

IPERTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

A cura della Dott.ssa Caterina Palleria

INTRODUZIONE

La prevalenza dell'ipertiroidismo durante la gravidanza è di circa lo 0.1-0.2% (1). Il Morbo di Graves è la causa più comune di ipertiroidismo gestazionale, seguita dall'adenoma tossico, dal gozzo multinodulare ed infine dalle tiroiditi.

Le complicanze materno-fetali sono strettamente collegate al controllo della malattia pertanto una corretta gestione clinica della patologia in gravidanza rappresenta una sfida per il clinico. Durante la gestazione, si denota un peggioramento nel 1° trimestre di gravidanza, probabilmente legato all'elevata concentrazione di gonadotropina corionica in circolo, seguito da un miglioramento o remissione completa dei sintomi nei successivi trimestri. Tuttavia permane il rischio di recidiva nel post-partum. L'ipertiroidismo fetale/neonatale si verifica nell'1-5% delle donne con una storia attiva o pregressa di Morbo di Graves, ed è associato ad aumentata morbilità e mortalità neonatale se non diagnosticato e trattato correttamente (2).

L'ipertiroidismo materno-fetale si associa ad un aumentato rischio di complicanze sia per la gestante, quali ipertensione, scompenso cardiaco, preeclampsia, parto pretermine, distacco di placenta, che per il feto quali morte endouterina, ridotta crescita intrauterina, basso peso alla nascita, scompenso cardiaco e gozzo. Inoltre, l'aumento dei livelli di ormoni tiroidei può determinare un'inibizione dell'ipofisi fetale con conseguente ipotiroidismo centrale. Un recente studio ha dimostrato un'associazione tra ipertiroidismo gestazionale ed aumentato rischio di induzione precoce del travaglio, preeclampsia, nascita pretermine ricovero in terapia intensiva neonatale (2). Pertanto alla luce di tali dati, risulta di notevole importanza il trattamento dell'ipertiroidismo gestazionale.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

I presidi farmacologici ad oggi disponibili per il trattamento dell'ipertiroidismo gestazionale, comprendono il **metimazolo (MMI)**, **carbimazolo (CMZ)** (pro-farmaco del metimazolo) e il **propiltiouracile (PTU)**. Tuttavia, il loro uso è controverso a causa dei loro potenziali effetti negativi sul feto. Infatti, sia il MMI che il CMZ possono indurre malformazioni congenite neonatali mentre il PTU può indurre epatotossicità materna (3). Il primo caso descritto in letteratura, risale al 1972, una aplasia cutis in un nato esposto a MMI (4). In seguito, furono descritti altri deficit congeniti associati all'esposizione a tali farmaci (5).

Sia il PTU che il MMI risultano efficaci nel trattamento dell'ipertiroidismo gestazionale, tuttavia attraversando la placenta possono determinare ipotiroidismo fetale con o senza gozzo. Dati di letteratura riportano simili tassi di deficit congeniti per entrambi i farmaci (2-3% per con il PTU e 2-4% con il MMI) (6-8). I deficit si manifestano maggiormente e sono più gravi se l'esposizione a tali farmaci avviene tra la 6° e la 10° settimana di gestazione (6, 8, 9-11). Il PTU viene tradizionalmente preferito al MMI nel primo trimestre perché i difetti sono meno gravi e chirurgicamente correggibili (12, 13). Di recente, una meta-analisi ha mostrato un aumento del rischio di malformazioni congenite neonatali associate a MMI (anomalie ectodermiche, atresia delle coane, atresia esofagea, onfalocele) (14,15), ma non a PTU quando confrontato con i non esposti (16). Inoltre, dati di letteratura riportano casi di dismorfismo facciale, cranio-sinostosi, anomalie degli arti, del tubo neurale, coloboma, anomalie cardiovascolari, renali, ipospadia, ano imperforato, ritardo dello sviluppo neuro-motorio, basso peso alla nascita in seguito all'esposizione a MMI nel primo trimestre di gestazione. Mentre nel secondo e terzo trimestre può determinare gozzo congenito ed ipotiroidismo fetale transitorio (17).

Inoltre, dati recenti hanno riportato un aumentato rischio di anomalie congenite nei nati esposti a PTU (18,19), che, tuttavia, nel complesso, risultavano meno severi rispetto a quelli riscontrati in seguito all'assunzione materna di MMI/CMZ (20), e consistevano in malformazioni del viso e del collo (seno e cisti preauricolari), e malformazioni del tratto urinario. Nella seguente tabella le caratteristiche dei principali studi condotti.

STUDIO	TIPO DI STUDIO	TRATTAMENTO	MALFORMAZIONI
Andersen et al. 2013 ⁸	Coorte	1.661 donne trattate con PTU o MMI nel primo trimestre di gravidanza	Malformazioni del tratto urinario, malformazioni del viso e del collo, atresia coanale, atresia esofagea
Chen et al. 2011 ²⁴	Caso-controllo	703 donne trattate con PTU o MMI per almeno 30 giorni	Labio e palatoschisi, difetti agli arti, difetti cardiaci, sindrome di Down, ipospadia
Korelitz et al. 2012 ²⁵	Caso-controllo	1.023 donne trattate con PTU o MMI negli ultimi sei mesi di gravidanza	Anomalie congenite dell'occhio, difetti del setto atrio-ventricolare, anomalie dell'apparato respiratorio
Rosenfeld et al. 2009 ²⁶	Coorte	80 donne trattate con PTU tra la 4° e la 13° settimana di gestazione	Displasia dell'anca

Yoshihara et al. 2012 ⁶	Caso-controllo	2.630 donne trattate con PTU o MMI durante il primo trimestre di gravidanza	Aplasia cutis congenita, onfalocele, anomalia del condotto onfalomesenterico
Wing et al. 1994 ²⁷	Caso-controllo	135 donne trattate con PTU o MMI	Grave stenosi polmonare, difetto del setto ventricolare, pervietà del dotto arterioso
Momotani et al. 1984 ²⁸	Caso-controllo	117 donne trattate con MMI durante il primo trimestre di gravidanza	Malformazione del lobo auricolare, onfalocele, ano imperforato, anencefalia, labbro leporino, polidattilia

Tuttavia, altri studi non hanno dimostrato alcuna differenza nei tassi di malformazioni congenite tra gli esposti a MMI o PTU e la popolazione generale (5). Sono tuttora in corso studi prospettici per definire se tali anomalie sono conseguenza dell'assunzione del farmaco, dell'ipertiroidismo materno non compensato o di entrambi.

CONCLUSIONI

L'ipertiroidismo non trattato può influenzare gravemente sia la salute del feto che della gestante (21,22), ed inoltre, talvolta può causare l'aborto (23), pertanto, è di notevole importanza la sua gestione in gravidanza. L'ipertiroidismo in gravidanza può essere controllato con la terapia farmacologica al fine di prevenire le complicanze materne e fetali. Indipendentemente dal farmaco scelto per la terapia dell'ipertiroidismo in gravidanza, la dose dovrebbe essere aggiustata in modo da mantenere i livelli di FT4 nel siero della gestante ai limiti alti della norma.

BIBLIOGRAFIA

1. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1:238-49.
2. Mannisto T, Mendola P, Grewal J et al. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:2725±33.
3. Prunty JJ, Heise CD, Chaffin DG. Graves' Disease Pharmacotherapy in Women of Reproductive Age. *Pharmacotherapy.* 2016; 36:64±83.
4. Milham SJ, Elledge W. Maternal methimazole and congenital defects in children. *Teratology* 1972; 5:125±126.
5. Gianetti E, Russo L, Orlandi F, et al. Pregnancy outcome in women treated with methimazole or propylthiouracil during pregnancy. *J Endocrinol Investig.* 2015; 38:977–85.
6. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, et al. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:2396–403.
7. Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1881–2.
8. 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.
9. Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol.* 2014; 171: R13–20.
10. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:1606–14.
11. Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Group SA-MS. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: E337–41.
12. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid.* 2014; 24: 1533–40.
13. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. The role of Propylthiouracil in the Management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid.* 2009; 19:673–4.
14. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol.* 1997; 40:16–31.
15. Munoz JL, Kessler AA, Felig P, et al. Sequential amniotic fluid thyroid hormone changes correlate with goiter shrinkage following in utero thyroxine therapy. *Fetal Diagn Ther.* 2016; 39: 222–7.
16. Song R, Lin H, Chen Y, et al. Effects of methimazole and propylthiouracil exposure during pregnancy on the risk of neonatal congenital malformations: a meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12: e0180108.
17. www.farmaciegravidanza.gov.it
18. Li H, Zheng J, Luo J, et al. Congenital anomalies in children exposed to antithyroid drugs in-utero: a meta-analysis of cohort studies. *PLoS One.* 2015; 10: e0126610.
19. Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, et al. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: E337±41.
20. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Foetal programming by maternal thyroid disease. *Clin Endocrinol.* 2015; 83:751–8.

21. Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, et al. Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7:396–406.
22. Aubry G, Pontvianne M, Chesnais M, et al. Prenatal diagnosis of fetal Goitrous hypothyroidism in a Euthyroid mother: a management challenge. *J Ultrasound Med.* 2017; 36:2387–92.
23. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18:267–88.
24. Chen CH, Xirasagar S, Lin CC, Wang LH, Kou YR, Lin HC. Risk of adverse perinatal outcomes with antithyroid treatment during pregnancy: a nationwide population-based study. *BJOG.* 2011; 118:1365–73.
25. Korelitz JJ, McNally DL, Masters MN, et al. Prevalence of thyrotoxicosis, antithyroid medication use, and complications among pregnant women in the United States. *Thyroid.* 2013; 23:758–65.
26. Rosenfeld H, Ornoy A, Shechtman S, Diav-Citrin O. Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goitre after in utero exposure to propylthiouracil: a controlled cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68:609–17.
27. Wing DA, Millar LK, Koonings PP, et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170:90–5.
28. Momotani N, Ito K, Hamada N, et al. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 20:695–700.