

IL MORBO DI BASEDOW IN GRAVIDANZA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Epidemiologia

Il morbo di Basedow (MB) è la forma più frequente di tireotossicosi nelle donne in età fertile.

Uno studio condotto sulle donne danesi in età fertile ha mostrato:

- nei tre mesi che precedono la gravidanza: bassa incidenza di ipertiroidismo;
- nella fase precoce della gravidanza: aumento dell'incidenza o peggioramento dell'ipertiroidismo, conseguenza degli alti livelli di hCG che stimolano la sintesi di ormoni tiroidei; l'ipertiroidismo, a sua volta, ha una serie di effetti sul sistema immunitario e sull'interazione tra questo e gli antigeni tiroidei che possono peggiorare l'autoimmunità;
- durante la seconda metà della gravidanza: un gruppo considerevole di donne affette da MB va incontro a remissione;
- nel *post-partum* (fino a 3-18 mesi): nuovo aumento, correlato verosimilmente al *rebound* immunologico dopo la gravidanza.

Diagnosi

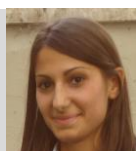
Durante una **gravidanza normale** si verificano **cambiamenti fisiologici**, che determinano un'alterazione degli esami di funzionalità tiroidea.

- Nella 4° settimana di gestazione aumenta l'attività della desiodasi di tipo 3 placentare e uterina, la T₄ si trasforma in *reverse* T₃ inattiva e per mantenere un'adeguata produzione materna di ormoni tiroidei aumenta il TSH.
- A partire dalla 7° settimana di gestazione aumentano i livelli di hCG che, avendo una struttura simile al TSH, agisce come debole agonista recettoriale, stimolando la sintesi tiroidea e riducendo i valori di TSH materno. Questo effetto prevale sull'aumento dell'attività desiodasica: l'effetto netto è una riduzione dei livelli di TSH.
- Tra la 7° e la 16° settimana aumentano i livelli estrogeno-indotti di TBG (*thyroxine-binding globulin*), si riduce la quota libera degli ormoni tiroidei e aumenta il TSH.

Queste variazioni rendono più difficile l'interpretazione degli esami tiroidei in gravidanza, con la necessità di definire dei **valori di riferimento trimestre-specifici** e, nel caso di FT₃ e FT₄, di disporre di intervalli specifici in base al metodo di dosaggio utilizzato.

| Valori di riferimento | | |
|-----------------------------|--|--|
| Epoca gestazionale | TSH | FT ₄ |
| Fino alla 6° settimana | Range di riferimento della donna non gravida | |
| Dalla 9° alla 12° settimana | Limite inferiore si abbassa a circa 0.1 mU/L (anche < 0.1 nella 10-11° settimana) e tra questi due periodi il limite si riduce di settimana in settimana | Limiti superiori di riferimento possono essere lievemente più alti (circa il 5%) rispetto alle donne non in gravidanza |
| II e III trimestre | Può essere usato il limite inferiore di riferimento delle donne non gravide | Più bassi rispetto all'assenza di gravidanza |

Se nelle fasi precoci della gravidanza vi sono dubbi sulla diagnosi biochimica di ipertiroidismo, tenendo presente che la forma subclinica non si associa ad aumento di effetti avversi fetali, è **miglior ripetere il dosaggio ormonale piuttosto che iniziare un trattamento**.



La diagnosi differenziale più frequente nelle prime fasi della gravidanza è la tireotossicosi transitoria gestazionale, che si osserva soprattutto in donne con iperemesi o nelle gravidanze gemellari, in cui i livelli di hCG sono molto elevati.

Terapia

L'ipertiroidismo franco non trattato può compromettere gravemente la salute della donna e pone a rischio di perdita del feto.

La terapia **di scelta** è rappresentata dai farmaci **tireostatici**, che hanno tuttavia un certo **rischio teratogeno, maggiore tra 6° e 10° settimana**.

Le malformazioni congenite associate all'esposizione precoce ai tireostatici sono note da anni:

- **metimazolo (MMI)**: difetti della parete addominale, aplasia *cutis*, atresia coanale, esofagea e di altri tratti intestinali, malformazioni oculari, urinarie e vascolari;
- **propiltiouracile (PTU)**: secondo uno studio danese difetti meno gravi rispetto al MMI, rappresentati da malformazioni del capo-collo e anomalie del tratto urinario.

In generale nella scelta del trattamento da adottare nelle donne con MB in età fertile va presa in considerazione la possibilità di una **gravidanza futura**:

- la terapia definitiva con radioiodio o chirurgia non espone al rischio connesso con l'uso dei tireostatici;
- per le donne che preferiscono una terapia tireostatica, è importante effettuare un adeguato **counseling pre-gravidico**, informandole dell'importanza di identificare precocemente la gravidanza con il dosaggio urinario della hCG (positivo già nella 5° settimana).

A **gravidanza in atto**, con necessità di iniziare o riprendere la terapia tireostatica durante il I trimestre di gravidanza, il farmaco **di scelta è il PTU**, perché il rischio di gravi difetti congeniti è minore rispetto al MMI e il rischio di danno epatico o agranulocitosi associato al PTU è comunque più basso del rischio di difetti congeniti.

In caso di **gravidanza programmata nelle donne già in terapia con tireostatici**:

- nel caso in cui i valori ormonali, il livello degli anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb), la dose di tireostatico e le condizioni cliniche lo permettano, si potrebbe **tentare la sospensione dei tireostatici**, con il suggerimento di dosare settimanalmente gli ormoni tiroidei per tutto il I trimestre;
- nelle donne in cui il rischio di recidiva dell'ipertiroidismo alla sospensione del tireostatico è elevato (inizio della terapia < 6 mesi, TSH soppresso, elevati valori di FT₃, TRAb elevati, gozzo voluminoso, orbitopatia attiva o altri segni di malattia attiva), il **MMI** deve essere **sostituito con il PTU precocemente** durante la gravidanza, con un rapporto 1:20 sul dosaggio (MMI 5 mg = PTU 100 mg).

In donne con ipertiroidismo lieve in una fase precoce della gravidanza, potrebbero essere usate **off-label terapie alternative ai tireostatici** (ioduro di potassio, colestiramina, perclorato). Queste, di non comune impiego nella pratica clinica, dovrebbero comunque essere sostituite con i tireostatici convenzionali da metà gravidanza.

L'intervento chirurgico, se necessario, è preferibile nel II trimestre.

Nel **post-partum** bisogna distinguere la recidiva di MB in donne fino a quel momento in remissione dalla tireotossicosi causata dalla tiroidite *post-partum*.

Potenziali complicanze fetali in donne con MB in gravidanza

Ipotiroidismo fetale: si può verificare quando la madre ha raggiunto l'eutiroidismo, per passaggio transplacentare dei tireostatici, che tendono a sovra-trattare il feto. La dose terapeutica dei tireostatici deve essere la più bassa possibile, tale da mantenere il TSH materno sotto l'intervallo di riferimento.

Ipertiroidismo fetale isolato: può svilupparsi in donne già trattate con terapia ablativa per MB, che hanno ancora elevati livelli di TRAb. Queste donne possono beneficiare della terapia "*block and replace*" (tireostatico + L-tiroxina), altrimenti controindicata in gravidanza: il tireostatico permette di trattare l'ipertiroidismo del feto e la L-tiroxina evita l'ipotiroidismo materno. Per riconoscere questo rischio, è necessario dosare i TRAb in una fase precoce della gravidanza.

Ipertiroidismo neonatale ritardato: può comparire quando la madre ha la patologia attiva ed è stata trattata con tireostatici fino al parto. Una misura di tale rischio è rivelata dai livelli elevati di TRAb nelle fasi tardive della gravidanza (oltre 3 volte il limite superiore di riferimento).

Bibliografia

1. Laurberg P, Andersen SL. Endocrinology in pregnancy: pregnancy and the incidence, diagnosing and therapy of Graves' disease. Eur J Endocrinol [2016, 175: R219-30](#).
2. Andersen SL, Olsen J, Carlé A, Laurberg P. Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in 407 and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish 408 population-based study. J Clin Endocrinol Metab [2015, 100: 1164-71](#).
3. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. J Clin Endocrinol Metab [2013, 98: 4373-81](#).
4. Negro R, Zini M. Tireotossicosi in gravidanza. [Endowiki](#).