

IPOTIROIDISMO E GRAVIDANZA: RISCHIO DI MALFORMAZIONI CONGENITE

Federica Quintarelli (a), Francesca Baldi (b), Andrea Fabbri (c)

(a) *Unità Operativa Complessa di Endocrinologia, Polo Ospedaliero S. Eugenio, Roma*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università Tor Vergata, Roma*

Introduzione

L'ipotiroidismo è una sindrome clinica caratterizzata da una insufficiente azione degli ormoni tiroidei a livello dei tessuti che causa un rallentamento generalizzato di tutti i processi metabolici.

Nella maggior parte dei casi, la causa è un deficit di produzione di ormoni tiroidei, la tiroxina (T4) e la triiodotironina (T3) e, solo raramente, è conseguenza di un ridotto effetto degli ormoni stessi sui tessuti periferici

L'ipotiroidismo rappresenta la più frequente alterazione endocrina della donna in età fertile e si riscontra in gravidanza con un'incidenza 100 volte superiore rispetto alla condizione di ipertiroidismo (1, 2).

Numerose evidenze suggeriscono che l'ipotiroidismo in gravidanza, se non trattato, è in grado di interferire negativamente sulla prognosi riproduttiva aumentando il rischio sia di esiti avversi, sia di alterazioni importanti e spesso permanenti dello sviluppo prenatale.

Infatti, in caso di ipotiroidismo in gravidanza, numerose sono le complicanze, sia per la madre che per il feto, associate a questa patologia: ipertensione materna con o senza pre-eclampsia, distacco della placenta, aborto spontaneo, parto pretermine, emorragia post-partum, basso peso alla nascita, mortalità neonatale, compromissione nello sviluppo intellettuale e fisico del feto, nonché aumentato rischio di malformazioni congenite (3, 4).

Pertanto, una diagnosi precoce e il corretto trattamento dell'ipotiroidismo, sia durante che in previsione di una gravidanza, risultano di cruciale importanza (5, 6).

Fisiologia della tiroide in gravidanza

La ghiandola tiroidea interagisce con il sistema riproduttivo femminile sia durante la gravidanza che in condizioni extra-gravidiche e un'adeguata funzionalità tiroidea è necessaria per assicurare il successo riproduttivo

La gravidanza, a sua volta, influenza profondamente la funzione tiroidea determinando modificazioni funzionali volte ad assicurare un'adeguata quantità di ormoni tiroidei alla madre e al feto attraverso molteplici fenomeni di adattamento (7):

- La stimolazione della tiroide da parte della β -hCG (β -human Chorionic Gonadotropin) aumenta la produzione di ormoni tiroidei (8). La β -hCG, a causa della sua elevata somiglianza nella struttura molecolare con il TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*), è in grado di stimolare la sintesi di T4 (9) fino al raggiungimento di valori ematici 1,5 volte superiori rispetto alle donne non in gravidanza (10). Inoltre si può verificare un aumento del volume della tiroide (8).

- L'aumento degli estrogeni circolanti determina un aumento della sintesi epatica di TBG (*Thyroxine-Binding Globulin*) (8, 11) che raggiunge livelli doppi rispetto ai precedenti, con aumento del numero di siti di legame per il T4; di conseguenza, la concentrazione di ormoni tiroidei liberi (FT4 e FT3) diminuisce. Questa diminuzione stimola una maggiore produzione di TSH che, a sua volta, stimola il rilascio di T4 e T3;
- L'aumentata filtrazione glomerulare in gravidanza determina una aumentata escrezione urinaria degli ioduri, che raggiungono i 250 µg/die, stimolando, con un meccanismo a feedback, la produzione di ormoni tiroidei.

Pertanto, la gravidanza determina un diverso quadro funzionale tiroideo, sia per l' aumento della produzione di T3 e, soprattutto, T4, sia per l'azione TSH-simile della β-hCG.

I meccanismi fisiologici di adattamento della funzione tiroidea rivestono notevole importanza perché fino alla 11^a-15^a settimana di gravidanza la tiroide del feto non è ancora formata, pertanto il feto necessita degli ormoni tiroidei materni per sviluppare i suoi organi e apparati, primo fra tutti il sistema nervoso centrale.

In presenza di patologie tiroidee preesistenti, anche in forma subclinica, questi importanti adattamenti non si verificano in maniera corretta: la donna non riesce a far fronte alla aumentata richiesta di produzione ormonale con conseguente carenza di ormoni tiroidei a carico del feto.

Cause di ipotiroidismo

L'ipotiroidismo è classificato in base all'eziopatogenesi in primario, quando è causato da insufficienza della ghiandola tiroidea per difetti congeniti (agenesia, disgenesia, ectopia, carenza iodica, passaggio transplacentare di farmaci o anticorpi, resistenza al TSH), oppure acquisiti (processi autoimmuni come la tiroidite di Hashimoto, processi infiammatori o degenerativi e cause iatrogene come la tiroidectomia, la terapia con radioiodio o l'azione di farmaci come il litio e l'amiodarone e ancora la carenza di iodio); è definito secondario quando è dovuto a deficit del TSH (di origine ipofisaria) e terziario quando è conseguente al deficit di TRH (di origine ipotalamica); la forma periferica è causata da deficit recettoriali che portano a una resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei.

La terapia dell'ipotiroidismo, indipendentemente dalla sua causa, è una terapia sostitutiva dell'ormone carente, basata sulla somministrazione di levo-tiroxina (L-T4) come farmaco di prima scelta perché, oltre ad avere una lunga emivita che ne consente un'unica somministrazione giornaliera per via orale, può essere convertita in T3, mimando in tal modo l'azione della T4 nativa.

La prevalenza dell'ipotiroidismo in gravidanza è stimato intorno allo 0,3-0,5% per l'ipotiroidismo conclamato e 2-3% per l'ipotiroidismo subclinico.

La tiroidite autoimmune o di Hashimoto è la causa più comune di ipotiroidismo in gravidanza (2), secondaria solo all'ipotiroidismo da carenza di iodio nelle aree endemiche, che rimane la causa principale di ipotiroidismo sia conclamato che subclinico a livello mondiale (12). Altre cause comprendono l'ablazione con radioiodio o tiroidectomia per il trattamento dell'ipertiroidismo o di un tumore della tiroide, Ipotiroidismo Congenito (IC) o raramente ipofisite linfocitaria. Infine alcuni farmaci, come la rifampicina e la fenitoina, interferiscono negativamente con il metabolismo tiroideo.

Tiroidite di Hashimoto

È un'affezione cronica su base autoimmunitaria, ma ad eziopatogenesi ancora ignota, spesso associata alla presenza di gozzo, che quasi costantemente sfocia in ipotiroidismo. Il segno patognomonico è la presenza in circolo di autoanticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO) e/o anti-tireoglobulina (anti-Tg), ma possono essere presenti anche anticorpi antirecettore del TSH (TRAb). Il passaggio transplacentare degli anticorpi e in particolare dei TRAb può interferire con l'inizio della funzione tiroidea nella ultima fase della vita fetale: ne risulta una forma di IC neonatale subclinico, comunque diagnosticabile da parte dello screening neonatale, che però può sfociare in un serio deficit intellettivo se non trattato tempestivamente.

Nelle donne non gravide, non è necessario instaurare alcuna terapia finché la funzionalità tiroidea è adeguata, e un lieve gozzo può essere comunque considerato fisiologico in gravidanza. Nei casi di ipotiroidismo subclinico o conclamato in gravidanza, il rischio per la madre e per il feto è molto maggiore e pertanto è richiesto il trattamento con L-tiroxina per ripristinare al più presto la condizione di eutiroidismo.

Carenza o eccesso di iodio

Un presupposto fondamentale per un'adeguata funzione tiroidea è la presenza di sufficienti quantità di iodio. Infatti, sia il deficit che l'eccesso di iodio possono causare ipotiroidismo.

Il deficit iodico, da carente apporto alimentare, non solo determina il gozzo ma può causare, nelle aree di endemia grave, IC con cretinismo (la forma più grave), deficit dell'accrescimento e intellettivo, aumentata frequenza di aborti spontanei e, mortalità perinatale. La misurazione della ioduria consente di individuare le aree endemiche di grado lieve moderato e grave (tra 50 e 100, tra 25 e 50, e <25 µg/g creatinina). Le aree maggiormente colpite sono quelle montane (Alpi, Ande, Hymalaia). Il gozzo endemico può essere eradicato mediante iodoprofilassi; il miglior metodo è l'uso del sale da cucina addizionato con iodio. La carenza endemica di iodio è tuttora un problema di salute globale in vaste aree interne dell'Africa, America Latina e Asia; in Europa e in Italia, in particolare nell'arco alpino, ha rappresentato un problema drammatico sino alla diffusione di migliori stili alimentari e del consumo di sale iodato. Attualmente in Italia persiste una situazione di iodocarenza lieve in una consistente minoranza della popolazione, con possibili ripercussioni sulla salute della generazione futura; pertanto il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità promuovono da anni il consumo di sale iodato (www.iss.it/osnami/).

La dose giornaliera raccomandata per garantire una normale ormonosintesi è di 150 µg/die. A causa dell'aumentato fabbisogno di iodio in gravidanza, tutte le donne che programmano una gravidanza o che sono già in gravidanza dovrebbero assumere 250 µg/die di iodio; lo stesso vale per le donne che stanno allattando, in quanto la funzione tiroidea è importante per la crescita neonatale. Come già menzionato, esiste un rischio di ipotiroidismo anche da eccesso di iodio: lo *Scientific Committee on Food* ha definito un limite massimo tollerato di assunzione nell'adulto pari a 600 µg/die (13). Pertanto, anche un'eccessiva supplementazione iodica in gravidanza può essere dannosa per il feto e causare un IC: un recente studio riporta i casi di 3 neonati affetti da IC in cui i livelli ematici di iodio erano circa 10 volte superiori rispetto a quelli dei neonati sani (14).

L'ipotiroidismo subclinico è la forma più subdola e più diffusa associata all'apporto ineguato di iodio. Si tratta di una condizione, generalmente asintomatica nell'adulto, caratterizzata da aumentati livelli di TSH (> 3 mIU/L) in presenza di concentrazioni normali di FT4 e FT3. L'ipotiroidismo subclinico non viene diagnosticato correttamente nel 25% dei casi,

corrispondente allo 0,5-0,8% delle gravidanze (12, 15) ed è comunque un fattore di rischio per la gravidanza (aumentato rischio di aborto) e per il concepito.

Infine, è ancora da valutare completamente il ruolo degli interferenti endocrini, sostanze naturali o di sintesi che possono alterare l'equilibrio endocrino e diffuse ampiamente negli alimenti e nell'ambiente (area tematica Interferenti endocrini <http://www.iss.it/inte>): diversi interferenti endocrini (es. contaminanti lipofili persistenti come i ritardanti di fiamma bromurati o l'etilene tiourea, metabolita ambientale di fungicidi) alterano la funzione tiroidea riducendo la capacità di utilizzare lo iodio (16).

Ipotiroidismo congenito

L'IC è una condizione caratterizzata da carenza di ormoni tiroidei che si riscontra alla nascita e che si manifesta nei mesi successivi con ritardo dello sviluppo psicofisico. Molti fattori genetici e ambientali sono implicati nella sua eziologia. Viene suddiviso in ipotiroidismo primario, che comprende circa il 95% dei casi, quando il difetto è riconducibile alla tiroide, e viene ulteriormente differenziato in permanente e transitorio: si parla di IC permanente nei casi di disgenesia della tiroide (85%) e di disormonogenesi (15%), mentre l'IC transitorio è causato principalmente da deficit o eccesso di iodio durante la gravidanza, passaggio transplacentare di anticorpi anti-tiroidei, o l'assunzione materna di farmaci anti-tiroidei. L'incidenza della patologia al giorno d'oggi si aggira intorno a 1:2000-4000 neonati. Questa patologia rappresenta una delle più comuni cause prevenibili di ritardo mentale nei bambini e alcuni studi hanno dimostrato che esiste un rapporto inverso tra l'età al momento della diagnosi e il Quoziente Intellettivo (QI) (17). Inoltre, come emerso da ulteriori studi, i bambini affetti da IC risultano più suscettibili alla comparsa di malformazioni congenite. La maggior parte dei bambini affetti da ipotiroidismo subclinico non manifestano i sintomi e segni tipici dell'ipotiroidismo, pertanto è importante un controllo accurato dei nuovi nati per intervenire tempestivamente con la terapia adeguata e prevenire le sequele sia fisiche che neuropsicologiche. In Italia esiste un programma di screening, divenuto obbligatorio nel 1992, che prevede l'integrazione di screening neonatale, diagnosi, trattamento, follow-up e sorveglianza a livello nazionale. Il Registro Nazionale dei bambini affetti da IC (RNIC) è stato istituito nel 1987 ed è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (18).

Ferro e funzione tiroidea materna

Recentemente alcuni studi hanno posto la loro attenzione sull'importanza del deficit di ferro come fattore predittivo per l'ipotiroidismo in gravidanza, in particolare nelle aree con lieve carenza iodica. Si suppone infatti che la carenza di ferro riduca la sensibilità alla stimolazione da parte del TRH per la formazione degli ormoni tiroidei, che quindi verrebbero prodotti in quantità minore. Inoltre, il deficit di ferro potrebbe causare un'alterazione della tireoperossidasi, limitando, quindi, la sintesi di ormoni con conseguente riduzione dei livelli di T4 e T3 circolanti (19). La supplementazione con ferro è in grado di correggere questo tipo di ipotiroidismo, la cui importanza potrebbe non essere trascurabile nella popolazione italiana con iodocarenza lieve.

Esposizione a interferenti endocrini

È stato ampiamente dimostrato che lo iodio non è il solo fattore esogeno capace di alterare l'omeostasi tiroidea. Sono state individuate infatti numerose sostanze chiamate interferenti tiroidei, che rientrano nella categoria dei cosiddetti interferenti endocrini, in grado di interferire

con la normale funzione tiroidea (20) agendo a vari livelli, alterando il metabolismo e il trasporto degli ormoni tiroidei o sostituendoli a livello recettoriale, influenzando l'espressione dei geni da essi regolati.

Rientrano nel gruppo degli interferenti tiroidei alcune sostanze chimiche rilasciate nell'ambiente come pesticidi organofosforici, bisfenolo A, ftalati, PCB e diossine; questi ultimi sono anche in grado di oltrepassare la barriera placentare (21).

La fase della gravidanza e dello sviluppo fetale sono particolarmente delicate e più sensibili agli insulti esterni che interferiscano con l'attività tiroidea. Studi su modelli animali dimostrano che alcune di queste sostanze possono avere potenziali effetti teratogeni sulla progenie, essendo in grado di determinare alterazioni cliniche o subcliniche dello sviluppo neurocomportamentale sia in maniera diretta, ma anche interferendo con l'azione di ormoni tiroidei che regolano la maturazione di specifiche aree cerebrali (22).

Diagnosi dell'ipotiroidismo in gravidanza

Generalmente l'ipotiroidismo in gravidanza è asintomatico; tuttavia, la diagnosi clinica è resa più difficile dalla sovrapposizione tra sintomi dell'ipotiroidismo e alcuni disturbi frequenti nella gravidanza normale, come incremento ponderale, secchezza della cute, ritenzione idrica, stipsi, astenia e riduzione della capacità di concentrazione.

Al di là dei segni e dei sintomi classici della malattia, la diagnosi si basa su specifici parametri ematochimici: livelli di TSH elevati nel siero indicano un ipotiroidismo primario mentre i livelli di FT4 consentono di distinguere l'ipotiroidismo subclinico (livelli normali) da quello conclamato (TSH >10 mIU/L). L'origine autoimmune dell'ipotiroidismo viene confermata dalla quantificazione degli anticorpi anti-TPO e anti-Tg ed eventualmente dagli anticorpi anti recettore del TSH.

Altrettanto importante è il controllo ecografico dell'accrescimento fetale, vista la maggior incidenza di ridotto accrescimento in madri ipotiroidiche non trattate o nei casi in cui la terapia è stata iniziata in fase gestazionale avanzata

Idealmente, un controllo della funzione tiroidea sarebbe raccomandabile in tutte le donne, anche se asintomatiche, che programmano una gravidanza, con l'obiettivo di trovarsi in una condizione di eutiroidismo al momento del concepimento.

Aspetti neonatali e fetali dell'ipotiroidismo materno

Il sistema nervoso fetale può subire danni per la mancanza di ormoni tiroidei di origine materna nelle prime settimane di gestazione, in particolare nel primo trimestre infatti, nel feto, solo a partire dalla 15^o settimana di gestazione la tiroide diventa funzionante e l'asse ipofisi-tiroide si rende indipendente da quello materno (il TSH materno non supera la barriera placentare). Gli unici fattori materni che possono influenzare la tiroide fetale sono gli anticorpi materni e in particolare gli anticorpi anti-recettore del TSH che possono stimolarne o bloccarne l'attività.

I risultati di diversi studi indicano che le prime fasi dello sviluppo del sistema nervoso centrale necessitano di un adeguato trasporto placentare di T4 (23, 24).

Diversi studi hanno confermato che i figli di madri con livelli sierici di T4 al di sotto del 10° percentile del range di riferimento alla fine del primo trimestre, hanno avuto un alterato sviluppo intellettuale, pur in presenza di livelli di TSH nella norma (ipotiroidismo subclinico) (24, 25), ritardo psicomotorio e mentale (26, 27).

In aree endemiche di carenza di iodio moderata grave si osserva una significativa riduzione del QI nell'infanzia, prevenibile mediante implementazione alimentare dello iodio durante la gravidanza. Uno studio effettuato negli Stati Uniti ha mostrato che bambini nati da donne ipotiroidiche non trattate avevano un QI sette punti al di sotto della media rispetto a bambini nati da donne con tiroide normofunzionante (28).

Anche la presenza di un ipotiroidismo subclinico all'inizio della gravidanza è stato ugualmente associato alla compromissione dello sviluppo intellettuale e psicomotorio del feto (29), prevenibile con il trattamento con L-tiroxina (28, 30). Tuttavia uno studio recente controllato randomizzato non avvalorava tale affermazione (31).

Il ruolo dell'autoimmunità tiroidea è risultato negli ultimi anni come fattore più frequentemente associato a malfunzionamento della ghiandola tiroidea (ipotiroidismo subclinico o lieve) e può rimanere latente per lungo tempo o addirittura non diagnosticato.

La tiroidite di Hashimoto può portare ad un ipotiroidismo che colpisce contemporaneamente la madre, il feto, e transitoriamente anche il neonato, come è stato descritto in pazienti con tiroidite autoimmune che avevano titoli molto elevati di anticorpi anti tiroide nel siero, capaci di bloccare la funzione tiroidea della madre, del feto e del neonato (32). In questi casi, la somministrazione di L-tiroxina alla madre e al neonato previene l'insorgere di danni neurologici e consente il raggiungimento di un quoziente intellettivo normale.

Le donne con positività per anticorpi anti-perossidasi (anti-TPO) possono avere un aumentato rischio di aborto spontaneo durante il primo trimestre di gravidanza (33), di parto pretermine (34) e di prole con compromissione dello sviluppo cognitivo (30, 35).

Questi studi rivestono una grande importanza clinica e ribadiscono l'importanza di un accurato controllo dei valori tiroidei che devono essere valutati in base ai range di norma trimestre-specifici: nel primo trimestre il livello superiore della norma per il TSH è di 2,5 mIU/L, mentre nel secondo e terzo trimestre è rispettivamente di 3,0 mIU/L e 3,5 mIU/L.

Negli ultimi anni molti studi si sono concentrati sull'associazione tra ipotiroidismo congenito e aumentata frequenza di malformazioni congenite. È stato dimostrato che l'aumentata frequenza di malformazioni congenite si riscontra più frequentemente in pazienti con IC transitorio piuttosto che in quelli con IC permanente (36).

Risulta di grande interesse lo studio del gruppo italiano di Olivieri *et al.* (37) che ha analizzato i dati dell'RNIC dal 1991 al 1998. Questo studio ha messo in evidenza che la prevalenza di malformazioni congenite in questi pazienti (8,4%) era più di 4 volte maggiore rispetto a quella della popolazione italiana (1-2%), confermando i dati già ottenuti da altri studi su bambini affetti da IC a livello mondiale (38, 39). La forte associazione dimostrata tra IC e altre malformazioni congenite riguarda soprattutto la comparsa di malformazioni multiple, con maggiore frequenza di malformazioni cardiache, seguite da malformazioni oculari e del sistema nervoso.

Un altro studio condotto dal 2006 al 2010 ad Hamadan, in Iran, ha evidenziato come, sui 150 neonati con IC individuati, il 20% presentasse anomalie congenite associate, di cui la più frequente era la Sindrome di Down (SD) con una prevalenza dell'8%, valore molto superiore a quello riferito alla popolazione generale del 0,12% (40). Da quanto emerge dai dati forniti dalla letteratura è importante notare che la prevalenza dell'IC è aumentata nei pazienti con SD. Anche questo studio conferma l'aumentata prevalenza (4,9%) di difetti cardiaci nei bambini affetti da IC rispetto alla popolazione generale come riportato anche da El Kholy in Egitto (9,09%) (41), Kreisner in Brasile (10,5%) (42), Olivieri (5,5%) in Italia (37), Gu (8,9%) in Giappone (43).

Lo sviluppo di displasia dell'anca, presente nel 2% dei pazienti dello studio di Razavi (38), è un'altra anomalia congenita di frequente riscontro in associazione all'IC.

Risultati simili sono stati ottenuti anche da uno studio prospettico condotto in Cina da Su *et al.* (44) che hanno esaminato i valori di TSH e FT4 di 1017 donne incinte nelle prime 20

settimane di gestazione, suddivise in 6 gruppi in base ai dosaggi ormonali che configuravano 6 diversi quadri clinici, per esaminare gli effetti dei 6 tipi di disfunzione tiroidea materna sullo sviluppo fetale. In questo studio sono stati individuati 43 neonati con malformazioni. Le malformazioni di più frequente riscontro (16/43) interessavano il sistema circolatorio, in particolare malformazioni cardiache (14/16). È emerso che nel gruppo dell'ipotiroidismo conclamato (0,9%) le malformazioni più frequenti erano a carico dell'apparato circolatorio, nel gruppo dell'ipotiroidismo isolato invece comparivano più spesso malformazioni dell'apparato muscolo scheletrico; nel gruppo dell'ipotiroidismo subclinico è stata registrata una maggiore associazione con parto pretermine, distress fetale, basso peso alla nascita, ridotto sviluppo della visione e ritardo nello sviluppo neurologico (44).

Quindi le malformazioni più frequenti riguardano l'apparato cardio-vascolare che, insieme al sistema nervoso centrale, rappresenta una delle strutture che si formano precocemente durante lo sviluppo embrionale attraverso un meccanismo promosso dagli ormoni tiroidei. Lo stesso discorso vale anche per le malformazioni muscolo-scheletriche che potrebbero essere dovute dalla carenza di ormoni tiroidei che svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo di muscoli e ossa (45). Appare chiaro quindi il ruolo chiave del T4 materno per un corretto sviluppo fisico e neuropsicologico del feto.

Trattamento

Le linee guida della *Endocrine Society* raccomandano il trattamento con levotiroxina (L-tiroxina) dell'ipotiroidismo nelle donne in gravidanza, anche subclinico (46). In caso di gravidanza in una donna ipotiroidea la dose di L-tiroxina dovrebbe essere aumentata il prima possibile tra il 30-50% della dose assunta prima della gravidanza al fine di ottenere livelli di TSH < 2,5 mIU/L e livelli di T4 superiori di almeno 1,5 volte rispetto al limite minimo di prima della gravidanza. Per un ottimale assorbimento del farmaco, la L-tiroxina deve essere assunta a digiuno circa 45 minuti prima dell'assunzione di qualsiasi cibo o bevanda, caffè incluso, o altri medicinali. Inoltre, supplementi a base di calcio, ferro e complessi multivitaminici dovrebbero essere assunti a circa 4 ore di distanza dalla somministrazione di levotiroxina, in quanto possono ridurre l'assorbimento del farmaco.

La dose iniziale di levotiroxina è di 1,5 µg/kg BW (*Body Weight*) e deve essere corretta ogni 4 settimane sulla base dei valori di TSH. Nelle donne che sono già in trattamento con levotiroxina, il dosaggio dovrebbe essere subito aumentato all'incirca del 30% alla conferma dello stato di gravidanza; inoltre i livelli di TSH e FT4 dovrebbero essere controllati ogni 8 settimane e la terapia adeguata di conseguenza per le esigenze di ogni singola paziente. È opportuno porre una particolare attenzione nel trattamento delle pazienti affette da tiroidite autoimmune. In queste gestanti, la fisiologica immunosoppressione della gravidanza può favorire una modesta ripresa funzionale della tiroide, pertanto, nel terzo trimestre si può ridurre la dose aggiuntiva di L-tiroxina necessaria per mantenere il TSH nel range di normalità; in nessun caso, tuttavia, può giustificarsi la sospensione della terapia. Dopo il parto, il TSH andrebbe controllato ogni 6-8 settimane e il dosaggio di L-tiroxina può tornare generalmente al dosaggio preconcezionale.

Sebbene la levotiroxina venga escretata nel latte materno, l'allattamento non è contrindicato, perché i livelli riscontrati nel latte sono troppo bassi per interferire con la funzione tiroidea del neonato (47, 48).

I benefici del trattamento con L-tiroxina in gravidanza sono stati dimostrati da molteplici studi, che mostrano la riduzione dell'incidenza di aborti e parti prematuri in donne con anticorpi positivi a valori simili a quelli di donne eutiroidee (49) e una ridotta incidenza di effetti avversi ostetrici quando viene raggiunto e mantenuto l'eutiroidismo (15, 46). Infine, è importante

sottolineare che, a fronte di considerevoli benefici, la terapia con L-tiroxina ai dosaggi sopraindicati non comporta alcun effetto collaterale per la madre e per il feto.

Conclusioni

I dati forniti dagli studi esaminati confermano l'importanza dello screening della funzione tiroidea materna durante la gravidanza, la necessità di trattamenti terapeutici tempestivi e adeguati, sottolineano gli effetti benefici della iodoprofilassi e forniscono la base per nuove ricerche volte a inquadrare in modo più chiaro il ruolo della disfunzione tiroidea materna nella comparsa di malformazioni e alterazioni dello sviluppo nel feto.

Bibliografia

1. Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003;9:149-61.
2. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1984;21:265-70.
3. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349-53.
4. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239-45.
5. Budenhofer BK, Ditsch N, Jescheke U, Gartner R, Toth B. Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287(1):1-7.
6. Gliener D, De Nayer P, Bourdoux P, *et al.* Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:276.
7. Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin a putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(4):824-31.
8. Pearce EN, *et al.* Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocr Pract* 2008;14(1):33-9.
9. de Escobar GM, *et al.* The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. *Semin Perinatol* 2008;32(6):380-386.
10. Rashid M, Rashid MH. Obstetric management of thyroid disease. *Obst Gynecol Surv* 2007;62(10):680-688 quiz 691.
11. Loh JA, *et al.* The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 2009;19(3):269-275.
12. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, Mitchell ML. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35(1):41-6.
13. European Commission Health & Consumer Protection Directorate. *Opinion of Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine*. Scientific co-operation and networks Scientific Committee on Food; 2002. Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out146_en.pdf; ultima consultazione 12/11/13.
14. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, Pino S, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr* 2012;161(4):760-2.

15. Glinoe D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9(10):403-11.
16. Baldi F, Mantovani A. A new database for food safety: EDID (Endocrine disrupting chemicals - Diet Interaction Database). *Ann Ist Super Sanita* 2008;44(1):57-63.
17. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 1972;81(5):912-5.
18. Sorcini M, Balestrazzi P, Grandolfo ME, Carta S, Giovannelli G. The National Register of infants with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Italy. *J Endocrinol Invest* 1993;16(8):573-7.
19. Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3436-40.
20. Brucker-Davis F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid* 1998;8(9):827-56.
21. Andra SS, Makris KC. Thyroid disrupting chemicals in plastic additives and thyroid health. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2012;30(2):107-51.
22. Calamandrei G, La Rocca C, Venerosi Pesciolini A, Mantovani A (Ed.). *Interferenti endocrini: valutazione e prevenzione dei possibili rischi per la salute umana*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/18).
23. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):3975-87.
24. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, Hooijkaas H, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Jaddoe VV, Visser W, Steegers EA, Verhulst FC, de Rijke YB, Tiemeier H. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4227-34.
25. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(2):149-55.
26. Fisher DA. Clinical review 19: Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(3):523-9.
27. Tomita Y, Ishiguro H, Shinagawa T, Kubota C, Shinohara O. Persistence of mild hyperthyrotropinemia after discontinuation of three-year course of low-dose L-thyroxine therapy in infants with borderline hypothyroidism. *Endocr J* 2003;50(4):379-84.
28. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341(8):549-55.
29. Teng W, Shan Z. Pregnancy and thyroid diseases in China. *Thyroid* 2011;21(10):1053-5.
30. Yu X, Shan Z, Teng W, et al. A prospective study on impact of subclinical hypothyroidism during pregnancy receiving levothyroxine treatment or not on neuropsychological development of the offspring. ITC 2010-1037. Presented at: 14th International Thyroid Conference; September 11-16, 2010; Paris, France.
31. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012;366(6):493-501. Erratum in: *N Engl J Med* 2012;366(17):1650.
32. Brown RS. Autoimmune thyroid disease in pregnant women and their offspring. *Endocr Pract* 1996;2(1):53-61.

33. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990;264(11):1422-5.
34. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):E920-4.
35. Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, Donkers MM, Komprou IH, van Son MM, Vader HL. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(12):3561-6.
36. Oakley GA, Muir T, Ray M, Girdwood RW, Kennedy R, Donaldson MD. Increased incidence of congenital malformations in children with transient thyroid-stimulating hormone elevation on neonatal screening. *J Pediatr* 1998;132(4):726-30.
37. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiaco P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, De Angelis S, Grandolfo ME, D, Cordeddu V, Sorcini M; Study Group for Congenital Hypothyroidism. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):557-62.
38. Lazarus JH, Hughes IA. Congenital abnormalities and congenital hypothyroidism. *Lancet* 1988;2(8601):52.
39. Al-Jurayyan NA, Al-Herbish AS, El-Desouki MI, Al-Nuaim AA, Abo-Bakr AM, Al-Husain MA. Congenital anomalies in infants with congenital hypothyroidism: is it a coincidental or an associated finding? *Hum Hered* 1997;47(1):33-7.
40. Razavi Z, Yavarikia A, Torabian S. Congenital anomalies in infant with congenital hypothyroidism. *Oman Med J*. 2012 Sep;27(5):364-7.
41. El Kholy M, Fahmi ME, Nassar AE, Selim S, Elsedfy HH. Prevalence of minor musculoskeletal anomalies in children with congenital hypothyroidism. *Horm Res* 2007;68(6):272-5.
42. Kreisner E, Neto EC, Gross JL. High prevalence of extrathyroid malformations in a cohort of Brazilian patients with permanent primary congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2005;15(2):165-9.
43. Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with Down syndrome and other factors. *Thyroid* 2009;19(8):869-79.
44. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):3234-41.
45. Van Vliet G, Larroque B, Bubuteishvili L, Supernant K, Léger J; Association of Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Sex-specific impact of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis on skeletal maturation in term newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2009-13.
46. Verga U, Bergamaschi S, Cortelazzi D, Ronzoni S, Marconi AM, Beck-Peccoz P. Adjustment of L-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or post-ablative hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(5):798-802.
47. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351(3):241-9.
48. El Baba KA, Azar ST. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Int J Gen Med* 2012;5:227-30.
49. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2587-91.