

NUOVE LINEE GUIDA ATA: DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLE TIREOPATIE IN GRAVIDANZA E NEL POST-PARTUM

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

TIREOTOSSICOSI IN GRAVIDANZA

Questo tema è stato recentemente oggetto delle linee guida (LG) sull'ipertiroidismo del 2016 dell'ATA (1), cui si fa riferimento per un trattamento più esteso. L'argomento viene comunque ripreso in questa LG (2), con una serie di raccomandazioni.

Riscontro di TSH soppresso nel primo trimestre

Raccolta di un'accurata storia clinica, esame obiettivo, misurazione di FT4, FT3 e anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb) per **distinguere tra ipertiroidismo e tireotossicosi transitoria gestazionale** (legata alle alte concentrazioni di hCG, in cui l'incremento di FT4 e FT3 è moderato, i TRAb sono negativi, che si associa spesso a iperemesi e si risolve spontaneamente entro la 14°-18° settimana).

Nella tireotossicosi transitoria gestazionale non c'è indicazione a terapia tireostatica: si consiglia trattamento di supporto, idratazione, nei casi molto sintomatici eventuale uso per un breve periodo di piccole dosi di β -bloccanti (propranololo o metoprololo, sconsigliato atenololo) (1).

Cosa consigliare alle donne con m. di Basedow che ricercano una gravidanza

Nelle donne in età fertile va discusso il tema delle future gravidanze, facendo presenti benefici e rischi di ogni opzione di trattamento (farmacologico, radiometabolico, chirurgico) e i tempi richiesti per poter intraprendere una gravidanza.

Le pazienti andrebbero **rese stabilmente eutiroidi prima** di intraprendere una gravidanza.

Trattamento delle pazienti con m. di Basedow in corso di gravidanza

Le pazienti in terapia con metimazolo (MMI) o propiltiouracile (PTU) devono essere istruite a confermare prima possibile l'avvio di una gravidanza e – in caso di test positivo – a mettersi subito in contatto con il curante.

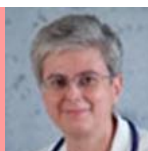
In una donna con m. di Basedow che all'inizio della gravidanza è in eutiroidismo con basse dosi di MMI ($\leq 5-10$ mg/die) o PTU ($\leq 100-200$ mg/die), si può **valutare la sospensione del farmaco**, tenendo in considerazione storia clinica, durata del trattamento, dimensioni del gozzo e dosaggio dei TRAb. Dopo la sospensione del farmaco, le condizioni cliniche e gli esami (ormoni tiroidei e TSH) vanno controllati inizialmente ogni 7-15 giorni; se la donna rimane clinicamente e biochimicamente eutiroidica, l'intervallo tra gli esami può essere esteso a 2-4 settimane nel 2° e 3° trimestre.

In una donna in gravidanza che assume terapia tireostatica, con alto rischio di peggioramento dell'ipertiroidismo qualora la terapia venisse sospesa (fattori predittivi in questo senso sono la persistenza di ipertiroidismo o la necessità di dosaggi di MMI $> 5-10$ mg/die o di PTU $> 100-200$ mg/die per riuscire a mantenere l'eutiroidismo):

- è raccomandato il PTU nelle prime 16 settimane di gravidanza (per la minore gravità delle possibili malformazioni fetali rispetto a MMI);
- se in terapia con MMI (entro le 16 settimane) devono essere passate a PTU (il rapporto del dosaggio tra MMI e PTU è di circa 1:20, quindi 5 mg MM/die = 100 mg PTU in 2 somministrazioni/die);
- se la terapia tireostatica deve essere continuata oltre le 16 settimane di gestazione, resta non chiaramente definito se si possa continuare il PTU (se ben tollerato) o se sia opportuno passare a MMI (nessuna raccomandazione viene fatta in merito, evidenze insufficienti).

Nelle donne in terapia tireostatica in gravidanza, **FT4 e TSH vanno monitorati ogni 4 settimane** (unitamente a emocromo e funzionalità epatica, ndr).

Il **dosaggio** di PTU o MMI deve essere il **minimo efficace per mantenere FT3 e FT4 materni ai limiti superiori** della norma o leggermente al di sopra di questi (senza porsi l'obiettivo di "normalizzare" il TSH), tenendo presente che la tiroide fetale risponde di più alla terapia tireostatica rispetto a quella materna.



Spesso dopo il parto si manifesta un peggioramento/ripresa dell'ipertiroidismo, per cui la donna deve essere informata di questa possibilità e monitorata.

La *block and replace therapy* (con tireostatici associati a L-tiroxina) non deve essere usata in gravidanza (la placenta è permeabile ai tireostatici, ma non altrettanto alla T4 data alla madre); l'unica situazione in cui può essere usata è l'ipertiroidismo fetale isolato causato dalla produzione di TRAb materni in una madre precedentemente trattata con terapia ablativa per m. di Basedow.

Tiroidectomia

Nei rari casi in cui c'è indicazione alla tiroidectomia (allergia/controindicazioni/mancata risposta ai farmaci tireostatici), il periodo migliore è il **2° trimestre** di gravidanza. Se i TRAb materni sono elevati (> 3x il limite superiore di normalità) il feto deve essere monitorato per il possibile sviluppo di ipertiroidismo fetale nel corso della gravidanza, anche se la madre è eutiroidea dopo l'intervento.

TRAb

Vanno dosati insieme con gli esami di funzionalità tiroidea a inizio gravidanza nelle donne precedentemente trattate con ablazione tiroidea (chirurgica o radiometabolica) per m. di Basedow:

- se elevati, vanno ripetuti alla 18°-22° settimana;
- se negativi, non è necessario ripeterli.

Nella paziente con m. di Basedow in terapia tireostatica vanno dosati a inizio gravidanza:

- se la paziente necessita della prosecuzione della terapia tireostatica, vanno ripetuti alla 18°-22° settimana;
- se elevati, vanno nuovamente ripetuti tra la 30° e la 34° settimana, per valutare la necessità di monitoraggio neonatale.

La sorveglianza del feto deve essere effettuata in tutte le donne che hanno un ipertiroidismo non controllato nella seconda parte della gravidanza e nelle donne con TRAb elevati (> 3x il limite superiore di normalità) in qualsiasi momento della gravidanza. È raccomandata valutazione ostetrica materno-fetale mirata (ecografia per valutazione frequenza battito cardiaco fetale, crescita, volume del fluido amniotico, presenza di gozzo fetale). Potrebbe essere di particolare utilità in futuro la possibilità di avvalersi di dosaggi biologici dei TRAb, in grado di distinguere tra anticorpi stimolanti e bloccanti.

La cordocentesi, che comporta rischi per il feto, viene effettuata in circostanze molto rare e in un *setting* appropriato, non per la sola presenza di TRAb elevati.

Ipertiroidismo da noduli iperfunzionanti

Se la terapia tireostatica è utilizzata per un ipertiroidismo causato da noduli autonomi, il feto va monitorato nella seconda metà della gravidanza per lo sviluppo di gozzo e ipotiroidismo.

La dose di tireostatico utilizzata deve essere la minore possibile per mantenere FT3 e FT4 materni ai limiti superiori della norma o leggermente al di sopra.

Sia MMI che PTU passano in piccola quantità nel latte; quando utilizzati durante l'**allattamento**, deve essere impiegato il dosaggio minimo possibile.

NODULI TIROIDEI E CARCINOMA TIROIDEO IN GRAVIDANZA

Per quanto riguarda la diagnostica dei noduli tiroidei rilevati in corso di gravidanza e la gestione del carcinoma differenziato della tiroide, le raccomandazioni si basano sulle linee guida ATA 2015 (3).

AACE-ACE-AME nel recente *update* 2016 su diagnosi e trattamento dei noduli tiroidei hanno dedicato un capitolo ai noduli tiroidei in gravidanza, cui facciamo riferimento (4).

TIROIDITI AUTOIMMUNI POST-PARTO

Durante la **fase tireotossica** possono essere usati β -bloccanti: propranololo o metoprololo al dosaggio minimo possibile per alleviare i sintomi, che possono essere utilizzati anche durante l'allattamento (non atenololo, che passa maggiormente nel latte) (2). La terapia è richiesta solitamente per alcune settimane. Non c'è indicazione

all'uso di farmaci tireostatici.

Dopo la risoluzione della fase tireotossica, il TSH va misurato ogni 4-8 settimane per riconoscere il passaggio alla fase ipotiroidea.

Nella fase ipotiroidea:

- va considerato il trattamento con L-tiroxina se la paziente è sintomatica/moderatamente sintomatica, se sta allattando o se ricerca una nuova gravidanza;
- se non si inizia il trattamento, la funzionalità tiroidea va controllata ogni 4-8 settimane;
- il trattamento con L-tiroxina va sospeso dopo circa un anno per rivalutare la funzionalità tiroidea, a meno che la paziente stia ricercando una nuova gravidanza.

Nelle donne con una precedente storia di tiroidite post-*partum*, il TSH andrà controllato annualmente.

In tutte le pazienti con depressione post-*partum* è consigliato un controllo della funzionalità tiroidea.

SCREENING FUNZIONALITÀ TIROIDEA IN GRAVIDANZA

Le LG non raccomandano né a favore né contro lo *screening* del TSH in tutte le donne in gravidanza iniziale o in fase pre-concezionale, ad eccezione di quelle che si sottopongono a fecondazione assistita o che hanno nota positività degli anti-TPO. Raccomandano fortemente la **valutazione clinica mirata** in tutte le donne che ricercano una gravidanza o che sono in fase iniziale di gravidanza, con l'identificazione di **possibili fattori di rischio**:

- storia di ipo- o ipertiroidismo o presenza di sintomi/segni di disfunzione tiroidea;
- nota presenza di positività auto-anticorpale tiroidea o di gozzo;
- anamnesi positiva per radiazioni al capo-collo o precedente chirurgia tiroidea;
- età > 30 anni;
- diabete di tipo 1 o altre malattie autoimmuni;
- storia di infertilità, aborti spontanei, parti pre-termine;
- precedenti gravidanze (≥ 2);
- anamnesi familiare di tireopatie autoimmuni o disfunzioni tiroidee;
- obesità grave;
- storia di uso di amiodarone o litio o recente somministrazione di mezzi di contrasto iodati;
- residenza in aree di carenza iodica moderata-severa.

Perle di pratica clinica:

- *in considerazione della semplicità e dell'utilità dello screening e della numerosità delle condizioni che comunque richiederebbero il dosaggio del TSH (tra cui età > 30 anni), è consigliabile determinare il TSH in tutte le donne in gravidanza iniziale o in fase pre-concezionale.*

BIBLIOGRAFIA

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* **2016**, **26**: 1343-421.
2. Alexander EK, Pearce NE, Brent GA, et al. 2016 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* **2017**, DOI: [10.1089/thy.2016.0457](https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457).
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* **2016**, **26**: 1-133.
4. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update. *Endocr Pract* **2016**, **22** suppl 1: 1-60.
5. Negro R, Zini M. Ipertiroidismo in gravidanza. [Endowiki](#).
6. Chiefari A, Lardo P. Il morbo di Basedow in gravidanza. *AME Flash* **n 2/2017**.
7. Betterle C, Presotto F. Tiroiditi post-partum. [Endowiki](#).