



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
"TOR VERGATA"**

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA PRENATALE

XXI CICLO DEL CORSO DI DOTTORATO

**IPOTIROIDISMO SUBCLINICO:
LE RAGIONI PER UNO SCREENING UNIVERSALE**

Dott.ssa Michela Patrizi

A.A. 2008/2009

Docente Guida/Tutor: Prof. H.Valensise

Coordinatore: Prof. D. Arduini

INDICE

| | |
|--|---------|
| INTRODUZIONE | pag. 3 |
| Effetti della gravidanza sulla funzionalità tiroidea | pag. 4 |
| Funzionalità tiroidea in epoca fetale | pag. 11 |
| IPOTIROIDISMO E IPOTIROIDISMO SUBCLINICO | pag. 13 |
| Epidemiologia | pag. 14 |
| Eziologia | pag. 15 |
| Diagnosi clinica e di laboratorio | pag. 19 |
| Rischi fetali | pag. 24 |
| Terapia dell'ipotiroidismo in gravidanza | pag. 26 |
| CASI | pag. 28 |
| 1° STUDIO – MATERIALI E METODI | pag. 29 |
| 2° STUDIO – MATERIALI E METODI | pag. 33 |
| RISULTATI | pag. 35 |
| DISCUSSIONE | pag. 37 |
| CONCLUSIONI | pag. 42 |
| BIBLIOGRAFIA | pag. 45 |

INTRODUZIONE

Le malattie della tiroide sono, insieme al diabete mellito, le endocrinopatie più frequenti in gravidanza (0.2-0.5%) e nel puerperio (5-10%).

Le disfunzioni tiroidee sono spesso sottovalutate nelle donne in gravidanza, perché possono non essere legate a specifici sintomi e perché lo stato gravidico è di per sé legato ad un aumento dell'attività metabolica.

Se i disordini clinicamente evidenti hanno un'incidenza dell'1-2%, le forme subcliniche sia di iper che di ipotiroidismo sono sicuramente più comuni, ma molto spesso misconosciute (1).

Nella clinica bisogna considerare la possibilità che si possano verificare delle disfunzioni tiroidee e riuscire a riconoscere la differenza tra le modificazioni fisiologiche e la patologia vera e propria.

Quando viene riconosciuta la presenza di una disfunzione tiroidea è necessario intraprendere un adeguato management perché non si verifichino delle complicanze. Le anomalie della funzionalità della tiroide materna possono, infatti, determinare effetti dannosi sul feto dovuti direttamente al passaggio transplacentare di anomale quantità di ormoni

materni, recettori anticorpali di TSH e di farmaci antitiroidei o indirettamente per alterazione del fisiologico stato della gravidanza.

Effetti della gravidanza sulla funzionalità tiroidea

Per poter comprendere pienamente le condizioni patologiche tiroidee durante la gravidanza è necessario conoscere i processi fisiologici che interessano sia la funzionalità della tiroide materna che lo sviluppo fetale (Fig. 1).

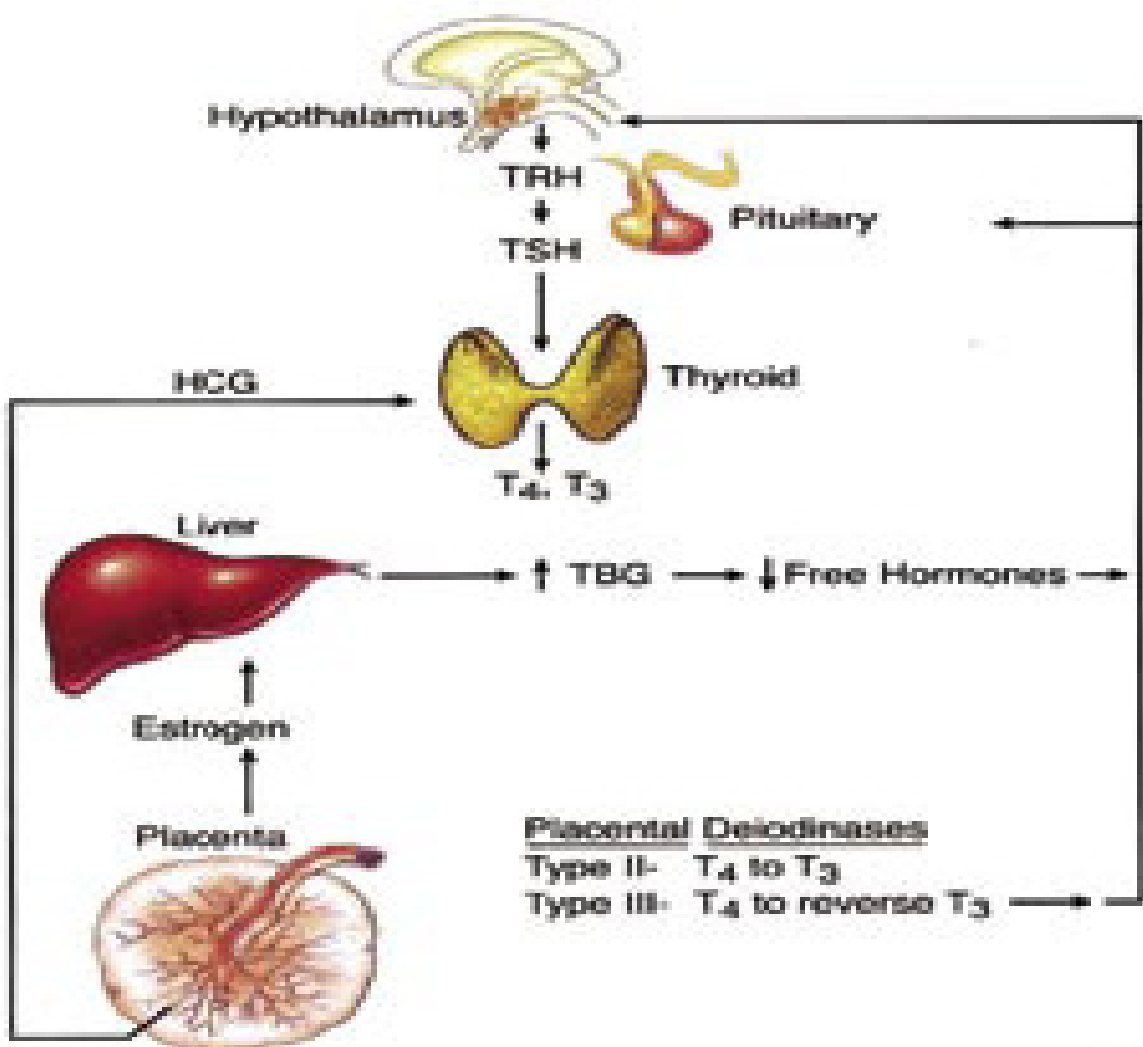


Fig.1 Modificazioni della funzionalità tiroidea in gravidanza

Modificata da Nader e col. *Thyroid Disease and Pregnancy*. In: Creasy RK, ResnicK

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

In particolare, si osservano modificazioni dei parametri di funzionalità tiroidea secondarie agli eventi biochimici determinati dal progressivo sviluppo della tiroide fetale e dal tentativo della tiroide materna di raggiungere l'omeostasi. L'omeostasi tiroidea durante la gravidanza è, dunque, il risultato di complesse interazioni ormonali tra madre, feto e placenta (2,3).

Tra gli stimoli responsabili dell'aumentato carico funzionale tiroideo, uno dei più importanti è rappresentato dall'aumento delle concentrazioni plasmatiche della globulina legante la tiroxina (TBG).

In condizioni fisiologiche la TBG lega il 75% della Tiroxina (T4) e l'80% della triiodotironina (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 (4).

Durante la gravidanza l'incremento della concentrazione sierica di TBG è determinato dagli estrogeni secreti dalla placenta. Gli estrogeni hanno un duplice effetto sulla TBG: da un lato stimolano la sintesi epatica della proteina e dall'altro ne rallentano il catabolismo. Gli estrogeni favoriscono infatti la produzione di TBG che contiene maggiori quantità di acido sialico (5).

In conseguenza di questa modificazione strutturale la captazione della TBG da parte del recettore epatico per le asialoglicoproteine diminuisce e la clearance plasmatica della proteina si riduce. L'incremento nelle concentrazioni di TBG espande il pool della tiroxina corporea, aumenta la sintesi di TSH da parte del sistema ipotalamo-ipofisi che a sua volta stimola la sintesi e la secrezione del T4 e del T3.

Nelle fasi iniziali della gravidanza con l'aumento dei valori di TBG aumenta anche il flusso ematico renale e la velocità di filtrazione glomerulare che si mantiene costante per tutta la durata della gravidanza; ne consegue un incremento della clearance renale dello iodio. Alla perdita renale si aggiunge la quota di iodio che viene messa a disposizione del feto attraverso la placenta e che aumenta di pari passo con la maturazione della funzione tiroidea fetale e con il crescere del pool di ormoni tiroidei fetali.

Nelle aree di carenza iodica anche lieve o moderata l'apporto iodico è spesso insufficiente a compensare l'aumentato fabbisogno della gravidanza. Si verifica quindi un bilancio negativo di questo elemento che si traduce in un deficit relativo di iodio e in modificazioni tipiche della funzione tiroidea e del profilo ormonale tiroideo. In condizioni di deficit iodico anche solo lieve o moderato la secrezione di ormoni tiroidei non può aumentare fino a quei livelli che sarebbero necessari per far fronte all'incremento della concentrazione sierica di TBG. Questo deficit relativo della secrezione ormonale tiroidea si traduce in una desaturazione della TBG e in una riduzione dei livelli di T4 e T3 liberi che comunque si mantengono nel range di normalità. La carenza relativa di iodio inoltre influenza la secrezione preferenziale di T3. Queste alterazioni della

funzione tiroidea possono essere prevenute dalla somministrazione di supplementi di iodio.

Tra gli ormoni che hanno uno stimolo indiretto sulla funzionalità tiroidea c'è la gonadotropina corionica (HCG).

Prima ancora dell'impianto, il trofoblasto produce HCG che, stimolando il corpo luteo, blocca il ciclo ovarico materno segnalando l'inizio della gravidanza. L'HCG è una glicoproteina costituita da due subunità: α e β . La subunità α è identica a quella dell'FSH (ormone follicolo stimolante), dell'LH (ormone luteotropo) e del TSH. La subunità β è invece specifica per l'HCG; le sue proprietà antigeniche sono alla base del dosaggio immuno-enzimatico di questo ormone, che permette la diagnosi di gravidanza sin dal momento dell'annidamento, ancora prima, quindi, della prima mancanza mestruale. L'HCG riveste un ruolo fondamentale nel mantenimento del corpo luteo e nella sua trasformazione in corpo luteo gravidico, organo essenziale nelle prime fasi della gravidanza.

La secrezione di HCG inizia dopo il concepimento, raggiunge il picco massimo alla 10^a settimana di gravidanza per poi declinare e raggiungere un valore minimo alla 20^a settimana; alcuni studi ipotizzano che questi valori alti di HCG durante il periodo iniziale della gravidanza attivino direttamente il recettore del TSH. Tale ipotesi è sostenuta dalle ricerche che dimostrano che le concentrazioni di HCG sierica sono correlate

negativamente alle concentrazioni di TSH nel siero e positivamente con le concentrazioni di FT4 (T4 libero).

Nel corso del I trimestre di gravidanza l'HCG esercita, quindi, un effetto tireotropo, poiché, data la sua affinità strutturale con il TSH, si lega al recettore tiroideo per la tropina ipofisaria mimando l'effetto di quest'ultima; questo effetto tireotropo è comunque troppo modesto per causare uno stato di ipertiroidismo nella gravida normale.

Alcune forme di HCG (asialo-HCG), talvolta prodotte da un trofoblasto anomalo (mola, corio carcinoma) esercitano invece un potente stimolo TSH simile, creando un vero ipertiroidismo clinico.

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.

Sebbene ci siano sufficienti dimostrazioni che documentano l'andamento di TSH e T4 durante la gravidanza, non è lo stesso per le concentrazioni di FT4 e in modo particolare durante il primo trimestre di gravidanza. Le concentrazioni di FT4 durante questo periodo possono essere alte, basse

oppure possono avere lo stesso valore pre-concezionale. Queste variazioni sembrano legate alla combinazione di alcuni difetti di assunzione e di assorbimento dello iodio nell'alimentazione delle donne gravide (6).

Le concentrazioni di FT3 e FT4 incrementano leggermente durante il primo trimestre in risposta agli elevati valori di HCG. Consecutivamente i valori di FT4 diminuiscono progressivamente nelle fasi successive della gravidanza per raggiungere valori che possono essere inferiori ai normali valori di riferimento.

Non esistono dei reali valori di riferimento di FT4 in gravidanza; per riuscire a valutare l'andamento dei valori di T4 prodotti durante gravidanza è opportuno correggere il valore totale di T4 con un fattore di 1.5 di variazione (6,7).

In ultimo si verificano, soprattutto nella seconda parte della gravidanza, alterazioni del metabolismo periferico degli ormoni tiroidei per la presenza, a livello placentare, di diverse forme di enzima deiodasi.

Questi possono essere di tre tipi: I, II e III. Il tipo I, responsabile della conversione del T4 a T3, non si modifica durante la gravidanza.

Il tipo II viene prodotto dalla placenta e determina la produzione di T3 libero (FT3) che viene utilizzato dal feto.

Il tipo III, che è l'enzima più rappresentato dalla placenta, catalizza la trasformazione di T4 in T3 reverse (T3R), ormone inattivo. Questo spiega la bassa concentrazione di T3 e l'alta concentrazione di T3R che è caratteristica dell'assetto ormonale tiroideo fetale (2).

Funzionalità tiroidea in epoca fetale

Durante la vita fetale la ghiandola tiroidea inizia a funzionare intorno alla 10^a settimana di gestazione quando compaiono i follicoli tiroidei.

Nelle prime 10-12 settimane l'ormone tiroideo deriva dal circolo materno attraverso la barriera placentare che lascia passare modeste quantità di T4 che viene successivamente convertito in T3 a livello dei tessuti fetali.

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

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.

La concentrazione del TSH cresce fino a raggiungere valori di 410 mUI/L alla nascita. L'aumento della concentrazione degli ormoni tiroidei fetali con il procedere della gravidanza riflette la progressiva maturazione della tiroide fetale (2).

Gli ormoni tiroidei sono fondamentali per il precoce sviluppo cerebrale fetale, in particolare per quanto riguarda il nucleo caudato, l'ippocampo e il cervelletto, strutture coinvolte nel controllo dell'attenzione, della memoria e dello sviluppo delle capacità motorie (8).

Durante la gravidanza contribuiscono allo sviluppo cerebrale sia gli ormoni tiroidei di origine materna che quelli di origine fetale. In particolare gli ormoni di origine materna rappresenterebbero la fonte principale durante i primi due trimestri di gravidanza; questo è suggerito anche dalla presenza a livello cerebrale fetale dei recettori nucleari per il T₃, già a partire dalla 10^a settimana di gestazione, epoca in cui la tiroide fetale non è ancora in grado di produrre la tiroxina. Durante l'ultimo trimestre diviene importante anche il contributo fetale che va a sommarsi a quello materno. Questo è stato dimostrato anche al riscontro di recettori per il TSH nella tiroide fetale solo a partire dalla 20^a settimana di gestazione (9).

IPOTIROIDISMO E IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

Il deficit della funzione tiroidea costituisce la patologia endocrina più frequente tra le donne in età riproduttiva ed è uno dei disturbi che si incontra con frequenza maggiore nella pratica clinica in endocrinologia.

Tale disturbo si manifesta per una ridotta azione sui tessuti periferici degli ormoni tiroidei. Questa riduzione nell'azione degli ormoni tiroidei è, nella maggior parte dei casi, secondaria alla riduzione nella sintesi e secrezione degli ormoni da parte della ghiandola tiroide.

Occasionalmente la causa è legata ad una resistenza periferica dei recettori ormonali.

Si parla di ipotiroidismo subclinico quando ad un TSH aumentato si associano valori normali di FT3 e FT4 in assenza di sintomi clinici. Un valore di FT4 basso associato ad un TSH elevato è indice di ipotiroidismo franco.

La disponibilità di tests biochimici sensibili e le terapie che sono state attuate hanno semplificato la diagnosi e il management di queste condizioni endocrine.

Epidemiologia

L'incidenza dell'ipotiroidismo aumenta con l'età della paziente e se conclamato, complica l'1-2% delle gravidanze.

E' una patologia più comune nelle aree iodo-carenti.

Le pazienti che presentano una positività agli anticorpi anti tiro-perossidasi (TPO) e chi ha valori alti di TSH rispetto al range della normalità ha un rischio elevato di manifestare ipotiroidismo.

La prevalenza di ipotiroidismo chiaro varia tra circa lo 0.1 e il 2% (10,11). L'ipotiroidismo subclinico ha invece una prevalenza maggiore e può raggiungere il 15% di incidenza.

E' stato inoltre stimato che l'incidenza di ipotiroidismo in gravidanza è circa 100 volte superiore rispetto ad una condizione di ipertiroidismo (12).

Eziologia

L'ipotiroidismo può essere transitorio o permanente, di origine centrale o primitivo.

L'ipotiroidismo di origine centrale può essere associato a disordini dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, alla riduzione della produzione di TSH o alla riduzione dell'attività biologica del TSH. A questa ridotta stimolazione della tiroide da parte del TSH consegue un aumento della sintesi e del rilascio degli ormoni tiroidei.

L'ipotiroidismo primitivo può essere riferito a difetti della funzionalità della ghiandola tiroidea che comportano una riduzione nella sintesi e nella secrezione degli ormoni tiroidei.

L'ipotiroidismo centrale può essere suddiviso ulteriormente in ipotiroidismo secondario, quando riguarda i difetti della ghiandola pituitaria e ipotiroidismo terziario quando relativo a difetti dell'ipotalamo. Il risultato, indipendentemente dalla causa, è sempre lo stesso: riduzione nel rilascio di TSH biologicamente attivo.

Sono diverse le cause che determinano un ipotiroidismo centrale: la più comune è legata alla presenza di adenomi ipofisari. Meno prevalenti sono le condizioni di apoplezia ipofisaria, la sarcoidosi, la tubercolosi, ecc.

L'ipotiroidismo centrale, inoltre può essere reversibile o permanente. Sebbene la deficienza isolata di TRH o di TSH sia possibile (ma rara), con più frequenza le donne con ipotiroidismo centrale presentano una deficienza di altri ormoni ipofisari.

L'ipotiroidismo primitivo è responsabile della maggior parte dei casi di ipotiroidismo.

La tiroidite di Hashimoto o tiroidite cronica autoimmune è la causa più frequente di ipotiroidismo primario nelle aree con carenza di iodio. Clinicamente le pazienti con questa patologia possono presentarsi con o senza gozzo. Fisiopatologicamente si manifesta come una distruzione della ghiandola tiroide cellulo-mediata e anticorpo-mediata (13). La diagnosi viene eseguita dosando autoanticorpi verso antigeni di differenti componenti della ghiandola tiroidea (tiroido-perossidasi, tireoglobulina, recettore del TSH, anticorpi che bloccano il TSH (14,15). Occasionalmente il paziente può presentare una tireotossicosi legata alla presenza di autoanticorpi tiroido-stimolanti (Hashitossicosi).

I pazienti che hanno valori normali di ormoni tiroidei ma che presentano positività agli autoanticorpi sono ad alto rischio di manifestare un ipotiroidismo.

L'ipotiroidismo per una tiroidite autoimmune spesso rientra nella sindrome che interessa più ghiandole e può associare l'insufficienza surrenalica autoimmune, il diabete mellito tipo 1, l'ipogonadismo, l'anemia perniciosa e la vitiligo.

La deficienza di iodio è una delle cause più comuni di ipotiroidismo. I pazienti in genere hanno un gozzo manifesto. Se l'apporto iodico diminuisce, i meccanismi che regolano l'omeostasi degli ormoni tiroidei provocano inizialmente una captazione tiroidea dello iodio e successivamente una ipertrofia e iperplasia ghiandolare che portano alla formazione del gozzo.

La carenza iodica lieve o moderata durante la gravidanza si traduce nella comparsa di gozzo o più spesso nell'aumento delle dimensioni di un gozzo preesistente. La carenza iodica grave può causare ipotiroidismo nella gestante e si associa ad una aumentata frequenza di aborto, di parto prematuro e di mortalità perinatale. La conseguenza più temibile della carenza iodica grave durante la gravidanza e dell'ipotiroidismo materno-fetale che ne consegue è il cretinismo endemico, una condizione morbosa caratterizzata da gravissimo ritardo mentale. Nel neonato la carenza di iodio provoca un ipotiroidismo congenito transitorio le cui conseguenze sulla crescita e sullo sviluppo mentale sono più meno gravi a seconda della durata del deficit di ormoni tiroidei.

Ipotiroidismo transitorio può essere spesso il risultato di un eccesso di iodio. In alcuni casi l'ipotiroidismo transitorio è legato a tiroiditi subacute.

Altre forme di ipotiroidismo primitivo sono conseguenti a tiroidectomia per gozzo, morbo di Basedow o carcinoma della tiroide e a trattamento con radioiodio per ipertiroidismo. L'amiodarone, il litio e altri farmaci possono causare ipotiroidismo riducendo o bloccando la sintesi degli ormoni tiroidei. Altre sostanze quali l'interferone- α , l'interleuchina-2 e altri farmaci possono causare ipotiroidismo. Alcuni farmaci comunemente usati nel trattamento delle tireotossicosi (Propiltiouracile, Metimazolo, ecc.) in dosaggi superiori possono causare ipotiroidismo (tabella 1).

CAUSE DI IPOTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

PRIMITIVO

Acquisito

- Post-operatorio per morbo di Basedow, carcinoma tiroideo, gozzo
- Post-radioiodio per morbo di Basedow
- Tiroidite autoimmune (tiroidite di Hashimoto, tiroidite atrofica)
- Tiroidite subacuta (ipotiroidismo transitorio)
- Grave carenza iodica
- Da sostanze esogene (litio, antitiroidei, iodio farmacologico)

SECONDARIO

- Ipofisario
- Ipotalamico

Resistenza agli ormoni tiroidei

Tabella 1: Cause di Ipotiroidismo in gravidanza

Diagnosi clinica e di laboratorio

La diagnosi clinica di ipotiroidismo in gravidanza è spesso difficile in quanto la gestante normale può presentare alcune manifestazioni suggestive di ipotiroidismo come la l'astenia, difficoltà di concentrazione, mixedema, macroglossia, modificazioni del timbro della voce e perdita di capelli.

E' fondamentale che la diagnosi di ipotiroidismo in gravidanza venga fatta il prima possibile per impedire gli effetti negativi che la carenza funzionale della tiroide può determinare nell'outcome neonatale. Come già detto, nelle prime settimane di gestazione, quando l'apporto ormonale è esclusivamente materno, gli ormoni tiroidei sono determinanti per il

corretto sviluppo delle strutture cerebrali fetali responsabili dell'attenzione, della memoria e delle capacità motorie.

Considerando che oggi lo screening del I trimestre di gravidanza non comprende di prassi la valutazione della funzionalità tiroidea, è essenziale riconoscere le donne a rischio di sviluppare ipotiroidismo. In questo può essere utile un'accurata raccolta anamnestica che tenga conto della familiarità per tireopatie autoimmuni o ipotiroidismo e di patologie come tireopatie, diabete mellito tipo I, altre patologie autoimmuni, abortività ripetuta ed infertilità.

L'aumento di TSH nel siero è l'indice più sensibile e specifico per la diagnosi di ipotiroidismo primitivo in gravidanza.

Spesso solo il TSH è elevato mentre gli ormoni tiroidei liberi sono ancora nel range della norma (ipotiroidismo subclinico).

I livelli sierici di TSH sono influenzati dall'attività tireotropica che alti livelli di HCG determinano, particolarmente (e non soltanto) alla fine del I trimestre di gravidanza. Per tale motivo, usando il classico range di misurazione per il TSH (0.4 mUI/L per il limite inferiore e 4.0 mUI/L per il superiore) si può sbagliare diagnosi e considerare "normali" donne che hanno un lieve aumento del TSH e al contrario si può sospettare un ipotiroidismo in donne normali che hanno un brusco aumento del valore

di TSH sierico. Alcuni autori hanno pubblicato un lavoro che evidenzia le variazioni dei valori sierici del TSH durante la gravidanza; altri autori hanno proposto l'utilizzo di valori di riferimento trimestre-specifici (16).

A causa delle fisiologiche modificazioni della TBG, il dosaggio della T4 totale ha scarso valore per la diagnosi. Un valore di FT4 inferiore alla norma associato ad un TSH elevato depone per ipotiroidismo franco. La determinazione della FT3 è di minore utilità per la diagnosi poiché la concentrazione della FT3 nel siero può essere normale anche in presenza di una FT4 ridotta. Viceversa, la FT3 può essere bassa nelle gestanti che non hanno una ipofunzione tiroidea, ma che presentano complicanze acute o croniche della gravidanza (sindrome con bassa T3) (17).

Quando i valori di TSH sono al di sopra di 2,5 mUI/L e l'FT3 e l'FT4 sono diminuiti è necessario effettuare un approfondimento diagnostico ricercando gli anticorpi antitiroidei (figura 2).

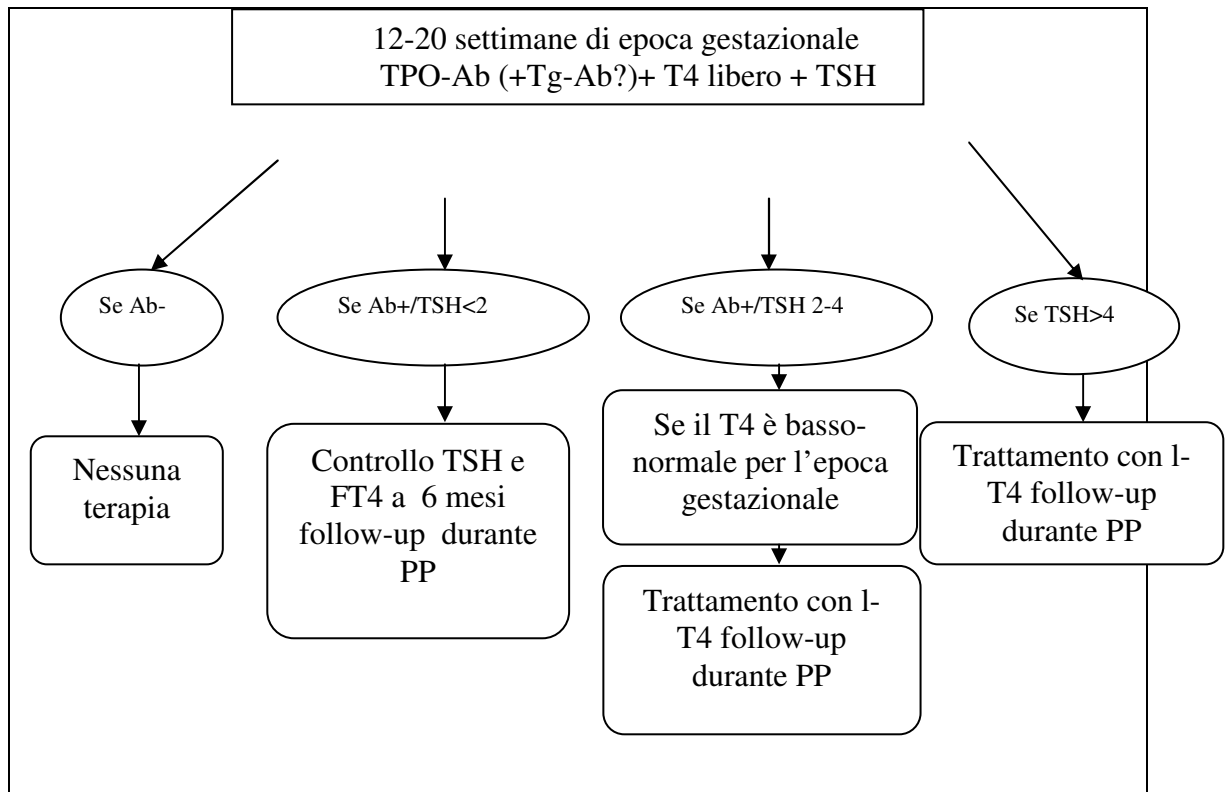


Fig.2 Screening dell'ipotiroidismo in gravidanza

La ricerca nel siero degli anticorpi anti-TPO (tireoperossidasi) e anti-Tg (tireoglobulina) è di grande utilità per individuare la causa dell'ipotiroidismo. Gli anticorpi anti-TPO sono presenti nell'80-95% dei pazienti con tiroidite autoimmune.

Gli anticorpi anti-Tg sono meno frequentemente positivi; sono infatti rilevabili in poco più del 50% dei pazienti con questa patologia.

Gli anticorpi diretti contro il recettore del TSH (TRAb) con azione bloccante l'effetto biologico della tireotropina sulla cellula tiroidea (TSHBab) sono presenti nel siero del 20-30% dei pazienti affetti da tiroidite atrofica.

Il loro rilievo non ha solo valore diagnostico. Nelle gestanti con ipotiroidismo autoimmune la presenza nel siero di TRAb ad azione bloccante può infatti far prevedere la comparsa di un ipotiroidismo nel feto e nel neonato.

Parametri biochimici come colesterolo e carotene elevato sono di scarso aiuto per la diagnosi di ipotiroidismo in gravidanza.

L'esame strumentale da eseguire durante la gravidanza, nel caso in cui sia stata diagnosticata una tireopatia, è l'ecografia tiroidea. Tale metodica, non invasiva e ripetibile, nelle pazienti con ipotiroidismo spontaneo è utile per identificare la causa dell'ipofunzione tiroidea.

Nelle tireopatie autoimmuni l'ecogenicità della ghiandola è infatti diffusamente ridotta.

Nelle pazienti con ipotiroidismo post-ablativo l'ecografia conferma invece l'assenza o la scarsità del tessuto tiroideo.

Il riconoscimento dell'ipotiroidismo in gravidanza richiede un alto indice di sospetto. La misurazione del TSH circolante dovrebbe essere effettuata nel corso della prima visita in ogni gestante con familiarità per ipotiroidismo o malattie autoimmuni della tiroide, con storia personale di tireopatia, con anticorpi anti-tiroide circolanti, con gozzo, con diabete mellito di tipo I, con altre patologie autoimmuni, o nelle gravide in terapia con farmaci che possono interferire con la funzione tiroidea (antitiroidei, amiodarone, litio).

Rischi fetali

I rischi fetali (legati principalmente alla carenza ormonale e non alla presenza di autoanticorpi) sono: ritardo di crescita, gozzo con conseguente ostruzione esofagea e polidramnios, bradicardia e morte endouterina fetale. In ultimo si può riscontrare dopo la nascita, un alterato sviluppo neurologico con grave ritardo mentale e basso QI.

L'ipotiroidismo intrauterino, nonostante la precoce terapia sostitutiva, provoca un significativo ritardo mentale, a significare che il sistema nervoso centrale è vulnerabile anche durante la vita intrauterina. La suscettibilità di questo tessuto a danni irreversibili si estende, dunque, dalla fase di sviluppo fetale ai primi anni di vita extrauterina. Infatti nell'animale reso precocemente ipotiroideo sono compromessi in maniera severa i processi dell'apprendimento così come tutte le altre funzioni cerebrali. La popolazione cellulare neuronica è ridotta; le interazioni sinaptiche sono decimate; la sintesi proteica è depressa, così come è depressa la sintesi dell'RNA; deficitaria è la mielina, nelle cellule neuroniche e gliali; è compromesso un ampio spettro di sistemi enzimatici (18).

Nell'ipotiroidismo fetale per valutare la funzionalità tiroidea ci si affida principalmente a metodiche indirette che servono per riscontrare i segni

che tale patologia determina. Vengono, infatti, utilizzati gli ultrasuoni per determinare la presenza di un ritardo di crescita o di una bradicardia fetale. Segno diretto è invece la presenza di un gozzo tiroideo, riconoscibile ecograficamente. Nei casi estremi, può essere indicata la funicolocentesi che, pur presentando rischi non trascurabili, offre il segno diretto più significativo della funzionalità tiroidea fetale.

Terapia dell'ipotiroidismo in gravidanza

Il farmaco di scelta per il trattamento sostitutivo dell'ipotiroidismo è la l-tiroxina (T4) un preparato sintetico clinicamente puro. La sua azione si esplica dopo conversione periferica in T3. La somministrazione di T4 costituisce una fonte continua di T3 per i tessuti e riproduce fedelmente la situazione fisiologica in cui la maggior parte della T3 deriva dalla desiodazione periferica di T4.

Altro vantaggio della somministrazione di l-tiroxina è che il preparato ha una emivita biologica abbastanza lunga, consentendo il mantenimento di un livello costante di ormoni tiroidei durante le 24 ore con un'unica somministrazione giornaliera.

La dose ottimale deve essere stabilita nel singolo soggetto in base alla risposta clinica prefiggendosi come scopo quello di riportare il valore di TSH entro i limiti di normalità.

Non esistono reazioni allergiche alla l-tiroxina o fenomeni di idiosincrasia.

Gli effetti collaterali sono dovuti al sovradosaggio dell'ormone che provoca un quadro di tireotossicosi. Per questo durante il trattamento

sostitutivo con l-tiroxina i valori del TSH, FT4 e FT3 devono essere mantenuti entro i range di normalità.

Nella terapia sostitutiva in gravidanza:

- 1) È consigliabile, in assenza di patologie cardiache concomitanti, raggiungere lo stato di eutiroidismo nel minor tempo possibile per evitare le complicanze sul decorso della gravidanza e sul prodotto del concepimento;
- 2) La dose sostitutiva di l-tiroxina deve essere aumentata in gravidanza rispetto al periodo pre e post-gravidico;
- 3) L'adeguatezza deve essere valutata, mediante il dosaggio del TSH e ormoni tiroidei liberi, ogni due mesi.

Pertanto, durante la gravidanza, il TSH sierico deve essere attentamente controllato e la dose di l-tiroxina aggiustata di conseguenza nella singola paziente.

Dopo il parto la dose di l-tiroxina dovrebbe essere ridotta e riportata alla dose precedente alla gravidanza. L'adeguatezza della nuova dose deve essere verificata ripetendo il dosaggio del TSH 6-8 settimane dopo il parto.

CASI

Sono stati condotti due studi di osservazione presso l'ambulatorio generale di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale di Civita Castellana in provincia di Viterbo relativi alla prevalenza di ipotiroidismo subclinico nelle donne che afferivano all'ambulatorio generale di ostetricia e ginecologia.

1° STUDIO

MATERIALI E METODI

Il primo studio è stato condotto tra il 2006 e il 2008 su un esiguo gruppo di donne (40 casi) che presentavano ripetuti episodi di interruzione precoce di gravidanza. E' stato, infatti, notato che il numero di aborti spontanei nelle donne nate e vissute nel territorio era piuttosto alto (35 % di aborti sulle gravidanze totali) e alto era il numero di aborti ricorrenti (15%).

I criteri di inclusione nello studio sono stati:

- 2 o più episodi di aborti spontanei
- assenza nell'anamnesi di familiarità per patologie tiroidee o per diabete
- assenza di altre patologie autoimmunitarie
- età compresa tra i 25 e i 38 anni

In tutte queste pazienti è stato eseguito dosaggio del TSH, del'FT3, di FT4 e degli anticorpi anti-TPO e anti-Tg.

E' stato selezionato un primo gruppo di donne (gruppo a - 32 casi) con poliabortività che presentavano valori di TSH plasmatico al di sotto del

cut-off ritenuto in grado, secondo la letteratura corrente, di definire uno stato di ipotiroidismo subclinico.

Queste donne presentavano un numero di episodi di aborti spontanei ripetuti simile a quello di un altro gruppo di donne (controlli - gruppo b) con TSH plasmatico, al di fuori della gravidanza, tra 3 e 10 mU/L (6 casi) e >10 mU/L (2 casi) (Fig.3).

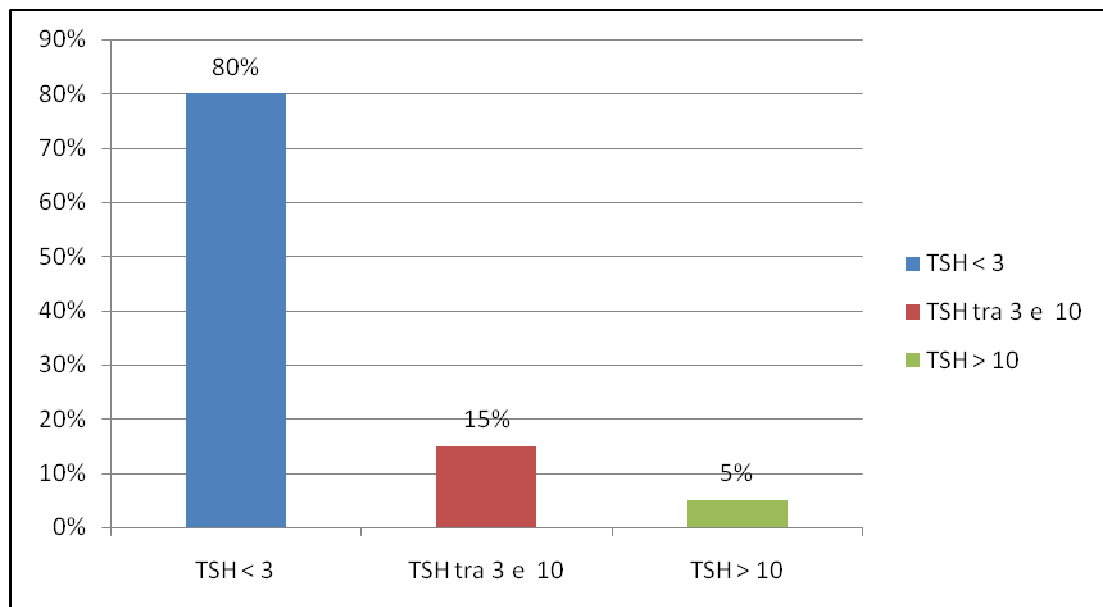


Figura 3. Valori di TSH plasmatico nelle 40 pazienti.

Tutte le donne studiate presentavano un incidenza di episodi di interruzione di gravidanza esattamente sovrapponibile a quella di donne affette da ipotiroidismo subclinico (Fig.4).

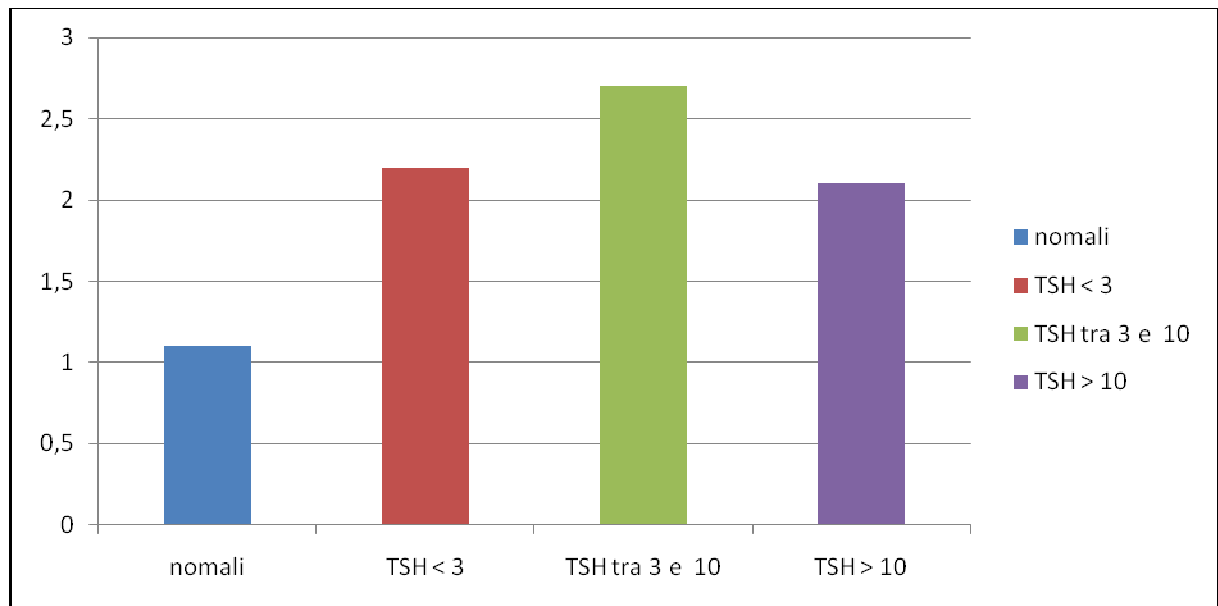


Figura 4: Incidenza di episodi di interruzione precoce di gravidanza in relazione ai livelli di TSH plasmatico in donne asintomatiche.

Le pazienti con valori inferiori a 3 mUI/L sono state ulteriormente suddivise in due gruppi di cui il primo comprendeva quelle che avevano valori di TSH < 2.5 mU/L e il secondo donne con valori tra 2.5 e 3mU/L.

Le donne del secondo gruppo (12 casi) con valori di TSH tra 2.5 e 3 mUI/L presentavano anche valori alterati di anticorpi anti-TPO nell'75% circa dei casi. Questo gruppo di pazienti è stato sottoposto a trattamento con l-tiroxina.

Nel I-II trimestre sono stati eseguiti:

- monitoraggi di TSH e FT4 di regola ogni 2 mesi (ma ogni 4 settimane in caso di instabilità di livelli ormonali)

- ecografia morfo-biometrica fetale (ogni trimestre)

Sono inoltre state ridotte al minimo le possibili interferenze farmacologiche (assunzione contemporanea di ferro, calcio o altre sostanze).

Nel corso del III trimestre sono stati effettuati:

- dosaggi del TSH, FT4 e TRAb
- ecografia per valutare l'accrescimento fetale e le condizioni della placenta.

Al momento del parto è stato eseguito prelievo dal cordone ombelicale per FT3, FT4, TSH (TRAb) e di tutti gli ormoni tra il 3° e il 6° giorno di vita, nel sangue fetale.

2° STUDIO

MATERIALI E METODI

La seconda osservazione è stata eseguita su pazienti che giungevano all'attenzione del nostro ambulatorio nel primo trimestre di gravidanza, nate e vissute sul territorio (sono state escluse le donne straniere). Lo studio è stato eseguito per un periodo breve di soli 9 mesi (gennaio-settembre 2008). Sono state escluse tutte le pazienti che presentavano già un'indicazione alla valutazione degli ormoni tiroidei (patologia tiroidea conosciuta, familiarità per patologie tiroidee e per diabete, assunzione di farmaci ad azione antitiroidea). Sono stati esaminati 50 casi. Le pazienti in questione sono state sottoposte, appena il dosaggio delle β -HCG plasmatico è risultato positivo, a dosaggio di TSH, FT3, FT4, anti-TPO e anti-Tg.

E' importante considerare che sul territorio c'è un'alta incidenza di casi di tiroiditi di Hashimoto, che rimangono spesso misconosciute per la scarsità dei controlli che i pazienti eseguono sul territorio. Quindi, anche le pazienti in gravidanza che presentano una familiarità, non ne sono a conoscenza per l'assenza dei controlli che i familiari eseguono. Sono stati effettuati anche i dosaggi degli anticorpi antitiroidei per escludere una patologia preesistente e sconosciuta alla paziente. Anche in questi

casi sono state sottoposte a terapia con l-tiroxina le pazienti con valori di TSH superiori a 2.5 mUI/L e inserite nel follow-up secondo gli schemi classici.

RISULTATI

Nel primo studio eseguito sulle donne con poliabortività, sono state riconosciute 12 pazienti con ipotiroidismo subclinico (30%). In questo gruppo il trattamento con l-tiroxina ha dato esito a 8 gravidanze a termine e c'è stato soltanto un caso di parto pre-termine (alla 34^o settimana) (Fig. 5).

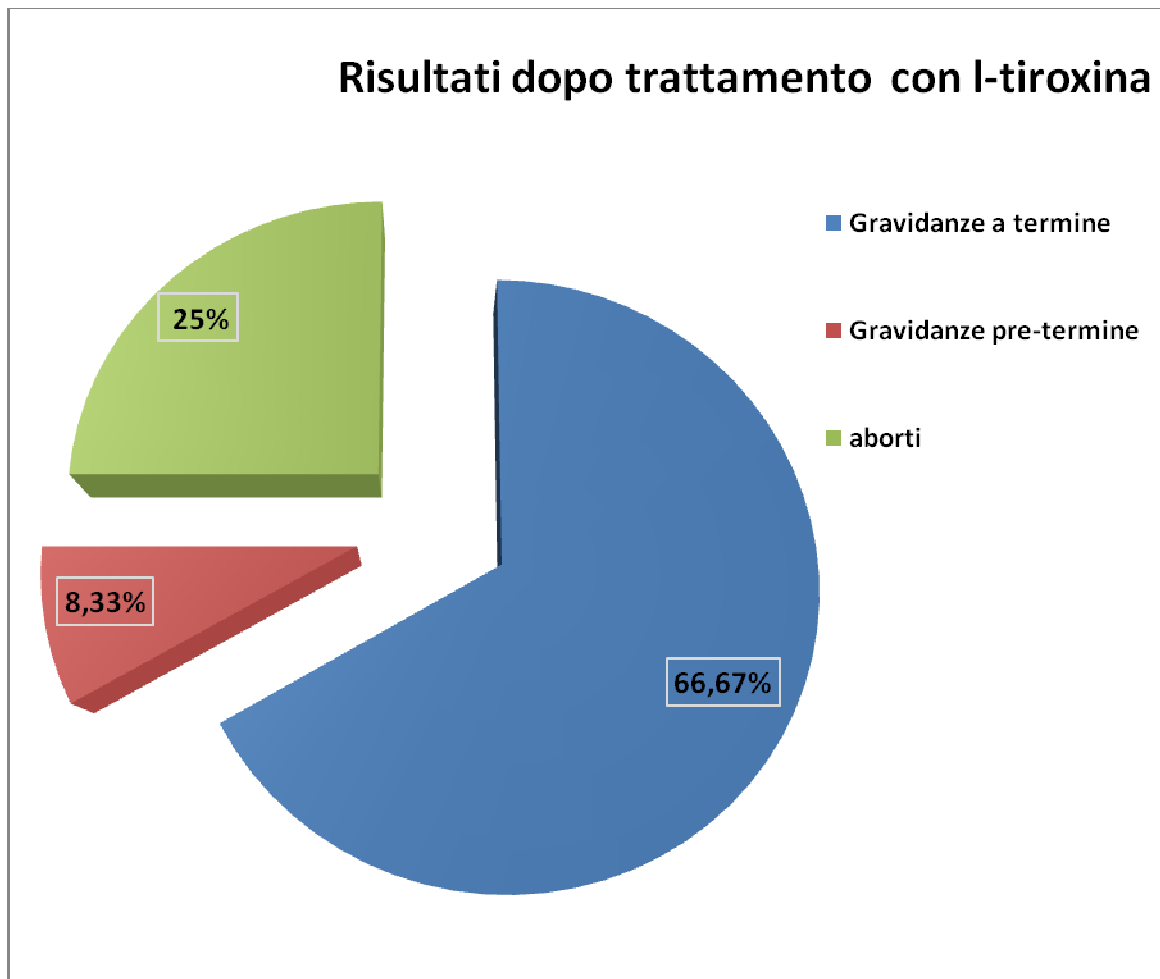


Figura 5: Risultati in termine di gravidanza in pazienti con storia di aborti ricorrenti e con ipotiroidismo subclinico trattate con l-tiroxina

I risultati del secondo studio in cui la valutazione dell'assetto ormonale tiroideo è stato eseguito in maniera randomizzata su una popolazione apparentemente non a rischio hanno evidenziato che in 1 solo caso (2%) i valori di TSH sono risultati elevati (>20mUI/L); nel 6% dei casi i valori di TSH erano >3 mUI/L e nel 4% dei casi tra 2 e 3 mUI/L.

Soltanto 6 delle pazienti esaminate (12%) sono state dunque sottoposte a terapia con l-tiroxina. Il 75% di queste pazienti presentavano una positività per gli anticorpi anti-TPO.

Abbiamo, inoltre, notato che il 10% di tutte le donne esaminate presentavano soltanto valori elevati di anticorpi anti-TPO con valori di TSH normali.

Tutte le pazienti in terapia sono arrivate al termine della gravidanza e soltanto 1 neonato (nato da una paziente che non ha eseguito sempre correttamente la terapia) ha presentato un ipotiroidismo transitorio, che non ha reso necessario il trattamento terapeutico, ma soltanto il monitoraggio degli ormoni tiroidei

DISCUSSIONE

Il criterio diagnostico per definire una ipotireosi subclinica dipende criticamente dalla definizione del limite normale superiore dei livelli di TSH plasmatico poiché per definizione gli ormoni tiroidei liberi sono normali. Convenzionalmente il cut-off corrisponde a livelli di TSH intorno a 4-5 mUI/L. Esistono studi eseguiti su vaste popolazioni che hanno suggerito di abbassare il limite superiore a 2-2.5 mUI/mL anche se nella popolazione normale non sono disponibili evidenze tali che possano suggerire l'uso di terapie con un TSH intorno a 2.5 mUI/L e che quindi giustifichino questo abbassamento del cut-off. Nei soggetti normali, dunque, i limiti di normalità del TSH restano fissati tra 0.4 e 4 mUI/L e in questi soggetti è sconsigliabile un trattamento terapeutico che non sia giustificato da altre ragioni cliniche.

Differente il discorso per la donna con desiderio di concepire o già in gravidanza, per la quale è stato suggerito un abbassamento a 2-2.5 mUI/L del limite superiore di normalità dei livelli plasmatici di TSH.

Nei casi di pazienti con poliabortività che presentavano valori di TSH tra 2 e 3 mUI/L da noi trattati con l-tiroxina, infatti, le percentuali di gravidanza a termine si sono rivelati elevati (66,67%).

Anche nelle pazienti del secondo studio, con ipotiroidismo subclinico (12%), il trattamento con l-tiroxina ha portato ad un ottimo esito (91,66%).

L'importanza degli ormoni tiroidei nella crescita fetale è supportata da diversi studi clinici e di laboratorio; la l-tiroxina, infatti, nel I trimestre attraversa la placenta in modo considerevole (21).

Questa osservazione ha completamente modificato il concetto, comunemente accettato negli anni 80, che gli ormoni tiroidei materni non fossero in grado di attraversare la barriera placentare e che per tale motivo la loro concentrazione nel compartimento materno non potesse in alcun modo influenzare quello fetale.

Al contrario è ora chiaro che un deficit nella funzione tiroidea materna può compromettere in modo significativo lo sviluppo neurologico del feto. I bambini nati in zone con ipotiroidismo endemico, da madri ipotiroidee, presentano più frequentemente ritardo mentale la cui gravità è direttamente correlata con il grado di deficit tiroideo (22).

Sembra inoltre che anche la presenza di un deficit subclinico possa ugualmente determinare alterazioni dello sviluppo neurologico (18).

Un recente ampio studio ha mostrato che elevate concentrazioni di TSH all'inizio della gravidanza in donne asintomatiche individuano bambini,

alla nascita eutiroidei, con quozienti intellettivi mediamente più bassi rispetto ai coetanei nati da madri eutiroidee.

A fronte di tali osservazioni bisogna considerare che le problematiche descritte potrebbero essere prevenute grazie ad una diagnosi precoce ad una adeguata strategia terapeutica (12).

Sul fronte materno la presenza di un deficit tiroideo, anche in forma subclinica, si associa ad un incremento significativo di complicanze ostetriche determinando un rischio tre volte aumentato di aborto e parto pretermine ed un rischio due volte più elevato di andare incontro a disturbi ipertensivi (12, 23-25).

Esiste la possibilità che donne in apparente equilibrio funzionale tiroideo possano andare incontro ad una ipotiroidosi transiente della prima fase della gravidanza; tale fenomeno sarebbe in grado di accrescere la probabilità di aborto e di patologie legate alla placenta (distacco placentare, preeclampsia, parto pretermine, morte intrauterina, ecc.) per un meccanismo legato ad un difetto nella placentazione nella fase precoce della gravidanza (26,27).

E' stato dimostrato che l'incidenza di queste complicanze non dipende dal grado di deficit di funzione della ghiandola ma dal momento della diagnosi e dalla adeguatezza della terapia.

Diversi studi riportano che una terapia inadeguata non riduce il numero di aborti e parti pretermine mentre in presenza di uno stato di eutiroidismo si osserva una diminuzione significativa di queste problematiche (12,23).

Vi sono osservazioni che testimoniano che anche in donne con aborti ricorrenti ed ipotiroidismo subclinico una terapia di supplementazione, in grado di ristabilire una perfetta omeostasi tiroidea, previene efficacemente un successivo insuccesso gestazionale (28).

Nei casi di autoimmunità materna la presenza di autoanticorpi antitiroide è attualmente considerato il fattore più frequentemente implicato o associato ad una condizione di malfunzionamento della ghiandola tiroidea (ipotiroidismo subclinico o di grado lieve). Tale condizione può rimanere latente o non diagnosticata per lunghi periodi.

Al momento della gravidanza la presenza di questi anticorpi, in assenza di adeguata terapia si associa ad un progressivo deterioramento della funzione tiroidea. E' stato, infatti, osservato che un'alta percentuale di donne con anticorpi antitiroide , benché con funzionalità tiroidea normale all'inizio della gravidanza, presentano, al momento del parto, elevati livelli di TSH e FT4 al di sotto dei valori normali, dimostrando che la presenza di anticorpi antitiroide implica una ridotta riserva funzionale della ghiandola (28).

In particolare sembra sia possibile predire il rischio di progressione verso l'ipotiroidismo sulla base del livello di TSH e del titolo anticorpale.

E' stato descritto che la presenza di TSH > 2 mUI/L e/o TPOab > 1250 prima della 20° settimana deve essere considerata una condizione predisponente allo sviluppo di ipotiroidismo entro la fine della gravidanza.

Queste considerazioni hanno una grande importanza clinica dal momento che permettono l'identificazione precoce dei casi a rischio. La presenza di anticorpi antitiroidei in gravidanza, anche con funzione tiroidea normale, implica la necessità di un controllo attento degli indici tiroidei al fine di poter istituire, se necessario, una adeguata terapia e prevenire le complicanze materne e fetali correlate all'ipotiroidismo. Purtroppo però nelle donne eutiroidee con positività anticorpale non vi è la chiara prova di un miglioramento della prognosi se trattate con l-tiroxina. Un solo lavoro dimostra la riduzione di incidenza di aborto spontaneo nelle donne eutiroidee con positività anticorpale trattate con l-tiroxina (29).

Una condizione di ipotiroidismo preesistente o diagnosticata per la prima volta in gravidanza necessita di una terapia di supplementazione che possa nel più breve tempo possibile riportare ad una condizione di eutiroidismo.

Non bisogna inoltre dimenticare che è dimostrato che una condizione di un ipotiroidismo preesistente alla gravidanza richiede un incremento di dosaggio di ormone tiroideo. Tale incremento dovrebbe essere realizzato nelle primissime fasi della gravidanza e comunque adattato alle necessità individuali sulla base degli esami di funzionalità tiroidea.

CONCLUSIONI

La gestione delle malattie della tiroide durante la gravidanza richiede particolare attenzione perché la gravidanza induce notevoli cambiamenti nella funzione della tiroide e una patologia tiroidea materna può provocare effetti nocivi sia sulla gravidanza che sul feto.

Evitare l'ipotiroidismo materno (e fetale) è di grande importanza per i potenziali danni allo sviluppo neurologico del feto, per la maggiore incidenza di aborto e di parto pretermine.

Uno screening per le patologie tiroidee in tutte le donne in gravidanza non è ancora supportato da adeguati studi, ma è fortemente consigliato in specifici gruppi di pazienti con rischio elevato.

L'American College of Obstetrician and Gynecologist (ACOG) ha espresso parere negativo nei confronti dello screening di routine per la malattia tiroidea subclinica, poiché non c'è nessuna evidenza che l'individuazione ed il trattamento delle donne in stato di gravidanza con

ipotiroidismo subclinico, possa migliorare gli outcome materni e del neonato.

Anche nello studio da noi eseguito su una popolazione a basso rischio, pur essendo l'incidenza di ipotiroidismo subclinico osservata piuttosto alta (12%), i costi relativi allo screening sono stati elevati. Inoltre il campione osservato è stato esiguo (50 casi) e verosimilmente poco significativo. Probabilmente l'incidenza di ipotiroidismo subclinico è risultata più elevata (12%) rispetto alla media della popolazione italiana (3%) per l'aumento di incidenza nella popolazione locale (di Civita Castellana) di tiroiditi di Hashimoto e per la scarsa conoscenza che si ha all'interno della famiglia della patologia. Le donne affette da ipotiroidismo subclinico, infatti, non erano a conoscenza della patologia all'interno della famiglia di origine. Probabilmente uno studio familiare eseguito correttamente avrebbe rilevato una familiarità significativa.

Le linee guida attualmente utilizzate si basano su raccomandazioni espresse nella metodologia del United States Preventive Service Task Force (USPSTF) che si esplica in livelli (A,B,C,D,I) e la forza dell'evidenza delle raccomandazioni è espressa con il sistema GRADE: alta, moderata, bassa e molto bassa.

Le linee guida sono basate su dati della letteratura che attualmente non giustificano uno screening generale per la funzionalità tiroidea in tutte le

donne prima della gravidanza e durante il I trimestre, ma solo in quelle ad alto rischio per patologie tiroidee (anamnesi familiare o patologica positiva per malattie tiroidee, donne portatrici di gozzo, positive per anticorpi, con segni o sintomi suggestivi, affette da altre patologie autoimmuni, o poliabortività). Il USPSTF ha dichiarato che prima di raccomandare lo screening di routine in donne asintomatiche è necessario dimostrare miglioramenti nei principali esiti clinici di questi soggetti.

Per quanto riguarda la poliabortività in alcuni paesi viene già considerata una indicazione allo screening. I dati riportati anche nel nostro lavoro dimostrano, infatti, quanto alta sia la correlazione tra forme di ipotiroidismo subclinico e abortività.

Nelle pazienti che sono state esaminate, nelle quali è stato identificato un ipotiroidismo subclinico (30%) e che successivamente sono state trattate, la percentuale di successi (gravidanze a termine) è stata piuttosto alta (66,67%).

L'ipotiroidismo subclinico materno della prima fase della gravidanza è infatti stato svelato eseguendo tests solo considerando queste donne a rischio, mentre tutte le donne che desiderano concepire dovrebbero essere valutate per la loro funzione tiroidea (30).

Poiché nel nostro paese l'età della riproduzione è sempre più vicina all'età della menopausa ed il numero di gravidanze è ridotto, sarebbe opportuno ricercare e trattare le patologie tiroidee, anche subcliniche, appena venga espresso il desiderio di gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Lao TT. *Thyroid disorders in pregnancy*. Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17:123-7
2. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. *Maternal and fetal thyroid function*. N Engl J Med 1994; 331:1072-78
3. Glinoeer D, De Nayer P, Bourdox et al. *Regulation of maternal thyroid function during pregnancy*. J Clin Endocrinol Metabol 1990; 71: 276
4. LeBeau SO, Mandel SJ. *Thyroid disorders during pregnancy*. Endocrinol Metab Clin N Am 2006; 35 : 117-136
5. Ain KB, Moru Y, Refetoff S. *Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TGB) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration*. J Clin Endocrinol Metabol 1987; 65: 689
6. Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. *Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible?* Thyroid 2005; 15. 44

7. Demers L, Spencer CA. *Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. *Thyroid* 2003; 13:6
8. Bernal J, Nunez J. *Thyroid hormones and brain development*. *Eur J Endocrinol* 1995;133: 390-8
9. Yoshimoto M, Nakayama M, Baba T, et al. *A case of neonatal McCune-Albright syndrome with Cushing syndrome and hyperthyroidism*. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:984-7
10. Madhuri D, Yasser H et al. *Hypothyroidism*. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 595-615
11. Vanderpump MP. *The epidemiology of thyroid disease*. In Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid: a fundamental and clinical text*. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004: 398-406
12. Poppe K, Glinoeer D. *Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy*. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 149-61

13. Weetman AP, McGregor AM. *Autoimmune Thyroid disease: further developments in our understanding*. *Endocr Rev* 1994; 15: 788-830
14. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, et al. *Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid disease*. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 661-9
15. Endo T, Kaneshige M, Nakazato M, et al. *Autoantibody against thyroid iodine transporter in the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis possesses iodine transport inhibitory activity*. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 228: 199-202
16. Abalovich et al. *Guideline: Thyroid Dysfunction during and after Pregnancy*. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2007; 92(8)(Supplement): S1-S47
17. Martino E, Chiovato L, Bartalena L. *Embriologia, anatomia, fisiologia e semeiotica funzionale della tiroide*, in: Teodori U, Gentili P, Eds: *Trattato Italiano di Medicina Interna*. Roma Società Editrice Universo 1993; 2739.
18. Anderson GW. *Thyroid hormones and the brain*. *Frontiers in Neuroendocrinol* 2001; 22: 1-17

19. Brabant G et al. *TSH and new level*. European J of Endocrinology 2006; 154: 533-637
20. Stagnaro, Green et al. *A nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2007; 3 (3): 216-17
21. Ruiz de Ona C, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. *Developmental changes in rat brain 5-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal hormones*. Pediatr Res 1988; 24: 588-594
22. Pharoah POD, Connolly KJ, Ekins RP, Harding AG. *Maternal thyroid hormone levels in pregnancy and subsequent cognitive and motor performance of the children*. Clin Endocrinol 1984; 21: 41-6
23. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Macallini G, Garcia A, Levalle O. *Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy*. Thyroid 2002; 12: 63-8
24. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. *The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery*. Thyroid 2005; 15: 351-7

25. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. *Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes*. *Obstet Gynecol* 2005; 2: 239-45
26. Walker JJ. *Pre-eclampsia*. *Lancet* 2000; 356: 1260-65
27. Dommissse J, Tiltman AJ. *Placental bed biopsies in placental abruption*. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 651-4
28. Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Moretti C, Romanini C. *Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and terapeutical approach*. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 204-8
29. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. *Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications*. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587-91
30. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B et al. *Detection of thyroid dysfunction in earl pregnancy: Universal screening of targeted high-risk case finding?* *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (1): 203-7