

## QUANDO E CHE COSA DEVE COMUNICARE AL NEONATOLOGO/PEDIATRA, L'ENDOCRINOLOGO CHE SEGUE UNA GESTANTE CON PROBLEMI TIRODEI?

Mariacarla Moleti<sup>1</sup>, Francesco Trimarchi<sup>2</sup>, Francesco Vermiglio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, <sup>2</sup>Accademia Peloritana dei Pericolanti - Università di Messina

Studi osservazionali e d'intervento hanno dimostrato un'associazione positiva tra eventi avversi ostetrico-neonatali e alterazioni subcliniche e/o conclamate della funzione tiroidea materna e che il precoce riconoscimento e trattamento di tali alterazioni migliori significativamente la prognosi del nascituro. E' tuttavia altrettanto ben noto come condizioni materne "non emendabili", quali la presenza di autoanticorpi anti-recettore del TSH (TRAb), o il trasferimento transplacentare di farmaci somministrati alla madre durante la gestazione, siano potenzialmente in grado di indurre alterazioni della funzione tiroidea feto-neonatale, a loro volta responsabili di complicanze perinatali. E' pertanto necessario identificare quanto più precocemente possibile, attraverso opportuni e mirati programmi di *screening*, le patologie funzionali tiroidee materne, e stabilire contemporaneamente un'appropriata comunicazione con il neonatologo, finalizzata alla corretta interpretazione e gestione di una eventuale patologia tiroidea neonatale, come raccomandato dalle relative linee guida internazionali del 2016(1).

**Ipotiroidismo.** La disfunzione tiroidea materna di più comune riscontro nella pratica clinica è l'ipotiroidismo su base autoimmune, presente in forma conclamata in una minoranza dei casi, con espressione subclinica più frequentemente. In entrambe le condizioni, è indicato il trattamento con levo-Tiroxina (LT4) a posologia adeguata a normalizzare e mantenere i livelli di TSH entro gli intervalli di riferimento trimestre-specifici. Benché gli autoanticorpi materni anti-tireoglobulina (AbTg) e anti-tireoperossidasi (AbTPO) attraversino la placenta, il loro passaggio non è associato ad alcuna alterazione funzionale della tiroide fetale. Non è pertanto utile dosarli nel neonato, né sono indicati specifici approfondimenti diagnostici sul feto (ecografia fetale, cordocentesi) se l'ipotiroidismo materno è adeguatamente e stabilmente corretto. Le stesse considerazioni si applicano ai nati da gestante eutiroidea con AbTg e/o AbTPO positivi(2).

**Tireotossicosi.** Una condizione di ipertiroidismo è rilevabile nel 1-3% delle gestanti, nella maggior parte dei casi inquadrabile come "tireotossicosi gestazionale

transitoria” e solo nello 0.2% dei casi come malattia di Graves-Basedow. La tireotossicosi gestazionale, per definizione, si autolimita nel breve termine, in quanto patogeneticamente correlata con l’azione tireotropica della gonadotropina corionica (hCG), le cui concentrazioni, fisiologicamente, si riducono a partire dalla fine del I trimestre di gravidanza. Ad eccezione di rarissime forme con tireotossicosi grave e iperemesi gravidica, questa condizione non richiede alcuna misura terapeutica specifica e non è gravata da alcun rischio materno-fetale. Differente deve essere l’approccio clinico nel **morbo di Graves-Basedow** (3), in cui l’ipertiroidismo *per se*, la terapia con antitiroidei e i livelli dei TRAb nella madre possono indurre alterazioni dello sviluppo e della funzione tiroidea fetale e neonatale. Un controllo non adeguato dell’ipertiroidismo materno è associato, nel breve termine, ad un più alto rischio di prematurità, basso peso alla nascita e ridotta crescita intrauterina, e può rappresentare una causa di ipotiroidismo centrale transitorio non rilevabile allo screening neonatale. D’altro canto, la placenta è permeabile ai farmaci antitiroidei, i quali, oltre ad avere un potenziale effetto teratogeno(4), esercitano la propria azione farmacologica anche sulla tiroide fetale. La tiroide fetale è più sensibile, rispetto a quella materna, all’effetto tireostatico delle tionamidi. Di conseguenza, al raggiungimento dell’eutiroidismo materno può corrispondere un ipotiroidismo primitivo fetale e neonatale. Infine, alti livelli di TRAb materni (>5 IU/L o 3 volte più alti rispetto al limite superiore del *range* di riferimento) nel II-III trimestre di gravidanza possono esercitare una probabile iperstimolazione della tiroide fetale e predicono con una sensibilità del 100% il rischio di ipertiroidismo neonatale. Quest’ultimo, se la madre è in trattamento con tionamidi ancora al momento del parto, può non manifestarsi immediatamente alla nascita, ma rendersi evidente dopo esaurimento dell’effetto delle tionamidi (~48 h dopo la nascita). **Un rarissimo ma significativo caso di tireotossicosi feto/neonatale da passaggio transplacentare di TRAb stimolanti dalla madre ipotiroidea con tiroidite di Hashimoto, è stato riportato alla fine del 2016 (5)** E’ importante sottolineare come nei nati da madri con malattia di Graves-Basedow persistentemente attiva in gravidanza, la funzione tiroidea, al momento dello *screening* neonatale, possa risultare più o meno depressa per effetto delle tionamidi trasferite dalla madre, ovvero francamente esaltata per il prevalere dell’effetto stimolatorio esercitato dai TRAb materni. E’ pertanto indispensabile effettuare in questi neonati un monitoraggio dei parametri di funzione tiroidea a cadenza settimanale e dei TRAb a cadenza mensile sino alla scomparsa degli stessi dal siero neonatale. Le stesse raccomandazioni si applicano ai nati da madri con malattia di Graves-Basedow sofferta prima del concepimento e trattata con terapia ablativa con I<sup>131</sup> o chirurgica,

nelle quali i livelli dei TRAb possono rimanere elevati anche per anni dopo la risoluzione definitiva dell'ipertiroidismo.

#### Lettere consigliate

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman W, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters R, Sullivan S. (2017) 2016 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Jan 6. doi: 10.1089/thy.2016.0457. [Epub ahead of print]
2. Chan S, Boelaert K, (2015) Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 82(3):313-326.
3. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J (2009) Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 160(1):1-8.
4. Laurberg P, Linding Andersen S, Trimarchi, F. (2016) Farmaci anti tiroidei in gravidanza: controversie sul rischio di malformazioni congenite *L'Endocrinologo* 17: 78-81. doi:10.1007/s40619-016-0181-2
5. Klefer FW, Lebermass-Screhoh K, Steiner M, Worda C, Kasprian G, Diana T, Kahaly GJ and Gessi A (2016) Fetal/Neonatal Thyrotoxicosis in a Newborn from a Hypothyroid Woman with Hashimoto Thyroiditis, *J Clin Endocrinol Metab* 102(19): 6-9 doi: 10.1210/JC.2016-2999