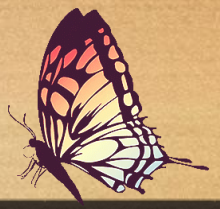
“ Tiroide e Gravidanza ”

S. Senni



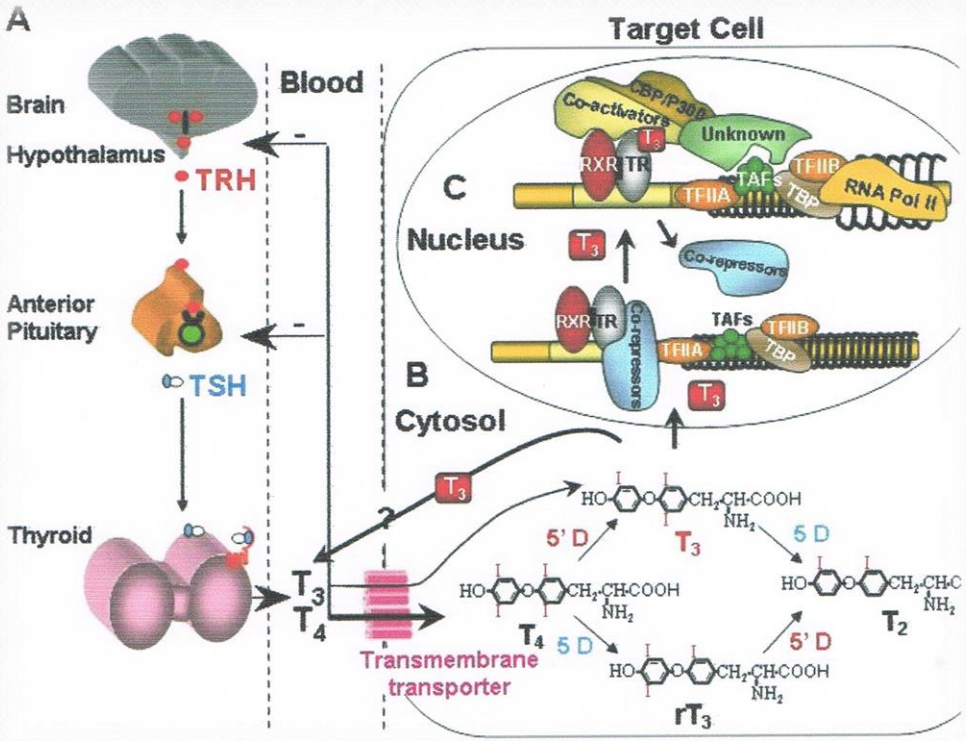
A.G.E.O.
ASSOCIAZIONE GINECOLOGI EXTRA OSPEDALIERI

CORSO DI AGGIORNAMENTO IN
GINECOLOGIA E OSTETRICIA
BOLOGNA 29-30 SETTEMBRE 2017

TIROIDE E GRAVIDANZA

- EFFETTO DELLA GRAVIDANZA SULLA TIROIDE
- EFFETTO DELLA TIROIDE SULLA GRAVIDANZA

TAKE HOME MESSAGES



	T4	T3
Concentrazione totale (nmol/L)	*50-140*	*1.0-3.1*
Frazioni "libere" (pmol/L)	*9-20*	*4-8*
OT circolanti liberi rispetto alla concentrazione totale (%)	*0.01*	*0.3*
Production rate (nmol/die)	*104-126*	*40-61*
Emivita (giorni)	*8*	*1*
Legame alle proteine di trasporto (%):		
TBG (K_a = 1x10^{10} M^{-1})	*70-75*	*70-75*
TBPA (K_a = 7x10^{6} M^{-1})	*15-20*	*< 5*
Albumina (K_a = 1x10^{5} M^{-1})	*10-20*	*25-30*

(K_a = costante di associazione)

DESIOSADI 1	DESIODASI 2	DESIODASI 3
Fegato Rene Tiroide	Ipofisi Tiroide SNC T. Adiposo Bruno	Placenta SNC Cute

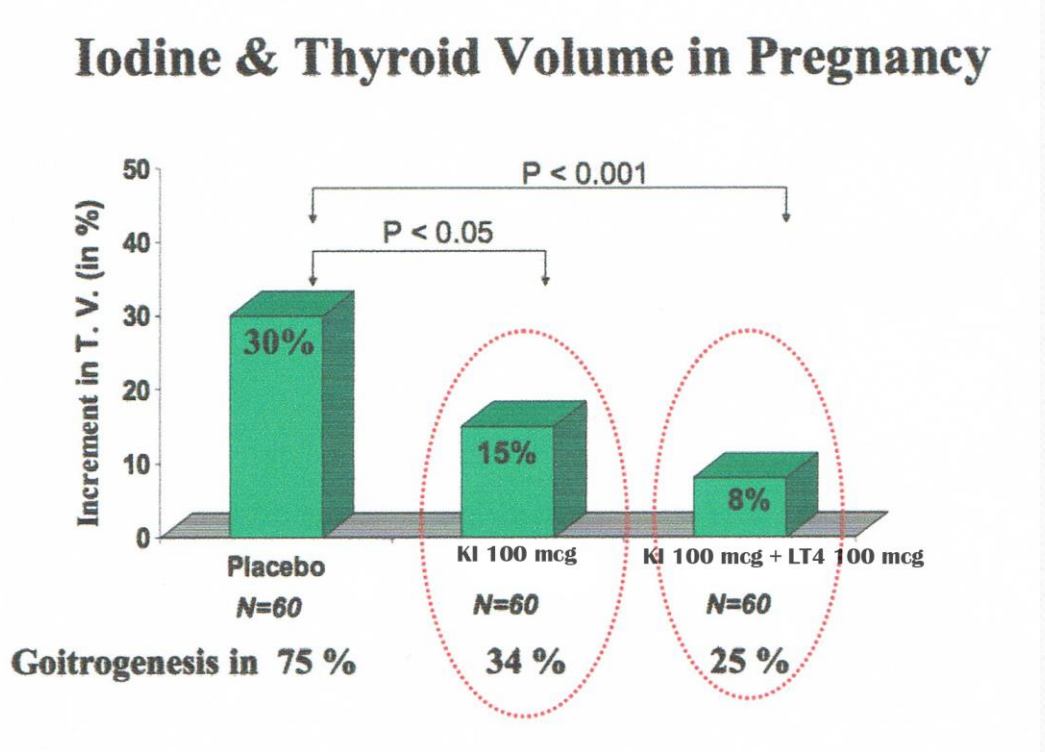
EFFETTO DELLA GRAVIDANZA SULLA TIROIDE

- VOLUME
- FUNZIONE
- DISTRIBUZIONE E CONCENTRAZIONE ORMONALE MATERNO/FETALE
- GRAVIDANZA E PATOLOGIA NODULARE DELLA TIROIDE

EFFETTO DELLA GRAVIDANZA SULLA TIROIDE

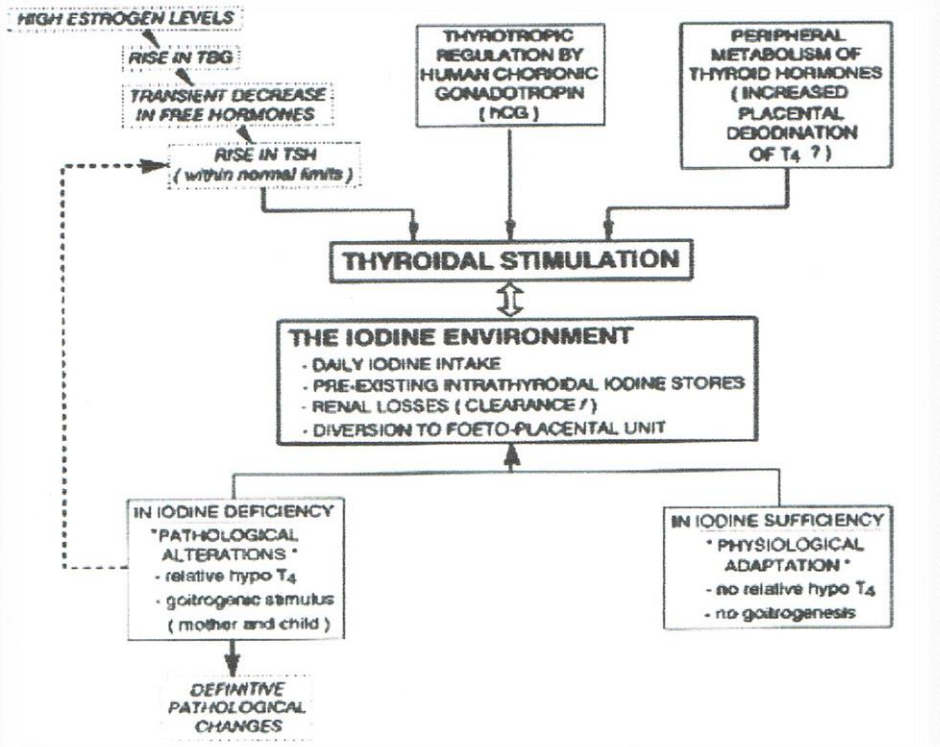
VOLUME

Rilievi in donne gravide in area con moderata carenza iodica



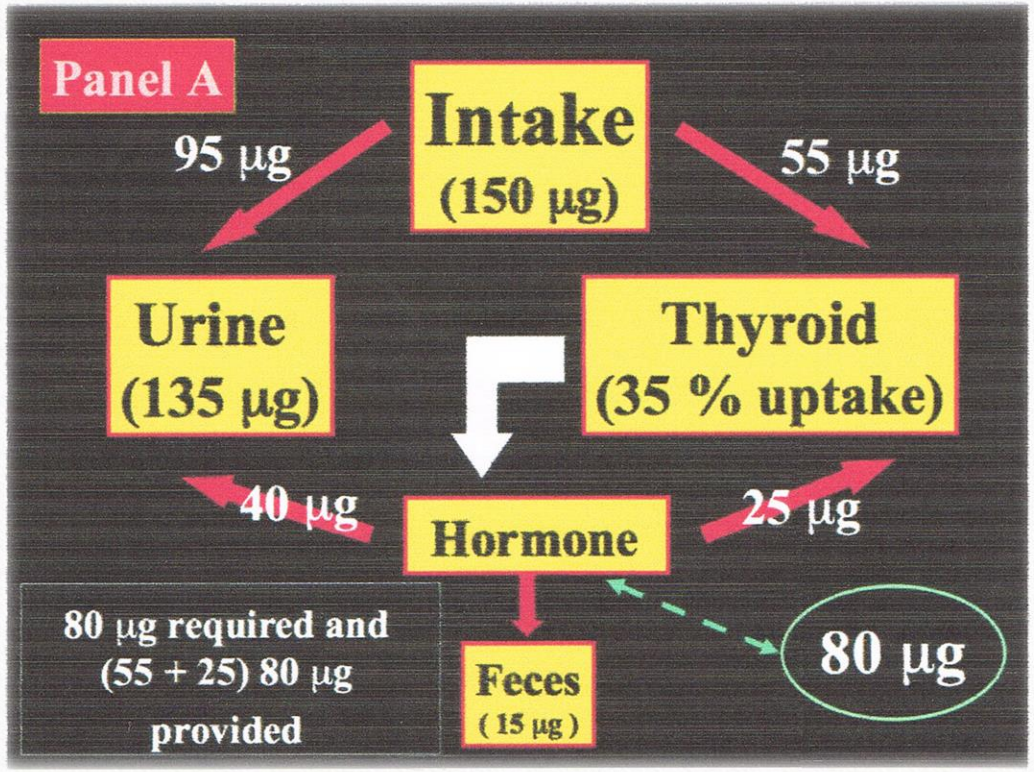
EFFETTO DELLA GRAVIDANZA SULLA TIROIDE

FUNZIONE



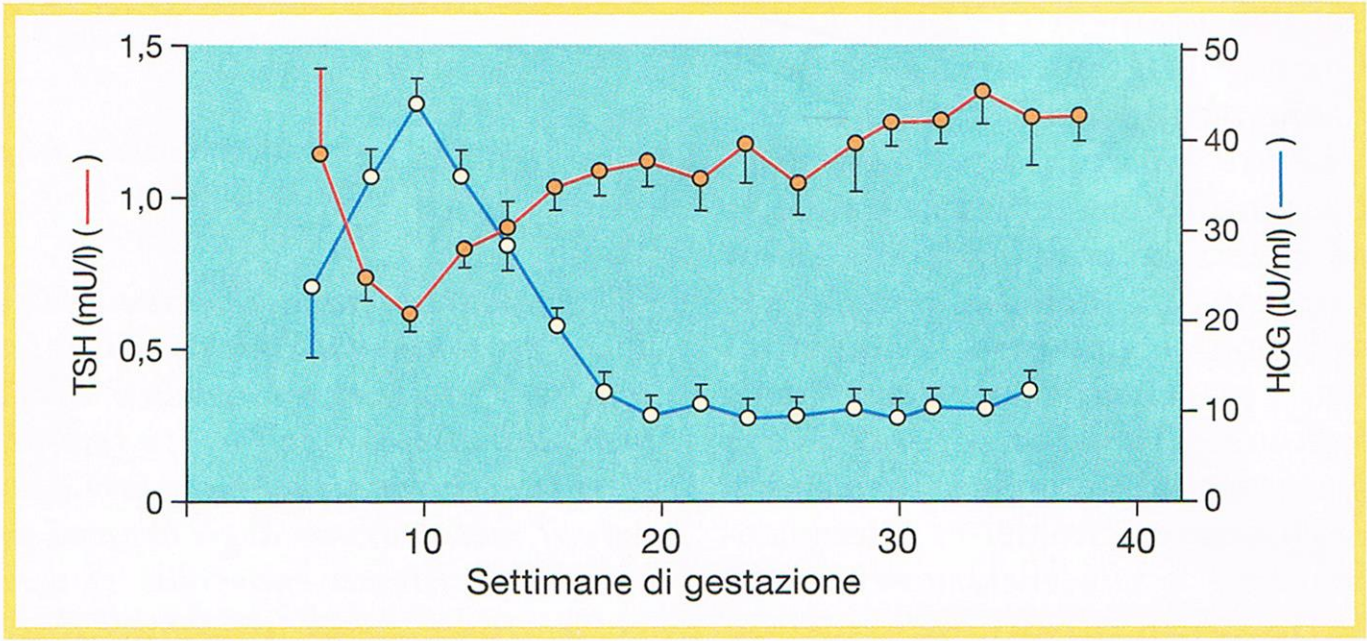
EFFETTO DELLA GRAVIDANZA SULLA TIROIDE

FABBISOGNO IODICO

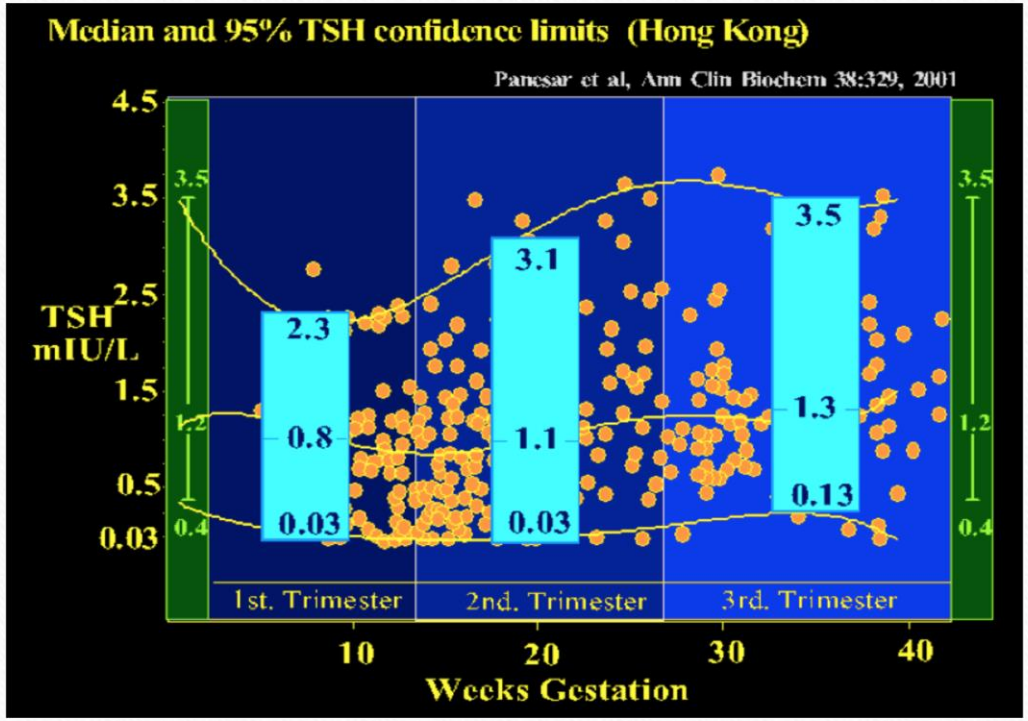


EFFETTO DELLA GRAVIDANZA SULLA TIROIDE

RUOLO HCG



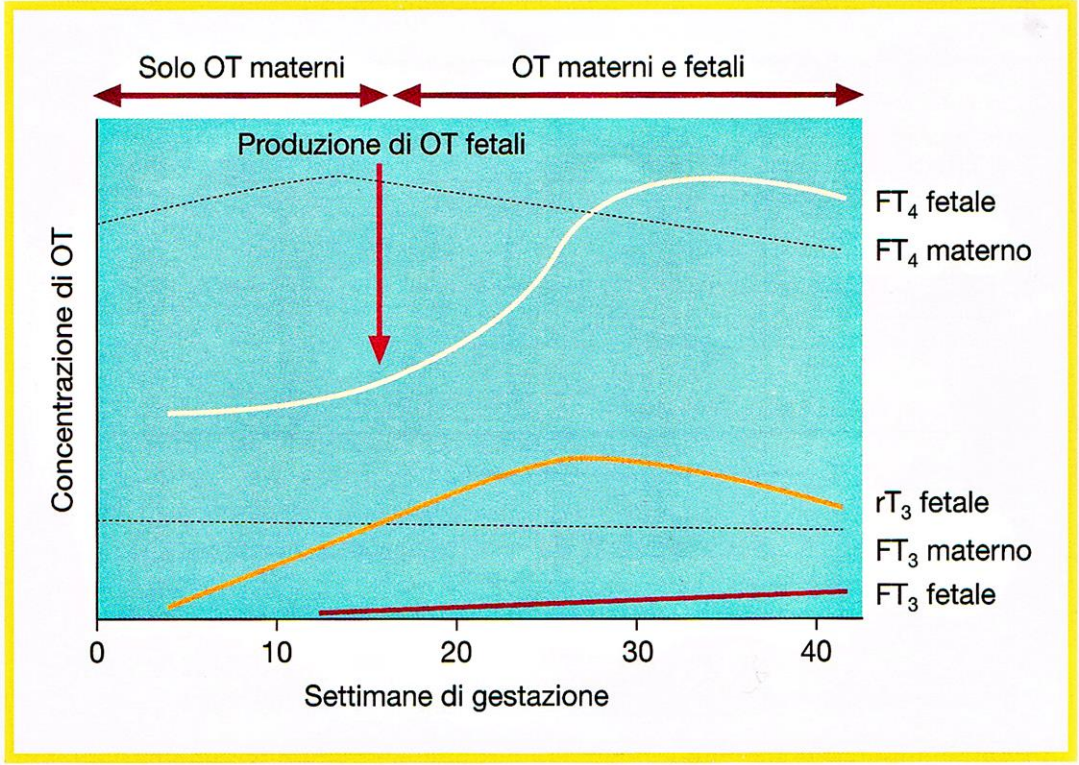
EFFETTO DELLA GRAVIDANZA SULLA TIROIDE



EFFETTO DELLA GRAVIDANZA SULLA TIROIDE

CONCENTRAZIONE ORMONALE SIERICA DURANTE LA GRAVIDANZA :

FT4 ed FT3 materno e fetale

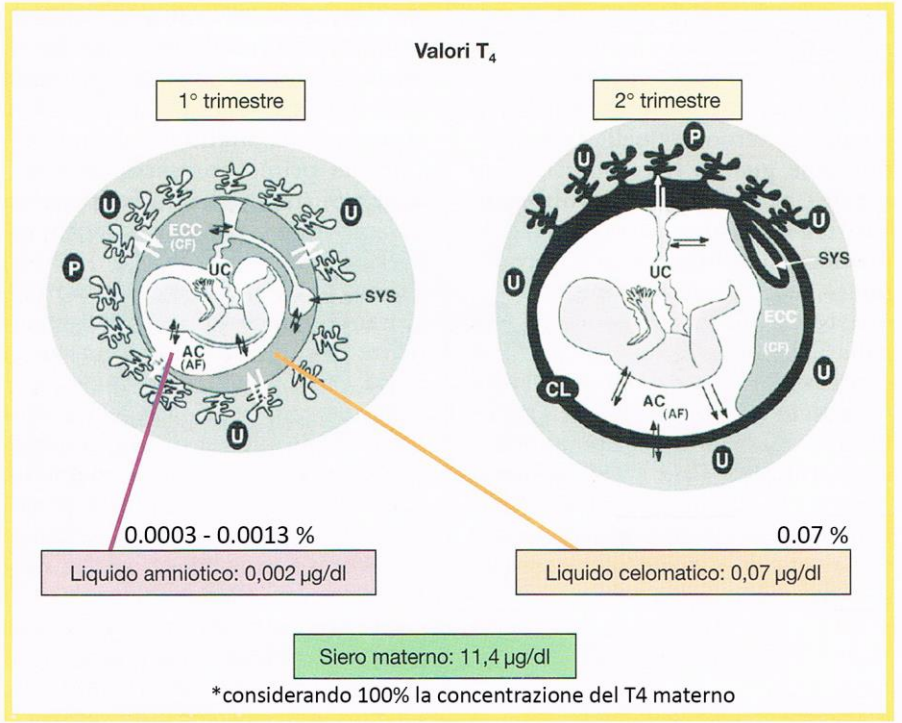


EFFETTO DELLA GRAVIDANZA SULLA TIROIDE

CONCENTRAZIONE ORMONALE SIERICA DURANTE LA GRAVIDANZA :

FT4 ed FT3 materno e fetale

Recettori per ormoni tiroidei nel cervello del feto presenti alla VII - VIII settimana

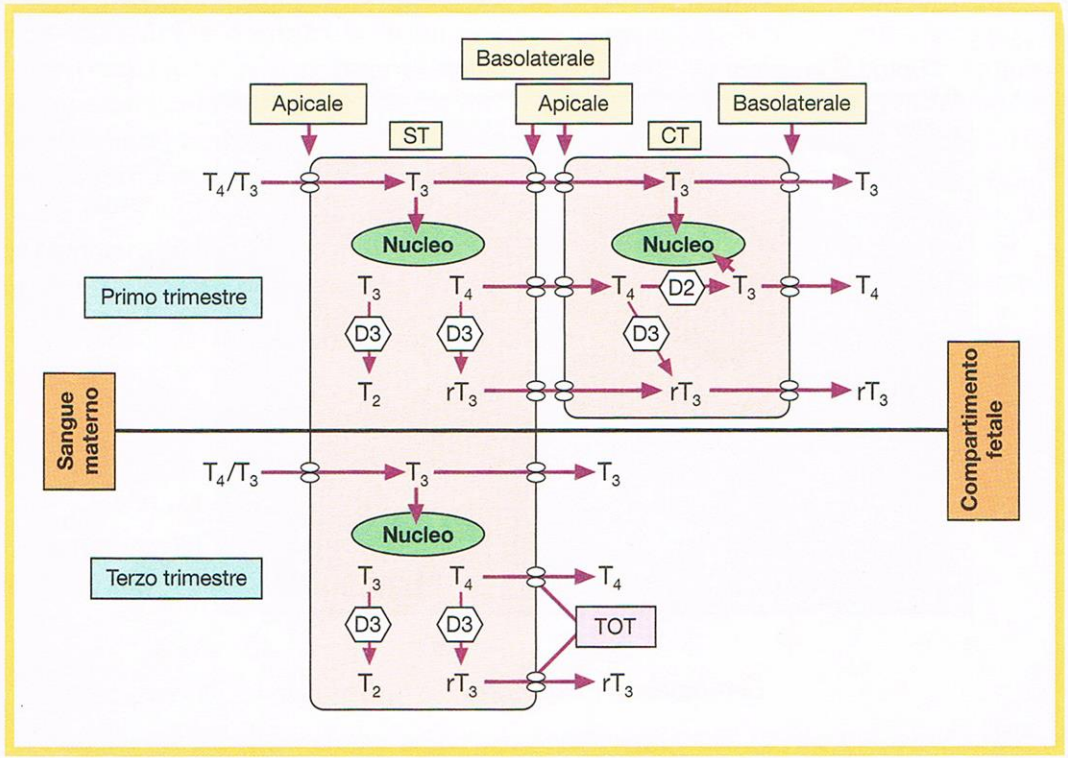


EFFETTO DELLA GRAVIDANZA SULLA TIROIDE

CONCENTRAZIONE ORMONALE SIERICA DURANTE LA GRAVIDANZA : FT4 ed FT3 materno e fetale

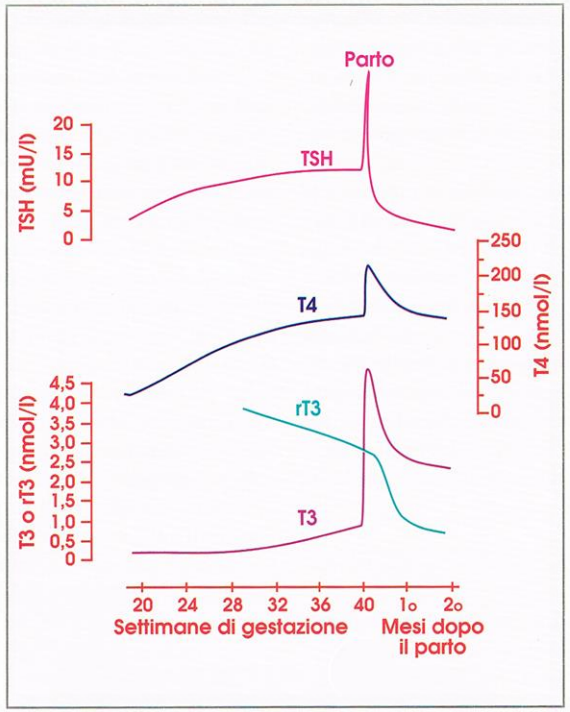
Fattori condizionanti il passaggio ormonale materno – placentare :

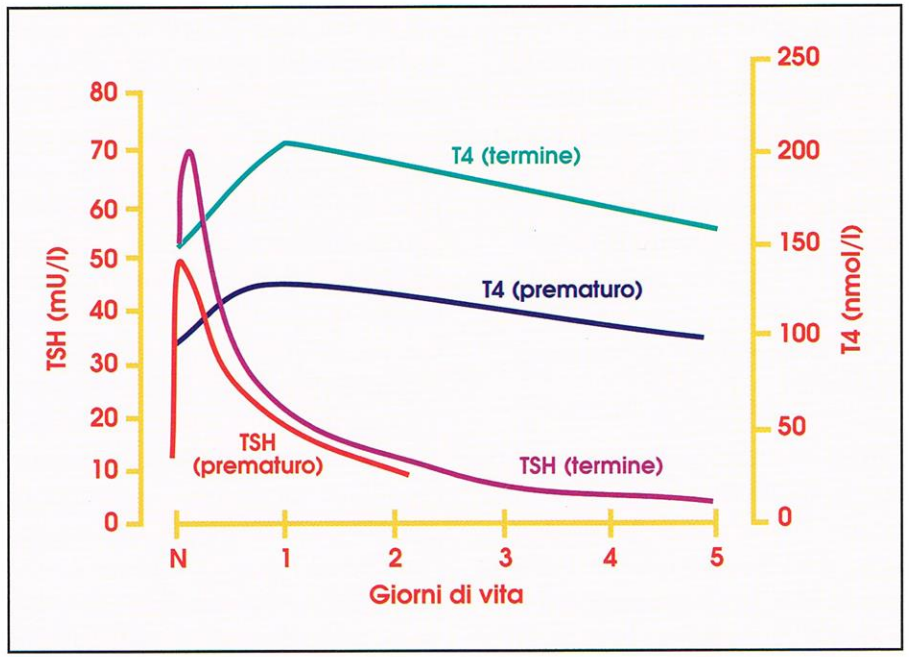
- Monocarboxylate Transporters (MCT) 8 and 10
- System – L Amnio Acid Transporters (LAT1 and LAT2)
- Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1A2 and 4A1
- Desiodasi D2
- Desiodasi D3



EFFETTO DELLA GRAVIDANZA SULLA TIROIDE

CONCENTRAZIONE ORMONALE SIERICA DURANTE LA GRAVIDANZA : FT4 ed FT3 materno e fetale





GRAVIDANZA E PATOLOGIA NODULARE DELLA TIROIDE

- P. BENIGNA :
  - Nodulo in rapida crescita : > al 50 % in volume oppure > 20 % in due diametri
  - Compressione esofago-tracheale
  - Ruolo dei recettori α per Estrogeni
- TUMORE DIFFERENZIATO :
  - La maggior parte degli studi non attesta un peggioramento della prognosi dovuto allo stato gravidico.
  - Considerare citologia per forme più aggressive : Tall Cell, Hurtle, Hobnail, Papillare poco differenziato.
  - Invasione tessuti viciniori
  - Rapida crescita
  - Linfonodi metastatici
  - L. Tiroxina a dosaggio soppressivo (TSH < 0,1)
  - Tiroidectomia II° trimestre
  - 131 – I : Terapeutico dopo 6 – 12 mesi dal parto
    Diagnostico (5 mCi) innocuo entro la XII° settimana


Raymarine
SUNBEAM 40
Lady LAURA

EFFETTO DELLA TIROIDE SULLA GRAVIDANZA

IPOTIROIDISMO

- Clinicamente manifesto : TSH ↑ FT4 ↓
- Subclinico : TSH ↑ FT4 =
- Ipotiroxinemia del I° e III° trimestre : TSH = FT4 ↓

- TX
- 131 - I
- Farmaci (Amiodarone)
- Carenza Iodica
- Tiroidite Cronica Autoimmune
- Agenesia / Ipoplasia
- Ipopituitarismo
- Resistenza tissutale agli OT

IPERTIROIDISMO/TIREOTOSSICOSI

- Pretossico : TSH ↓ FT4 = FT3 =
- Tossico : TSH ↓ FT4 ↑ (=) FT3 ↑

- HCG correlato (Hyperemesis Gravidarum)
- Graves – Basedow
- Tiroidite – postpartum
- Tiroidite subacuta
- Struma plurinodulare
- Adenoma tossico
- Mutazione recettoriale per TSH

EFFETTO DELLA TIROIDE SULLA GRAVIDANZA

IPOTIROIDISMO CLINICAMENTE MANIFESTO : TSH ↑ FT4 ↓
80 % AbPOT +

MADRE

- Infertilità
- Aborto
- Parto Pretermine
- Preeclampsia
- Distacco di Placenta
- Emoragia Postpartum

FIGLIO

- Morte Intrauterina
- Parto Pretermine
- Basso Peso alla Nascita
- ARDS
- Difetto Neuropsichico
- S. Iperattività Deficit dell'Attenzione
- Autismo

EFFETTO DELLA TIROIDE SULLA GRAVIDANZA

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

- TSH ↑ FT4 =
- 0,2 – 0,5 %
- 50 % AbPOT

Trattamento con LT4 migliora l'outcome della gravidanza (fetal loss, premature delivery) (USPSTF level C, Evidence fair)
(Grade 2 / □ □ ◯ ◯ ◯)

Non provato effetto sullo sviluppo neurocognitivo del feto, a lungo termine (USPSTF level A, Evidence poor)
(Grade 2 / □ ◯ ◯ ◯ ◯)

CONCLUSIONE:
In considerazione del fatto che il potenziale benefico della terapia ormonale sostitutiva sopravvanza il potenziale rischio di effetti negativi sulla gravidanza e sul feto, nonostante la debole evidenza dei dati della letteratura e la debole forza delle raccomandazioni, l'opinione più condivisa è quello di trattare con terapia sostitutiva

United States Preventive Service Task Force (USPSTF) :

- Strenght : A,B,C,D.
- Evidence : Good, Fair, Poor.

Grading of Recommendation Assesment and Evaluation (GRADE) :

- 1 – Strong recommendation, 2 – Weak recommendation

□ ◯ ◯ ◯ Very Low
□ □ ◯ ◯ Low
□ □ □ □ ◯ Moderate
□ □ □ □ High

GRAVIDA EUTIROIDEA (TSH < 2,5) CON ANTICORPI ANTIPEROSSIDASI T POSITIVI

- **Negro R. et al -** 2006 Levothyroxine tretament thyroid pregnant women with autoimmune thyroide disease : effects on obstetical complications. Journal Clin Endocrinol Metab 91 : 2587 – 2591
- **Thangaratinam S.** et al – Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth : meta-analysis of evidence. BMJ 2011, 342 : d2616

In donne con funzione tiroidea normale ed anticorpi antitiroide positivi, il rischio di aborto è più che triplicato e di parto prematuro è raddoppiato. Il trattamento con Levotiroxina può dimezzare il rischio di aborto, in tali casi.

EPICRISI : Gli anticorpi antiperossidasi passano la placenta, ma non sono patogeni in vivo.
La patogenesi della tiroidite autoimmune è soprattutto cellulomediata. Gli anticorpi antitiroide, quindi, potrebbero quindi configurarsi come un marker di una più diffusa alterazione del sistema immunitario.

Modificazioni immunitarie in gravidanza : Linfociti Th2 response (Th2 > Th1)
Progesterone ↓ b cell
Estrogeni ↓ anticorpi
CD4+ – CD25+
Cross – Reattività degli anticorpi con HCG recettore in zona pellucida
Aumento della concentrazione endometrale di Citokine

Negro R. et al. – Impact of levothyroxine in miscarriage and preterm delivery rates in first trimester thyroid antibody-positive women with TSH < 2.5 mIU/L. - Journal Clin Endocrinol Metab 2016 DOI :10.1210/jc.2016-1803

GRAVIDA EUTIROIDEA (TSH < 2,5) CON ANTICORPI ANTIPEROSSIDASI T POSITIVI

In conclusione :

1. E' stata dimostrata l'associazione fra AbPOT e aborto e parto prematuro, in donne eutiroidee (TSH < 2.5), anche se non il nesso di causalità.
2. Sono ancora insufficienti le evidenze conclusive a favore della terapia con levotiroxina. Quest'opzione può essere considerata in caso di donne con precedente storia di aborti / p. prematuro.
3. Sono donne che hanno comunque una ridotta riserva ormonale tiroidea → monitorare.

IPOTIROXINEMIA

- I trimestre :
  - ↓ FT4 , = TSH
  - T3 > T4
  - Carenza Iodica
  - Terapia : LT4 + iodio
- III trimestre :
  - ↓ FT4, = FT3, = TSH
  - Desiodasi D3 placentare (T4 → T3)
    (T3 → T2)

IPERTIROIDISMO

- HCG correlato (Hyperemesis Gravidarum)
- Graves – Basedow
- Tiroidite – postpartum
- Tiroidite subacuta
- Struma plurinodulare
- Adenoma tossico
- Struma Ovarii
- Mola vescicolare / coriocarcinoma
- Mutazione recettoriale per TSH

- Aborto
- Ipertensione gravidica
- Prematurità

- Scompenso cardiaco madre

- Basso peso alla nascita
- Scompenso cardiaco
- APGAR SCORE
- RDS
- ↑ età ossea
- Gozzo
- Disfunzione tiroidea Ipo/Iper

HYPEREMESIS GRAVIDARUM

- 2 – 3 % di gravidanze normali
- I trimestre
- HCG correlato (subunità α)
- Autolimitantesi
- β bloccanti / TPZ

MORBO DI GRAVES BASEDOV

REMISSIONE DEI SINTOMI DI GRAVIDANZA

Terapia

- I trimestre PTU 100 - 300 mg
- II° / III° trimestre TPZ 10 - 20 mg
- TRAB
  - Dosare alla ventiduesima settimana
  - Passano la placenta
- Monitorare freq. cardiaca feto (↑ 170 ‘) e TSH madre (TSH < = , FT4 = >)
- 4 – 6 settimane
- Ecografia fetale
- Tx II° trimestre
- PTU > 450, MMZ > 300

IPERTIROIDISMO NEONATALE

5 % di neonati da madri con Graves-Basedow

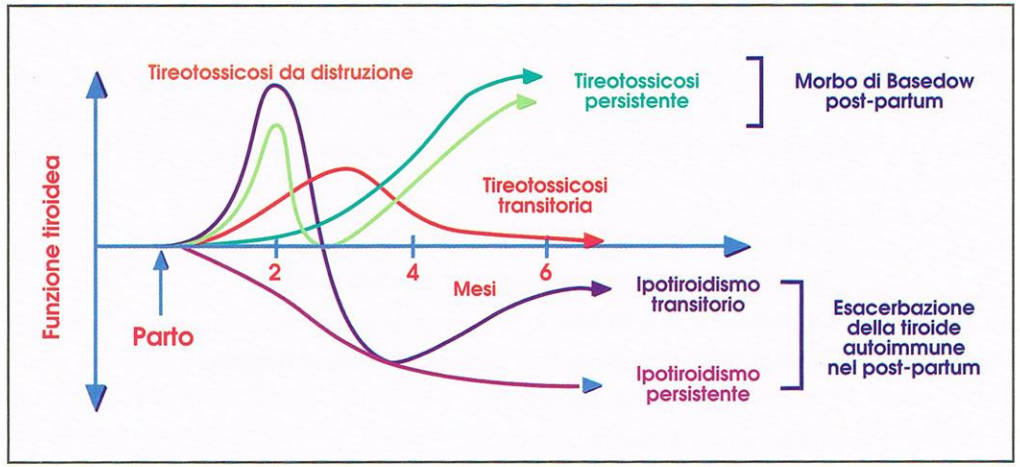
↑ ↑ TRAB

↑ FT4 materno non controllato da ATD : ↓ FT4 ↓TSH feto (Ipotiroidismo centrale)

Recupero in alcune settimane/mesi

TIROIDITE POST PARTUM

- 1,1 % - 16,7% delle gravidanze
- Patogenesi autoimmune
- 33 – 50 % delle pazienti AbPOT+
- 1 → 12 mesi post partum
- Andamento clinico



- Terapia ev. β bloccante - fase tireotossica

  LT4 subdose – fase ipotiroidea

TAKE HOME MESSAGES

- Fabbisogno Iodico :
  - 150 mcg adulto
  - 250 mcg gravidanza e allattamento *
- TSH : 0,1 – 2,5 I trimestre
  =< 3 II° e III° trimestre
  TSH, FT4
  4 – 6 settimane
- AbPOT : pz selezionate :
  - Familiarità
  - Sintomi
  - > TSH
  - Rilievi ecografici
- TRAB : pazienti con storia di Graves Basedov attuale o pregresso ipertiroidismo (Tx, 131 – I)

- Nell'**adulto** di 150 µg (150 µg EFSA : European Food Safety Autority)
- Nel **bambino** e **nell'adolescente** è di 90 - 120 µg (70 - 130 µg EFSA)
- In **gravidanza** fino a 220 µg al giorno (200 µg EFSA) e durante l'**allattamento** fino a 290 µg (200 µg EFSA)

- **Iodio nel sale iodato** : 25 - 50 µg /grammo di sale (NaCl)
- **Sale (NaCl)** : fabbisogno/die :
  - 2 - 20 grammi
  - media 10 g /die
    - 5 g : negli alimenti
    - 5 grammi : sono quelli aggiunti agli alimenti



Grazie per l'attenzione…

INFERTILITA’

Mancato concepimento dopo un anno di regolari rapporti.
Prevalenza 10 – 15 %
Fattori maschili : 30 %
Fattori Maschili e Femminili : 20 %
Idiopatica : 15 %
Fattori Femminili : 35 %

- Endometriosi
- Occlusione Tubarica
- Anovulazione
- Fattori immunologici
  - Ab antifosfolipidi
  - ANA
  - Ab organospecifici (Ab POT)