

**DEFICIT DELLA FUNZIONE TIROIDEA IN GRAVIDANZA:
STUDIO SU PREVALENZA, BENESSERE MATERNO-
FETALE E VALUTAZIONE DELL'OPPORTUNITA' DI UNO
SCREENING**

Indice

INTRODUZIONE

1. Premesse di fisiologia tiroidea in gravidanza
 - 1.1 Fisiologia tiroidea materna.....pag. 1
 - 1.2 Fisiologia tiroidea fetale.....pag. 8
 - 1.3 Ormoni tiroidei e sviluppo cerebrale fetale.....pag. 10
2. Alterazioni della funzione tiroidea in gravidanza, impatto sulla salute materno-fetale ed effetti del trattamento
 - 2.1 Tireopatie autoimmuni.....pag. 13
 - 2.2 Ipotiroidismo.....pag. 17
 - 2.3 Ipertiroidismo.....pag. 20
 - 2.4 Carenza iodica e ipotiroxinemia isolata.....pag. 21
3. Problematiche diagnostiche
 - 3.1 Importanza dei valori di riferimento.....pag. 25
 - 3.2 Controversie sullo screening.....pag. 26

SCOPO DELLA TESI.....pag. 29

SOGGETTI E METODI.....pag. 30

RISULTATI.....pag. 33

DISCUSSIONE.....pag. 37

CONCLUSIONI.....pag.40

PROGETTI FUTURI COLLEGATI.....pag. 41

TABELLE.....pag. 42

BIBLIOGRAFIApag. 46

INTRODUZIONE

1. PREMESSE DI FISIOLOGIA TIROIDEA IN GRAVIDANZA

Le modificazioni caratteristiche della gravidanza dipendono essenzialmente dalla necessità di adattare l'organismo materno al prodotto del concepimento, garantendone il corretto sviluppo. In tal senso, il sistema endocrino risulta tra gli apparati maggiormente coinvolti in tale processo.

1.1 Fisiologia tiroidea materna

La gravidanza rappresenta una condizione di aumentato carico funzionale per la tiroide che deve far fronte a stimoli diversi che intervengono fisiologicamente dal momento del concepimento.

Le modifiche fisiologiche principali della funzione tiroidea in una gravidanza normale sono rappresentate essenzialmente da:

- a) riduzione dei valori circolanti di TSH nel primo trimestre per effetto dell'incremento dell'hCG;
- b) aumento della thyroxin binding globulin (TBG), con conseguente incremento degli ormoni totali e riduzione delle frazioni libere;
- c) progressivo aumento dell'attività desiodativa placentare (proporzionale all'aumento dello sviluppo placentare durante la gravidanza) con conseguente aumento del catabolismo della T4 che deve essere dunque compensato da un incremento della secrezione ormonale tiroidea;
- d) innalzamento dei valori sierici di tireoglobulina (Tg), conseguenti all'aumentato impegno della ghiandola;
- e) aumentata escrezione urinaria di iodio per incremento della diuresi;
- f) incremento del rapporto T3/T4 nelle zone di endemia gozzigena.

Human Chorionic Gonadotropin

Rappresenta il segnale endocrino dell'inizio della gravidanza: prima ancora dell'impianto, il sincizio trofoblasto produce questo ormone che, stimolando il corpo luteo, blocca il ciclo ovarico materno. L'hCG è anche responsabile della precoce produzione di testosterone da parte del testicolo embrionale e stimolerebbe anche il corticosurrene fetale.

L'hCG è una glicoproteina composta da due subunità: α e β . La subunità α è identica a quella dell'FSH, dell'LH e del TSH. La subunità β è invece specifica per l'hCG.

La produzione di hCG inizia nella prima settimana dopo il concepimento e la

concentrazione sierica e urinaria di questo ormone raggiunge il livello massimo alla 10^a-12^a settimana di gravidanza di gravidanza; decresce all'incirca fino alla 20^a settimana, e presenta un secondo modesto picco di produzione alla 35^a settimana (Crosignani et al., 1974). La produzione placentare di GnRH e la presenza di suoi recettori specifici indicano la presenza di un efficace meccanismo di regolazione paracrina della sintesi di hCG (Li et al., 1995).

Le analogie strutturali tra hCG e TSH rendono conto della modesta attività tireostimolante propria dell'hCG, la quale, legandosi al recettore per il TSH, determina un lieve aumento dei livelli sierici di fT4 nelle prime settimane di gravidanza una conseguente speculare riduzione della concentrazione di TSH (Fig. 1).

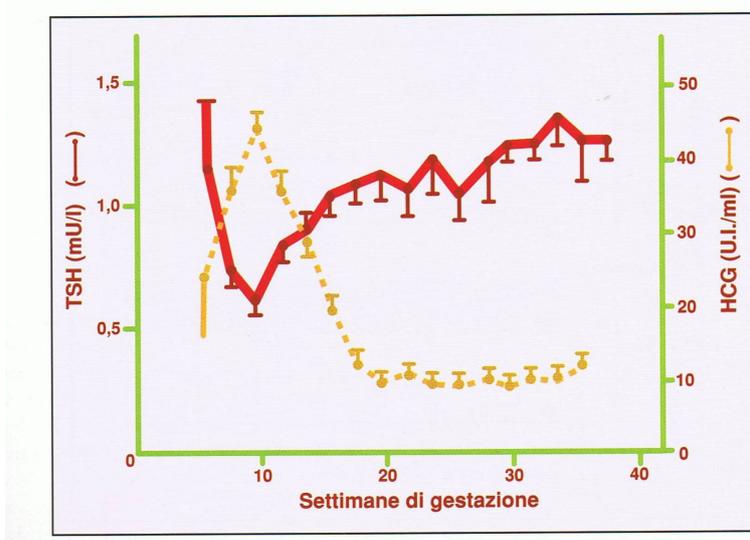


Figura 1. Concentrazione sierica di hCG e TSH in funzione dell'età gestazionale (Chiovato et al., 1999)

Thyroxin binding globulin

Tra gli stimoli responsabili dell'aumentato carico funzionale tiroideo, uno dei più importanti è rappresentato dall'aumento delle concentrazioni plasmatiche della TBG. In condizioni fisiologiche, essa lega il 75% della T4 e l'80% della T3 circolanti. Ogni variazione della concentrazione di TBG si riflette sulla concentrazione degli ormoni tiroidei totali e sulle loro frazioni libere. Poiché l'ormone tiroideo biologicamente attivo è quello circolante in forma libera, la secrezione tiroidea di T4 e T3 deve adeguarsi ad ogni modificazione della concentrazione di TBG, al fine di mantenere l'eutiroidismo. La concentrazione nel siero della TBG inizia ad aumentare intorno al 20° giorno dopo l'ovulazione, raggiunge un plateau durante la seconda metà della gravidanza, si mantiene costante fino al parto per poi decrescere e ritornare nei limiti della norma nel giro di 4-6 settimane. Durante la gravidanza

l'incremento della concentrazione sierica di TBG è determinato dagli estrogeni secreti dalla placenta (Glinoe et al., 1977). Gli estrogeni hanno un duplice effetto sulla TBG: da un lato stimolano la sintesi epatica della proteina e dall'altro ne rallentano il catabolismo (Ai et al., 1987). L'incremento nelle concentrazioni di TBG ed il conseguente incremento della capacità legante la T4 espandono il pool di ormoni tiroidei totali e tendono a ridurre le frazioni libere. Si riduce pertanto l'intensità del feedback ipotalamo-ipofisario con aumento della sintesi di TSH che a sua volta stimola la sintesi e la secrezione di T4 e T3.

Un'altra causa di sovraccarico funzionale tiroideo è il progressivo aumento del volume plasmatico che si verifica di pari passo con il progredire della gravidanza e deve essere accompagnato da un aumento della produzione ormonale tiroidea, al fine di mantenere normali le concentrazioni sieriche di ormoni tiroidei liberi.

Desiodasi

Un altro fattore che contribuisce ad aumentare il carico funzionale tiroideo è rappresentato dall'attività della desiodasi placentare. La placenta, infatti, rappresenta una barriera per gli ormoni tiroidei, esprimendo in quantità rilevante la iodotironina-monodesiodasi di tipo III, l'enzima che inattiva la T4 e la T3 trasformandole, rispettivamente, in rT3 e in 3,3'-diiodotironina. Con l'aumentare del volume placentare cresce l'attività della desiodasi, con progressivo aumento del catabolismo della T4 che deve essere compensato da un incremento della secrezione ormonale tiroidea. Inoltre, nella placenta è presente anche una iodotironina-monodesiodasi di tipo II che trasforma la T4 in T3: ciò suggerisce l'ipotesi di una specifica azione degli ormoni tiroidei necessaria per la differenziazione e per la funzionalità della placenta medesima.

Iodio

La sintesi degli ormoni tiroidei richiede la disponibilità di iodio, elemento chimico del gruppo degli alogeni straordinariamente diffuso in natura, anche se in piccole quantità. Esso si trova soprattutto come ioduro (I^-) nei sali di sodio e di potassio, molto solubili. E' presente in tracce nell'acqua del mare (20-30 mg/m³) e, poiché è volatile, anche nell'aria. Nel mare lo ioduro è ossidato a iodio elementare tramite l'azione della luce solare. Lo iodio che passa nell'atmosfera ritorna ai terreni tramite le piogge, finisce nei fiumi che, a loro volta, lo trasportano nel mare chiudendo in tale modo il ciclo. Pertanto il suolo delle zone montane e delle pianure alluvionali, e sia gli animali che i vegetali di queste regioni sono poveri in iodio.

Il contenuto di iodio negli alimenti è molto variabile. I cibi che ne sono più ricchi sono

naturalmente i pesci e i frutti di mare. La disponibilità metabolica dello iodio degli alimenti dipende anche dal loro metodo di cottura, poiché la bollitura riduce il contenuto di questo elemento.

Lo iodio corporeo (10-20 mg) è depositato per il 70-80% nella tiroide; il resto è distribuito in tutti i tessuti, soprattutto nelle ovaie, nei muscoli, nel sangue. In condizioni basali, per mantenere un adeguato rifornimento di T₄, la tiroide ha bisogno di circa 60 µg di iodio al giorno, la massima parte della quale (50 µg) deve provenire dalla dieta, mentre un sesto (10 µg) è recuperata dal ricambio ormonale. Per assicurare una disponibilità adeguata, in condizioni di normale attività e spesa energetica per un adulto, è raccomandata pertanto l'introduzione 150 µg di iodio al giorno (Glinoe, 1994 a) (Tab. 1).

Lo iodio è assorbito dall'intestino, ma esiste un'efficace riutilizzazione dello iodio rimosso dalle desiodazioni, tiroidea e periferica, delle iodotirosine. La parte di iodio eventualmente in eccesso, non utilizzata dalla tiroide, viene escreta con le urine e con le feci, insieme allo iodio proveniente dal ricambio ormonale.

Lo iodio nel tubo digerente è assorbito sotto forma di ioduro, e, dopo esser passato in circolo, viene captato dalla tiroide per mezzo di una proteina (Na⁺/I⁻ symporter) situata nella membrana basale dei tireociti, che immette all'interno della cellula follicolare lo ioduro con un meccanismo di trasporto attivo Na⁺-dipendente, consentendo in tal modo di raggiungere una concentrazione di iodio 25-50 volte maggiore rispetto a quella plasmatica. Dopo essere passato nel citoplasma attraverso canali specializzati (es. pendrina), passa nel lume follicolare attraverso la membrana apicale, dove viene ossidato ad opera dell'enzima tireoperossidasi (TPO), e organificato, cioè legato a gruppi tirosinici incorporati nella Tg. Da qui la sintesi di T₄ (80% produzione diretta tiroidea) e T₃ (20% produzione diretta tiroidea, 80% dalla deiodazione periferica di T₄). La Tg contenente gli ormoni è depositata nelle cavità follicolari come colloide. La secrezione degli ormoni tiroidei inizia con il passaggio tramite endocitosi di goccioline di colloide dal lume dei follicoli alle cellule, dove si fondono con lisosomi contenenti enzimi proteolitici. La Tg viene scissa e gli amminoacidi iodati passano nel citoplasma. A questo punto le mono e le diiodotirosine vengono qui desiodate, e lo iodio e gli amminoacidi che ne derivano sono riciclati per la successiva sintesi di Tg e di ormoni tiroidei.

La tiroide è dotata di un sistema di autoregolazione indipendente dal TSH che si attiva nel momento in cui si verificano variazioni nell'apporto di iodio. In condizioni di carenza iodica, la tiroide recluta una maggiore quantità di iodio da usare per l'ormonogenesi ed aumenta la produzione diretta di T₃. Se l'apporto iodico è invece troppo elevato, cioè superiore a 1-2 mg al giorno, viene inibita la TPO e di conseguenza anche la sintesi di ormoni tiroidei (Effetto

Wolff-Chaikoff). Tuttavia nel giro di qualche settimana, la ghiandola normale è capace di sottrarsi attraverso il “fenomeno dello scappamento” a questo meccanismo limitatore e di recuperare una normale attività ormonogenetica. Qualora lo “scappamento” non dovesse avvenire, si può instaurare un “ipotiroidismo da iodio” come avviene spesso per sottili preesistenti difetti di organificazione in corso di tiroidite cronica autoimmune, tiroidite subacuta e tiroidite post-partum.

Durante la gestazione si verifica una maggiore perdita di iodio dall'organismo per l'aumento del flusso ematico renale e della velocità di filtrazione glomerulare, con conseguente aumento della clearance renale dello iodio (Glinoe, 1996). Questa perdita obbligatoria si aggrava durante la seconda parte della gravidanza perché una parte del pool inorganico dello iodio materno, in grado di attraversare la barriera placentare, si sposta nell'unità feto-placentare per la sintesi degli ormoni tiroidei del feto, che aumenta di pari passo con la maturazione della funzione tiroidea fetale.

Nelle aree di carenza iodica anche lieve o moderata l'apporto iodico è spesso insufficiente a compensare l'aumentato fabbisogno della gravidanza (circa 200 µg al giorno). Si verifica quindi un bilancio negativo che si traduce in un deficit relativo di iodio e in modificazioni tipiche della funzione tiroidea e del profilo ormonale tiroideo: desaturazione della TBG e riduzione dei livelli di fT4 e fT3. La carenza relativa di iodio inoltre influenza la secrezione preferenziale di T3 (meccanismo al risparmio dello iodio).

1.2 Fisiologia tiroidea fetale

Verso la 10^a settimana di gestazione, momento nel quale l'embrione ha una grandezza pari a 80 mm, le cellule tiroidee cominciano la loro attività funzionale, che dapprima è caratterizzata dalla capacità di sintetizzare la Tg, quindi quella di organizzarsi in follicoli, successivamente di concentrare lo iodio e infine di sintetizzare l'ormone tiroideo (normalmente intorno all'11^a-12^a settimana di gestazione). Si formano i follicoli secondari per gemmazione dai follicoli primari, fino a quando l'embrione non raggiunge i 180 mm di lunghezza; successivamente i follicoli continuano ad aumentare di dimensione, ma il loro numero rimane costante.

Solo dopo la 12^a settimana la tiroide fetale inizia a produrre autonomamente T4, la cui concentrazione aumenta fino ad eguagliare i valori materni intorno alla 36^a settimana. La concentrazione di T3 al contrario si mantiene bassa per tutta la gravidanza a causa della scarsa attività della desiodasi fetale di tipo I o per rapida deiodinazione placentare (desiodasi di tipo III).

Anche la TBG è dosabile nel siero fetale verso l'11^a settimana, e raggiunge i livelli tipici dell'adulto alla 33^a settimana.

Parallelamente anche l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide si sviluppa e si rende autonomo dal controllo ormonale materno. Il TSH fetale diviene dosabile dalla 12^a settimana di gestazione e la sua produzione aumenta progressivamente durante la gravidanza, stimolando un graduale aumento della secrezione ormonale tiroidea. Alla nascita sono riscontrabili valori pressoché paragonabili a quelli dell'adulto, pertanto i livelli di TSH nei primi giorni dopo la nascita sono un ottimo indice di funzione tiroidea fetale

In modo differente da quanto accade per gli ormoni tiroidei e per il TSH, il TRH attraversa facilmente la placenta ma ciò ha scarso rilievo sul piano fisiologico.

La Tg fetale inizia ad essere prodotta intorno alla 5^a settimana e raggiunge le concentrazioni massime intorno alla 28^a settimana. Poiché non attraversa la placenta, risulta indosabile nel siero di feti e neonati atireotici, ed è pertanto un indice molto utile per valutare la presenza di tessuto tiroideo nei neonati con ipotiroidismo congenito (Heinze et al., 1993).

Il recettore per l'ormone T3 è dimostrabile nel cervello fetale a partire dalla 10^a settimana di gestazione. Nello stesso periodo vari tessuti fetali contengono quantità apprezzabili di T4 e di T3 (Costa et al., 1991; Fisher, 1996). La concentrazione di T3 nei tessuti fetali è più alta rispetto a quella riscontrata nel circolo e ciò fa ritenere che gran parte della T3 utilizzata dai tessuti fetali venga prodotta localmente per desiodazione della T4 proveniente dal circolo. Poiché la T3 è la forma ormonale biologicamente attiva, il mantenimento di bassi livelli sierici ha lo scopo di minimizzare gli effetti catabolici e calorigenici di questo ormone, che provocherebbero un inutile dispendio di energia nel feto. Nei tessuti ove è invece richiesto per specifici processi di differenziazione, la T3 deriva dal precursore T4. In questa via metabolica svolge un ruolo importante la desiodasi di tipo II, un enzima particolarmente abbondante nel tessuto cerebrale ed in quello adiposo bruno. L'attività di questo enzima è regolata in modo che la produzione di T3 sia più alta in presenza di bassi livelli di T4 circolante e si riduca quando i livelli della T4 nel siero sono aumentati. Questo meccanismo fa sì che le concentrazioni tissutali di T3 possano essere mantenute costanti indipendentemente dalle variazioni della T4 in circolo (Burrow et al., 1994).

Pertanto, prima della 12^a settimana, l'ormone tiroideo deriva dal circolo materno attraverso la barriera placentare che lascia passare modeste quantità di T4 che viene successivamente convertito in T3 dalle desiodasi a livello dei tessuti fetali. Gli ormoni tiroidei materni transplacentari dunque, anche se in modeste quantità, sono indispensabili per la crescita di molti tessuti e in particolare per la differenziazione e la maturazione del sistema

nervoso centrale, soprattutto nelle primissime fasi dell'embriogenesi, quando il feto non è ancora dotato di funzione tiroidea autonoma. Questo passaggio avviene sia nei feti ipotiroidei sia in quelli con una normale funzione tiroidea, tuttavia nei primi è importante per minimizzare gli effetti della carenza ormonale tiroidea sul sistema nervoso centrale (Morreale de Escobar et al., 1987).

1.3 Ormoni tiroidei e sviluppo cerebrale fetale

Un adeguato apporto di ormoni tiroidei è indispensabile per la maturazione del sistema nervoso fetale (Stein et al., 1991; Porterfield and Hendrich, 1993) (Fig. 2).

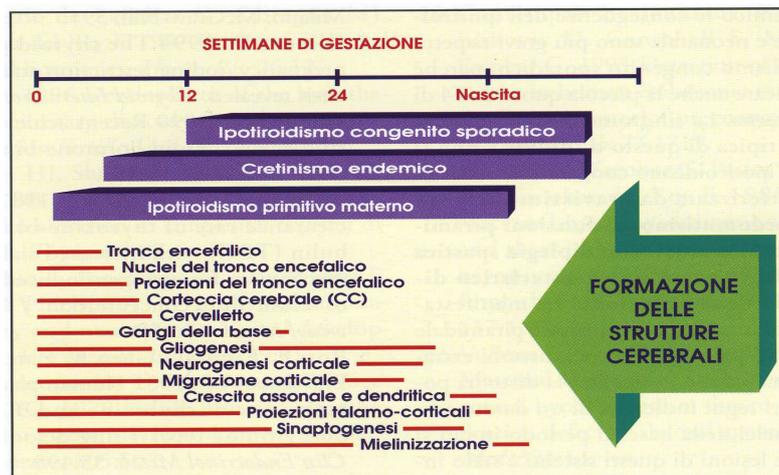


Figura 2. Relazione tra ipotiroidismo materno e/o fetale e sviluppo cerebrale fetale (Chiovato et al., 1999)

Studi condotti sugli animali hanno dimostrato che gli embrioni di madri tiroidectomizzate presentano un contenuto tissutale di T4 e di T3 molto più basso rispetto agli embrioni di madri eutiroidee. Ciò dimostra l'origine materna dell'ormone tiroideo presente nell'embrione durante le prime fasi della gestazione e indica che la carenza di ormoni tiroidei negli embrioni di madri ipotiroidee potrebbe essere responsabile di anomalie di sviluppo del sistema nervoso centrale (Morreale de Escobar et al., 1987).

L'ipotiroidismo congenito non trattato causa numerosi difetti neurologici e un grave ritardo mentale. La diagnosi precoce ed il tempestivo trattamento con la terapia sostitutiva dopo la nascita tuttavia prevengono i difetti neurologici maggiori e consentono il raggiungimento di un quoziente intellettivo normale. Ciò potrebbe essere dovuto al passaggio transplacentare di piccole quantità di ormone tiroideo materno, che è sufficiente a prevenire lo sviluppo di danni neurologici durante la vita fetale (De Groot et al, 1996).

Il cretinismo endemico è un modello che consente di differenziare gli eventi patologici

conseguenti al deficit tiroideo fetale da quelli conseguenti all'ipotiroidismo materno. Nel cretinismo endemico la carenza iodica grave causa ipotiroidismo sia nella madre che nel feto e le conseguenze dell'ipotiroidismo fetale e neonatale sono più gravi rispetto all'ipotiroidismo congenito sporadico, perché viene a mancare la piccola quota di T4 di origine materna. Ne deriva una sindrome neurologica caratterizzata da gravissimo ritardo mentale, sordomutismo, disfunzioni piramidali ed extrapiramidali, con diplegia spastica o quadriplegia e con caratteristico disturbo della deambulazione. Il periodo in cui si verificano le lesioni è stato individuato in un arco di tempo che va dalla 10^a settimana di gestazione alla fine del 3° trimestre (Chiovato et al., 1999).

Gli eventi sono irreversibili, ma possono essere prevenuti dalla somministrazione di iodio alla madre durante il 1°-2° trimestre di gravidanza (Xue-Yi et al., 1994; De Groot et al., 1996). Il generale miglioramento delle condizioni economiche e la profilassi iodica, hanno portato alla quasi scomparsa del cretinismo endemico nelle regioni italiane dell'arco alpino. Le indagini epidemiologiche condotte negli anni '80-'90 hanno tuttavia fatto rilevare la persistenza di casi di cretinismo endemico in aree di grave carenza iodica in Sicilia e nell'Appennino Tosco-Marchigiano, relativi a fasce più anziane di popolazioni che vivono in aree rurali o montane isolate.

2. ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE TIROIDEA IN GRAVIDANZA, IMPATTO SULLA SALUTE MATERNO-FETALE ED EFFETTI DEL TRATTAMENTO

Le malattie tiroidee sono in generale maggiormente prevalenti nel sesso femminile: ne consegue che disfunzioni tiroidee quali ipotiroidismo, ipertiroidismo etc, siano relativamente frequenti in gravidanza. Tuttavia la reale incidenza non è esattamente quantificata per via delle forme sub-cliniche che restano a lungo misconosciute perché asintomatiche, o per la presenza di sintomi spesso attribuiti alla gravidanza stessa.

1.3 Tireopatie autoimmuni

In gravidanza, il sistema immune materno va incontro a fisiologiche modifiche qualitative che portano ad uno stato di relativa immunosoppressione, per consentire l'accettazione del feto (Chiovato et al., 1993; Hall, 1995). Meccanismi responsabili dell'accettazione del feto da parte della madre sembrano essere: l'imaturità antigenica del feto, l'effetto di barriera immunologica esercitato dalla placenta che presenta una peculiare espressione di antigeni MHC, la presenza di linfociti T fetali con attività soppressoria, la presenza di anticorpi materni bloccanti e/o di altri fattori umorali soppressori a livello dell'interfaccia materno-fetale. Sebbene la risposta contro le infezioni in gravidanza sia normale, il decorso di molte malattie autoimmuni, in particolar modo quelle tiroidee, viene modificato dalla gravidanza (Pope, 1990, Carosella et al., 1996).

Gli anticorpi diretti contro i principali autoantigeni tiroidei (Tg, TPO, TSH-R) svolgono un ruolo nella patogenesi sia dell'ipo- che dell'ipertiroidismo. Gli anticorpi anti-TPO (AbTPO) possono danneggiare le cellule tiroidee fissando il complemento o attivando i natural killer responsabili di citotossicità anticorpo-dipendente cellulo-mediata (ADCC). Gli anticorpi anti-tireoglobulina (AbTg), pur non fissando il complemento, formano immunocomplessi con la Tg che si depositano lungo la membrana dei follicoli tiroidei e attivano il complemento. Entrambi queste due classi di anticorpi sono in grado di attraversare la barriera placentare, ma non sembrano danneggiare la tiroide fetale, diversamente da quel che accade per gli anticorpi contro il TSH-R (TRAb). Questi sono autoanticorpi funzionalmente eterogenei, dotati di attività stimolante (TSAb) o inibente (TSHBAb) la funzione tiroidea. I TSAbs, responsabili dell'ipertiroidismo nel morbo di Basedow e della tireotossicosi transitoria nella tiroidite di Hashimoto, possono provocare ipertiroidismo nel

feto di madri con Basedow a seguito di passaggio transplacentare. I TSHBAb, che contribuiscono alla patogenesi dell'ipotiroidismo nella tiroidite di Hashimoto e nella tiroidite atrofica, sono responsabili di ipotiroidismo transitorio nei neonati di madri con tiroidite autoimmune (Chiovato et al, 1999).

Nei pazienti con malattie autoimmuni della tiroide, il rilievo di AbTPO è più frequente rispetto a quello degli AbTg, quindi la positività per AbTPO è un indice diagnostico più sensibile di tireopatia autoimmune (Pinchera et al, 1993).

Nel corso della gravidanza, le manifestazioni cliniche della tiroidite autoimmune e del morbo di Basedow, così come quelle di altre malattie autoimmuni, tendono a migliorare. In parallelo si osserva una riduzione nel titolo anticorpale anti-TPO e anti-Tg nella seconda metà della gravidanza, fino al 70% del titolo iniziale, e un innalzamento nel post-partum, che diventa responsabile della tiroidite post-partum (Glinoe et al., 1991). Variazioni simili si osservano per i TSAb, e spiegano la possibile remissione dell'ipertiroidismo nella seconda metà della gestazione e la frequente recidiva dopo il parto (Amino et al., 1996).

Il riscontro di tiroidite autoimmune è relativamente frequente in età fertile (Mestman et al., 1995), e la sua prevalenza arriva anche a triplicare nelle donne con diabete di tipo I, nelle quali la percentuale di positività degli anticorpi anti-tiroide può raggiungere il 30% (Riley et al., 1981). Il riscontro di anticorpi anti-tiroide in gravidanza varia dal 6 al 19.6%, in gestanti non selezionate (Stagnaro-Green et al., 1990; Glinoe et al., 1991). In molti casi, le gestanti positive agli anticorpi anti-tiroide rimangono eutiroidee per tutta la gravidanza, ma il rischio di progressione verso l'ipotiroidismo risulta aumentato (Glinoe et al, 1991; 1994 b). La funzione tiroidea del feto e del neonato, così come il peso alla nascita, l'età gestazionale e altri parametri di funzionalità placentare non sembrano risentire della positività materna agli anticorpi anti-tiroide, mentre è stato documentato un QI più basso rispetto ai controlli nei figli di madri con AbTPO nell'ultimo trimestre di gravidanza (Pop et al., 1995), e una riduzione degli score di abilità neuromotorie nei figli di madri eutiroidee con elevati titoli di AbTPO alla 16^a-20^a settimana di gestazione (Mannisto et al., 2009).

In uno studio di metanalisi condotto da Prummel e colleghi, è stata dimostrata una chiara associazione tra anticorpi anti-tiroide e aborto spontaneo (Prummel and Wiersinga, 2004). Un aumento del rischio di aborto spontaneo di 2 - 5 volte è stato documentato in gestanti eutiroidee positive per anticorpi anti-tiroide, nelle quali la prevalenza di aborto nel primo trimestre è del 15% circa (Stagnaro-Green et al., 1990; Glinoe et al, 1991). Diversi studi hanno inoltre dimostrato un'associazione tra anticorpi anti-tiroide e aborto ricorrente, in gestanti eutiroidee (De Carolis et al., 2004; Iravani et al., 2008). La prevalenza di anticorpi

anti-tiroide in donne con sindrome dell'aborto ricorrente sembra superare il 35% (Bussen and Steck, 1995). Alcuni studi hanno dimostrato che la presenza di anticorpi anti-tiroide aumenta di 2 volte il rischio di aborto spontaneo in donne eutiroidee sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (Poppe et al., 2003; Negro et al., 2005).

Anche il rischio di parto pretermine sembra essere aumentato nelle gravide con AbTPO (Glinoe et al, 1991; Negro et al., 2006), così come la mortalità perinatale (Mannisto et al., 2009).

Alcuni studi hanno valutato l'effetto del trattamento con LT4, in donne AbTPO+, sul tasso di aborti e di complicanze ostetriche, ma spesso i dati non sono supportati da rigorose metodologie e non appaiono univoci (Negro et al., 2006; Debiève et al., 2009).

Per quanto concerne la valutazione degli effetti del trattamento nelle donne AbTPO+ con aborti ricorrenti, va tenuta in considerazione la concomitanza di altre malattie autoimmuni (De Carolis et al., 2004). In tali gestanti, sono stati documentati bassi livelli di selenio nel sangue e nei capelli (Al-Kunani et al, 2001) ed il trattamento con selenio e seleniometionina sembra ridurre i livelli di AbTPO nei soggetti eutiroidei (Gartner et al., 2002).

Uno studio di Negro e collaboratori ha indicato che il trattamento con LT4 nelle donne infertili AbTPO+ sottoposte a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) sembra diminuire il tasso di aborti (Negro et al, 2005).

Sulla base di questi dati, le più recenti e autorevoli linee guida raccomandano il dosaggio del TSH nelle gravide AbTPO+; non vi sono evidenze sufficienti, invece, a raccomandare lo screening per gli anticorpi anti-tiroide in tutte le gravide e il trattamento con LT4 nelle gestanti AbTPO+ (Stagnaro-Green, 2011; De Groot et al., 2012)

2.2 Ipotiroidismo

La prevalenza dell'ipotiroidismo in gravidanza è minore rispetto a quella rilevata nella popolazione generale perché l'ipotiroidismo è causa, di per sé, di ridotta fertilità ed è una patologia più frequente solitamente dopo la quinta decade di vita.

Alcuni studi riportano una frequenza di ipotiroidismo franco in gravidanza del 0.3-0.5%, mentre per il subclinico sale al 2-3% (Klein et al., 1991). Alla base vi è principalmente la tiroidite autoimmune (vedi sezione 2.1), laddove non vi siano condizioni di carenza iodica (vedi sezione 2.4). Meno frequenti le forme iatrogene da ablazione chirurgica o con radioiodio, e l'ipotiroidismo congenito.

Le gestanti ipotiroidee hanno un'aumentata prevalenza di aborto, anemia, ipertensione gravidica, distacco di placenta ed emorragia post-partum (Glinoe et al., 1991; Leung et al.,

1993; Haddow et al., 1999). L'ipotiroidismo franco gravidico non trattato è associato ad eventi avversi neonatali come parto prematuro, basso peso alla nascita, distress respiratorio neonatale e aumentata mortalità fetale e perinatale (Stagnaro-Green et al., 2005; Kuppens et al., 2010). Abalovich e colleghi hanno riportato in un loro studio che il 60% delle gestanti con ipotiroidismo franco ed il 71% di quelle con ipotiroidismo subclinico, entrambe in trattamento con LT4 ma non a dosi adeguate, è andato incontro ad aborto spontaneo, mentre il 100% e il 90% (rispettivamente, ipotiroidismo franco e subclinico) delle gestanti adeguatamente sottoposte a terapia, ha portato regolarmente a termine la gravidanza (Abalovich et al., 2002). In uno studio retrospettivo su oltre 17.000 gravide, Casey e colleghi hanno dimostrato che l'ipotiroidismo subclinico, diagnosticato nel 2.3% della coorte, determina un aumento del rischio di 2-3 volte rispetto alla condizione eutiroidica, di sviluppare complicanze quali rottura placentare, parto pretermine e sindrome da distress respiratorio del neonato (Casey et al., 2005). Negro e colleghi hanno dimostrato una più alta incidenza di aborto nelle donne con valori di TSH, nel primo trimestre, compresi fra 2.5 e 5 mUI/ml, rispetto a quanto osservato in donne con TSH <2.5 mUI/ml (Negro et al., 2010a). In uno studio di Ashoor e colleghi è stata dimostrata un'associazione tra mortalità fetale e livelli di TSH e di fT4, rispettivamente >95° percentile e <2.5° percentile, in gravide tra l'11^a e la 13^a settimana di gestazione (Ashoor et al., 2010). Benhadi e colleghi hanno riportato una correlazione lineare positiva tra le concentrazioni di TSH alla 13^a settimana di gestazione e l'aborto spontaneo, in un campione di oltre 2500 donne Danesi (Benhadi et al., 2009). Similmente, De Vivo e colleghi hanno dimostrato, in donne che vanno incontro ad aborto prima della 12^a settimana, che ciò si verifica più precocemente in gravide con ipotiroidismo subclinico piuttosto che nelle eutiroidiche (De Vivo et al., 2010). Sempre a riguardo della condizione subclinica, una recente metanalisi ha documentato un aumento del rischio di preeclampsia e mortalità perinatale (van den Boogaard et al., 2011). In contrasto, alcuni studi non hanno trovato un'associazione tra lieve ipotiroidismo materno in gravidanza ed eventi ostetrici avversi (Cleary-Goldman et al., 2008; Mannisto et al., 2009, 2010; Wang et al., 2012).

I dati provenienti da un recente trial prospettico randomizzato (CATS: Controlled Antenatal Thyroid Screening), nel quale veniva valutato l'effetto del trattamento con LT4 in gravide con ipotiroidismo subclinico, hanno dimostrato che la terapia sostitutiva con LT4 a partire dalla 13^a settimana, non dà luogo ad un miglioramento nel QI della progenie (Lazarus et al., 2012). Tuttavia lo studio presenta alcune criticità, quali il tardivo inizio della terapia, la mancanza di un'adeguata potenza statistica, l'assenza di un vero gruppo di controllo, costituito da donne eutiroidiche, l'utilizzo di indici neurologici poco specifici, e soprattutto

l'inclusione di gravide con un grado di ipotiroidismo troppo lieve.

Alla luce di quanto finora esposto, è dunque fondamentale che la diagnosi di ipotiroidismo in gravidanza venga fatta il prima possibile, per attuare tempestivamente una terapia sostitutiva con LT4 e impedire gli effetti negativi dell'ipotiroidismo sul decorso della gestazione e sul prodotto del concepimento. L'uso di preparazioni diverse dalla LT4, come T3 o estratti di tiroide, viene fermamente sconsigliato in gravidanza (Stagnaro-Green et al., 2011).

In assenza di controindicazioni cardiache, è sempre consigliabile raggiungere lo stato di eutiroidismo nel più breve tempo possibile. Le gravide in trattamento già in epoca pre-gravidica dovrebbero incrementare precocemente (4^a-6^a settimana) la dose di LT4 del 30-50% (Alexander et al., 2004; Loh et al., 2009). In uno studio prospettico randomizzato è stata proposta l'aggiunta di 2 dosi giornaliere/settimana, indipendentemente dall'entità della singola dose, per ridurre il rischio di ipotiroidismo nel primo trimestre (Yassa et al., 2010). La notevole variabilità interindividuale sulla dose di LT4 necessaria a mantenere uno stato di eutiroidismo dipende dall'eziologia dell'ipotiroidismo e dai livelli di TSH. Il monitoraggio del TSH dovrebbe essere effettuato ogni 4 settimane durante la prima metà della gravidanza, e, dopo il parto, la dose andrebbe ridotta al livello pre-gravidico.

2.3 Iperitiroidismo

Gli elevati livelli fisiologici di hCG del primo trimestre di gravidanza possono essere causa di nausea e vomito severi, tanto da determinare un calo ponderale del 5%, disidratazione e ketonuria. Tale condizione, definita iperemesi gravidica, si verifica in 0.5-10 casi su 1000, più frequentemente nelle donne asiatiche e caucasiche (Verberg et al., 2005).

Nel 30-60% di gestanti con iperemesi gravidica si riscontrano livelli soppressi di TSH ed elevata fT4 (Tireotossicosi Gestazionale Transitoria, TGT).

Il riscontro di iperitiroidismo nel primo trimestre richiede pertanto una diagnosi differenziale tra morbo di Basedow e TGT, tanto più che molti segni e sintomi di iperitiroidismo possono essere presenti in una gravidanza normale. L'assenza di esoftalmo, gozzo e soprattutto di TSA b depongono per TGT.

Nell'85% dei casi di iperitiroidismo in gravidanza, la causa è rappresentata dal morbo di Basedow. L'iperitiroidismo in gravidanza è associato ad aumento del rischio gestazionale e fetale. Un trattamento non adeguato è associato ad aumentato rischio di parto pretermine, riduzione della crescita intrauterina, basso peso alla nascita, preeclampsia, scompenso cardiaco congestizio e morte fetale (Millar et al., 1994). L'iperitiroidismo fetale, dovuto al

passaggio transplacentare di TSA_b, è raro ma dovrebbe essere considerato. Esso è associato a ridotta crescita intrauterina, e varie alterazioni dello sviluppo fetale.

Il trattamento raccomandato è rappresentato dalle tionamidi, specificatamente il propiltiouracile nel primo trimestre (quando il metimazolo è sconsigliato per una possibile embriopatia), da sostituire con metimazolo nel secondo e terzo trimestre per i sospetti effetti epatotossici (Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al., 2012).

Diverso è il caso dell'iperemesi gravidica, per la quale viene raccomandata unicamente terapia di supporto, e della TGT, per la quale può essere utile un breve periodo di terapia con β -bloccanti.

2.4 Carenza iodica e ipotiroxinemia isolata

Come già riportato nella sezione 1.1, lo iodio è essenziale per la sintesi di T₄, e in considerazione delle modifiche fisiologiche della gravidanza, il fabbisogno in gravidanza aumenta. Le donne con adeguato apporto di iodio prima e durante la gravidanza, hanno adeguati depositi intratiroidei e pertanto un facile adattamento alle aumentate richieste per la sintesi di ormone tiroideo durante la gravidanza. In queste donne, i livelli di iodio rimangono stabili nel corso della gestazione (Lieberman et al., 1998). Nelle aree a lieve-moderata carenza iodica, i depositi corporei si riducono gradualmente dal 1° al 3° trimestre, come dimostrato dai valori urinari di iodio (Brander et al., 2003). Uno studio di Moleti e colleghi ha dimostrato come la regolare supplementazione iodica in gravidanza sia in grado di ridurre il rischio di sviluppare ipotiroxinemia durante la gestazione, e che l'effetto ottimale sulla funzione tiroidea materna è ottenibile mediante una supplementazione precoce pregravidica (Moleti, 2011). Analogamente, due studi condotti in Spagna, hanno dimostrato il ruolo protettivo esercitato da un'adeguata e precoce supplementazione iodica (Berbel, 2009; Velasco, 2009).

In condizioni di carenza iodica, la stimolazione tiroidea da parte dell'hCG nelle prime fasi di gravidanza, porta ad una sintesi preferenziale di T₃. A causa delle aumentate concentrazioni di TBG, si osserva una desaturazione da T₄ con progressiva riduzione delle concentrazioni di fT₄. La T₃ rimane nella norma, o appena al di sopra dei limiti di norma, garantendo il mantenimento di un feedback negativo sulla secrezione ipofisaria di TSH. Di conseguenza, si realizza una condizione di isolata bassa fT₄ (*ipotiroxinemia isolata*). Persistendo la condizione di deficit iodico, fallisce anche il meccanismo compensatorio di secrezione preferenziale di T₃, e pertanto si osserva una riduzione dei livelli di T₃ seguita da un incremento dei livelli di TSH (Vermiglio et al., 1999). Lo stimolo esercitato dal TSH determina la comparsa di gozzo nella gravida ed eventualmente nel feto (Berghout and

Wiersinga, 1998). Nelle aree a carenza iodica, il riscontro di ipotiroxinemia isolata può essere considerato il “primo gradino” di una possibile evoluzione verso l’ipotiroidismo. Meno chiara è l’origine di tale condizione nelle aree non-iodocarenti.

Una condizione di severa carenza iodica in gravidanza è associata ad aumentato tasso di aborto, ed aumentata mortalità fetale, perinatale e neonatale (Delange and Dunn, 2005). Poiché il deficit incide sia sulla tiroide materna che su quella fetale, può determinare effetti avversi anche sulle funzioni cognitive fetali (WHO/ICCIDD/UNICEF, 2007; Vermiglio et al., 1999; Morreale de Escobar et al., 2007). Bambini nati da madri con severo deficit di iodio nel corso della gestazione possono presentare cretinismo, sordomutismo e rigidità motoria.

Diversi studi hanno dimostrato l’impatto di bassi livelli di fT4 sulla salute fetale. Uno dei più noti, condotto da Pop e colleghi, ha evidenziato come i figli nati da madri con livelli di fT4 alla 12^a settimana compresi tra il 5° e il 10° percentile di gestazione, abbiano indici di sviluppo psicomotorio significativamente più bassi rispetto ai bambini nati da madri con valori di fT4 >10° percentile. Lo studio ha inoltre dimostrato che un’ipotiroxinemia tardiva (32° settimana di gestazione) non determina effetti sullo sviluppo neurologico fetale, così come valori di fT4 riportati alla norma tra la 24^a e la 32^a settimana (Pop et al, 1999). Qualche anno dopo, gli stessi autori hanno valutato lo sviluppo psico-motorio nei nati da madri ipotiroxinemiche (<10° percentile) alla 12^a settimana di gestazione, riscontrando indici più bassi di 8-10 punti rispetto ai nati da madri eutiroxinemiche (fT4 compresa tra il 50° e il 90° percentile) (Pop et al., 2003). Vermiglio e colleghi in un loro studio hanno dimostrato che le gravide provenienti da un’area iodocarente mostrano livelli di fT4 più bassi rispetto a quelli di donne provenienti da aree non-iodocarenti, e che la progenie presenterà un QI ridotto e una maggiore incidenza di deficit d’attenzione e iperattività (Vermiglio et al., 2004). Simili risultati sono riportati in diversi altri studi (Koistra et al., 2006; Costeira et al., 2010; Henrichs et al., 2010; Li et al., 2010). Il già citato studio di Lazarus e colleghi (sezione 2.2) ha dimostrato che non vi sono differenze significative in termini di QI della progenie, nelle gravide con ipotiroxinemia isolata sottoposte a terapia sostitutiva con LT4 rispetto a gravide non trattate (Lazarus et al., 2012). Le criticità dello studio sono riportate in sezione 2.2

3. PROBLEMATICHE DIAGNOSTICHE

Come conseguenza dei fisiologici adattamenti che subisce la tiroide in gravidanza, i risultati dei test di funzione tiroidea durante la gestazione differiscono da quelli non-gravidici. E' inoltre frequente che la gravida lamenti disturbi simili a quelli caratteristici sia dell'ipotiroidismo che dell'ipertiroidismo, Pertanto si rende necessaria la verifica dello stato clinico tramite esecuzione degli esami di funzionalità tiroidea.

La frequenza delle disfunzioni tiroidee in gravidanza e le complicanze che esse determinano sulla salute materno-fetale, entrambe ben documentate da numerosi studi presenti in letteratura, rendono ragione dell'utilità di uno screening per identificare le alterazioni del TSH in gravidanza.

3.1 Importanza dei valori di riferimento

Le concentrazioni sieriche della T4 e della T3 totali hanno scarso significato per la valutazione dello stato tiroideo in gravidanza. L'aumento della TBG circolante, evento fisiologico in gravidanza, provoca infatti un incremento delle concentrazioni nel siero della T4 e T3 totali che pertanto risultano superiori "alla norma" in ogni gestante eutiroidea.

Vi sono svariate evidenze in letteratura a sostegno del fatto che i range di riferimento per il TSH si mantengono più bassi per tutta la gravidanza (Haddow et al., 1999; Panesar et al., 2001; Soldin et al., 2007; Stricker et al., 2007; Bocos-Terraz et al., 2009). Pertanto, utilizzando i classici range di riferimento per il TSH, si può incorrere nell'errore di considerare pressoché normale la gravida con TSH appena al di sopra della norma, e l'ipertiroidismo potrebbe essere sospettato in una donna con lieve riduzione del TSH. Alcuni autori hanno pubblicato un nomogramma delle modifiche sieriche del TSH durante la gravidanza, altri hanno proposto l'uso di range "trimestre-specifici" (Dashe et al., 2005; Baloch et al., 2003; Panesar et al., 2001).

Qualora non fossero disponibili ranges trimestre-specifici per il TSH, nella popolazione in esame, viene consigliato di utilizzare il cut-off massimo di 2.5 mUI/L e 3 mUI/L, rispettivamente per 1° e 2°-3° trimestre (Stagnaro-Green et al., 2011). Tali valori appaiono essere ragionevolmente utili anche nella valutazione dell'adeguatezza della terapia sostitutiva.

Per quel che concerne il dosaggio della fT4, i metodi immunologici attualmente disponibili risentono delle fisiologiche modifiche nelle proteine di trasporto in gravidanza, ed

è comune il riscontro di notevoli differenze tra i vari kit. Metodiche cromatografiche associate a spettrometria di massa sono più specifiche rispetto ai dosaggi immunologici, ma non sono attualmente diffusamente disponibili. Pertanto, viene consigliata l'applicazione di range di riferimento metodo specifici e trimestre specifici (Stagnaro-Green et al., 2011).

L'importanza dell'utilizzo di range specifici per il TSH e per la FT4 si riflette anche sulla valutazione degli effetti del trattamento.

3.2 Controversie sullo screening

La frequenza delle disfunzioni tiroidee in gravidanza e le complicanze che esse determinano sulla salute materno-fetale, entrambe ben documentate da numerosi studi presenti in letteratura, rendono ragione dell'utilità di uno screening per identificare le alterazioni del TSH in gravidanza.

L'accordo sulla necessità di identificare precocemente le condizioni di ipotiroidismo franco materno, e prontamente trattarle per prevenire gli outcomes negativi ostetrico-fetali, è unanime (Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al., 2012). Tuttavia, pur essendo disponibili numerose evidenze sugli effetti negativi dell'ipotiroidismo subclinico sulla madre e sul feto, e diversi studi sull'impatto dell'ipotiroidemia isolata sullo sviluppo neurologico fetale, in qualche studio sono riportati dati contrastanti (Mannisto et al., 2009; Wang et al., 2012). Peraltro, gli studi sugli effetti del trattamento dell'ipotiroidismo subclinico sono pochi, ed il più recente di Lazarus e colleghi, pur con i suoi aspetti controversi, documenta un'assenza di effetto della terapia sugli indici neurologici fetali (Negro, 2010 a; Lazarus et al., 2012).

In considerazione di ciò, unitamente alla relativamente bassa prevalenza dell'ipertiroidismo in gravidanza, le linee guida più recenti e autorevoli disponibili non raccomandano uno "screening universale" della funzione tiroidea in gravidanza, piuttosto uno screening diretto alle donne "ad alto rischio" di sviluppare disfunzione tiroidea, cioè donne con le seguenti caratteristiche: anamnesi positiva per disfunzione tiroidea o pregressa chirurgia tiroidea, età >30 anni, sintomi indicativi di disfunzione tiroidea, gozzo, positività AbTPO, diabete tipo 1 o altre patologie autoimmuni, pregresso aborto o parto pretermine, pregressa terapia radiante al capo o al collo, familiarità per disfunzione tiroidea, obesità severa, uso di farmaci come amiodarone, litio o recente somministrazione di mezzi di contrasto iodati, infertilità, residenza in area a moderata-severa carenza iodica (Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al., 2012). Tuttavia, bisogna considerare come una tale strategia possa indurre a trascurare la diagnosi in una certa percentuale di gravide, che dagli

studi disponibili arriva a superare il 30% (Vaidya et al., 2007; Li et al., 2010; Negro, 2010 b). Inoltre, anche riguardo l'analisi del rapporto costo-benefici, un recente studio di Dosiou e colleghi ha dimostrato come lo "screening universale" sia da preferire rispetto valutazione ristretta alle gravide "ad alto rischio" (Dosiou et al., 2012).

SCOPO DELLA TESI

valutare la prevalenza della disfunzione tiroidea in una popolazione di gravide non selezionata, analizzando l'opportunità di un approccio "universale" per lo screening della disfunzione tiroidea in gravidanza.

SOGGETTI E METODI

Complessivamente sono state reclutate 1006 gravide nel corso di un controllo ostetrico prenatale presso diversi Centri ginecologici ospedalieri della città di Catania. Alle donne che hanno accettato di partecipare allo studio è stato richiesto di firmare un consenso informato. Il protocollo di studio è stato sottoposto all'approvazione del Comitato Etico d'Azienda.

Tutte le gestanti arruolate sono state sottoposte a visita medica con raccolta dei dati anamnestici su apposita cartella clinica, e a prelievo ematico per la misurazione delle concentrazioni di TSH, fT4 e AbTPO. In particolare, sono state chieste loro informazioni circa un'eventuale anamnesi personale e familiare di patologia tiroidea, pregressi interventi di chirurgia tiroidea, l'eventuale concomitanza di patologie autoimmuni, ed eventuale assunzione di LT4, tireostatici o altri farmaci.

L'epoca gestazionale è stata calcolata a partire dalla data dell'ultima mestruazione ed è stata verificata mediante ultrasonografia. In accordo con le indicazioni fornite dalle linee guida (Stagnaro-Green, 2011, De Groot, 2012), le concentrazioni di TSH e fT4 sono state utilizzate per classificare le gravide secondo il loro assetto funzionale tiroideo.

Gli AbTPO sono stati analizzati mediante RIA TPOAb One-step CT (Radim, Pomezia, Roma). Il TSH e la fT4 sono stati misurati mediante metodica IRMA (DiaSorin, Saluggia, VC, Italy) e metodo RIA (Technogenetics, Sesto San Giovanni, Milano), rispettivamente. Il coefficiente di variazione (CV) *intraassay* per il TSH era 2.5%, mentre il CV *interassay* era 4.1%. Il CV *intraassay* per la fT4 era 3.1%, mentre il CV *interassay* era 5.1%. I range di riferimento forniti dalla ditta produttrice erano 0.3-3.8 mIU/L per il TSH e 11-24 pg/ml per la fT4.

Utilizzando per la valutazione del TSH i range trimestre-specifici raccomandati dalle linee guida e per la fT4 i ranges raccomandati dalla ditta produttrice del kit utilizzato, le gestanti sono state suddivise nei seguenti cinque gruppi:

1. Ipotiroidismo franco (OH): TSH >2.5 mIU/L per il primo e >3.0 mIU/L per il secondo e terzo trimestre, e fT4 <11 pg/ml;
2. Ipotiroidismo subclinico (SCH): TSH >2.5 mIU/L per il primo e >3.0 mIU/L per il secondo e terzo trimestre, e normale fT4;
3. Ipotiroxinemia isolata (IH): fT4 <11 pg/ml;
4. Basso TSH: <0.1 mIU/L per il primo, <0.2 mIU/L per il secondo e <0.3 mIU/L per il terzo trimestre) isolato o associato con alta fT4 (>24 pg/ml);
5. Funzione tiroidea nella norma (TSH e fT4 nei limiti stabiliti dai range).

Le donne con TSH >10 mIU/L, indipendentemente dai livelli di fT4, sono state incluse nel 1° gruppo. Nell'ambito di ciascun gruppo, è stato identificato un sottogruppo di donne "ad alto rischio" di disfunzione tiroidea (De Groot et al, 2012). La frequenza di disfunzione tiroidea è stata inoltre valutata, per confronto, utilizzando i range forniti dalla ditta produttrice dei kits, sia per il TSH che per la fT4.

I risultati sono stati espressi come $media \pm SEM$. L'analisi statistica è stata effettuata mediante analisi della varianza (ANOVA) seguita dal Duncan's multiple range test, dal Fisher's exact test, e dal test del chi-quadro, ove appropriato. Le correlazioni tra BMI e livelli sierici di TSH o fT4 sono state analizzate mediante test di Pearson. Allo scopo, è stato utilizzato il software SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) nella versione 10.0 per Windows. La significatività statistica è stata stabilita per valori di $P < 0.05$.

RISULTATI

Le caratteristiche clinico-demografiche delle 1006 donne partecipanti allo studio sono riportate nella Tab. 1. Delle 830 di cui era disponibile il dato anamnestico circa una pregressa patologia tiroidea, 55 (6.6%) riferivano un'anamnesi positiva per tireopatia. In particolare:

- 19 donne hanno riferito un ipotiroidismo (franco o subclinico): 17 erano in terapia sostitutiva con LT4 e 2 non erano trattate; 3 di esse avevano un'anamnesi di precedente chirurgia tiroidea e una riferiva un precedente trattamento ablativo con radioiodio;
- 7 donne hanno riferito un pregresso ipertiroidismo;
- 17 donne hanno riferito una patologia espansiva benigna (gozzo/noduli tiroidei);
- 10 hanno riferito una tiroidite cronica;
- 2 hanno riferito una patologia tiroidea non meglio precisata.

Il 20.8% (5/24) delle donne con OH aveva una precedente diagnosi di ipotiroidismo:

- una di queste cinque gravide riferiva un pregresso carcinoma tiroideo differenziato, sottoposto ad intervento chirurgico e radioiodio; essa mostrava elevati livelli di TSH nonostante la terapia con LT4 (8.8 mIU/L);
- altre 2 gravide, in trattamento con LT4, mostravano livelli di TSH estremamente elevati (25 e 15.9 mIU/L, rispettivamente);
- 2 gravide con precedente diagnosi di ipotiroidismo non riferivano alcuna terapia sostitutiva.

Il 6.2% (2/96) delle donne con SCH presentava una precedente diagnosi di ipotiroidismo, e, seppur in corso di terapia sostitutiva con LT4, mostravano livelli di TSH (media \pm SEM) ancora elevati (4.8 \pm 0.7 mIU/L).

Tutte le donne con anamnesi positiva per patologia tiroidea sono state escluse dall'analisi di prevalenza e di rischio.

Prevalenza di disfunzione tiroidea in gravidanza, analisi dei gruppi "ad alto rischio" e "a basso rischio", e rischio di ipotiroidismo

Utilizzando i valori di riferimento riportati in Soggetti e Metodi, le gravide senza storia precedente di tireopatia sono state classificate come indicato nella Tab. 2. Complessivamente, il 23.9% ha mostrato una riduzione della funzione tiroidea e il 12.3% elevate concentrazioni di TSH. Il quarto gruppo ha rappresentato il 2.6% delle gestanti: 23 (2.4%) con isolato basso TSH, e 2 (0.2%) con basso TSH ed elevata fT4. I valori medi di TSH e fT4 sono riportati in Tab. 3.

Nel 58.5 % (556/951) dei casi, le gravide sono risultate “ad alto rischio” di disfunzione tiroidea (Tab. 4), mentre 157 (16.5%) sono state classificate “a basso rischio”. Non è stato possibile classificare le restanti 238 donne per incompleta raccolta dei dati anamnestici. Il confronto tra i gruppi a basso e ad alto rischio ha prodotto i seguenti risultati: il 14.3% (3/21) e il 18.7% (18/96), rispettivamente delle donne con OH e con SCH, è risultato a basso rischio. Pertanto, un totale 17.9% (21/117) di donne con ipotiroidismo rientravano nella categoria “a basso rischio”.

Un’anamnesi familiare positiva per patologia tiroidea ha determinato un aumento del rischio di presentare basso TSH (RR 1.02; 95% IC: 0.43-2.42; $P < 0.025$, χ^2 test). La positività AbTPO ha determinato un aumento del rischio sia di OH (RR 7.38; 95% IC: 2.35-23.15; $P < 0.001$, χ^2 test) che di SCH (RR 5.15; 95% IC: 3.18-8.42; $P < 0.0001$, χ^2 test).

Confronto tra range trimestre-specifici e range non gravidici per il TSH

Utilizzando i range non specifici per la gravidanza per il TSH (0.3-3.8 mIU/L), l’1.3% delle donne sarebbero state classificate come affette da OH, il 3.2% da SCH, e il 12.0% da IH. Basse concentrazioni di TSH ($< 0.3 \mu\text{U/ml}$) isolate o associate ad alta ft4 ($> 24 \text{ pg/ml}$), sarebbero state riscontrate nel 5.5% delle gravide.

Pertanto, complessivamente 74 (7.8%) gravide con elevate concentrazioni di TSH non sarebbero state classificate, e in 27 (2.8%) gravide sarebbero stati erroneamente diagnosticati bassi valori di TSH. Un’errata classificazione riguardante il TSH avrebbe interessato il 10.6% (101/951) delle gravide.

Correlazione tra valori di BMI e livelli di TSH e ft4

Le concentrazioni di TSH e ft4 secondo classi di BMI (classificazione WHO) sono illustrate nella Fig. 3. Non sono state riscontrate differenze significative tra i valori di TSH secondo classi di BMI, mentre le concentrazioni di ft4 sono risultate significativamente più basse nelle gravide in sovrappeso confrontate con le donne sottopeso. I valori di ft4 nelle gestanti obese sono risultati significativamente più bassi rispetto a quanto osservato nelle donne sottopeso o normopeso ($P < 0.05$, ANOVA seguito da Duncan test).



Figura 3. Livelli di TSH e ft4 secondo classi di BMI.

Inoltre, è stata osservata una correlazione positiva tra i valori di BMI e livelli di TSH ($r=0.07$, $P<0.05$) e negativa per la ft4 ($r=-0.15$, $P<0.001$). Quando le gravide sono state analizzate in base ai primi due trimestri di gravidanza, nessuna correlazione è stata riscontrata tra BMI e TSH, mentre BMI e ft4 sono risultati negativamente e significativamente correlati in entrambi i due trimestri ($r=-0.12$, $P<0.05$ e $r=-0.11$, $P<0.05$, rispettivamente per il primo e per il secondo trimestre).

DISCUSSIONE

In questo studio prospettico è stata innanzitutto determinata la prevalenza di disfunzione tiroidea in gravidanza, utilizzando i range trimestre-specifici per il TSH. Quindi i risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti utilizzando i range indicati dalla ditta produttrice del kit. Il 13% circa delle gravide partecipanti allo studio sono risultate ipotiroidee in base ai range per il TSH trimestre-specifici, mentre tale percentuale si riduce al 4.5% quando vengono considerati i range della ditta produttrice del kit.

Sia la prevalenza di OH che di SCH sono più elevate di quanto riportato in letteratura. La percentuale di donne con AbTPO (2.2%), più bassa rispetto a quanto documentato da altri studi, può dipendere da una minore incidenza di patologia autoimmune nell'area di studio.

Ci si sarebbe atteso un miglior compenso funzionale in terapia, nelle donne con ipotiroidismo già noto prima della gravidanza. Tuttavia, i valori di TSH nelle gravide già in trattamento sono risultati più elevati di quanto raccomandato nelle linee guida. Ciò può essere dovuto ad un mancato incremento nel dosaggio di LT4 e/o ad una scarsa attenzione da parte del curante.

Il dosaggio della fT4 in uno screening della funzione tiroidea è volto alla distinzione tra OH e SCH, e all'identificazione dell'ipotiroidemia isolata. Qualora non siano disponibili per la gravidanza metodi affidabili di dosaggio (es. LC/MS/MS) o non siano applicabili ranges trimestre-specifici laboratorio-specifici, dovrebbero essere tenuti in considerazione i limiti del metodo utilizzato.

Studi precedenti hanno riportato una più bassa prevalenza di ipotiroidemia isolata rispetto a quanto osservato in questo studio (11.6%). Vaidya e colleghi hanno riscontrato una percentuale inferiore al 2% in uno studio condotto in Gran Bretagna (Vaidya et al., 2007), ed una percentuale simile (1.3%) è stata riscontrata in uno studio condotto negli Stati Uniti, in gravide alla 20^a settimana di gestazione (Casey et al., 2007). Tuttavia, uno studio condotto nella nostra stessa area ha riportato un prevalenza del 3.2% di ipotiroidemia isolata nelle fasi precoci della gravidanza (Moleti et al., 2008). Tali differenze tra gli studi possono essere dovute all'inclusione di donne di diversa etnia, provenienti da diverse aree geografiche e con differenti profili di assunzione di iodio, ma anche ai diversi limiti di riferimento utilizzati per il TSH, oltre che ai diversi metodi di dosaggio della fT4. Nel nostro studio, solo il 18.3% delle gravide con ipotiroidemia isolata ha riferito di assumere sale iodato. Ciò sembra avvalorare la tesi che l'origine di tale alterazione risieda nel deficit di iodio, e sottolineare la

necessità di una supplementazione iodica in gravidanza. E' noto infatti che la regione in cui è stato condotto lo studio è stata già definita a lieve-moderata carenza iodica.

La correlazione negativa tra BMI e livelli di fT4, che sono risultati significativamente più bassi nelle donne in sovrappeso e in quelle obese, rispetto alle donne sottopeso, e significativamente più bassi nelle obese rispetto alle normopeso, sembra indicare un attivo ruolo metabolico esercitato dalla fT4.

Bassi livelli di TSH sono stati riscontrati nel 2.6% dei casi, ma un concreto sospetto di iperfunzione tiroidea riguarda solo lo 0.2% di gravide, nelle quali è stato osservato un parallelo aumento di fT4.

Una più elevata percentuale (5.5%) si osserva con l'utilizzo dei range non trimestre-specifici, dovuta ad una stima meno accurata del TSH.

Un dato di rilievo di questo studio è il riscontro di OH o SCH in una considerevole percentuale di donne definite "a basso rischio". Pertanto, il confronto tra le due strategie di screening, "case finding" e "universal screening", mostra che testando solo le donne ad alto rischio, seppur con i rigorosi criteri indicati dalle più recenti linee guida, si omette la diagnosi di ipotiroidismo nel 7.8% di gravide. I dati della letteratura mostrano più basse percentuali di donne "ad alto rischio" e conseguenti più alte percentuali di ipotiroidismo non diagnosticato, che possono essere dovute a criteri diversi e meno ampi utilizzati per definire la condizione di alto rischio.

CONCLUSIONI

I risultati di questo studio dimostrano l'importanza di valutare la funzione tiroidea in gravidanza, che, quando deficitaria, è in grado di interferire sui processi metabolici dell'organismo, come dimostrato dagli effetti sull'indice di massa corporea.

L'esame della funzione tiroidea in gravidanza assume un ruolo di primo piano in aree a lieve-moderata carenza iodica, dove appare necessario attuare una strategia di screening universale.

L'uso di range di riferimento specifici per la gravidanza consente di ridurre il rischio di errori nella classificazione della disfunzione tiroidea e conseguentemente di evitare un trattamento inadeguato.

PROGETTI FUTURI COLLEGATI

- *Effetti del trattamento dell'ipotiroidismo in fase precoce sugli outcome materno-fetali:* è in corso di realizzazione uno studio volto a valutare il rischio, per le gravide ipotiroidiche, di complicanze ostetriche e fetali, e valutare se una precoce identificazione e una precoce terapia sostitutiva riducono tale rischio. Verrà inoltre valutato il ruolo esercitato dalla positività AbTPO e se l'ipotiroidismo determina un aumento ulteriore del rischio legato ad altre patologie concomitanti (gravidezze a rischio). Tra gli endpoints secondari vi sono le alterazioni ecografiche ostetriche eventualmente correlabili alla disfunzione tiroidea.
- *Ruolo dei contaminanti ambientali nelle alterazioni della funzione tiroidea:* allo scopo di identificare le possibili cause e i meccanismi responsabili di un eventuale deficit funzionale tiroideo, in alternativa o in aggiunta ai già noti meccanismi autoimmuni e metabolici (carenza iodica), verrà indagato il bioaccumulo di contaminanti tossici ambientali nel sangue di donne che si avviano ad un programma di fecondazione assistita.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche delle donne gravide partecipanti allo studio (n=1006).

Età media (\pm SEM) e range (anni)	28.3 \pm 0.2 14-44
Età media (\pm SEM) del menarca e range (anni)	12.2 \pm 0.04 9-17
BMI medio (\pm SEM) (kg/m ²)	24.6 \pm 0.1 (n=995)
Età gestazionale mediana (range) (settimane)	13 (5-40)
Precedenti gravidanze	
Nessuna (%)	54.9
Una (%)	34.2
Due o più gravidanze (%)	11.0
Anamnesi di precedenti aborti, n (%)	45/1006 (4.5)
Anamnesi personale di malattie tiroidee, n (%)	55/830 (6.6)
Anamnesi familiare di malattie tiroidee, n (%)	285/950 (30.0)
Assunzione di sale iodato, n (%)	259/907 (28.5)
Positività AbTPO, n (%)	43/1006 (4.3)
Assunzione di acido folico/vitamine, n (%)	572/836 (68.4)
Sintomi suggestivi di disfunzione tiroidea, n (%)	112/567 (19.7)

n= numero di casi.

Tabella 2. Funzione tiroidea nelle donne gravide senza anamnesi di precedente disfunzione tiroidea (n=951), classificate secondo i range di riferimento trimestre-specifici per il TSH.

	OH	SCH	IH	Basso TSH	Normale
Gravide totali, n (%)	21 (2.2)	96 (10.1)	110 (11.6)	26 (2.7)	698 (73.4)
Anamnesi di precedenti aborti, n (%)	1/21 (4.8)	6/96 (6.2)	5/110 (4.5)	0/26 (0)	30/698 (4.3)
Anamnesi familiare di malattie tiroidee, n (%)	8/20 (40.0)	36/94 (38.3)	27/105 (25.7)	7/24 (29.2)	183/662 (27.6)
Assunzione di sale iodato, n (%)	8/20 (40.0)	35/93 (37.6)	17/93 (18.3)	5/22 (22.7)	171/628 (27.2)
BMI medio (\pm SEM) (kg/m ²)	24.8 \pm 0.9	24.6 \pm 0.5	25.8 \pm 0.5	22.8 \pm 0.8	24.3 \pm 0.2
Positività AbTPO, n (%)	3/21 (14.3)	10/96 (10.4)	1/110 (0.9)	0/26 (0)	7/698 (1.0)

Tabella 3. Valori di TSH e fT4 nelle gravide senza anamnesi di precedente disfunzione tiroidea, suddivise per gruppi.

	OH	SCH	IH	Basso TSH	Normale
TSH (mIU/L)	4.9 ± 0.3* (3.9-8.1)	4.7 ± 0.2* (3.9-8.5)	1.7 ± 0.1† (0.3-3.8)	0.13 ± 0.03*† (0.001-1.5)	1.6 ± 0.03† (0.3-3.8)
fT4 (pg/ml)	9.7 ± 0.3*† (7.7-10.7)	14.1 ± 0.5 (11.0-20.7)	9.9 ± 0.1*† (7.2-10.9)	15.4 ± 0.6*† (5.3-30.2)	14.4 ± 0.1 (11.0-21.5)

Risultati espressi come media±SEM e range in parentesi

* p<0.05 vs. Normale (ANOVA seguito da Duncan test)

† p<0.05 vs. SCH (ANOVA seguito da Duncan test)

Tabella 4. Gravidie “ad alto rischio” e “a basso rischio” di disfunzione tiroidea, suddivise per gruppi

	OH (n=21)	SCH (n=96)	IH (n=110)	Basso TSH (n=26)	Normale (n=698)
Alto rischio, tot=556					
n (%)	17 (3.0)	69 (12.4)	69 (12.4)	16 (2.9)	385 (69.2)
Basso rischio, tot= 157					
n (%)	3 (1.9)	18 (11.5)	15 (9.5)	3 (1.9)	118 (75.1)
Non classificate, tot=238					
n (%)	1 (0.4)	9 (3.8)	26(1.1)	7 (2.9)	195 (81.9)

BIBLIOGRAFIA

Abalovich M, Gutierrez S, Alcaarez G, et al. 2002 Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*; 12:63-68.

Ain KB, Mori Y, Refetoff S. 1987 Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 65:689.

Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, et al. 2004 Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 351:241–249.

Al-Kunani AS, Knight R, Haswell SJ, et al 2001 The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage. *BJOG* 108:1094-1097.

Amino N, Tada H, Hidaka Y. 1996 Autoimmune thyroid disease and pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 19:59.

Ashoor G, Maiz N, Rotas M, et al. 2010 Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. *Thyroid*; 20:989-93.

Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. 2003 Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13:3–126.

Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al. 2009 Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol*;160:985-91.

Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, et al. 2009 Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid*.;19:511-9.

Berghout A, Wiersinga W. 1998 Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol* 138:536–542.

Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, et al. 2009 Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes* 2:237.

Brander L, Als C, Buess H, et al. 2003 Urinary iodine concentration during pregnancy in an area of unstable dietary iodine intake in Switzerland. *J Endocrinol Invest* 26:389–396.

- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. 1994 Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med.* 331:1072.
- Bussen S, Steck T. 1995 Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Human Reproduction.* 10:2938
- Carosella ED, Dausset J, Kirszenbaum M. 1996 HLA-G revisited. *Immunol Today.* 17:399.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005, 105: 239-245.
- Casey BM, Dashe JS, Spong CY, et al. 2007. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*; 109: 1129-1135.
- Chiovato L, Lapi P, Fiore E, Tonacchera M, et al. 1993 Thyroid autoimmunity and female gender. *J Endocrinol Invest.* 16:384.
- Chiovato L, Pinchera A, Crosignani PG. 1999 Tiroide e gravidanza. Un approccio multidisciplinare. Ed Mediserve.
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. 2008 Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*, 112:85-92.
- Costa A, Arisio R, Benedetto C, et al. 1991 Thyroid hormones in tissues from human embryos and fetuses. *J Endocrinol Invest.* 14:559.
- Costeira MJ, Oliveira P, Ares S, et al. 2010 Parameters of thyroid function throughout and after pregnancy in an iodine-deficient population. *Thyroid*; 20:995-1001.
- Crosignani PG, Trojsi L, Attanasio A, et al. 1974 Value of HCG and HCS measurement in clinical practice. *Obstet Gynecol.* 44:673.
- Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al. 2005 Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 106:753–757.
- Debiève F, Dulière S, Bernard P, et al. 2009 To treat or not to treat euthyroid autoimmune disorder during pregnancy? *Gynecol Obstet Invest* 67:178-182.
- De Carolis C, Greco E, Guarino MD, et al. 2004 Anti-thyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous aborters. *Am J Reprod Immunol* 52:263–266.

De Groot LJ, Larsen PR, Hennemann G. 1996 Ontogenesis of thyroid function, thyroid hormone and brain development, diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism, in De Groot LJ, Larsen PR, Hennemann G, Eds: *The Thyroid and its Diseases*, Sixth Ed. New York: Churchill Livingstone; 541.

De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. 2012 Management of Thyroid Dysfunction during pregnancy and postpartum: and Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2543-2565.

Delange FM, Dunn JT. 2005 Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) Werner and Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 9th edition. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 264–288.

De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, et al. 2010 Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid*: 20:633-637.

Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, et al. 2012 Cost-Effectiveness of Universal and Risk-Based Screening for Autoimmune Thyroid Disease in Pregnant Women. *J Clin Endocrinol Metab*; 97:1536-46.

Fisher DA. 1996 Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood, in Braverman LE, Utiger RD, Eds: *Werner and Ingbar's the Thyroid, a fundamental and clinical text*, Seventh Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 974.

Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW 2002 Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1687-1691.

Glinoe D, Gershengorn MC, Dubois A, et al. 1977 Stimulation of thyroxine-binding globulin synthesis by isolated rhesus monkey hepatocytes after in vivo-estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 100:807.

Glinoe D, Fernandez Soto M, Bourdoux P, et al. 1991 Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab*. 73:421.

Glinoe D. 1994 The thyroid gland and pregnancy: iodine restriction and goitrogenesis revealed. *Thyroid International*. 5:1 (a).

Glinoe D, Riahi M, Grun JP, et al. 1994 Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 79:179 (b).

- Glinoe D. 1996 Maternal and neonatal thyroid function in mild iodine deficiency, in: Nauman J, Glinoe D, Braverman LE, Hostalek U, Eds: *The Thyroid and Iodine*. Stuttgart: Schattauer; 129.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. 1999 Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*;341:549-55.
- Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, et al. 2004 The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 11:170–174.
- Hall R. 1995 Pregnancy and autoimmune endocrine disease. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab*. 9:137.
- Heinze HJ, Shulman DI, Diamond FB Jr, et al. 1993 Spectrum of serum thyroglobulin elevation in congenital thyroid disorders. *Thyroid*. 3:37.
- Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ et al. 2010 Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *Clin Endocrinol Metab*.;95:4227-34.
- Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. 1991 Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 35: 41–46.
- Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, et al. 2006 Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics*; 117:161-167.
- Kuppens SM, Kooistra L, Wijnen HA, et al. 2010 Maternal thyroid function during gestation is related to breech presentation at term. *Clin Endocrinol*; 72:820-824.
- Iravani AT, Saeedi MM, Pakraves J, et al. 2008 Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocr Pract* 14:458-464.
- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. 2012 Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*; 366:493-501.
- Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al. 1993 Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol*; 81:349-353.
- Li Y, Shan Z, Teng W, et al. 2010 Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol*; 72:825-829.

Liberman CS, Pino SC, Fang SL, et al. 1998 Circulating iodide concentrations during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3545–3549.

Lin LS, Roberts VJ, Yen SS. 1995 Expression of human gonadotropin-releasing hormone receptor gene in the placenta and its functional relationship to human chorionic gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 80:580.

Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, et al. 2009 The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 19:269–275.

Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, et al. 2009 Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 94:772–779.

Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, et al. 2010 Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of Pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab*, 95: 1084-1094.

Mestman JH, Goodwin M, Montoro MM. 1995 Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 24:41.

Millar LK, Wing DA, Leung AS, et al. 1994 Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 84:946–949.

Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, et al. 2008 Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*; 93: 2616-2621.

Moleti M, Di Bella B, Giorgianni G, et al. 2011 Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study. *Clin Endocrinol*; 74:762-768.

Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. 1987 Fetal and maternal thyroid hormones. *Horm. Res.* 26:12.

Morreale de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. 2007 Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr* 10:1554–1570.

Negro R, Mangieri T, Coppola L, et al. 2005 Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted re production technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 20:1529-1533.

Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. 2006 Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications.

J Clin Endocrinol Metab 91: 2587-2591.

Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. 2010 Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. J Clin Endocrinol Metab.;95:E44-8. (a).

Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. 2010 Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab.;95:1699-707 (b).

Panesar NS, Li CY, Rogers MS. 2001 Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. Ann Clin Biochem 38:329–332.

Pinchera A, Mariotti S, Aghini-Lombardi F, et al. 1993 Le malattie della tiroide, in Teodori U, Gentilini P, Eds: *Trattato Italiano di Medicina Interna*. Roma: Società Editrice Universo; 2761.

Pop VJ, De Vries E, Van Baar AL, et al. 1995 Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab*. 80:3561.

Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, et al. 1999 Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clin Endocrinol (Oxf) 50:149–155.

Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al. 2003 Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf) 59:282–288.

Pope RM. 1990 Immunoregulatory mechanism present in the maternal circulation during pregnancy. *Baillière's Clin Rheumatol*. 2:33.

Poppe K, Glinoeer D, Tournaye H, et al. 2003 Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? J Clin Endocrinol Metab 82:2862-2866.

Porterfield SP, Hendrich CE. 1993 The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development – Current perspectives. *Endocr Rev*. 14:94.

Prummel MF, Wiersinga WM 2004 Thyroid autoimmunity and miscarriage. Eur J Endocrinol 150:751–755.

Riley WJ, MacClaren NK, Lezzote DC, et al. 1981 Thyroid autoimmunity in insulindependent diabetes mellitus: the case of routine screening. *J Pediatr*. 98:350.

Soldin OP, Soldin D, Sastoque M 2007 Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit* 29:553–559.

Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, et al. 1990 Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA*. 264:1422.

Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, et al. 2005 The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid*; 15:351-357.

Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. 2011 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*.; 21:1-45.

Stein SA, Adams PM, Shanklin DR et al. 1991 Thyroid hormone control of brain and motor development: molecular, neuroanatomical, and behavioral studies, in Bercu BB, Ed: *Advances in Perinatal Thyroidology*. New York: Plenum Press; 47.

Stricker R, Echenard M, Eberhart R, et al. 2007 Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 157:509–514.

Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. 2007 Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab*.;92:203-7.

van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. 2011 Significance of subclinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*; 17:605-619.

Velasco I, Carreira M, Santiago P, et al. 2009 Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab*; 94:3234-41.

Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, et al. 2005 Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 11:527.

Vermiglio F, Lo Presti VP, Castagna MG, et al. 1999 Increased risk of maternal thyroid failure with pregnancy progression in an iodine deficient area with major iodine deficiency disorders. *Thyroid*, 9: 19-24.

Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, et al. 2004 Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 89:6054–6060.

Xue-Yi C, Xin-Min J, Zhi-Hong D, et al. 1994 Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med.* 331:1739.

Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, et al. 2010 Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3234–3241.

Wang S, Teng WP, Li JX, et al. 2012 Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J Endocrinol Invest*; 35:322-5

World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children’s Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). 2007 Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. World Health Organization, Geneva.