

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

Tireopatia e gravidanza

Dott.ssa Maria Angela Marangoni



Caso clinico

- ✓ Pz di 33 anni
- ✓ An fisiologica: ndp
- ✓ An familiare: ndp
- ✓ An patologica remota e prossima: Morbo di Basedow (Ab anti Rec-TSH positivi)
- ✓ An ostetrica: PARA 1021
 - Parto pretermine nel 2006 a 36 sg
 - IVG nel 2009 : snd polimalformativa
 - AS nel 2010



Caso clinico

- ✓ DUM: 02/12/2010
- ✓ Gravidanza spontanea gemellare monocoriale biamniotica
- ✓ Eco T1: TN nella norma per entrambi i gemelli
- ✓ Controllo ecografico eseguito ogni 2 settimane (mono-bi)



Caso clinico

Terapia pre-gravidica con metimazolo

2/09/2010 (pre-gravidico):

T3= 7.6 pmoli/L (N=3.6-8.6)
T4= 19 pmoli/L (N=9-20)
TSH= 0.02 mU/L (N=0.35-5.50)
TRAb= 5.20 U/L (1.30 le 19/01/2010)

20/11/2010(pre-gravidico):

T3 = 4.8 pmoli/L(N=3.6-8.6)
T4= 12.5 pmoli/L(N=9-20)
TSH= 1.51 mU/L(N=0.35-5.50)
TRAb= 4.2 U/L



Caso clinico

Modificazione del trattamento ad inizio gravidanza

ProUracil 50mg 2cp/matt e 1cp/sera (150 mg/die)

13/01/2011:

T3 = 5.3 pmoli/L (N=3.6-8.6)

T4= 12.3 pmoli/L (N=9-20)

TSH= 2.01 mU/L (N=0.35-5.50)

TRAb = 3 U/L (4.2 le 24/11/2010)

11/03/2011:

T3 = 3.9 pmoli/L (N=3.6-8.6)

T4= 10.1 pmoli/L (N=9-20)

TSH= 2.49 mU/L (N=0.35-5.50)

TRAb= 3 U/L (4.2 le 24/11/2010)

Modificazione del dosaggio del ProUracil il 18/03/2011:

ProUracil 50mg 1cp/matt e 1cp/sera x 4gg su 7 (100 mg/die)

ProUracil 50mg 2cp/matt e 1cp/sera x 3 gg su 7

Caso clinico

Eco 20+5 s.g.

Riscontro di gozzi fetali:

JA: D=14mm; circonferenza=34.8mm

JB: D=13.5mm; circonferenza=34.3mm

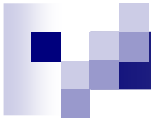
Vascolarizzazione periferica

Movimenti fetali normali

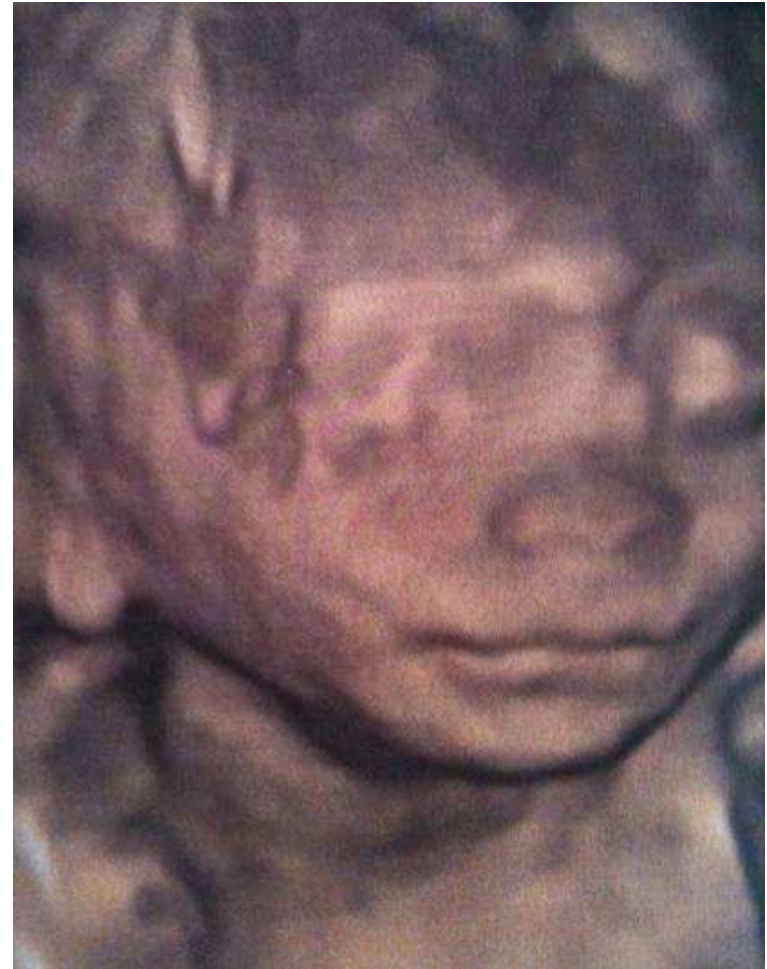
FC normali

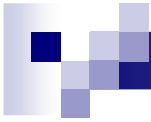
Liquido amniotico normale





Caso clinico





Caso clinico



Caso clinico



Caso clinico





Caso clinico

Valutazione endocrinologica:

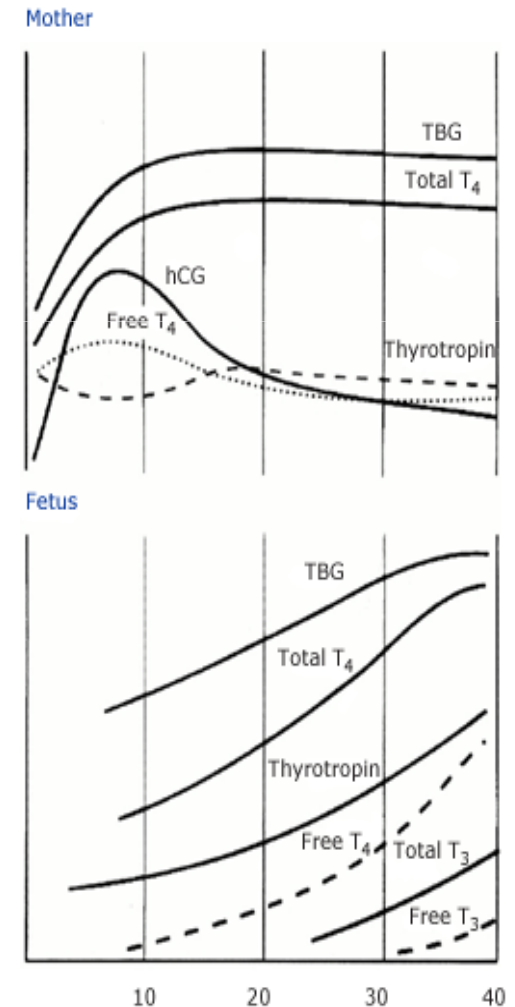
- ✓ Riduzione a 1/2 cp/die di PTU
- ✓ Rivalutazione assetto tiroideo materno dopo 2 settimane
- ✓ Rivalutazione gozzi fetali dopo 2 settimane
- ✓ Attualmente non vi è indicazione al prelievo di sangue fetale

Valutazione dopo 15 giorni:

- ✓ Dosaggi ormonali materni stabili
- ✓ Parziale riduzione delle dimensioni dei gozzi fetali
- ✓ Proseguimento della terapia con PTU 1/2 cp/die

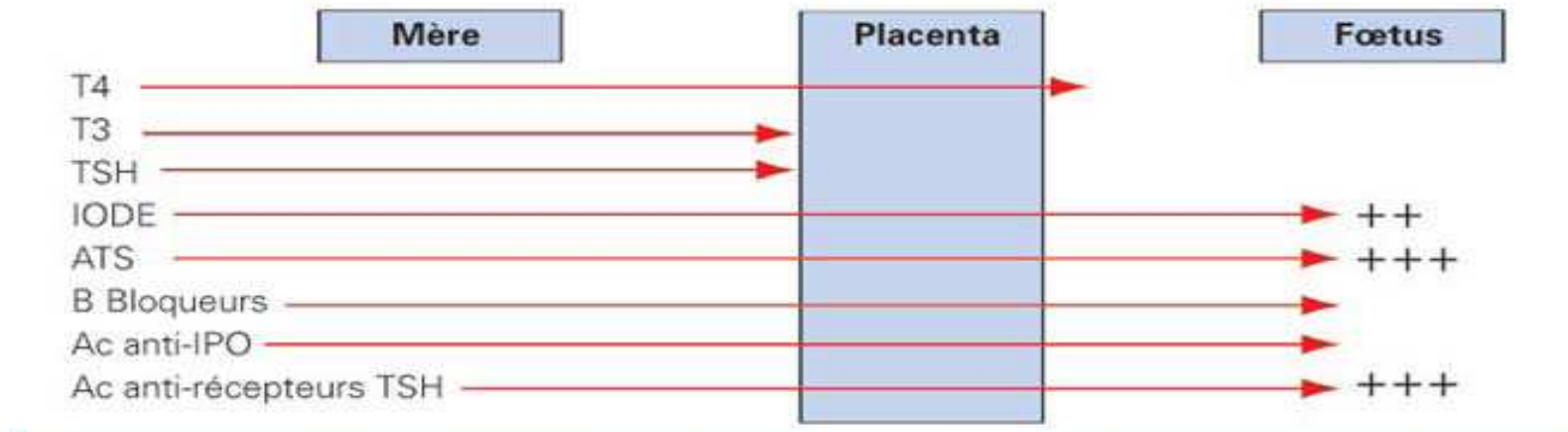
Fisiologia tiroidea in gravidanza

- ✓ Aumento della concentrazione estrogenica
- ✓ Aumento della TBG (gli E riducono la clearance di TBG e ne incrementano la sintesi epatica)
- ✓ Diminuzione di T3 e T4 liberi
- ✓ Attivazione del sistema ipotalamo-iposifi con aumento del TSH
- ✓ Aumento di T3 e T4 totali (il 10-20% delle pazienti presenta ipertiroidismo transitorio subclinico)
- ✓ Effetto tireostimolante del B-hcg (picco a 10-12 s.g.)
- ✓ Aumento della deiodazione di T4 in T3 nella placenta
- ✓ Aumento del fabbisogno di I per:
 - ✓ aumento della clearance renale dello I
 - ✓ aumento trasferimento all'unità feto-placentare



Tiroide fetale

- ✓ 10 s.g.: comparsa di follicoli tiroidei e sintesi di tiroxina
 - ✓ 12 s.g.: inizia produzione di TSH
 - ✓ 20 s.g.: comparsa di recettori per il TSH
-
- ✓ Passaggio transplacentare





Principali tireopatie in gravidanza

Ipertiroidismo (0,1-0,2%)

- ✓ Morbo di Basedow 85%
- ✓ Mola vescicolare
- ✓ Tiroiditi subacute
- ✓ Adenoma tossico
- ✓ Gozzo multinodulare tossico
- ✓ Tireotossicosi iodio-dipendenti

Ipotiroidismo (2%)

- ✓ Tiroidite cronica autoimmune (m.di Hashimoto)
- ✓ Pregressa tiroidectomia (per m.di Basedow)
- ✓ Anticorpi bloccanti il rec.per TSH
- ✓ Deficit di iodio



Iperitiroidismo

- ✓ Morbo di Basedow: 85% dei casi
- ✓ Sospetto clinico
- ✓ Diagnosi di ipertiroidismo: TSH basso, T3 e T4 elevati
- ✓ Diagnosi eziologica: Ab anti TG, Ab anti-TPO, Ab anti-TSH, ecografia ed ecocolorDoppler tiroidei, ioduria, TG
- ✓ Terapia:
 - L'obiettivo è raggiungere il livello corretto di T4 nel minor tempo possibile
 - I farmaci antitiroidei attraversano la placenta
 - Gli Ab-anti TSH attraversano la placenta causando ipertiroidismo fetale
 - La gravidanza induce una remissione spontanea della patologia



Iperteroidismo

Complicanze materne:

- ✓ Ipertensione
- ✓ Preeclampsia
- ✓ Distacco di placenta
- ✓ Anemia
- ✓ Parto pretermine
- ✓ Scompenso cardiaco

Complicanze fetali

- ✓ Gozzo e conseguente ostruzione esofagea
- ✓ Polidramnios
- ✓ Parto pretermine
- ✓ MFIU e morte neonatale
- ✓ Iperteroidismo fetale
- ✓ IUGR
- ✓ Malformazioni congenite (anencefalia, ano imperforato, labioschisi)



Iperteroidismo

Terapia antitiroidea:

- ✓ Tionamidi (metimazolo, carbimazolo, PTU): blocco sintesi di T4 e la sua conversione in T3 (PTU 150-450 mg/die)
- ✓ β -bloccanti: effetto sui sintomi
- ✓ Eliminazione del tessuto iperfunzionante con iodio radioattivo
- ✓ Intervento chirurgico: tiroidectomia (solo nei casi resistenti ai farmaci)



Iper tiroidismo – linee guida

- ✓ Usare la dose minima di tionamidi (PTU>MMZ?) sufficiente a mantenere TT4 al limite superiore di norma
- ✓ Monitorizzare la TT4 e TSH materna ogni 4 settimane
- ✓ Dosaggio dei TRAb a 20 s.g e a 30 s.g. per valutare il rischio di ipertiroidismo fetale/neonatale
- ✓ Ecografia fetale ogni 4 settimane per lo studio della tiroide fetale e della sua funzionalità (FCF se siero materno contiene TRAb)
- ✓ Considerare la tiroidectomia in caso di ridotta risposta o intolleranza alle tionamidi
- ✓ TSH ed FT4 su sangue del cordone al parto, dosaggio TRAb se presenti nel siero materno (e dosaggio alla 1^a e 2^a settimana di vita)
- ✓ Pianificazione della gravidanza



Gozzo fetale

- ✓ Ipotiroidismo

secondario a terapia
antitiroidea materna
(passaggio transplacentare di
tionamidi)

- ✓ Iperitiroidismo

secondario al passaggio
transplacentare di TRAb



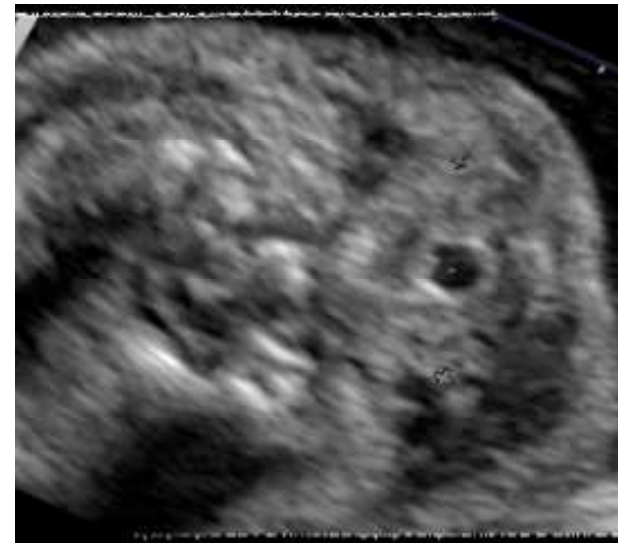
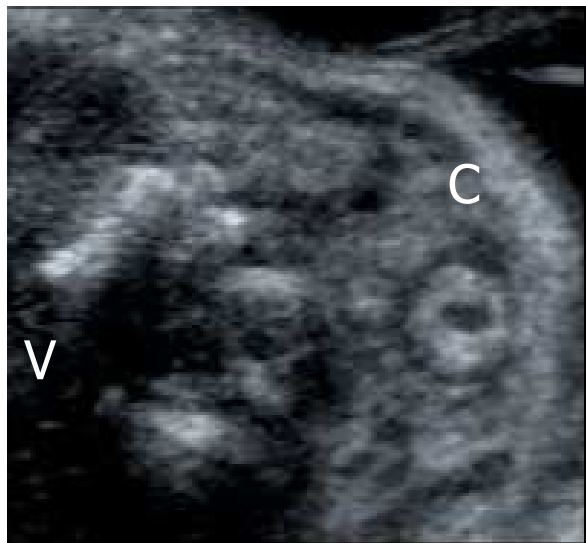
Monitoraggio fetale

- ✓ Misurazione tiroide fetale:
Eco 1 v/mese da 20-22 SA se terapia con PTU e/o TRAb +
- ✓ Valutazione maturazione ossea: ricerca del punto di Béclard (nucleo di ossificazione distale del femore):
 - da 25 s.g. se TRAb + (rischio anticipazione maturazione ossea dell'ipertiroideo)
 - da 32 s.g. se solo terapia anti-tiroidea (rischio di ipotiroidismo fetale)
- ✓ Studio della mobilità fetale: iperattività dell'ipotiroidico
- ✓ Misura della frequenza cardiaca fetale
- ✓ Studio color Doppler della tiroide

Tiroide fetale

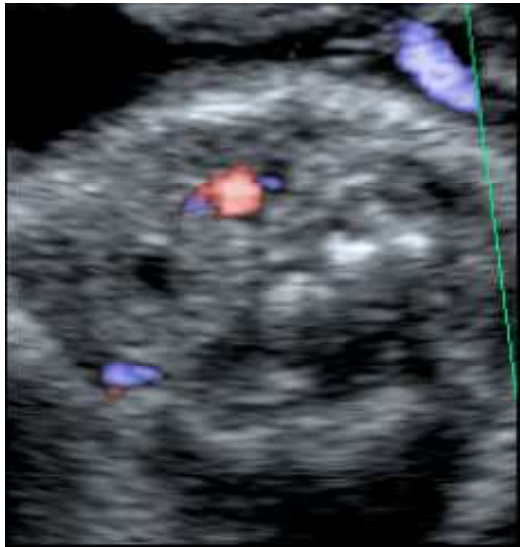
Scansione ecografica

- ✓ Posizionare la sonda a livello del collo fetale, posizione ortogonale rispetto al rachide, si individuano una vertebra (V) e la trachea
- ✓ Basculare verso l'alto per trovare il cricoide (C): linea anecogena dietro alla trachea di forma ellittica
- ✓ Scendere appena sotto fino al punto in cui l'immagine del cricoide scompare e la trachea appare rotondeggiante



Tiroide fetale

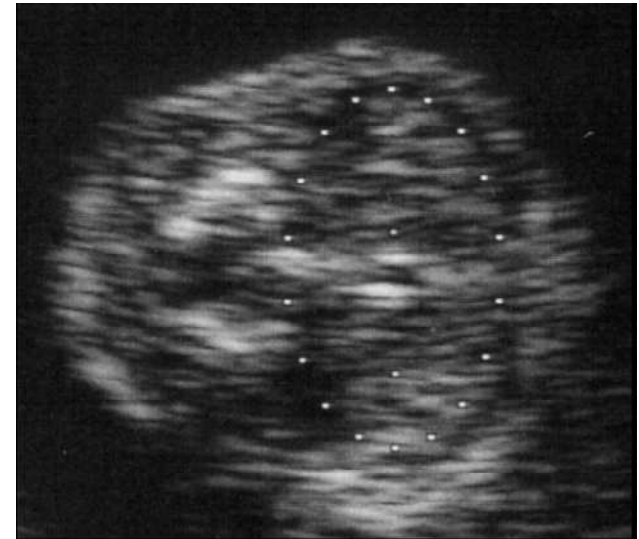
La tiroide normale non supera il diametro della vertebra



Normale



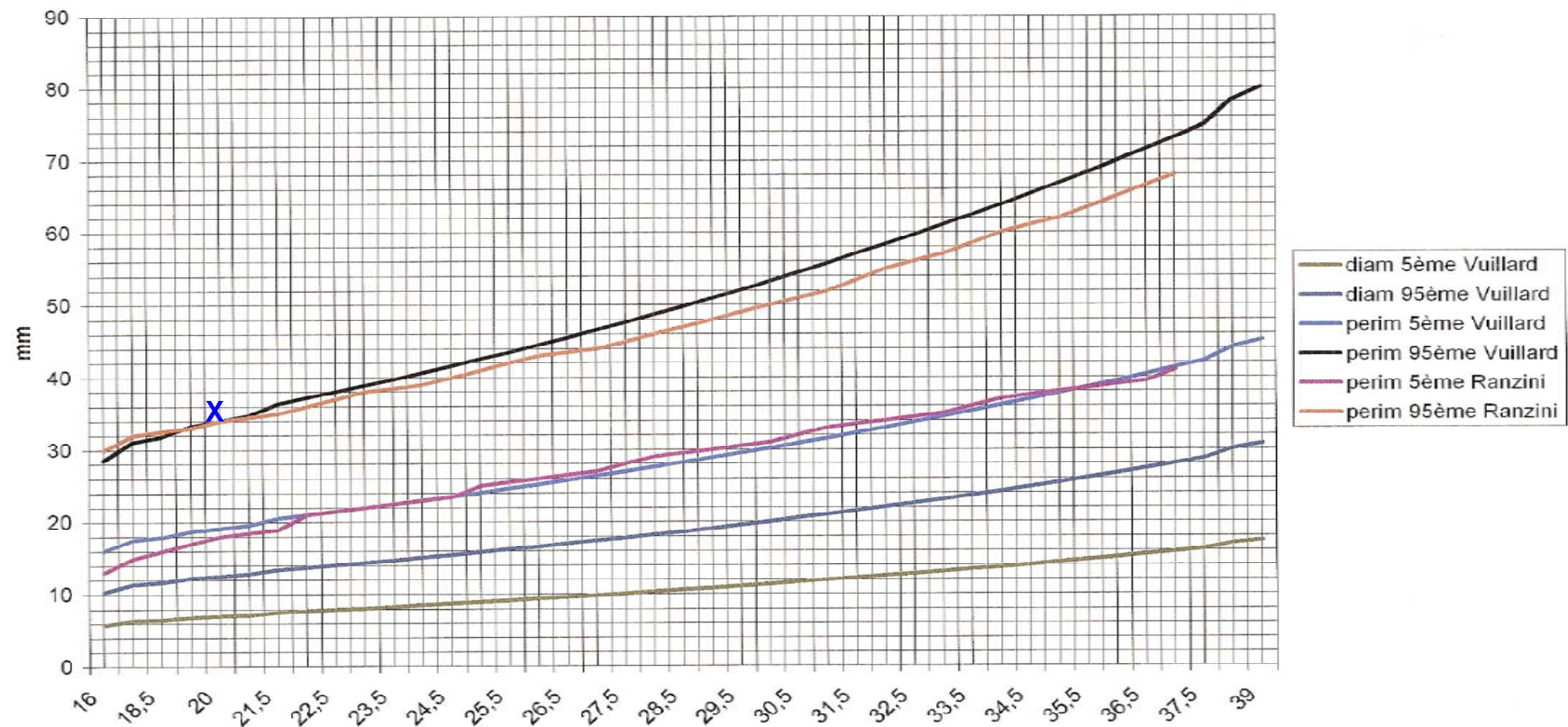
Gozzo moderato



Gozzo voluminoso

Se vi è un aumento di volume la sorveglianza ecografica va effettuata ogni 15 giorni

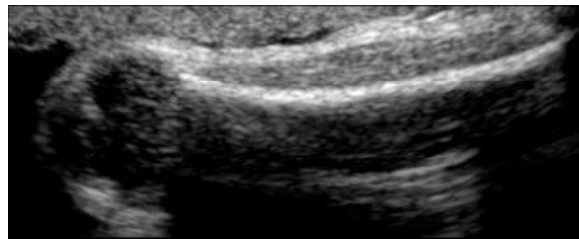
Curve della tiroide fetale



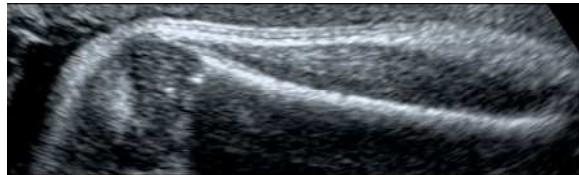
- Curva di LUTON e VUILLARD (diametro e perimetro)
- Curva di RANZINI (perimetro)

Maturazione ossea normale

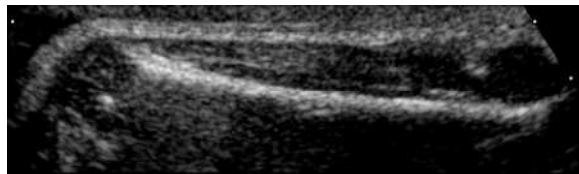
Punto di Béclard visibile da 31-32 s.g.



30



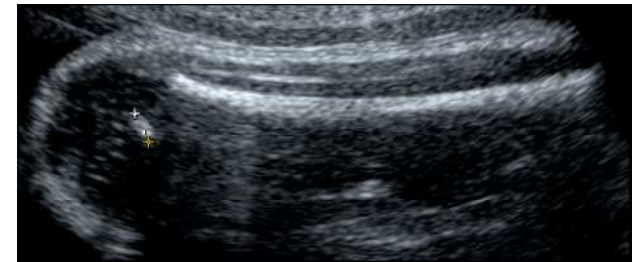
31



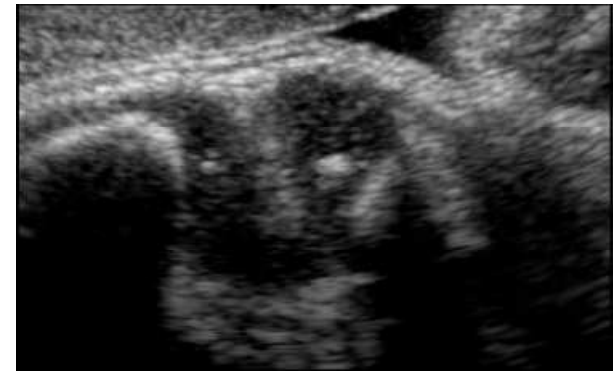
32



34



36

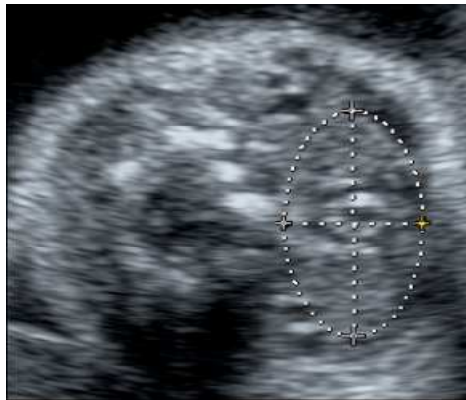


36



38

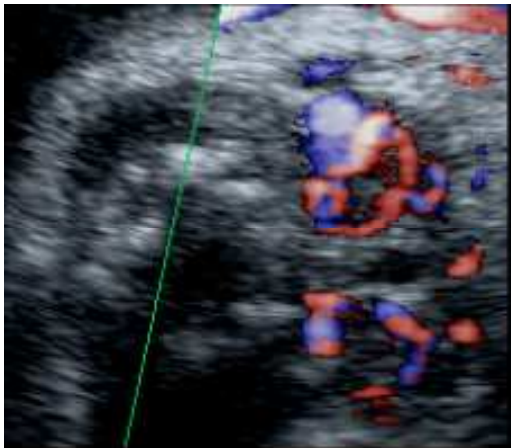
Tiroide fetale - Studio color Doppler



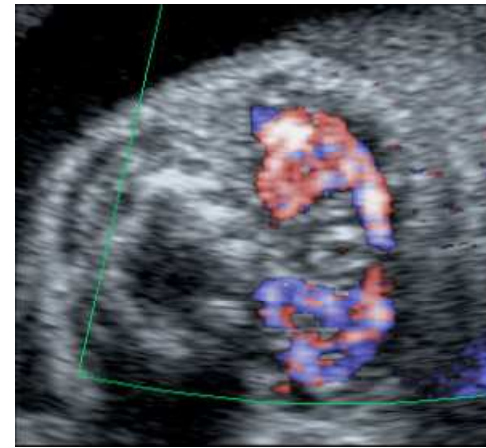
Da effettuarsi solo in caso di gozzo

N.B. ↑ rischio di FP di ipervascolarizzazione, dovuti ad aumento dei movimenti di deglutizione dell'ipotiroidico

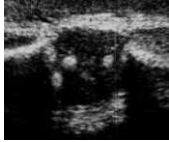
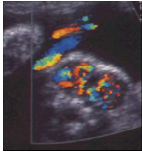
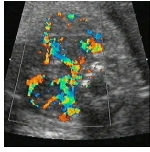
Ipotiroidico = vascolar. periferica



Ipertiroideo = vascolar. globale



Sintesi studio della tiroide fetale

	Feto ipertiroidico	Feto ipotiroideo
Maturazione ossea (punto di Béclard)	Anticipo di 2 settimane 	Ritardo
FCF	Tachicardia (segno tardivo)	Normale
Movimenti fetali	Normali	Aumentati
Vascolarizzazione al color Doppler	Globale 	Periferica 



Gozzo fetale

- ✓ Ipotiroidismo
(secondario a terapia antitiroidea materna)
 - ✓ Diagnosi: TSH, FT4 su funicolocentesi (se TRAb elevati >3v la norma, se dubbio su iper/ipo)
 - ✓ Terapia: L-tiroxina intramniotica (150-500 mcg/sett)
- ✓ Iperitiroidismo
(secondario al passaggio transplacentare di TRAb)
 - ✓ Diagnosi: TSH, FT4 su funicolocentesi (se TRAb elevati >3v la norma, se dubbio su iper/ipo)
 - ✓ Terapia: riduzione dei TRAb materni con PTU



Ipotiroidismo

- ✓ Complica 1-2% delle gravidanze
- ✓ Eziologia: secondario a tiroidectomia, Hashimoto (ac antiPO, antiTG), carenza iodica
- ✓ Sospetto clinico
- ✓ Complicanze materne: poliabortività, infertilità, distacco di placenta, parto pretermine, preeclampsia, atonia uterina post-partum
- ✓ Complicanze fetali: ritardo dello sviluppo SNC e motorio, IUGR, gozzo, polidramnios, bradicardia, MEF
- ✓ Diagnosi: aumento TSH, diminuzione T3 T4
- ✓ Terapia: tiroxina (incremento della dose del 40% a inizio gravidanza in donne già in terapia -*Alexander NEJM 2004*-)



Ipotiroidismo – linee guida

- ✓ Controllare TSH/FT4 alla conferma di gravidanza
- ✓ 1° riscontro: iniziare terapia sostitutiva con L-T4
- ✓ Variare la L-T4 per mantenere TSH <2,5 mU/L e fT4 >12 ng/mL
- ✓ Monitorare TSH e FT4 ogni 3-4 settimane fino a stabilizzazione
- ✓ Separare l'assunzione di LT4 dall'assunzione di ferro, supplementi di calcio, soia, ecc. (almeno 4 ore)
- ✓ Controllare funzionalità tiroidea neonatale
- ✓ Dopo il parto, riportare l'LT4 al dosaggio in corso prima della gravidanza ricontrollando TSH a sei settimane
- ✓ Pianificazione della gravidanza



Bibliografia

- ✓ Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. Linee guida nazionali. Tiroide e gravidanza. 2005
- ✓ Agrawal P, Ogilvy-Stuart A, Lees C. *Intrauterine diagnosis and management of congenital goitrous hypothyroidis*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;19(5):501.
- ✓ Grüner C, Kollert A, Wildt L, Dörr HG, Beinder E, Lang N *Intrauterine treatment of fetal goitrous hypothyroidism controlled by determination of thyroid-stimulating hormone in fetal serum. A case report and review of the literature*. Fetal Diagn Ther. 2001;16(1):47.
- ✓ Hanono A, Shah B, David R, Buterman I, Roshan D, Shah S, LamL, Timor-Tritsch I. *Antenatal treatment of fetal goiter: a therapeutic challenge*. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2009, Vol. 22, No.1:76-80
- ✓ Linee guida SIEOG. Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica. 2002
- ✓ Linee guida American College of Obstetricians and Gynaecologists – ACOG
- ✓ Linee guida Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG
- ✓ Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, Toubert ME, Leger J, Boissinot C, Schlageter ME, Garel C, Tebeka B, Oury JF, Czernichow P, Polak M. *Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring*. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Nov;90(11):6093-8
- ✓ Volumenie JL, Polak M, Guibourdenche J, Oury JF, Vuillard E, Sibony O, Reyat F, Raccah-Tebeka B, Boissinot C, Madec AM, Orgiazzi J, Toubert ME, Leger J, Blot P, Luton D. *Management of fetal thyroid goitres: a report of 11 cases in a single perinatal unit*. Prenat Diagn. 2000;20(10):799.