

Tiroide e gravidanza

Introduzione

Successivamente all'impianto, il mantenimento della gravidanza dipende da una moltitudine di eventi endocrini sistemici e locali tutti finalizzati a consentire la crescita e lo sviluppo del feto. In condizioni di eutiroidismo, la donna presenta un aumento di circa il 50% nella domanda di ormoni tiroidei e dunque, in questo contesto, una adeguata riserva funzionale tiroidea è cruciale per il successo dell'impianto e la progressione della sua crescita organizzativa tanto che un relativo deficit di apporto iodico ed una ipotiroxinemia materna sono considerati possibili importanti ragioni di inadeguato sviluppo fetale (1). Gli ormoni tiroidei giocano dunque un ruolo determinante nella organizzazione del sinciziotrofoblasto e la progressione della gestazione e la valutazione diagnostica e l'eventuale trattamento della donna affetta, in questo periodo, da patologie tiroidee, cliniche e/o latenti, presenta alcune peculiarità che essenzialmente devono tener conto delle variazioni nella fisiologia tiroidea che si verifica nella gravidanza normale. Queste variazioni sono finalizzate innanzi tutto a venire incontro alle maggiori necessità metaboliche della donna gravida e sono secondarie in particolare alla modificazione dei livelli di globulina legante la tiroxina (TBG) e alla attivazione del recettore del TSH (TSH-R) da parte della gonadotropina corionica (hCG). Nella prima parte della gravidanza le concentrazioni sieriche di TBG aumentano circa due volte a causa della aumentata produzione di estrogeni, con conseguente diminuzione della sua clearance (2).

Appena inizia la gravidanza, allo scopo di mantenere adeguate concentrazioni di ormoni tiroidei liberi, la produzione di ormoni tiroidei da parte della ghiandola tiroide deve aumentare ed anche se si incrementano tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) la maggiore disponibilità di TBG penalizza la quantità di tiroxina libera (FT4) e triiodotironina libera (FT3). Le concentrazioni di HCG aumentano al momento della fecondazione e raggiungono il loro picco tra la 10 e la 12 settimana di gestazione. In relazione alla omologia strutturale che esiste tra HCG e TSH (queste proteine presentano una identica subunità alfa) la gonadotropina corionica presenta una debole attività tiroide-stimolante e dunque le donne che presentano elevati livelli di HCG nella fase iniziale della gravidanza (spesso in caso di gravidanze gemellari) hanno un TSH soppresso (<0.2 microU/mL). Questo ipertiroidismo subclinico transitorio della prima fase della gravidanza, per i motivi sopra esposti, dovrebbe dunque essere considerato un reperto fisiologico e si riduce sino a scomparire con la progressione della gravidanza (3). A causa delle variazioni della fisiologia tiroidea diventa in questa fase più difficile la diagnosi e la gestione delle patologie tiroidee, tanto che le Società Scientifiche mondiali che si occupano di tiroide, si sono confrontate a lungo nello stabilire i livelli di riferimento trimestre-specifici di TSH ed FT4, raccomandando in particolare l'utilizzo di sistemi di dosaggio sensibili ed accurati per questi ormoni (4). L'esistenza di uno spostamento verso il basso degli intervalli di riferimento del TSH nella prima fase della gravidanza varia a seconda della razza e del gruppo etnico attestandosi il limite inferiore tra 0.08 e 0.1 mU/L mentre quello superiore può essere fissato riducendo da 0.5 a 1.0 mU/L il riferimento usualmente utilizzato. Inoltre, durante la gravidanza i livelli di tiroxina libera possono essere intorno ai minimi del *range* di normalità dell'adulto non gravida in associazione a normali livelli di TSH. Durante la gravidanza dunque è necessario monitorizzare contemporaneamente sia TSH che FT4. Un altro aspetto importante è relativo alla disponibilità di iodio. La richiesta di iodio è maggiore nella donna gravida rispetto alla non gravida in relazione all'aumento della necessità di sintesi degli ormoni tiroidei ed alla incrementata *clearance* renale dello iodio. Per questo motivo la Organizzazione Mondiale della Sanità ha raccomandato, durante la gravidanza, una supplementazione iodica di 250 mcgr/die che deve essere poi mantenuta durante l'allattamento (5). Considerando la organizzazione del tessuto tiroideo embrionale, il TSH fetale inizia ad essere sintetizzato intorno alla 10^a settimana di gravidanza e nel corso delle successive settimane la tiroide fetale inizia ad essere in grado di concentrare lo iodio e sintetizzare iodotironine. La funzione tiroidea fetale si può considerare pienamente attiva dalla 20^a settimana di gravidanza. Nella fase finale della gravidanza le concentrazioni plasmatiche di TSH plasmatico materno possono essere più elevate e dunque il limite superiore del *range* di riferimento può salire a 3.5 mU/L. Alla nascita le concentrazioni di TSH si incrementano sino a 80 mU/L e

nell'arco di 48 ore si riducono a 10-15 mU/L mentre le concentrazioni degli ormoni tiroidei si incrementano per raggiungere valori lievemente più alti di quelli registrati nell'adulto. Dunque in sintesi gli ormoni tiroidei materni sono critici per la crescita e lo sviluppo fetale in particolare nelle prime dodici settimane periodo in cui il feto non presenta una propria funzione tiroidea.

Basi molecolari della funzione tiroidea durante impianto e gravidanza iniziale

Gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo importante durante l'impianto e le prime fasi dello sviluppo embrionario (1). Durante la fase di impianto la blastocisti galleggia libera nella cavità uterina ed aggancia l'endometrio attraverso la lamina di cellule trofoblastiche che invadono lo stroma e divengono intimamente connesse al tessuto endometriale. L'impianto avviene grazie all'azione, organizzata in senso spaziotemporale, di modulatori endocrini, paracrini e iuxtacrini e dipende da un coordinato cross-talk cellulare e molecolare tra blastocisti ed endometrio recettivo. La riprogrammazione morfologica e biochimica del compartimento stromale endometriale, chiamata decidualizzazione, controllata principalmente dal progesterone, consiste nella trasformazione dei fibroblasti stromali in cellule secretorie simil-epitelioidei (6). Essa si associa ad un locale aumento di macrofagi e linfociti, ad un allungamento delle arterie spirali ed alla produzione di molecole essenziali per l'intergioco blastocisti-endometrio, fra cui il *leukemia inhibitory factor* (LIF), molecole di adesione (MUC) e fattori di crescita. Il rimodellamento tissutale dipende dal bilancio critico tra attività della metalloproteasi della matrice (MMPs) prodotte dal trofoblasto e dai loro inibitori (*tissue inhibitor of metalloproteinases*: TIMPS) prodotti dalle cellule deciduali stromali. La angiogenesi è associata al rimodellamento cellulare controllata dalla aumentata espressione del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e fattori angiogenetici (Angiopoietine). Recenti ricerche "in vivo" ed in "vitro", in particolare la espressione di recettori per gli ormoni tiroidei nella unità feto-placentare, fanno ritenere che il segnale tiroideo possa essere un connettore di questa rete molecolare spiegando il motivo per cui anche una modesta riduzione della funzione tiroidea possa complicare la progressione della gravidanza. Il trasporto attivo dello iodio nelle cellule follicolari della tiroide ed attraverso il tessuto placentare presentano aspetti comuni (1). Esso è mediato dall'azione di un *simporter* sodio iodico glicoproteico (NIS) e dalla Pendrina, uno scambiatore anionico attivato dalla alta concentrazione di iodio intracellulare. Sia NIS che Pendrina sono espresse nella placenta ove sembrano avere un ruolo chiave nel trasporto attivo dello iodio dal compartimento materno a quello fetale con meccanismi di microbiofeedback che ne regolano la concentrazione intracellulare simili a quelli della cellula follicolare tiroidea. Interessante è infatti che a livello del trofoblasto si verifica la stessa bipolarizzazione di transito dello iodio descritta nelle cellule follicolari, con captazione a livello della porzione apicale ed efflusso attraverso la membrana basale. Nelle cellule follicolari della tiroide NIS è regolato dal legame tra TSH e suo recettore mentre nel sinciziotrofoblasto la sua espressione è prevalentemente dipendente dall'azione della HCG. Anche la tensione di O₂ che durante la gravidanza gradualmente si incrementa nella placenta partendo da bassi livelli e raggiungendo un plateau intorno alla 16^a settimana, è coinvolta nella sintesi di NIS e nell'*uptake* dello iodio a livello placentare. In sintesi le necessità iodiche dell'embrione sono assicurate dal trasporto attivo dello iodio alla interfaccia materno-fetale ad opera di NIS e Pendrina. La fine regolazione della loro sintesi ed azione da parte di vari fattori mostra analogie con i meccanismi che operano a livello della tiroide.

Proteine plasmatiche leganti e trasportatori di membrana degli ormoni tiroidei nella placenta

Gli ormoni tiroidei vengono trasportati nel sangue principalmente grazie al legame con tre proteine di trasporto sintetizzate e secrete dal fegato: la globulina legante la tiroxina (TBG) la transtiretina o prealbumina legante la tiroxina (TTR) ed (in minima parte) l'albumina. Tutte e tre le proteine possono trasportare sia la T₄ che la T₃, sebbene la T₄ possieda maggiore affinità di legame. TTR, albumina ed altre proteine in grado, con minore affinità, di legare gli ormoni tiroidei (quali α_1 antitripsina e β_1 glicoproteina

acida) sono prodotte dai trofoblasti della placenta umana e secrete nella circolazione materna e fetale. Inoltre, queste proteine possono modulare localmente il trasporto ormonale materno-fetale influenzando l'*uptake* degli ormoni tiroidei, il loro rilascio e la deiodinazione controllando anche il flusso dei complessi TTS-ormoni tiroidei materni. La transtiretina appare proteggere nella placenta gli ormoni tiroidei materni dalla deiodinazione attiva consentendo di veicolare verso la circolazione fetale una maggiore concentrazione di ormoni tiroidei. L'albumina, proteina che presenta bassa affinità ma alta capacità legante gli ormoni tiroidei, può essere dosata nel glicocalice dei trofoblasti dove è presumibile che svolga importanti ruoli nei meccanismi molecolari di assorbimento degli ormoni tiroidei (1,7).

A livello dei tessuti target, l'azione degli ormoni tiroidei richiede un loro trasporto attivo attraverso la membrana plasmatica. Sono stati identificati differenti tipi di trasportatori che presentano differenti affinità per T_3 e T_4 , nella fattispecie i trasportatori monocarbossilati (MCT), i trasportatori aminoacidici *L-type* (LAT), i polipeptidi che trasportano anioni organici (Oatp). Tra questi, MCT8, MCT10 e Oatp1a2 e Oatp4a1 mostrano il più elevato grado di specificità per gli ormoni tiroidei. A livello placentare è stato identificato RNAm per MCT8, MCT10, LAT1, LAT2, Oatp1 e 2 e Oatp4a1 e, sin dalle prime settimane di gravidanza, è possibile la valutazione immunoistochimica nei villi del sinciziotrofoblasto e del citotrofoblasto e nel citotrofoblasto extravilloso di proteine di trasporto transmembrana degli ormoni tiroidei (1). A livello della porzione apicale della plasma membrana del sinciziotrofoblasto, che serve come prima barriera per il passaggio transplacentare degli ormoni tiroidei materni, è dunque presente un meccanismo attivo in grado di assorbire dalla circolazione materna T_3 e T_4 . La espressione di MCT8, MCT10, LAT1 e Oatp1 e 2 gradualmente si incrementa con la gestazione e la localizzazione dei trasportatori attivi sulla membrana apicale del sinciziotrofoblasto suggerisce il loro diretto coinvolgimento nell'*uptake* degli ormoni tiroidei dal sangue materno per assicurare al feto la loro piena disponibilità cellulare (1,8).

Deiodinasi

Il modello intracrina, paradigma della azione degli ormoni tiroidei, si basa sulla evidenza che il segnale ormonale nelle singole cellule può variare come conseguenza della loro attivazione o inattivazione. Le iodotironino-deiodinasi sono presenti in tutti i tessuti del corpo come importanti mediatori della azione ormonale per il fatto che catalizzano la produzione di T_3 e la sua degradazione attraverso la deiodinazione dell'anello esterno ed interno dello scheletro della iodotironina. La deiodinasi tipo 1 (D1) è responsabile della genesi della maggior parte della T_3 circolante. La deiodinasi tipo 2 (D2) è considerata la maggiore fonte della T_3 intracellulare mentre la tipo 3 (D3), che deiodina l'anello interno della iodotironina, rappresenta il principale enzima di inattivazione della attività biologica tiroidea (9). Dunque, indipendentemente dai livelli di ormoni tiroidei circolanti, le deiodinasi possono modificare il segnale degli ormoni tiroidei a livello delle cellule bersaglio regolando il pool citoplasmatico e nucleare di T_3 e la concentrazione di T_3 in grado di saturare il recettore nucleare per gli ormoni tiroidei. La variazione di espressione uterina delle deiodinasi appare assicurare all'embrione la concentrazione ottimale di ormone tiroideo nell'ambito dello sviluppo precoce. La principale isoforma di deiodinasi espressa all'inizio della gravidanza nell'umano, espressa a livello del sincizio- e del citotrofoblasto è la D3, presente anche nella decidua uterina, nei vasi del cordone ombelicale, nei miociti delle arterie uterine e nell'endometrio della donna non gravida. La lamina villosa del sinciziotrofoblasto è direttamente esposta al sangue materno nello spazio intervilloso e la D3 appare dunque come un fattore ideale per proteggere il feto dall'eccesso di ormone tiroideo attivo materno. Nello stesso tempo, durante il primo trimestre, la relativamente indifferenziata lamina del citotrofoblasto villosa ha una maggiore espressione di D2 rispetto al sinciziotrofoblasto, fatto che suggerisce un ruolo primario di questa deiodinasi nel supportare la unità feto-placentare.

Oltre al tessuto placentare, gli ormoni tiroidei possono raggiungere il feto attraverso il liquido amniotico e le concentrazioni di T_4 è in esso maggiore rispetto al siero materno e fetale. Le deiodinasi peraltro sono ubiquitarie nei tessuti fetali, essendo presenti nei vasi ombelicali, nell'epitelio respiratorio ed

intestinale, nel tratto urinario e nella cute, a dimostrazione della necessità di una adeguata disponibilità di concentrazione di ormoni tiroidei durante lo sviluppo embrionario. In questo senso la coordinata espressione di attivazione ed inattivazione deiodinasica è cruciale per dare al feto le concentrazioni ideali di ormoni tiroidei attivi (10).

Recettori per gli ormoni tiroidei, complesso trascrizionale e modulatori del legame nucleare della T₃

Gli effetti genomici degli ormoni tiroidei sono mediati dal loro specifico recettore nucleare (TR) che è codificato da due differenti geni TRa, presente sul cromosoma 17 e TRb localizzato sul cromosoma 3. Attraverso *splicing* alternativo questi geni possono generare differenti isoforme di TR: TRa codifica per TRα1 e TRα2. TRb codifica per TRβ1 e TRβ2. A differenza delle altre isoforme, la cui espressione è tessuto-dipendente e regolata in termini di sviluppo, TRα2 non è in grado di legare gli ormoni tiroidei.

Il recettore nucleare per gli ormoni tiroidei agisce come fattore di trascrizione ormono-dipendente legandosi ad un motivo del DNA localizzato nelle regioni promoter dei geni target, nota come "elementi responsivi agli ormoni tiroidei" (TRE). Gli ormoni tiroidei si legano a TRE come omodimeri o come eterodimeri associati ad altri membri della superfamiglia dei recettori nucleari quali i recettori per l'acido retinoico (RXR) o per la vitamina D. La eterodimerizzazione di TR è ritenuta rappresentare un metodo attraverso il quale può essere modulata la sua funzione (11).

Dopo aver legato TRE sul DNA gli eterodimeri TR/RXR influenzano l'attività trascrizionale del promoter interagendo con co-repressori e co-attivatori che contribuiscono ad organizzare la macchina trascrizionale. In accordo con il modello molecolare attualmente descritto, in assenza di ormoni tiroidei il complesso TR/RXR legando TRE interagisce con co-repressori che inibiscono l'attività trascrizionale basale del promoter mentre in presenza di T₃ intervengono modificazioni strutturali nel TR che comportano il distacco dei co-repressori ed il reclutamento di co-attivatori e proteine associate in grado di modificare la struttura cromatinica e quindi incrementare la attività trascrizionale del promoter.

In aggiunta alla classica via genomica, gli ormoni tiroidei possono attivare veloci vie di segnale non-genomico. T₄ promuove l'attivazione di effetti non-classici senza entrare nelle cellule, legando sulla superficie delle membrane cellulari recettori che attivano vie di segnale legate a proteinkinasi attivanti la mitosi (MAPK-ERK1/2) che entrano nel nucleo e si associano con TRβ1 inducendo la sua stabilizzazione e riducendo l'affinità per i co-repressori. Come detto il legame degli ormoni tiroidei con recettori di membrana produce una risposta cellulare molto veloce attivando le vie di segnale intracellulare nell'arco di 10-20 minuti. Durante la fase di impianto si verifica una iper-regolazione di molti co-repressori e cofattori coinvolti nella attività trascrizionale indotta dagli ormoni tiroidei, quali ad esempio proteine associate al segnale tiroideo (TRAP220) co-repressori del segnale nucleare (NCoR), molecole di attivazione del recettore tiroideo (TRAM1) tutte espresse a livello del tessuto placentare. Per quanto concerne le modificazioni post-traduttive del TR, le isoforme TRα e TRβ si coniugano covalentemente a piccole molecole della famiglia delle ubiquitine (*small ubiquitin-like modifiers* o SUMO) per modulare l'azione di T₃ e l'attività di TR contribuendo alla dinamica organizzativa del complesso transizionale. E' stato ipotizzato che una alterata sumoilazione placentare possa contribuire alla patogenesi di patologie placentari in grado di causare parto pretermine (12).

In conclusione, nel considerare le ricerche *in vivo* su modello animale ed *in vitro* che hanno recentemente consentito di chiarire alcuni aspetti molecolari della azione tiroidea in gravidanza, è necessario sottolineare che le vie di segnale attivate dagli ormoni tiroidei sono, nel sistema riproduttivo femminile, attivamente coinvolte nel dialogo bi-direzionale tra blastocisti competente ed endometrio. Prima della finestra di impianto, nella fase luteale precoce, le cellule del trofoblasta esprimono isoforme di recettori per gli ormoni tiroidei, trasportatori di membrana (in particolare MCT8) e deiodinasasi. Sia T₃ che fattori di crescita (in particolare *Epidermal Growth Factor* - EGF) possono agire sinergicamente per regolare la produzione di HCG ed in un momento successivo di ormone lattogeno placentare umano (hPL). Le cellule endometriali

esprimono recettori per gli ormoni tiroidei, tireoglobulina, tireoperossidasi, deiodinasi attivanti T₄ (D2) ed inattivanti l'azione biologica tiroidea (D3). Durante la fase della finestra di impianto, il TSH incrementa l'espressione di *Leukaemia Inhibitory Factor* (LIF) e del suo specifico recettore (LIFR), citochina che rappresenta un fattore essenziale per l'impianto della blastocisti. Il TSH inoltre a livello del tessuto endometriale è in grado di regolare il trasporto del glucosio incrementando l'espressione di trasportatore di glucosio tipo-1 (GLUT-1) oltre ad influire sulla angiogenesi e la funzione immunitaria durante la decidualizzazione e l'impianto. Successivamente alla finestra di impianto e durante le prime fasi della gravidanza, il flusso di iodio è assicurato attraverso la polarizzazione di membrana cellulare sinciziotrofoblastica di NIS e Pendrina che riproduce quella presente sulle cellule follicolari tiroidee. Inoltre la localizzazione preferenziale di trasportatori transmembrana quali MCT8, OATP4A1, OATP4A2 e LAT1 possono essere evidenziati nel citotrofoblasta e sinciziotrofoblasta dei villi, in particolare sulla membrana apicale dei sinciziotrofoblasti, suggerendo che essi giocano un ruolo chiave a questo livello nel trasporto attivo degli ormoni tiroidei dal sangue materno, mentre MCT10 è espresso prevalentemente a livello della membrana basale rivestendo presumibilmente un ruolo nell'efflusso di ormoni tiroidei dalla barriera cellulare trofoblastica verso il feto. Transtiretina e albumina sono presenti a livello trofoblastico proteggendo la T₄ dalla deiodinazione ad opera di D3. Gli ormoni tiroidei infine esercitano un meccanismo protettivo a livello placentare riducendo l'attivazione di meccanismi apoptotici. La necessità per la donna che progetta una gravidanza di avere un corretto equilibrio biochimico tiroideo e dunque stabili normali livelli di tiroxina plasmatica è dunque correlata al fatto che gli ormoni tiroidei siano fattori chiave coinvolti nella preparazione dell'endometrio alla gravidanza ed alla iniziale preparazione del trofoblasto attraverso ruoli paracrini ed intracrini che influenzano i primi passi dello sviluppo embrionario (1).

Considerazioni sulla valutazione biochimica della funzione tiroidea in gravidanza

I dosaggi di TSH e degli ormoni tiroidei sono parte integrante della diagnosi e della gestione delle condizioni disfunzionali subcliniche e manifeste della tiroide in gravidanza (13). La regolazione della produzione di ormoni tiroidei si basa essenzialmente sulla azione del TRH ipotalamico che stimola la secrezione della tireotropina (TSH) da parte delle cellule tireotrope della adenoipofisi, che a sua volta induce sintesi e secrezione di T₃ e T₄ da parte delle cellule follicolari della ghiandola tiroide. Queste ultime esercitano una azione di contro-regolazione inibente la secrezione di TSH, sia direttamente che indirettamente grazie alla soppressione del rilascio di TRH. In circolo la quasi totalità (99.9%) della tiroxina sierica è legata alla TBG ed alla TTR o prealbumina legante la tiroxina. Nei vari tessuti che partecipano al controllo di questo biofeedback, importante il ruolo intracellulare delle deiodinasi che convertono la T₄ in T₃ partecipando alla modulazione della risposta biologica che è mediata dalla azione dei recettori nucleari per gli ormoni tiroidei (TR).

I dosaggi in elettrochemiluminescenza di terza generazione del TSH, oggi largamente utilizzati, presentano una soglia di sensibilità in grado di determinare valori sierici di TSH sino a ≤ 0.01 mU/L. Esistono controversie nella definizione dei limiti superiori di normalità che vengono generalmente indicati tra 4.5 e 5 mU/L mentre diverse Accademie di biochimica, raccogliendo revisioni della letteratura scientifica e meta-analisi, evidenziano che il limite superiore dei valori di riferimento in soggetti eutiroidei non debba essere superiore a 2.5 mU/L. Certamente, sino a che non saranno dimostrate e ben definite le caratteristiche di danno biologico nelle condizioni in cui il TSH sierico è tra 2.5 e 5.0 mU/L, la prospettiva di etichettare come ipotiroidei soggetti che presentano questo *range* di valori è considerata azzardata (4,14).

In caso di gravidanza i livelli minimi di riferimento del TSH nelle prime dodici settimane, si attestano intorno a 0.1 e 0.2 mU/L in particolare in relazione alla azione diretta di stimolo della HCG sul recettore del TSH, cosa che si verifica in particolare nelle gravidanze gemellari dove nel 67% delle donne con HCG sierica >200.000 IU/L il TSH ha livelli circolanti ≤ 0.01 mU/L. I valori del TSH nel primo trimestre mostrano una particolare variabilità tra soggetti, che poi nelle seconde dodici settimane si attenua e che fra l'altro

corrisponde al rilievo di livelli di FT₄ tendenzialmente più elevati nel primo trimestre rispetto al secondo. Inoltre, la riduzione dei livelli di TSH nel primo trimestre varia tra differenti gruppi etnici. Per quanto concerne i livelli massimi di riferimento del TSH sierico nelle donne in gravidanza, le linee guida per la diagnosi e la gestione clinica delle disfunzioni tiroidee in gravidanza, elaborate dalle principali società scientifiche quali la Associazione Americana Tiroide (ATA), la Endocrine Society, la Società Europea di Endocrinologia (ESE) e la Associazione Italiana della Tiroide (AIT), concordano nel raccomandare di considerarli nei limiti massimi di 2.5 mU/L nelle prime dodici settimane, di 3.0 nel secondo trimestre e di 3.5 mU/L nel terzo trimestre. In pratica nella donna in gravidanza i valori normali di riferimento minimi del TSH sono ridotti approssimativamente di 0.4 mU/L mentre quelli massimi di 0.5 mU/L rispetto alla donna adulta non in gravidanza. Questi intervalli di riferimento del TSH trimestre-specifici (Tab...) dovrebbero peraltro essere definiti attraverso una valutazione del gruppo etnico di appartenenza e possono unicamente essere riferiti a donne con assenti patologie manifeste della tiroide, ideale assunzione di iodio, e sierologia negativa per autoanticorpi anti-tireoperossidasi ed anti-tireoglobulina (15).

La T₄ libera, che può essere trasportata attivamente all'interno delle cellule, rappresenta lo 0.03% della quota di tiroxina totale circolante. Le concentrazioni di T₄ libera (FT₄) sono misurabili in un *range* picomolare e dunque la loro corretta determinazione nella donna gravida attraverso metodi immunoradiometrici, in presenza di elevate quote di T₄ legata e di più elevate concentrazioni di TBG ed acidi grassi non esterificati, è ad alto rischio di inaccuratezza, dipendendo dalla qualità dei reattivi in termini di diluizione, temperatura, composizione dei tamponi, affinità e qualità dell'antisiero utilizzato. Il prelievo è meglio eseguirlo a digiuno in quanto elevate concentrazioni di proteine nel campione portano a sovrastima, mentre basse concentrazioni proteiche a sottostima, della FT₄ nel campione di siero analizzato. Per i motivi sovraesposti gli intervalli di riferimento della FT₄ sierica in gravidanza variano ampiamente a seconda dei metodi utilizzati e molte aziende che producono kit suggeriscono ai Laboratori di creare i propri intervalli normali di riferimento. Per questi motivi è stato anche suggerito di eseguire la determinazione della T₄ totale calcolando l'indice di tiroxina libera (*freeFT₄ index*) con dimostrazione di proporzione inversa con i livelli di TSH, tenendo tendenzialmente conto che l'intervallo di riferimento per la T₄ totale va fissato elevando il livello maggiore di circa il 5% ogni settimana di gravidanza rispetto alla donna non gravida. Per quanto concerne la FT₄ sierica la sua determinazione accurata, attraverso la dialisi di equilibrio o la cromatografia liquida abbinata a spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS) che correlano perfettamente, ha consentito di evidenziare che gli intervalli di riferimento diminuiscono gradualmente con l'avanzare dell'età gestazionale, sono tra 1.08 ed 1.82 ng/dL alla 14^a settimana di gravidanza e divengono tra 0.86 ed 1.53 ng/dL alla 20^a settimana (16).

Un punto importante da considerare è quello degli effetti negativi sulla gravidanza generati da sierologia positiva per autoimmunità tiroidea (in particolare presenza di autoAB-TPO) in donne eutiroidee. Infatti in questo caso i livelli sierici di TSH possono avvicinare o superare il limite massimo di normalità nella gravidanza iniziale e poi incrementarsi nel corso della gravidanza. Dunque donne normali con sierologia positiva per anticorpi anti-tireoperossidasi, è consigliabile che eseguano ogni quattro settimane la determinazione dei livelli sierici di TSH e dunque valutino frequentemente l'andamento della funzione tiroidea nel corso della gravidanza. E' stato ipotizzato che la positività degli AB-TPO possa avere effetti negativi sull'andamento della gestazione agendo sulla disponibilità di FT₄ anche in presenza di normali livelli di TSH, riducendo od essendo spia di una ridotta immunotolleranza della madre verso il feto e facendo aumentare il rischio di interruzione precoce e parto pretermine, tutte ipotesi piuttosto improbabili che hanno generato controversie nella analisi dei dati e differenti interpretazioni da parte dei vari gruppi di ricerca che si sono impegnati a chiarire questa tematica. Peraltro non ancora del tutto chiariti i benefici della assunzione di laevotiroxina in donne eutiroidee ABTPO-positivo anche se le attuali evidenze consigliano il trattamento con laevotiroxina in donne gravide che presentano autoimmunità anti-tiroide positiva, TSH ai limiti alti della norma associato e/o Ft₄ ai limiti bassi del *range* di normalità (17).

Monitor biochimico in donne in gravidanza dopo procreazione medicalmente assistita (PMA)

I protocolli terapeutici correntemente utilizzati nella PMA generalmente prevedono la induzione di una iperstimolazione ovarica controllata con aumento sovralfisiologico dei livelli di estradiolo indotti dall'utilizzo di gonadotropine, analoghi dell'ormone ipotalamico liberante le gonadotropine (GnRH α) e terapie induttive che utilizzano l'associazione di antagonisti del GnRH e gonadotropine. Queste manipolazioni ormonali possono modificare la funzione tiroidea, in particolare l'associazione tra elevati livelli di TBG e 17 β estradiolo che possono velocemente ridurre le concentrazioni di ormoni tiroidei liberi e dunque causare un rapido incremento dei livelli di TSH (18). Queste interferenze sono anche influenzate dalla HCG che simula l'azione del TSH sul suo recettore. Diversi gruppi di ricerca hanno dimostrato un incremento del TSH a livelli >2.5 mU/L in seguito a stimolazione ovarica anche in parallelo con l'incremento del 17 β estradiolo e con evidenza di maggiore incremento in donne con sierologia positiva per gli ABTPO. Alcuni studi dimostrano che in caso di sindrome da iperstimolazione ovarica, una complicanza della terapia di induzione, si può verificare una condizione acuta di ipotiroidismo (anche manifesto), mentre altri mostrano scarse differenze nella funzione tiroidea tra donne che hanno sviluppato la sindrome ed altre che sono rimaste in regime di sovrastimolazione controllata. Donne trattate con adeguate dosi di laevotiroxina (LT4) possono peggiorare la loro condizione di ipotiroidismo in particolare al momento del recupero oocitario. Questo comporta la necessità, in caso di ipotiroidismo, di incrementare la dose di laevotiroxina assunta al fine di mantenere l'eutiroidismo biochimico piuttosto che attendere per l'aggiustamento di questa che venga confermata la progressione della gravidanza (19). Non è stato possibile correlare l'insorgenza di ipotiroidismo acuto che si associa alla fase di induzione dell'ovulazione ad una ridotta qualità dell'uovo, al suo meccanismo di fertilizzazione, al concepimento ed alla progressione della gravidanza. Come difficile poter affermare che l'adeguamento della dose, anche se fatto nei tempi giusti, possa facilitare la progressione della gravidanza anche se alcuni studi dimostrano che aumentando la laevotiroxina a dosi quasi soppressive è privo di effetti collaterale e migliora il tasso di successo gravidico. La rivalutazione del pannello biochimico (TSH ed FT $_4$) a tre settimane dal trasferimento eventualmente ridurre la dose di LT4 appare in questo caso un passaggio obbligato.

Interpretazione dei dati di laboratorio in relazione all'assorbimento gastrointestinale della laevotiroxina in donne ipotiroidiche in gravidanza

Considerando lo stretto *range* dei valori di riferimento per il TSH nel primo trimestre di gravidanza e le problematiche correlate al dosaggio della FT $_4$ sovraesposte, oltre alla variazione della funzione gastrointestinale, che nelle donne si può verificare in questo periodo, importante, nel leggere i dati del pannello biochimico tiroideo, riflettere non solo sulle adeguate dosi di LT4 somministrate ma anche sul modo di ingestione del farmaco, sul suo assorbimento e sui potenziali fattori interferenti (20).

Le dosi di LT4 più comunemente vengono somministrate in forma di compresse che debbono essere digerite nel tratto gastrointestinale prima di essere assorbite. Questi processi richiedono tempo, rispetto di regole di assunzione e dunque buona *compliance* della donna. In relazione alla intolleranza agli eccipienti usati per preparare le compresse, sono divenute disponibili altre formulazioni tra cui le capsule *softgel* e le formulazioni liquide. Se consideriamo la preparazione liquida di laevotiroxina più comune disponibile è una piccola bottiglia di 20 ml contenente 100 μ g/ml di T $_4$, ciascuna goccia contenente 3.57 μ g di T $_4$. Nella donna che si accinge a concepire e/o in gravidanza, al fine di ottenere stabilità del pannello biochimico tiroideo è consigliabile non variare le formulazioni farmacologiche con cui si assume la LT4. La condizione di pseudomalassorbimento, cioè di non totale e costante assorbimento della dose giornaliera di LT4, può portare alla lettura di livelli alterati di TSH. La dose teorica giornaliera richiesta per ottenere livelli di TSH tra 0.5 e 2.5 mU/L corrisponde a 1.3 μ g/Kg peso corporeo di LT4. Questa dose è significativamente più bassa rispetto a quella raccomandata dalle società scientifiche di 1.6-1,8 μ g/Kg peso corporeo di LT4 nel soggetto adulto con minima funzione tiroidea. La compressa ingerita contiene LT4 sodica oltre ad una varietà di

eccipienti e come sopra è stato accennato essa deve essere dissolta per consentirne l'assorbimento. La digestione della compressa avviene in condizioni di fisiologico pH acido gastrico, quindi il principio attivo viene minimamente assorbito a livello gastrico e più abbondantemente nel piccolo intestino. La compressa deve essere rigorosamente assunta a digiuno, il caffè ne riduce l'assorbimento che si completa nell'arco di 90 minuti (la maggior parte nei primi 60 minuti). Il massimo assorbimento si ottiene a 2 ore dalla ingestione, anche se in soggetti ipotiroidei esso può durare 3 ore. Dunque la donna in gravidanza deve rigidamente rispettare un'ora di digiuno dopo l'assorbimento della LT4. La tiroxina è una molecola anfipatica cioè contiene sia un anello aromatico lipofilo che una catena laterale idrofila e possiede tre metà ionizzabili, due acide ed una basica. Essa viene attivamente assorbita grazie a trasportatori tipo MCT8 ed MCT10 espressi sulla membrana delle cellule dello stomaco e del piccolo intestino. Variazioni del microbiota intestinale o disbiosi, possono essere responsabili di variazioni del suo assorbimento (21).

Alcuni disordini gastro-intestinali possono essere responsabili di un errato assorbimento di LT4, quali morbo celiaco, intolleranza al lattosio, presenza di sierologia positiva per autoanticorpi anti-cellula parietale gastrica (APCA) od una flogosi asintomatica da *Helicobacter pylori*. La eradicazione di quest'ultimo può spesso non ristabilire con rapidità le condizioni ottimali della mucosa gastrica e lasciare come reliquati una antrite ed una pangastrite che comunque interferisce con l'assorbimento della LT4.

Considerando che l'assorbimento della LT4 è inversamente correlato al pH gastrico, i farmaci che possono incrementare i livelli di TSH plasmatico se assunti in associazione sono gli inibitori della pompa protonica. L'assunzione di Lansoprazolo può ad esempio portare i livelli di TSH plasmatico dalla condizione di equilibrio a >5 mU/L. Altri farmaci che possono modificare l'equilibrio biochimico tiroideo sono Calcio carbonato, ciprofloxacina, fenobarbital, fenitoina (vedi Tab...). L'assunzione di questi preparati deve presupporre un'attenta variazione delle dosi di LT4 assunte dalla donna in procinto di procreare od in gravidanza (22).

In conclusione esiste difficoltà da parte dei medici specialisti nel valutare i dati biochimici tiroidei nelle donne in procinto di concepire in particolare nel valutare quali hanno necessità di essere trattate o di variare la dose di trattamento con laevotiroxina (23). Questa difficoltà è anche dovuta agli elevati livelli di eterogeneità dei report scientifici relativi agli studi clinici eseguiti sul tema, basati su molteplici variabili difficilmente standardizzabili che includono il tempo di studio, i criteri utilizzati per identificare i valori normali di riferimento, l'età anagrafica e gestazionale, i possibili fattori interferenti. Si è concordi sul fatto che la donna in gravidanza con TSH <2.5 mU/L ed ABTPO negativi non abbia necessità di trattamento con LT4 nel corso della gravidanza. Donne in gravidanza eutiroidee con TSH <2.5 mU/L e sierologia positiva per ABTPO e/o ABTG devono eseguire ogni 4 settimane determinazione dei livelli plasmatici di TSH ed FT4. Non indispensabile per loro la supplementazione con selenite sodica durante la gravidanza. La valutazione di TSH, FT4 ed ABTPO/ABTG è consigliabile a tutte le donne che decidono di concepire.

Ipotiroidismo materno in gravidanza

Come sopra accennato, la diagnosi delle patologie tiroidee in gravidanza richiede la approfondita conoscenza delle variazioni della fisiologia tiroidea e dei test funzionali che si associano al nuovo stato dell'organismo, in particolare l'aumento dei livelli plasmatici di tireoglobulina e la stimolazione del recettore per la tireotropina (TSH-R) da parte della gonadotropina corionica umana (HCG). Una volta appurato che l'apporto nutrizionale di iodio sia adeguato, la più comune causa di ipotiroidismo in gravidanza è la tiroidite cronica autoimmune (tiroidite di Hashimoto). Recenti studi indicano che una sierologia positiva per ABTPO in donne eutiroidee può influenzare lo stato tiroideo materno in gravidanza e creare eventi avversi. Questo si verifica in donne che sono positive rispetto quelle negative a parità di livelli di TSH anche se controversa è la decisione sulla necessità di iniziare un trattamento con LT4 o semplicemente attuare un attento monitor biochimico. Nelle aree di deficit iodico un ipotiroidismo anche clinicamente non manifesto si può associare

alla condizione di gozzo. Altre cause trovano la loro patogenesi nella pregressa tiroidectomia totale o parziale, nella ablazione con radioiodio e più raramente in disordini dell'ipotalamo e dell'ipofisi.

In generale, l'ipotiroidismo materno in gravidanza è definito da una concentrazione di TSH elevate, al di sopra del limite massimo di normalità definito per il trimestre di gestazione. La ipotiroxinemia isolata è definita da una concentrazione di FT₄ che è più bassa del 2.5°-5° percentile riferiti alla popolazione di riferimento con normali livelli plasmatici di TSH (24).

Le condizioni cliniche che debbono essere affrontate nella gestione della ridotta attività funzionale tiroidea materna in gravidanza sono:

- Ipotiroidismo materno severo
- Ipotiroidismo subclinico
- La ipotiroxinemia isolata (bassa tiroxina libera materna con TSH nella norma)

Ipotiroidismo severo

La condizione di ipotiroidismo materno severo è evidenziata dalla presenza di elevati livelli plasmatici di TSH e ridotte concentrazioni plasmatiche di laevotiroxina libera (25). Un severo problema in grado di complicare la gravidanza si verifica raramente ed è in questo caso necessario escludere altre cause di abnorme funzione tiroidea quali l'ipotiroidismo centrale con TSH biologicamente inattivo e la resistenza agli ormoni tiroidei. L'ipotiroidismo centrale, seppur raro, deve essere escluso in donne che, in associazione a segni e sintomi di ipotiroidismo, presentano cefalea ricorrente e/o disordini del visus. Ovviamente questa condizione, caratterizzata da bassi livelli di T₄ associati a bassi livelli di TSH, difficilmente si manifesta in gravidanza considerando che spesso è concomitante o pre-esistente un disordine ipotalamo-ipofisario (26).

I sintomi clinici dell'ipotiroidismo manifesto durante la gravidanza sono simili a quelli che intervengono nelle donne non in gravidanza, cioè astenia, differente termoregolazione ed intolleranza al freddo, alterazioni dell'alvo con tendenza alla stipsi, incremento di peso, crampi muscolari, sonnolenza. La diagnosi si basa sui rilievi di una elevata concentrazione plasmatica di TSH associato a ipotiroxinemia. Uno dei motivi per cui l'ipotiroidismo "overt" in gravidanza è piuttosto raro è che esso in genere si associa a anovulazione e dunque a difficoltà nel concepire. Più comune la condizione di ipotiroidismo postchirurgico o post-radiometabolico in cui il trattamento con laevotiroxina (LT4) è inadeguato o generato da variate condizioni di assorbimento del farmaco. Una condizione che si associa ad ipotiroidismo sia materno che fetale è il severo deficit di iodio che nella forma lieve e moderata si manifesta con ipotiroxinemia materna isolata.

L'ipotiroidismo severo in gravidanza si associa ad un aumento della incidenza di parto pretermine e al rischio di altre complicanze quali pre-eclampsia e ipertensione gestazionale, distacco placentare, alterazioni cardiocografiche, basso peso alla nascita, emorragia post-partum e possibili disturbi neurologici fetali (27). Esso meriterebbe il trattamento sostitutivo prima del concepimento, portando i livelli di TSH plasmatico a <2.5 mU/L tenendo conto della maggiore richiesta di LT4 necessaria nelle prime 20 settimane di gravidanza. Per le donne ipotiroidee già in trattamento la dose di LT4 deve aumentare sin dal momento della conferma della gravidanza del 30-50%, contestualmente ad una accurata monitoraggio del TSH e di FT₄ plasmatici. Questo aumento di dose deve essere accuratamente seguito nelle donne che presentano un TSH pre gravidanza ≥ 2.0 mU/L. In caso di diagnosi durante la gravidanza i valori biochimici tiroidei debbono essere normalizzati il prima possibile. La dose di LT4 deve essere titolata per raggiungere e mantenere i livelli di TSH plasmatico entro i parametri di riferimento trimestre-specifici, ripetendo i dosaggi a trenta giorni dall'inizio della terapia e proseguendo il monitor biochimico ogni 4 settimane.

Ipotiroidismo subclinico

La condizione di ipotiroidismo con scarsi od assente sintomatologia clinica in gravidanza è caratterizzato da normali livelli di FT₄ ed un TSH >2.5 mU/L. E' staticamente abbastanza frequente e sicuramente più comune dell'ipotiroidismo "overt" con un'incidenza di circa il 2.5-3% delle donne sottoposte a *screening*. Diversi studi clinici hanno in passato associato questa condizione a maggiore rischio di pre-eclampsia, parto pre-termine, distacco placentare e aborto spontaneo ricorrente, rispetto a donne eutiroidee. I differenti report scientifici sul tema hanno però nel tempo prodotto conclusioni contrastanti, tanto che, come sopra accennato, le principali Società Scientifiche hanno recentemente aggiornato le linee guida relative allo *screening* dell'ipotiroidismo nella gravidanza iniziale e sui relativi algoritmi di gestione (4,28).

Peraltro attualmente le evidenze a supporto della necessità di uno *screening* universale precoce dei livelli di TSH, pre-concezionale ed in gravidanza iniziale, sono ancora non sufficienti, eccetto per le donne che pianificano una procreazione medicalmente assistita. Certamente la corretta identificazione dei fattori di rischio porta alla necessità di dosare TSH ed FT₄ sierici in donne con storia di gozzo e/o pregresso ipotiroidismo, che presentano positività agli autoanticorpi antitiroide, storia di trattamenti radioterapici in particolare a livello di collo e torace, che programmano una gravidanza in una età superiore ai 35 anni, che hanno una storia di sindrome metabolica, diabete, malattie autoimmuni, aborto spontaneo ricorrente ed infertilità, uso di amiodarone. Inoltre la valutazione dell'equilibrio biochimico tiroideo è necessario in caso di storia familiare di malattie autoimmuni della tiroide e storia familiare di gozzo (29).

Particolare oggetto di controversie è l'affermazione che l'ipotiroidismo subclinico possa provocare effetti avversi sullo sviluppo del cervello fetale, in particolare per il fatto che i dati che rendono possibile questa ipotesi sono tutti derivanti da studi osservazionali. Alcune meta-analisi che hanno analizzato il risultato di differenti *reports* scientifici sul tema, documentano l'evidenza di un effetto dell'ipotiroidismo subclinico materno sul rischio di deficit intellettuale nei figli, ma la rielaborazione con più sofisticati metodi statistici hanno consentito di dimostrare che questa associazione non era significativa. Dunque il legame tra ipotiroidismo subclinico materno ed *outcomes* gravidici negativi è tuttora privo di chiare conclusioni che lo possano provare (30,31).

Un aspetto che sembra invece più chiaro è la dimostrazione che esiste una riduzione del rischio di aborto spontaneo ricorrente e parto pre-termine in donne con autoABTPO positivi che hanno iniziato ad essere trattate con LT₄ nel primo trimestre di gravidanza, rispetto a donne non trattate. Questa evidenza riflette particolare importanza in quelle donne che dimostravano, prima dell'inizio del trattamento, di avere livelli sierici di TSH compresi tra 4 e 10 mU/L. Secondo le linee guida attuali italiane, gli autoABTPO nel siero dovrebbero essere misurati in tutte le donne che mostrano TSH >2.5 mU/L. La presenza di sierologia positiva presuppone l'attivazione della terapia sostitutiva con LT₄, trattamento che, se autoABTPO negativi, può essere riservato unicamente alle donne che presentano un TSH plasmatico superiore al limite alto della norma trimestre-specifico (vedi Tab...). In sintesi tutte le donne in gravidanza che presentano un TSH sierico >4 mU/L devono iniziare un trattamento con laevotiroxina. In caso di TSH sierico compreso tra 2.5 e 4 mU/L, il trattamento diviene necessario in caso di fattori di rischio (vedi sopra) presenti, in particolare in caso di storia di aborto spontaneo ricorrente e di sierologia positiva per autoABTPO.

Ipotiroxinemia materna isolata

La presenza di bassi livelli di FT₄ con normali livelli sierici di TSH definisce la condizione di ipotiroxinemia materna isolata. Di norma questa condizione non richiede trattamento ma la decisione se iniziarlo deve essere correlata alla presenza o meno di autoABTPO. In caso dunque di ipotiroxinemia materna isolata le Società Scientifiche suggeriscono come primo *step* di eseguire un dosaggio per conoscere la

sierologia di ABTPO. Infatti, sebbene alcuni studi hanno riportato eventi avversi in gravidanze di madri con bassi livelli isolati di FT₄, dati interventistici conclusivi che dimostrino i benefici della terapia con laevotiroxina non sono ancora stati pubblicati ed il trattamento può essere previsto solo in presenza di TSH >2.5 mU/L nelle donne con sierologia positiva per ABTPO. La disponibilità di T₄ è cruciale per lo sviluppo del cervello fetale. Il rapporto T₄:T₃ secreto dalla ghiandola tiroide è 14:1 e la maggior parte del T₃ fetale presente nel sistema nervoso centrale dell'embrione viene ottenuta dalla T₄ materna attraverso trasporto attivo. Donne che usano preparazioni essiccate di tiroide od un regime che combina T₃ e T₄ possono avere una ridotta possibilità di transfer di T₄ materna al cervello fetale. Considerando che il sistema nervoso centrale fetale è relativamente impermeabile alla T₃, è sconsigliabile la somministrazione di qualsiasi preparazione contenente T₃ per il trattamento dell'ipotiroidismo materno in gravidanza (4,32).

Iperitiroidismo materno in gravidanza

L'ipertiroidismo manifesto è caratterizzato dal TSH soppresso ed elevati livelli di FT₃ ed FT₄ ed è raro durante la gravidanza. La sintomatologia clinica della tireotossicosi in gravidanza è simile a quella che si verifica non in gravidanza includendo ipersudorazione, tachicardia, intolleranza al caldo, ansia, fini tremori delle mani e perdita di peso nonostante un normale od incrementato appetito. Se l'ipertiroidismo non è correttamente controllato può essere incrementato il rischio di aborto spontaneo, parto prematuro, basso peso alla nascita, preeclampsia, insufficienza cardiaca. Questi rischi non sono presenti in caso di ipertiroidismo subclinico mentre la presenza di FT₄ ai limiti alti della norma associato a normali livelli di TSH può essere associato a basso peso alla nascita ed ipertensione materna (33).

Le variazioni della fisiologia tiroidea che si verificano durante la gravidanza normale rendono spesso difficile la diagnosi per la difficoltà ad interpretare i dati di laboratorio. Molto frequentemente donne in gravidanza presentano durante le prime settimane un TSH al di sotto di 0.01 mU/L, cioè dei livelli minimi della donna sana, associati a livelli sierici leggermente elevati di FT₄ ed FT₃. Questo rilievo è considerato fisiologico in gravidanza (nelle prime dodici settimane i valori minimi di riferimento del TSH sierico variano tra 0.03 e 0.1 mU/L) ed anche se assume gli aspetti di un vero e proprio ipertiroidismo subclinico, non richiede terapia e va diagnosticato come tireotossicosi transitoria gravidica HCG-dipendente della prima fase della gravidanza (34).

La diagnosi di ipertiroidismo in gravidanza deve dunque basarsi principalmente sulla sintomatologia clinica, in particolare la presenza di gozzo e la oftalmopatia. Nella valutazione di laboratorio, la determinazione degli anticorpi anti recettore del TSH (TRAbs) attraverso anticorpo di terza generazione può essere determinante per porre diagnosi di Basedow. Questa presenza correla in genere con la evidenza in ecodoppler tiroideo di chiaro aumento del segnale cromatico ed in flussimetria ad incremento dei picchi sistolici delle arterie tiroidee. Questa condizione è rara nella tireotossicosi gravidica HCG-dipendente e dunque rende possibile la gravidanza.

La iperemesi gravidica si può presentare nella prima fase della gravidanza con nausea, vomito associate a perdita di peso. Le donne affette da iperemesi gravidica hanno elevate concentrazioni sieriche di HCG ed estradiolo e la HCG in questi casi presenta una più elevata capacità di stimolare il recettore del TSH. Dunque più frequentemente questa condizione si accompagna alla evidenza di concentrazioni sieriche di TSH più basse rispetto a quelle della donna gravida normale ed a concentrazioni elevate di FT₄, tanto che questa condizione può essere confusa con l'insorgenza di un ipertiroidismo "overt". Gli aspetti che aiutano nella diagnosi differenziale sono il vomito, l'assenza di gozzo e la oftalmopatia, tachicardia, aumento della motilità intestinale, debolezza muscolare, tremori. Inoltre le concentrazioni di FT₃ nella iperemesi gravidica sono generalmente nella norma, mentre nel morbo di Basedow sia FT₃ che FT₄ sono elevate. La iperemesi gravidica che si associa a tireotossicosi in genere non richiede trattamento farmacologico e tende ad esaurirsi spontaneamente parallelamente al ridursi dei livelli di HCG (35).

L'ipertiroidismo trofoblastico è una forma di tireotossicosi secondaria a patologie gestazionali del trofoblasta, quali la mola idatiforme, di per sé benigna ma che può esitare in corioncarcinoma. La mola idatiforme si caratterizza per la presenza di elevate concentrazioni sieriche di HCG e di isoforme della HCG e conseguentemente per la insorgenza di tireotossicosi gravidica. Alla visita con supporto ultrasonografico la tiroide delle pazienti affette risulta normale e sono presenti scarsi sintomi clinici. La sintomatologia principale in questi casi è rappresentata da nausea e vomito e similmente a quanto accade nella iperemesi gravidica (36).

In sintesi, nella evidenza di TSH soppresso in gravidanza, in particolare nelle prime dodici settimane, l'anamnesi, l'esame clinico strumentale con il sussidio di ecodoppler, la misura dei livelli sierici materni di FT₄ ed FT₃ rappresentano gli strumenti essenziali per la diagnosi. La misura degli anticorpi anti recettore del TSH (TRAbs) aiuta a chiarire gli aspetti etiologici della tireotossicosi. Da escludere la possibilità di eseguire la scintigrafia con captazione. La principale diagnosi differenziale è tra tireotossicosi gravidica transitoria ed ipertiroidismo "overt". In caso di iperemesi gravidica deve essere attuata reidratazione ed è sconsigliato l'uso di farmaci antitiroidei.

Trattamento dell'ipertiroidismo in gravidanza

Il principale obiettivo nel trattamento della tireotossicosi è quello di avere un esito positivo fetale e materno della gravidanza, mantenendo un elevato tono di attività tiroidea materna per escludere la possibilità di un ipotiroidismo fetale. La tiroide fetale infatti è più sensibile all'azione dei farmaci antitiroidei ed un *overtreatment* materno può generare andando avanti con la gravidanza gozzo ed ipotiroidismo primario fetale. D'altro canto però lo scarso controllo farmacologico dell'ipotiroidismo materno durante la gravidanza può causare un ipotiroidismo centrale transitorio nel neonato (37).

Il trattamento deve essere attuato in donne con ipertiroidismo franco moderato o severo causato da morbo di Basedow o adenoma tossico o gozzo tossico multinodulare o, infine, a patologia trofoblastica gestazionale. Non tutte le pazienti che presentano TSH soppresso ed FT₄ al di sopra dei limiti alti della norma trimestre-specifici necessitano di trattamento, in particolare se l'ipertiroidismo è leggero, nell'intento, come sopra accennato, di mantenere una condizione di lieve ipertiroidismo materno.

Le opzioni terapeutiche per il trattamento della donna ipertiroidea devono tener conto delle numerose evidenze che descrivono potenziali effetti avversi sul feto dei trattamenti disponibili. Tra i farmaci tireostatici alle tionamidi è da preferire il propyltiouracile che inibisce l'enzima tireoperossidasi, che agisce normalmente nella sintesi dell'ormone tiroideo ossidando l'anione ioduro (I⁻) a iodio (I⁰) e dunque consentendo l'incorporazione dello iodio nei residui tirosinici della tireoglobulina. Il metimazolo, rappresenta il farmaco di prima scelta per la terapia dell'ipertiroidismo ma è meglio evitarlo se deve essere iniziata la terapia nelle prime settimane di gravidanza, sebbene siano stati smentiti i suoi effetti embriotossici. Il metimazolo è una tionamide che innanzi tutto induce il blocco della sintesi degli ormoni tiroidei inibendo l'ossidazione dello ioduro a iodio organico inibendo l'organificazione dello iodio a livello dei residui tirosinici della tireoglobulina. Esso inoltre determina l'inibizione della produzione degli anticorpi antirecettore del TSH (cosa importante in relazione al fatto che questi anticorpi possono agire sulla tiroide fetale) inibendo l'attività dei linfociti che mediano il processo flogistico intratiroideo. Le dosi iniziali di propyltiouracile (200 mg/die) o metimazolo (20 mg/die) vanno monitorizzate frequentemente (ogni 10-12 giorni) in relazione alla risposta clinica ed ai livelli di FT₃ ed FT₄ oltre a valutare mensilmente i livelli di TSH che deve essere riportato su livelli compresi tra 0.1 e 2 mU/L. Inoltre vanno controllati contestualmente emocromo e funzione epatica per escludere il rischio di effetti nocivi esercitati dalle tionamidi. Bisogna ricordare che anche se sia propylthiouracile che metimazolo oltrepassano la barriera placentare con equivalente transfer cinetico e dunque possono influenzare la tiroide fetale, deve essere evitata la sospensione brusca dei tireostatici perché durante la gravidanza è possibile avere più frequentemente recidive ed in particolare tireotossicosi nel post-partum. La metà circa dei neonati le cui madri hanno assunto tionamidi durante la gravidanza presenta ipofunzione tiroidea alla nascita (38).

L'uso dei betabloccanti (sino a 20 mg di propranololo/die) per controllare tremori e tachicardia deve essere limitato il più possibile perché il trattamento superiore alle due settimane può causare ritardo di crescita intrauterina e, in particolare se somministrato alla fine della gravidanza, ipoglicemia, bradicardia ed apnea neonatale (39).

La tiroidectomia durante la gravidanza è raramente necessaria ma è una opzione possibile in donne resistenti alle tiamidi od intolleranti per la presenza di allergie ed agranulocitosi indotte da questi farmaci.

In sintesi l'assenza di controllo di una tireotossicosi severa in gravidanza si può associare ad aborto spontaneo, ipertensione arteriosa, basso peso alla nascita, ritardo intrauterino di crescita, morte intrauterina del feto, inferno tiroideo ed insufficienza cardiaca congestizia materna. Alcuni studi dimostrano che l'eccessiva esposizione del feto agli ormoni tiroidei materni può generare nel nascituro disturbi convulsivi e comportamentali. Le tiamidi disponibili in Italia, metimazolo e propyltiouracile, che riducono la organificazione dello iodio ed il *coupling* di monoiodotirosina e diiodotirosina, sono i farmaci di scelta nel trattamento dell'ipertiroidismo severo in gravidanza. Nel corso delle prime 12 settimane di gravidanza suggeribile l'uso di propyltiouracile. Particolare attenzione deve essere rivolta ai potenziali effetti collaterali derivanti dall'uso di questi farmaci, tipo allergie cutanee, agranulocitosi, insufficienza epatica. Il maggiore rischio nell'utilizzo di questi farmaci è comunque correlato alle evidenze in letteratura scientifica di effetti teratogeni che segnalano anomalie della cute, difetti differenziativi del tubo digerente (atresia esofagea), difetti addominali (ombelicocele), del tratto urinario e del setto interatriale, condizioni che si possono presentare in una percentuale del 2-4% dei feti esposti. Il rischio fetale inoltre in caso di donne in gravidanza che hanno avuto o che hanno in corso un morbo di Basedow è rappresentato da ipertiroidismo fetale e neonatale, per TRAbs persistentemente elevati che influenzano la tiroide fetale; ipotiroidismo fetale e neonatale in relazione a problematico controllo farmacologico che può indurre ipotiroidismo centrale transitorio o per eccessiva quantità di farmaci antitiroidei. Le donne che assumono farmaci antitiroidei devono dunque essere frequentemente monitorizzate sotto il profilo laboratoristico, eseguendo un dosaggio di FT3, FT4, TSH, emocromo, transaminasi minimo ogni 4 settimane. In caso di storia di pregresso morbo di Basedow trattato con terapia medica, radiometabolica o chirurgica, la determinazione dei TRAbs è indispensabile all'inizio della gravidanza e, se questi elevati, va ripetuta tra la 18 e 22 settimana di gravidanza.

Noduli tiroidei e carcinoma della tiroide in gravidanza

Il nodulo tiroideo rappresenta la patologia endocrina di più frequente riscontro nella donna con una prevalenza nella popolazione del 4-5%. Il 5% dei noduli sono neoplasie maligne, nella maggioranza dei casi carcinomi papilliferi e dunque scarsamente aggressivi. La gravidanza non modifica la storia naturale del carcinoma della tiroide e dunque non rappresenta un motivo per interrompere la gestazione, ma in alcuni casi è necessario non rimandare le indagini di laboratorio, strumentali e la caratterizzazione citologica a dopo il parto e procedere con la exeresi chirurgica che può essere eseguita con basso rischio per il feto (40).

Se dobbiamo considerare la migliore strategia diagnostica e terapeutica per il nodulo tiroideo scoperto in gravidanza, innanzi tutto è essenziale raccogliere una accurata anamnesi familiare. Questo rende possibile escludere l'ipotesi di possibili patologie peraltro piuttosto rare quali il carcinoma midollare familiare, la neoplasia endocrina multipla tipo 2 (MEN2), il carcinoma familiare papillare e la possibilità di sindromi familiari predisponenti al tumore della tiroide quali la malattia di Cowden ed il complesso Carney, una sindrome rara caratterizzata da un insieme di alterazioni quali lesioni cutanee che si associano a tumori degli organi endocrini (41). La caratterizzazione ultrasonografica rappresenta la metodologia *gold standard* per identificazione e caratterizzazione dei noduli tiroidei, monitorizzandone la crescita e valutando la presenza di linfonodi laterocervicali sospetti (42). Nell'analisi clinico-strumentale della donna in gravidanza cui è stato diagnosticato un nodulo tiroideo è essenziale concentrarsi sulle caratteristiche ultrasonografiche che esplorano la possibilità di elevato sospetto, quali la ipoecogenicità, i margini sfumati ed irregolari e le microcalcificazioni in contrasto con il basso sospetto dei noduli misti solido-cistici o spongiformi. Per questo motivo le società scientifiche hanno individuato 5 classi di rischio ultrasonografico basate sull'aspetto della lesione che valutano la indicazione alla esecuzione di un agoaspirato per la caratterizzazione citologica (Tabella) di conferma. I tests funzionali tiroidei in genere sono normali in caso di donne con carcinoma

della tiroide. Nella esplorazione funzionale della donna non gravida cui è stato diagnosticato un nodulo tiroideo, valori plasmatici di TSH bassi fanno sospettare la presenza di un adenoma funzionante, con conferma diagnostica attuata attraverso scintigrafia. In caso di gravidanza questa diagnosi diviene difficile da un lato perché fisiologicamente il TSH presenta bassi livelli plasmatici, in secondo luogo perché la scintigrafia è controindicata. Anche il dosaggio della calcitonina plasmatica, rivolta alla diagnosi di K midollare, in gravidanza va rivolta solo alle donne con storia familiare di carcinoma midollare della tiroide o con MEN 2 o con conosciute mutazioni del gene RET. Il test di stimolazione alla pentagastrina è controindicato in gravidanza. Anche il dosaggio della tireoglobulina plasmatica che non è sensibile e specifico per la diagnosi di carcinoma della tiroide, va evitato in gravidanza.

L'agoaspirato della tiroide è un mezzo diagnostico semplice, sicuro e privo di effetti collaterali e può essere eseguito in gravidanza in tutti i trimestri. La gravidanza non modifica le caratteristiche citologiche dei noduli agoaspirati. In generale però, a meno di reperti ultrasonografici di forte sospetto, è consigliabile postporre la diagnosi di nodulo tiroideo a dopo la gravidanza. Infatti, studi retrospettivi che hanno esaminato prognosi e sopravvivenza di donne che hanno trattato un carcinoma differenziato della tiroide durante la gestazione o ad un anno dal parto, hanno dimostrato assenza di differenze in termini di sopravvivenza e recidiva della patologia. Anche la eventuale decisione di postporre a dopo il parto la terapia chirurgica, una volta che è stata fatta diagnosi, non modifica gli indici di sopravvivenza. La gravidanza dunque non costituisce di per sé un rischio di complicazioni o recidiva di carcinoma differenziato della tiroide e le donne a cui prima della gravidanza questa malattia è stata diagnosticata non necessitano di monitor supplementare durante la gestazione (43).

In sintesi dunque donne in gravidanza cui è stata posta diagnosi di nodulo tiroideo citologicamente benigno non debbono essere sottoposte a particolari programmi di *follow-up* durante la gravidanza. Donne che presentano citologicamente una caratterizzazione "indeterminata" del nodulo tiroideo (TIR3), in assenza di evidenza di linfonodi laterocervicali positivi o di altri segni di metastatizzazione, possono postporre gli approfondimenti diagnostici, inclusi i tests molecolari e la eventuale terapia chirurgica a dopo il parto. Se il *follow-up*, eseguito durante la gravidanza, del nodulo citologicamente indeterminato fornisce sospetti clinici di tumore aggressivo deve essere considerata la possibilità di intervenire chirurgicamente. Un carcinoma differenziato della tiroide neo-diagnosticato in gravidanza può essere tenuto in monitoraggio ultrasonografico. Il momento di maggiore rischio di una sua crescita è intorno alla 24-26 settimana di gestazione e programmata la exeresi chirurgica a dopo il parto. Queste donne, anche se in terapia con LT4, debbono ogni 4 settimane (sino alla 16-20 settimana) eseguire monitoraggio biochimico tiroideo con gli stessi obiettivi di aggiustamento dei livelli plasmatici di TSH ricercati per donne in gravidanza sane. In caso di pregresso trattamento radiometabolico con elevate dosi di ¹³¹I è consigliabile postporre il concepimento a 8-12 mesi dopo questo. Recentemente le Agenzie del Farmaco hanno autorizzato farmaci inibitori della tirosino-chinasi (Sorafenib, Lenvatinib e Cabozantinib) per la terapia del carcinoma differenziato metastatico o del carcinoma midollare della tiroide. Questi farmaci presentano effetto teratogeno ed una dimostrata embriotossicità nell'animale, non essendoci studi nell'umano. Quindi il loro uso deve essere accompagnato da chiare informazioni da dare alle pazienti per prevenire nel periodo del loro uso il concepimento.

Tiroidite post-partum

La tiroidite post-partum è un disordine autoimmune che si può presentare in circa il 5-8% di donne, associato alla presenza nel siero di anticorpi antitiroide (ABTPO ed ABTG), ad attivazione dei fattori del complemento, ad aumento dei livelli di IgG, e, nel tessuto tiroideo, a linfocitosi ed incrementata attività cellulare NK (44). Incidenza più elevata (25%) è stata descritta in donne affette da diabete mellito tipo 1 e soprattutto in donne che già avevano in precedenti gravidanze sofferto di tiroidite pos-partum (circa il 45%). Nella sua forma classica questa condizione infiammatoria autoimmune è caratterizzata da una transitoria tireotossicosi ad etiologia citolitica seguita da un transitorio ipotiroidismo con ritorno alla condizione eutiroidea nell'arco di un anno. La fase tireotossica si verifica a circa due/sei mesi dal parto anche se la sua insorgenza può avvenire sino a circa 15 mesi da questo. In contrasto alla risoluzione spontanea della patologia, un 20% di donne presentano un ipotiroidismo permanente, in particolare in coloro che presentano

più elevati titoli di ABTPO. La fase tireotossica può essere complicata in donne che assumono LT4 da prima della gravidanza.

La tiroidite post-partum, come la tiroidite algica, è considerata una variante della tiroidite di Hashimoto essendo associate ad aplotipi (HLA)-B ed (HLA)-D. Il danno infiammatorio danneggia i follicoli tiroidei ed attiva la proteolisi della tireoglobulina immagazzinata all'interno dei follicoli e conseguentemente l'aumento dei livelli circolanti di T_3 e T_4 . Questa condizione perdura sinché non è esaurita la riserva di tireoglobulina presente all'interno dei follicoli danneggiati, mentre la sintesi di ormone tiroideo si arresta a causa della inibizione della sintesi di TSH per effetto-*feed back*. Una volta risolta la infiammazione l'attività follicolare generalmente si rigenera.

La presentazione clinica della tiroidite post-partum e della tiroidite algica sono simili, mentre differente la loro evoluzione clinica. Molto spesso (almeno un 30% di donne) presenta solo ipertiroidismo, lamenta sintomi di ansia, insonnia e tachicardia ma non evolve verso la fase ipotiroidea restaurando una normale funzione tiroidea. Generalmente la sintomatologia tireotossica è più severa con palpitazioni, intolleranza al caldo, astenia, perdita di peso, irritabilità e tremori. Nella successiva fase ipotiroidea la sintomatologia evolverà in una stabile perdita di energia, costipazione, indolenza e inability a gestire la fase dello svezzamento e secchezza cutanea. In genere questa fase viene scambiata per depressione post-partum ed è il momento in cui la tiroidite viene generalmente diagnosticata valutando retrospettivamente la fase ipertiroidica. Peraltro la disfunzione tiroidea può creare una contrazione della disponibilità (45).

Come sopra accennato i rilievi biochimici identificheranno una sierologia positiva per ABTPO ed ABTG con livelli elevati o ai limiti alti della norma di FT_3 ed FT_4 e bassi livelli di TSH che poi progressivamente aumenteranno sino, a volte, a raggiungere quelli identificativi di un ipotiroidismo "overt".

Le biopsie tiroidee potranno identificare la infiltrazione linfocitaria con saltuari centri germinativi e rottura e collasso di follicoli tiroidei con aspetti che in fase riparativa si assoceranno ad aree di fibrosi.

La fase di tireotossicosi non deve essere confusa con la presenza di un morbo di Basedow. In questo caso i valori biochimici non indicano un ipertiroidismo leggero ma severo (anche in correlazione con la sintomatologia clinica più severa) ed in particolare il rapporto FT_3/FT_4 mentre nella tireotossicosi da Basedow cambia con livelli di FT_3 più elevati, in caso di tiroidite post-partum si accosta a quello presente nell'eutiroidismo. Inoltre utile la titolazione degli anticorpi anti recettore del TSH

Non ci sono particolari precauzioni da assumere per evitare la tiroidite post-partum nel momento in cui è positiva la sierologia per ABTPO in quanto la somministrazione di adeguata supplementazione con iodio e la terapia con laevotiroxina non è in grado di prevenirla. La supplementazione con 200 mcgr/die di selenite sodica durante la gravidanza può ridurre il rischio in donne ATPO positive.

In sintesi durante la fase di tireotossicosi le donne sintomatiche possono essere trattate con β -bloccanti quali propanololo o metoprololo, che sono somministrabili anche in caso di allattamento a basse dosi e per un periodo breve, per attenuare la sintomatologia mentre è sconsigliato l'uso di farmaci antitiroidei. Una volta superata la fase acuta, nelle 6/8 settimane successive deve essere eseguito un controllo biochimico (TSH ed ormoni liberi) per valutare la eventuale insorgenza della fase riparativa. I livelli di TSH devono essere rivalutati ogni 4-8 settimane. In caso di necessità di somministrazione di LT4, consigliabile la sua sospensione dopo 12 mesi per valutare la ripresa funzionale della ghiandola tiroidea.

Conclusioni

Lo *screening* universale per le patologie tiroidee, sia prima che durante la gravidanza, è ancora oggetto di controversie essenzialmente perché nessun indice prevalente è sufficientemente in grado di stabilirne l'utilità o l'inutilità. La determinazione di TSH ed FT_4 è invece d'obbligo per donne che debbono sottoporsi a PMA e per coloro che presentano una sierologia positiva per ABTPO. Le donne che desiderano concepire devono essere comunque attentamente intervistate per conoscere se presente una storia di disfunzione tiroidea e se in passato abbiano assunto laevotiroxina o farmaci anti tiroidei. Oltre alla conoscenza di una storia di iper- o ipotiroidismo, la valutazione clinica endocrinologica è auspicabile al fine di identificare fattori di rischio quali età >30 anni, sierologia positiva per autoanticorpi anti tiroide, presenza di gozzo, storia di irradiazione del collo o di tiroidectomia, presenza di diabete tipo 1 o di altri disordini

autoimmuni, storia di aborto ricorrente e parto pretermine, grave obesità o precedente assunzione di amiodarone o litio.

Bibliografia

1. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, and Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update*. 2014;20(6):884-904.
2. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404
3. Delitala PD, Capobianco G, Cherchi PL, Dessole S, Delitala G. Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(2):327-338.
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, and Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389
5. Zimmermann MB. The importance of Adequate Iodine during Pregnancy and Infancy. *World Rev Nutr Diet*. 2016;115:118-24.
6. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev*. 2014;35(6):851-905.
7. Janssen ST, Janssen OE. Directional thyroid hormone distribution via the blood stream to target sites. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;15(458):16-21.
8. Braun D, Schweizer U. Thyroid Hormone Transport and Transporters. *Vitam Horm*. 2018;106:19-44.
9. Bianco AC, da Conceição RR. The deiodinase Trio and Thyroid Hormone Signaling. *Methods Mol Biol*. 2018;1801:67-83.
10. Eerdekens A, Verhaeghe J, Darras V, Naulaers G, Van den Berghe G, Langouche L, Vanhole C. The placenta in fetal thyroid hormone delivery: from normal physiology to adaptive mechanisms in complicated pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;19:1-10.
11. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(10):582-591.
12. Davis PJ, Leonard JL, Lin HY, Leinung M, Mousa SA. Molecular Basis of Nongenomic Actions of Thyroid Hormone. *Vitam Horm*. 2018;106:67-96.
13. Dal Lago A, Vaquero E, Pasqualetti P, Lazzarin N, De Carolis C, Perricone R, and Moretti C. Prediction of early pregnancy maternal thyroid impairment in women affected with unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2011 Jun;26(6):1324-30.
14. Razvi S, Hostalek U. Therapeutic challenges in the application of serum thyroid stimulating hormone testing in the management of patients with hypothyroidism on replacement thyroid hormone therapy: a review. *Curr Med Res Opin*. 2019;16:1-6.
15. Joosen AM, van der Linden IJ, de Jong-Aarts N, Hermus MA, Ermens AA, de Groot MJ. TSH and fT4 during pregnancy: an observational study and a review of the literature. *Clin Chem Lab Med* 2016 Jul 1;54(7):1239-46.
16. Yue B, Rockwood AL, Sandrock T, La'ulu SL, Kushnir MM, Meikle AW. Free thyroid hormones in serum by direct equilibrium dialysis and online solid-phase extraction-liquid chromatography/landem mass spectrometry, *Clin Chem*. 2008;54(4):642-651.
17. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(7):575-586.
18. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, Malone FD, Porter TF, Nyberg DA, Bernstein P, D'Alton ME; FaSTER Research Consortium. First- and second-

- trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jul;199(1):62.e1-6.
19. Stuckey BG, Yeap D, Turner SR. Thyroxine replacement during super-ovulation for *in vitro* fertilization: a potential gap in management? *Fertil Steril.* 2010;93(7):2414.e1-3.
 20. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenga S, Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev.* 2019;40(1):118-136.
 21. Köhling HL, Plummer SF, Marchesi JR, Davidge KS, Ludgate M. The microbiota and autoimmunity: Their role in thyroid autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2017;183:63-74.
 22. Biondi B and Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev.* 2014;35(3):433-512.
 23. Mendenica S, Nedeljkovic O, Radojevic M, Trbojevic B, Paovic B. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(6):977-987.
 24. Kroopnick JM, Kim CS. Overview of Hypothyroidism in Pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2016;34(6):323-330
 25. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):228-237.
 26. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, and Lania A. Central hypothyroidism – a neglected thyroid disorder. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(10):588-598.
 27. Martinez M, Soldevila B, Lucas A, Velasco I, Vila L, Puig-Domingo M. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(2):107-113.
 28. Hamblin PS, Sheehan PM, Allan C, Houlihan CA, Lu ZX, Forehan SP, Topliss DJ, Gilfillan C, Krishnamurthy B, Renouf D, Sztal-Mazer S, Varadarajan S. Subclinical Hypothyroidism During Pregnancy: The Melbourne Public Hospitals Consensus. *Intern Med J.* 2018 Dec 18. doi: 10.1111/imj.14210
 29. Wiles K. Management for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Drug Ther Bull.* 2019;57(2):22-26.
 30. Ma L, Qi H, Chai X, Jiang F, Mao S, Liu J, Zhang S, Lian X, Sun X, Wang D, Ren J, Yan Q. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(9):1391-4.
 31. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, Steegers EA, Visser TJ, White T, Tiemeier H, Peeters RP. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Jan;4(1):35-43.
 32. Dosiou C, Medici M. Management of Endocrine Disease: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1):R21-R38.
 33. Pearce EN. Management of thyrotoxicosis: preconception, pregnancy, and the postpartum period. *Endocr Pract.* 2019;25(1):62-68.
 34. Bucci I, Giuliani C, Napolitano G. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Pregnancy: Clinical Relevance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:137
 35. Malek NZH, Kalok A, Hanafiah ZA, Shah SA, Ismail NAM. Association of Transient Hyperthyroidism and severity of hyperemesis gravidarum. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2017;30(3)
 36. Boeling RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(18):2492-2505.

37. Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):871-876.
38. Andersen SL, Laurberg P. Managing hyperthyroidism in pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2016;8:497-504
39. Burrow GN. The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *New Eng J Med.* 1985;313(9):562-565.
40. Alemu A, Terefe B, Abebe M, Biadgo B. Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016;14(11):677-686.
41. Thomas N, Glod J, Derse-Anthony C, Baple EL, Osborne N, Sturley R, Vaidya B, Newbold K, Brooke A. Pregnancy on vandetanib in metastatic medullary thyroid carcinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(5):754-756.
42. Oh HS, Kim WG, Park S, Kim M, Kwon H, Jeon MJ, Lee JH, Baek JH, Song DE, Kim TY, Shong YK, Kim WB. Serial Neck Ultrasonography Evaluation of Changes in Papillary Thyroid Carcinoma During Pregnancy. *Thyroid.* 2017;27(6):773-777.
43. Wémeau JL, Do Cao C. Thyroid nodule, cancer and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2002;63(5):438-442.
44. Nguyen CT, Mestman JH. Postpartum Thyroiditis. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):359-364.
45. Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2000;61(4):1047-1052.