

La gestione dell'ipotiroidismo in gravidanza

GIOVANNI GOGGI¹

¹IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Ospedale San Luca, Milano.

Pervenuto il 5 luglio 2023. Accettato il 28 giugno 2023.

Riassunto. Durante la gravidanza il fabbisogno di ormone tiroideo e la sua produzione – aumentano: tuttavia, la presenza di una concomitante tireopatia può impedire alla tiroide materna di soddisfare le aumentate richieste di produzione ormonale, con il rischio che esordisca – o si aggravi – uno stato di ipotiroidismo. Un ipotiroidismo in gravidanza potrebbe avere conseguenze negative sulla crescita e sullo sviluppo del feto, ma anche sull'andamento della gravidanza stessa. Il presente caso clinico riguarda una donna di 38 anni affetta da ipotiroidismo autoimmune, in terapia sostitutiva con levotiroxina fin dall'adolescenza. La paziente veniva sottoposta al transfer di un embrione ottenuto mediante fecondazione in vitro (Fivet), partendo da valori di TSH pre-gravidanza di 0,5 mU/L. Due settimane dopo il transfer, nonostante un incremento preventivo del dosaggio di Eutirox una volta accertata la gravidanza, i valori di TSH salivano fino a 7,6 mU/L, motivo per cui la dose di levotiroxina veniva aumentata: dopo altre due settimane, un nuovo prelievo mostrava il ritorno del TSH a livelli appropriati per lo stato di gravidanza (<2,5 mU/L). Durante il resto della gestazione, la funzione tiroidea è stata monitorata regolarmente, con piccoli aggiustamenti del dosaggio di levotiroxina apportati sulla base dei valori di TSH, senza che si verificassero più sbalzi importanti nei suoi livelli fino alla fine della gravidanza.

Parole chiave. Gravidanza, ipotiroidismo, levotiroxina, TSH.

The management of hypothyroidism during pregnancy.

Summary. During pregnancy, the need for thyroid hormone and its production increase: the presence of a concomitant thyroid disease, however, may prevent the maternal thyroid from meeting such increased demands for hormone production, which could lead to – or worsen – a state of hypothyroidism. Hypothyroidism in pregnancy could adversely affect the growth and development of the fetus as well as the course of the pregnancy itself. The present case report involves a 38-year-old woman with autoimmune hypothyroidism, who has been on levothyroxine replacement therapy since adolescence. The patient underwent the transfer of an embryo previously obtained by in vitro fertilization (Fivet), starting with pre-pregnancy TSH levels of 0.5 mU/L. Two weeks after the transfer, despite a preemptive increase in Euthyrox dosage once pregnancy was confirmed, TSH values rose to 7.6 mU/L, which is why the dose of levothyroxine was increased: after another two weeks, a new sampling showed the return of TSH to levels appropriate for pregnancy status (<2.5 mU/L). During the remainder of gestation, thyroid function was monitored regularly, with minor adjustments in levothyroxine dosage according to TSH values, with no further major swings in its levels until the end of pregnancy.

Key words. Hypothyroidism, levothyroxine, pregnancy, TSH.

Introduzione

Durante la gravidanza gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo fondamentale nello sviluppo neuro-cognitivo e muscoloscheletrico del feto. Tuttavia, la tiroide fetale non è funzionalmente matura fino alla 18^a-20^a settimana di gestazione: ciò significa che nella prima metà della gravidanza l'ammontare di ormone tiroideo che è necessario per lo sviluppo fetale proviene esclusivamente dalla tiroide materna, raggiungendo il feto attraverso il passaggio trans-placentare¹. Il conseguente consumo fetale dell'ormone tiroideo materno, contestualmente all'aumento delle concentrazioni di TBG (thyroxin binding globulin) dovuto all'azione degli estrogeni placentari sul fegato, all'aumento della clearance urinaria dello ioduro e all'aumento della degradazione dell'ormone tiroideo

da parte delle deiodinasi placentari di tipo 3, rende necessario un aumento della produzione materna di ormone tiroideo per garantire un'adeguata disponibilità sia materna sia fetale di ormoni tiroidei¹: per tale ragione, parallelamente a tali modificazioni, nel primo trimestre l'hCG placentare stimola direttamente il recettore del TSH della tiroide materna, aumentando la produzione endogena di ormone tiroideo^{2,3}.

Mentre una tiroide sana è in grado di far fronte all'aumentato fabbisogno di ormone tiroideo richiesto in gravidanza^{2,4}, nelle donne in cui la capacità della tiroide di aumentare la propria produzione ormonale è compromessa (come nella tiroidite cronica autoimmune o nell'ipotiroidismo subclinico/conclamato) la tiroide materna potrebbe non riuscire a soddisfare le aumentate esigenze di ormone tiroideo, il che può condurre dunque all'esordio – o a un aggravamento – di uno stato di ipotiroidismo⁵.

Vista pertanto l'importanza cruciale che gli ormoni tiroidei hanno sulla crescita e sullo sviluppo neurologico del feto (oltre che sull'andamento della gravidanza stessa), è estremamente importante che in tali donne a rischio la funzione tiroidea venga monitorata regolarmente durante la gestazione, in modo da intervenire aumentando - o introducendo *ex novo* - la terapia con levotiroxina in modo appropriato, se e quando necessario⁵.

Descriviamo qui di seguito il caso di una donna di 38 anni affetta da ipotiroidismo primitivo autoimmune in terapia sostitutiva con levotiroxina, che deve sottoporsi a un percorso di procreazione medicalmente assistita (Pma).

Caso clinico

Nel febbraio 2018 una donna di 38 anni affetta da ipotiroidismo primitivo autoimmune in terapia sostitutiva con levotiroxina (tiroidite cronica atrofica) si presentava presso il nostro Centro per eseguire una visita endocrinologica, su richiesta dei ginecologi che seguivano la paziente in un percorso di Pma.

Già da due anni la paziente e il marito avevano deciso di cercare una gravidanza ma, nonostante numerosi tentativi, non erano mai riusciti a ottenere un concepimento spontaneo. La coppia si era rivolta quindi a un centro di Pma, dove era stata sottoposta a esami di approfondimento volti a indagare l'origine dell'infertilità, che sfortunatamente mettevano in evidenza una iniziale riduzione della riserva ovarica della paziente.

Tra dicembre 2017 e gennaio 2018 la paziente veniva dunque sottoposta a due cicli di stimolazione ovarica, a seguito dei quali sono stati recuperati diversi ovociti, successivamente crioconservati. A seguito di ciascuna stimolazione veniva fecondato un ovocita mediante tecnica di fertilizzazione in vitro con embryo transfer (Fivet) ed eseguito il transfer dell'embrione, con tuttavia esito negativo in entrambi i casi. Si segnala inoltre che a seguito del secondo transfer i valori di TSH della paziente si attestavano su un valore di 6,9 mU/L.

A febbraio 2018, circa un mese dopo il fallimento del secondo transfer, la paziente si recava in visita endocrinologica: all'epoca stava assumendo levotiroxina in formulazione liquida al dosaggio di 150 e 200 mcg a giorni alterni. Per rendere più pratica l'assunzione di levotiroxina, l'endocrinologo sostituisce tale formulazione con Eutirox 175 mcg al giorno (2,2 mcg/kg/die). Due mesi dopo i valori di TSH erano scesi a 0,29 mU/L, per cui il dosaggio veniva progressivamente ridotto a 100 mcg/die, ma a luglio i valori di TSH erano nuovamente elevati (8,5 mU/L), per cui veniva nuovamente aumentato Eutirox a 125 mcg/die (1,7 mcg/kg/die), dosaggio che in settembre 2018 consentiva al TSH di attestarsi su un valore di 0,5 mU/L.

A metà ottobre 2018 veniva programmato un nuovo tentativo di transfer: per tale ragione, veniva fecondato tramite Fivet uno degli ovociti precedentemente recuperati e crioconservati. Inoltre, da fine settembre la paziente iniziava ad assumere estradiolo valerato in compresse, seguito da progesterone iniettivo, allo scopo di preparare al meglio l'endometrio ad accogliere il nuovo embrione. In considerazione dell'inizio della terapia con estradiolo e del transfer prossimo a essere eseguito si decideva di mantenere invariato il dosaggio di Eutirox, nonostante i valori di TSH fossero ai limiti inferiori di norma.

Contrariamente al passato, questo terzo tentativo di Pma ha avuto successo: il rialzo delle hCG dopo il transfer confermava l'avvio della gravidanza, che successivamente si rivelava essere una gravidanza gemellare biamniotica bicoriale (due maschi). Si decideva pertanto di incrementare a scopo preventivo Eutirox a 150 mcg/die. Tuttavia, circa due settimane dopo l'inizio della gravidanza, i valori di TSH erano saliti a 7,6 mU/L. Per tale ragione, l'endocrinologo curante incrementava il dosaggio di Eutirox a 200 mcg/die, e dopo altre due settimane il TSH si era nuovamente riportato a livelli assolutamente appropriati per lo stato di gravidanza (1,2 mU/L).

Nel corso dei mesi successivi, gli esami di funzione tiroidea sono stati monitorati a cadenza quindicinale, e il dosaggio di Eutirox è stato progressivamente ridotto a 175 mcg/die, aggiustando la dose sulla base dei valori di TSH, senza che si verificassero più grossi sbalzi nei suoi livelli fino alla fine della gravidanza.

Discussione

Nel caso descritto i valori di TSH della paziente prima del terzo tentativo di transfer si attestavano ai limiti inferiori di norma per essere una donna affetta da ipotiroidismo che stava per sottoporsi a una tecnica di Pma⁶. Tuttavia, di lì a poco la paziente avrebbe iniziato ad assumere estradiolo valerato per preparare l'endometrio al transfer, il che avrebbe sicuramente contribuito a incrementare i livelli di TBG e - dunque - quelli di TSH: per tale motivo si decideva di non ridurre ma di mantenere invariato il dosaggio di Eutirox. Inoltre, una volta accertato lo stato di gravidanza, l'endocrinologo ha addirittura incrementato il dosaggio di levotiroxina a scopo precauzionale, consapevole dell'effetto che avrebbero avuto gli estrogeni placentari sull'ulteriore incremento della produzione epatica di TBG, e dunque sull'aumento dei livelli di TSH. Ciononostante, dopo solo due settimane dall'avvio della gravidanza, i livelli di TSH della paziente sono aumentati in modo considerevole, attestandosi su valori ben al di sopra del target di riferimento per una donna affetta da ipotiroidismo autoimmune in gravidanza (TSH <2,5

mU/L). Pertanto, nonostante le accortezze messe in atto, l'ipotiroidismo si è rapidamente scompensato, complice probabilmente il fatto che la tiroide della paziente era totalmente atrofica, dato che consente di speculare un contributo sostanzialmente trascurabile dell'hCG placentare nello stimolare la produzione di ormone tiroideo materno, rendendo dunque necessario un'ulteriore incremento della posologia di Eutirox.

Nell'arco di breve tempo (tra poco prima del transfer e due settimane dopo l'avvio della gravidanza) il dosaggio di levotiroxina è stato aumentato in modo significativo, ovvero 75 mcg/die (pari a 375 mcg a settimana): tuttavia, tale incremento è stato pienamente efficace nel riportare la paziente a valori di TSH adeguati per lo stato di gravidanza. Il regolare monitoraggio della funzione tiroidea è stato quindi proseguito per tutto il resto della gestazione, atteggiamento che è raccomandato dalle linee guida ATA del 2017 nelle donne ipotiroidee in gravidanza⁵.

Conflitto di interessi: l'autore ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico.

Dichiarazioni: l'open access del documento è stato reso possibile grazie al contributo non condizionante di Merck Serono.

Bibliografia

1. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31: 702-55.
2. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404-33.
3. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al.; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.
4. van Raaij JM, Vermaat-Miedema SH, Schonk CM, Peek ME, Hautvast JG. Energy requirements of pregnancy in The Netherlands. *Lancet* 1987; 2: 953-5.
5. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27: 315-89.
6. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J* 2021; 9: 281-95.