERNO: il TRATTAMENTO

- L-tiroxina
- in gravidanza le dosi sono 30-50% superiori rispetto a quelle fuori gravidanza
- la posologia deve essere aggiustata in base ai livelli di fT4 e TSH misurati 1 mese dopo l'inizio della terapia

IPOTIROIDISMO MATERNO: il TRATTAMENTO

- **OBIETTIVO: $\text{TSH} < 2.5 \mu\text{U/ml}$**
- controllo ogni 6-8 settimane, con eventuale titolazione della posologia

Dopo il parto:

- riduzione della posologia
- proseguire controlli funzionali trimestrali fino a stabilizzazione del quadro

GESTIONE CLINICA DELLA GRAVIDA CON IPOTIROIDISMO

LE AZIONI

Panelists:

A. Cassio - L. Chiovato - A. Cicognani - R. M. Dorizzi - P. Garofalo - A. R. Genazzani - D. Glinoer
R. Negro - E. Papini - F. Petraglia - A. Pinchera - M. Tonacchera - V. Toscano - H. Valensise - M. Zini

PRIMA DELLA GRAVIDANZA PROGRAMMATA

In paziente con patologia tiroidea nota

- ☐ Counseling.
- ☐ Adeguare la posologia della L-T4 nelle pazienti in trattamento o avviare la terapia sostitutiva nelle pazienti con ipo subclinico non trattato. (goal TSH: 0.4 - 2.5 mUI/L, FT4 entro i limiti di riferimento).

In paziente senza patologia tiroidea nota

- ☐ Counseling e profilo di rischio
- ☐ Accentare la condizione morfologica e funzionale della tiroide: ecografia (in caso di reperto di gozzo o nodulo tiroideo), TSH, FT4, TPOAb.
- ☐ In caso di diagnosi di ipotiroidismo, anche subclinico, avviare terapia sostitutiva con L-T4 (goal TSH < 2.5 mUI/L).

ALL'ACCERTAMENTO DI GRAVIDANZA

- ☐ Eseguire FT4 e TSH ed incrementare subito la L-T4: 30% in caso di ipotiroidismo autoimmune 40% in caso di atireosi.
- ☐ Integrazione iodica: 150-200 µg/die.
- ☐ Contattare il ginecologo.

NEL CORSO DEL I - II TRIMESTRE

- ☐ Monitorare TSH e FT4, di regola ogni due mesi, ma ogni 4 settimane in caso di instabilità dei livelli ormonali o modificazioni della posologia.
- ☐ Eseguire ecografia morfo-biometrica fetale (ogni trimestre).
- ☐ Evitare l'assunzione della L-T4 insieme a ferro, calcio, soia, inibitori di pompa protonica.
- ☐ Eseguire una ecografia tiroidea in presenza di gozzo o di patologia nodulare nota.

NEL CORSO DEL III TRIMESTRE

- ☐ determinare TSH, FT4 e TRAb.
- ☐ Eseguire ecografia fetale e valutare le condizioni della placenta.
- ☐ Contattare il pediatra/neonatalogo.

L'ASSISTENZA AL PARTO E NEL PERIODO PERINATALE

- ☐ Valutazione neonatologica mirata.
- ☐ Evitare l'uso di antisettici iodati nella gestante e nel neonato.
- ☐ Eseguire il prelievo (spot) per lo screening neonatale in tempi normali (48 ore di vita compiute) segnalando sul cartoncino la patologia tiroidea materna.
- ☐ Solo in casi selezionati, prelievo da cordone ombelicale o da sangue periferico per FT3, FT4, TSH fra il 3° ed il 6° giorno. Valutare TRAb in caso di pregressa positività materna.

NEL PERIODO POST-PARTUM

Per la madre:

- ☐ Consentire l'allattamento al seno, continuando l'integrazione iodica.
- ☐ Ridurre la posologia della tiroxina alla dose pre-gravidica, entro il primo mese.
- ☐ Controllare FT3, FT4, TSH dopo 3 e 9 mesi dal parto, ogni 6 settimane in caso di instabilità dei livelli ormonali o di variazione posologica.

Per il neonato:

- ☐ Impiegare latte con adeguato apporto iodico (fabbisogno 100 µg/die).
- ☐ In caso di richiamo per valori patologici ai test di screening, il laboratorio di screening deve informare tempestivamente lo specialista pediatra/endocrinologo per la conferma diagnostica e l'eventuale follow-up.
- ☐ In caso di conferma dei livelli patologici di TSH iniziare terapia sostitutiva con L-Tiroxina, riservando un successivo ricontrollo della diagnosi ai casi di sospetto ipotiroidismo transitorio.
- ☐ In tutti i casi di ipotiroidismo accertato eseguire ecografia tiroidea, tireoglobulina plasmatica, e TRAb.
- ☐ Valutazione psico-motoria in casi selezionati.
- ☐ Curare in tutte le fasi una adeguata informazione al pediatra di famiglia.

Selenium in pregnancy

Negro R et al., J Clin Endocrinol Metab 92: 1263–1268, 2007

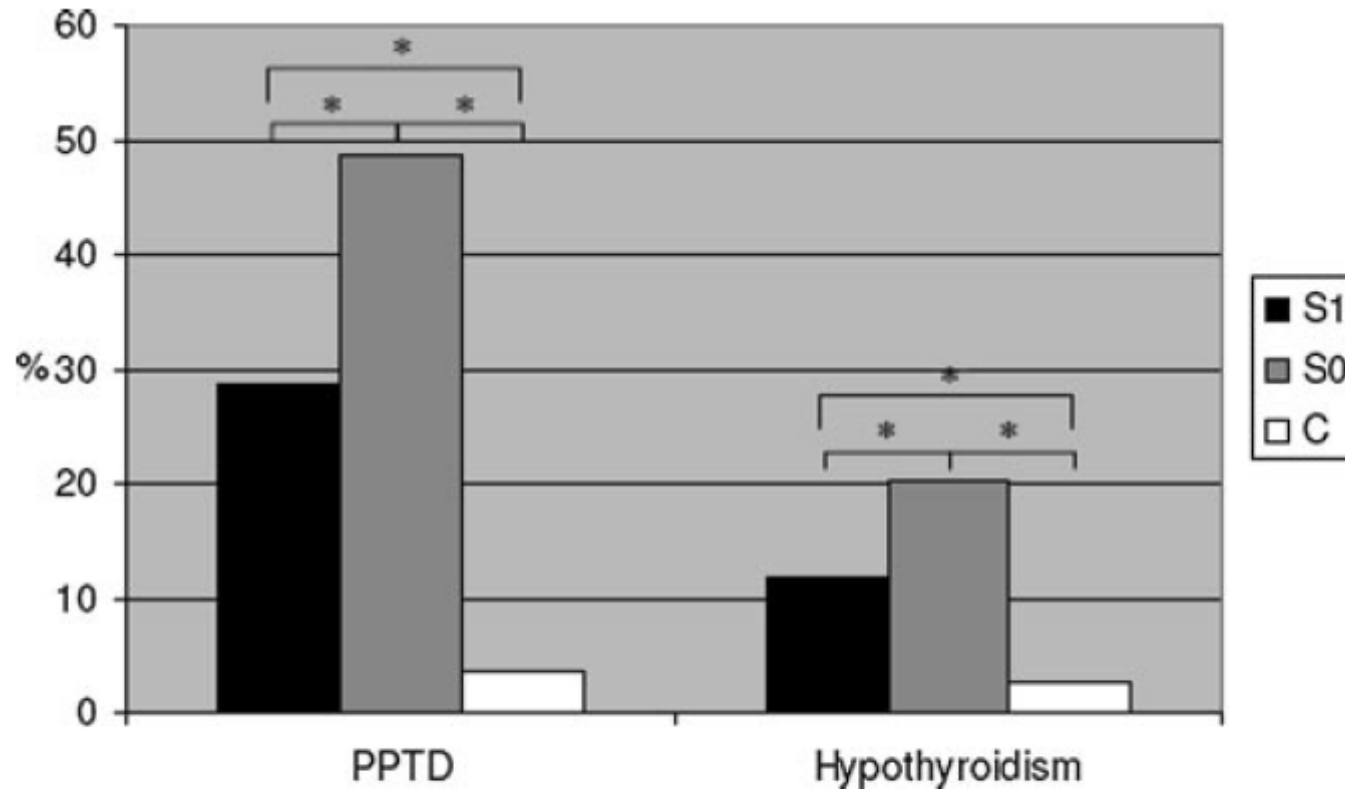
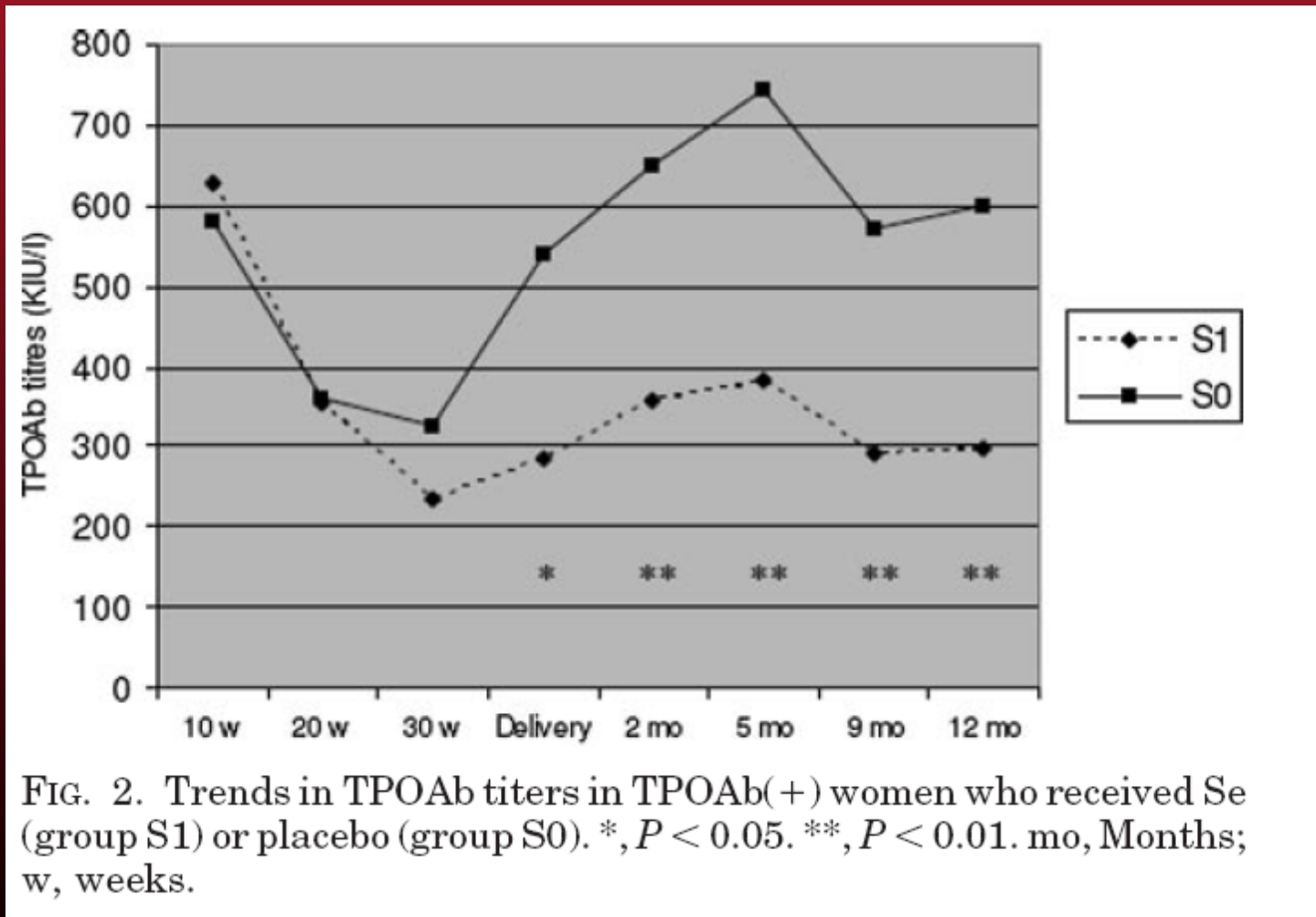


FIG. 1. Percentage of patients who had PPTD (*left*) and hypothyroidism (*right*) develop in TPOAb(+) women who received Se (group S1) or placebo (group S0), and in TPOAb(−) women (group C). *, $P < 0.01$.

Selenium in pregnancy

Negro R et al., J Clin Endocrinol Metab 92: 1263–1268, 2007



DIAGNOSI

M A L A T T I A D I GRAVES:

- anamnesi positiva per ipertiroidismo
- presenza di gozzo
- i p e r t i r o i d i s m o clinicamente evidente
- positività di Ab anti-recettore per il TSH
- familiarità

TIREOTOSSICOSI GESTAZIONALE:

- dati di laboratorio come da ipertiroidismo
- espressività clinica moderata
- no gozzo
- negatività di Ab anti-recettore per il TSH

TIREOTOSSICOSI GESTAZIONALE

ATA 2011

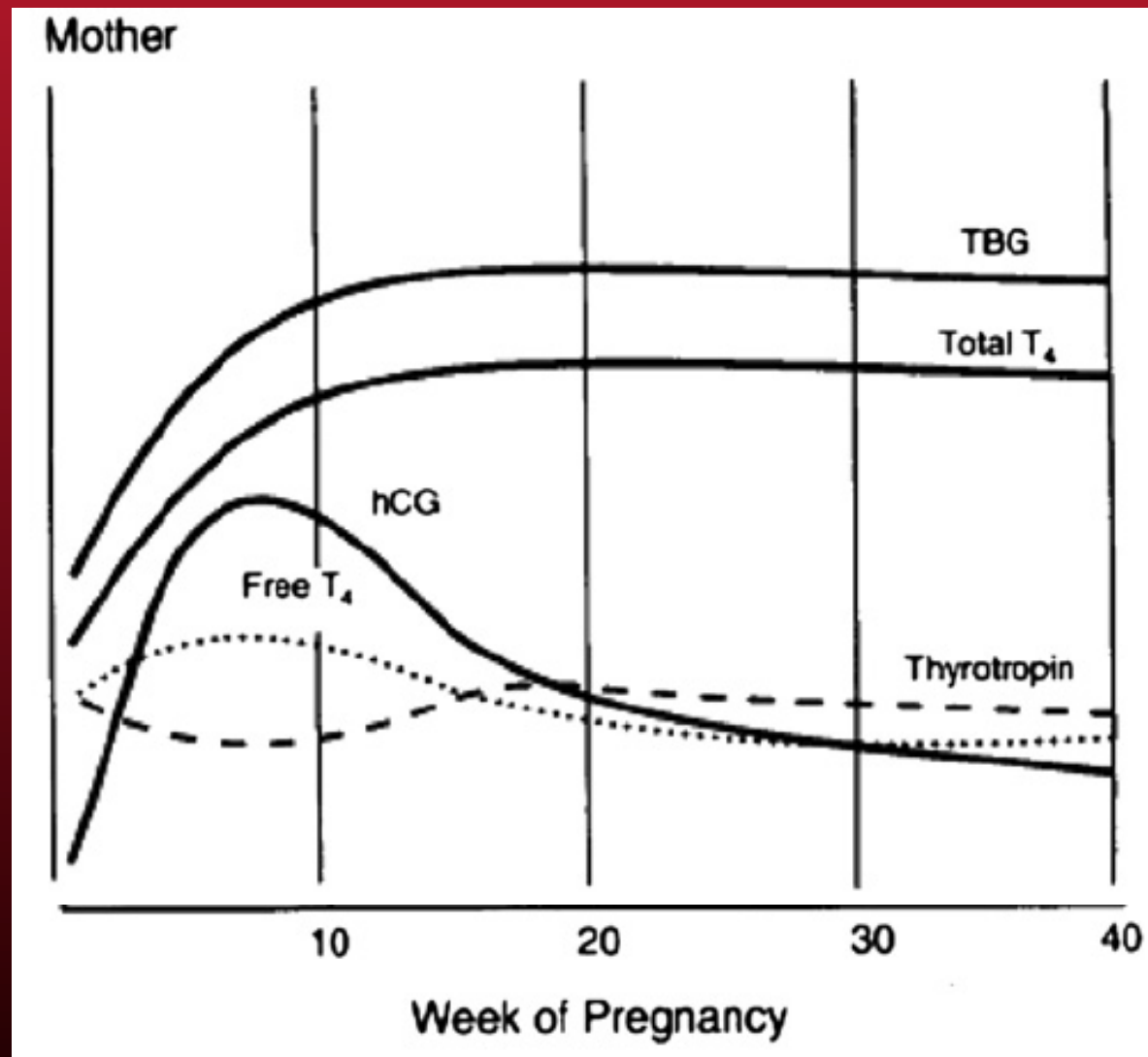
Gestational hyperthyroidism is defined as

“transient hyperthyroidism, limited to the first half of pregnancy characterized by elevated FT4 or adjusted TT4 and suppressed or undetectable serum TSH in the absence of serum markers of thyroid autoimmunity”.

It is diagnosed in about 1%–3% of pregnancies, depending on the geographic area and is secondary to elevated hCG levels

DIAGNOSI

- In gravidanza il TSH è fisiologicamente ridotto per l'effetto di stimolo sulla tiroide esercitato dalla HCG
- L'interpretazione dei dati di funzione tiroidea deve tenere conto dell'HCG e dell'aumento della TBG



Krayewski DA & Burman KD, Endocrinol Metab Clin N Am 40 (2011) 739–763

IMPATTO CLINICO

- complicanze ostetriche
- complicanze fetali
- complicanze neonatali

Ab anti-recettore per il TSH

Box 3

Indications for TRAb measurement during pregnancy

1. Mothers with active hyperthyroidism
2. Previous history of treatment with RAI
3. Previous history of delivering an infant with hyperthyroidism
4. Thyroidectomy for treatment of hyperthyroidism in pregnancy

Adapted from Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, et al. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. Eur J Endocrinol 1998;139(6):584–6.

TRATTAMENTO

- Il legame farmacoproteico è maggiore per PTU rispetto a MMI
- Teoricamente il passaggio transplacentare è maggiore per MMI che per PTU
- Obiettivo della terapia: mantenere i livelli di free T4 materna ai limiti alti della norma
- Il trattamento dell'ipertiroidismo subclinico materno non migliora l'esito della gravidanza e comporta esposizione fetale non necessaria ai farmaci antitiroidei

TRATTAMENTO

Effetti sulla funzione tiroidea fetale

- La posologia dei farmaci antitiroidei deve essere titolata in base allo stato tiroideo materno, che è l'indicatore più affidabile per evitare l'ipotiroidismo fetale

TRATTAMENTO

Effetti sulla funzione tiroidea fetale

Free T4 materna	Free T4 fetale
1/3 superiore del range di normalità	normale in > 90% dei casi
2/3 inferiori del range di normalità	ridotta in > 1/3 dei casi
inferiore alla norma	ridotta in 100% dei casi

TRATTAMENTO

Teratogenicità: quale farmaco scegliere ?

- E' stato riportato effetto teratogeno del MMI: aplasia cutis e atresia di coane ed esofago
- I dati non consentono di confermare con certezza una relazione causale fra esposizione a MMI e teratogenicità
- Nessuna anomalia congenita è stata segnalata con PTU

TRATTAMENTO

Teratogenicità: quale farmaco scegliere ?

- PTU è preferibile per il trattamento dell'ipertiroidismo materno, soprattutto nel primo trimestre di gravidanza
- In relazione ad una maggiore tossicità epatica di PTU rispetto a MMI, al completamento del primo trimestre PTU dovrebbe essere sostituito con MMI

DOPO IL PARTO

- Rischio di recidiva / riacutizzazione
- Timing: 3-6 mesi dopo il parto
- Necessità di frequente controllo TSH reflex

TRATTAMENTO

Allattamento

- Teoricamente, i farmaci antitiroidei si ritrovano nel latte materno in quantità sufficiente ad influenzare la tiroide neonatale
- Storicamente, l'allattamento in donne trattate con farmaci antitiroidei è stato sconsigliato
- In realtà, in studi recenti non è stata riportata alcuna alterazione della funzione tiroidea in neonati allattati da mamme in trattamento con PTU (50–300 mg/die) o MMI (5–20 mg/die)

TRATTAMENTO

Allattamento

- Pertanto, l'allattamento in donne in trattamento antitiroideo non è controindicato
- Il farmaco deve essere assunto dopo la poppata
- Se possibile, associare monitoraggio della funzione tiroidea del neonato

CASO CLINICO - Milena, anni 38

Ab anti-TPO-negativi

Data	free T3 (1.5-4.5 pg/ml)	free T4 (8-20 pg/ml)	TSH (0.1-4.5 µU/ml)
Apr 2002		14,98	0,0
Lug 2002	2,88	7,33	12,55
Set 2002			5,02
2002-2007: TSH oscillante da 3.12 a 6.79 – mai terapia con tiroxina			
Gen 2008		11,6	8,54
GRAVIDANZA: inizia tiroxina 50 µg/die ma la gravidanza si interrompe. STOP T4			

CASO CLINICO - Milena, anni 38

Data	free T3 (1.5-4.5 pg/ml)	free T4 (8-20 pg/ml)	TSH (0.1-4.5 µU/ml)
Giu 09			5,35
Giu 2009: inizia GRAVIDANZA – riprende tiroxina 50 µg/die			
Set 09			6,3
Aumenta tiroxina a 75 µg/die			
Ott 09			2,84
Gen 10			2,39
17 gennaio 2010: parto eutocico			
Mag 10	6,4	20,1	< 0,01
STOP tiroxina – wait and see 2 mesi			

DIARIO CLINICO di DANIELA
nata il 14/05/1979

Inserimento Dr. **Dr. Michele Zini**
II **24/03/2010**

2 zie tireop

Ha partorito in ott 09 – S. nefrosica
Feb 10: fT3 = 7.3 fT4 = 25.5 TSH = 0.009

Sintomatologia di ipertiroidismo in parziale regressione

US: t.ite cronica senza noduli con 20 e 18

Wait and see 2 mesi
Verrà a RE l'8/6 dal nefrologo: telefonerà per venire se possibile quel giorno

mercoledì 9 giugno 2010	10.51	Dr. Michele Zini
fT4 = 9.5 TSH = 4.6 TPO > 600 TSH reflex a 2-3 mesi		



ANAMNESI di ELISA nata il 26/10/1979

Inserimento Dr. **Dr. Michele Zini**
II **22/01/2007**

1997 : TSH = 6.08

Ha partorito 24/6/06

Dic 06: fT3 = 10.3 fT4 = 26.3 TSH = 0.03

EO: ipertiroidismo non evidente

US: come da t.ite cronica. DT 20
Area 6 linf L 14

→ wait and see 1 mese – manda esami

mercoledì 14 febbraio 2007 14.40 Dr. Michele Zini
Mail: $fT4 = 7.46$ $TSH = 0.05$ $TPO = 2.6$
 → wait and see 2 mesi

sabato 21 aprile 2007 08.20 Dr. Michele Zini
Mail: $fT3 = 3.2$ $fT4 = 6.63$ $TSH = 4.56$ $TPO = 4$
 → wait and see 2 mesi

venerdì 2 maggio 2008 10.41 Dr. Michele Zini
Telefona:
GRAVIDANZA 5° MESE
Data prevista: 17 ott 08
 → fa esami e viene

DISFUNZIONE TIROIDEA DEL POST-PARTUM

giovedì 5 giugno 2008 13.58 Dr. Michele Zini

fT3 = 3 fT4 = 6.26 TSH = 1.77

US: come da t.ite cronica. DT 20

→ controllo esami ad agosto e ottobre

→ visita 2 mesi dopo il parto

lunedì 15 giugno 2009 14.34 Dr. Michele Zini

No farmaci

Possibili altre gravidanze

fT4 = 8.18 TSH = 1.94

US: T 20 Disomog senza nodi

Esami fra 6 mesi

martedì 8 giugno 2010 16.45 Dr. Michele Zini

No farmaci

TSH = 1.61

US: T 20 Disomog senza nodi

POST-PARTUM THYROID DYSFUNCTION (PPTD) (“tiroidite post-partum”)

- insorgenza di ipertiroidismo, ipotiroidismo, o iper- seguito da ipo- in pazienti senza precedente tireopatia clinicamente evidente
- 6-12 mesi dopo il parto
- più frequente nelle pazienti TPOAb +
- più frequenti nelle pazienti diabetiche
- incerta la associazione con la depressione post-partum

POST-PARTUM THYROID DYSFUNCTION (PPTD) (“tiroidite post-partum”)

- screening almeno nelle pazienti a rischio
- (TPO-Ab +, malattie autoimmuni, familiarità per tireopatie, pregressa PPTD)
- notevoli oscillazioni funzionali
- carattere spesso transitorio
- “wait and see” spesso scelta migliore
- riservare trattamento specifico alle forme persistenti o con severa disfunzione ipo- o iper-

Papini E et al.

Thyroid nodule and differentiated thyroid cancer management in pregnancy. An Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Thyroid Association (AIT) Joint Statement for Clinical Practice

J. Endocrinol. Invest. 33: 579-586, 2010

Question 4. How should a pregnant women found to have a thyroid nodule be managed?

Clinical Recommendation 4. A pregnant women found to have a thyroid nodule should be reassured and evaluated in the same way as if she were not pregnant. US and FNAb are as safe and reliable as in non-pregnant women. Only thyroid radionuclide scanning is contraindicated.

Question 7. What is the role of LT_4 suppressive therapy for benign nodules and nodular goiters?

Clinical Recommendation 7. While there is no available evidence for the benefit of LT_4 therapy for benign nodules and goiters in pregnant women, neither pathophysiological nor clinical data indicate that a reduced TSH level by a partially suppressive LT_4 treatment is harmful. Thus, partially suppressive LT_4 treatment is justified in this condition, especially in areas of mild-to-moderate iodine deficiency.

Question 8. How should nodular goiters with benign cytology causing local pressure symptoms be managed?

Clinical Recommendation 8. In nodular goiters with benign cytology and mild pressure symptoms surgery should be deferred until after the *post-partum* period.

Question 9. How should thyroid nodules with a cytological diagnosis of "follicular lesion" be managed ?

Clinical Recommendation 9. Women with a "follicular lesion" at FNAb should have a close clinical and US follow-up. In the absence of a rapid growth, worrisome cytological features or suspicious US findings, surgery may be deferred until after delivery.