

Deep In



ENDOCRINOLOGIA



Thyroid Laboratory Testing and Management in Women on Thyroid Replacement Before Pregnancy and Associated Pregnancy Outcomes

Analisi di laboratorio e gestione delle donne in terapia sostitutiva tiroidea prima della gravidanza ed esiti della gravidanza associati

Gli autori

Patricia Lemieux, Jennifer M. Yamamoto, Kara A. Nerenberg, Amy Metcalfe, Alex Chin, Rshmi Khurana, Lois Elizabeth Donovan

Pubblicato in *Thyroid* 2021 May 3;31(5):841-49.

Background



L'ipotiroidismo colpisce il 2-6% delle donne in età riproduttiva e durante la gravidanza.

I cambiamenti fisiologici dell'omeostasi tiroidea che si verificano in gravidanza determinano un aumento del fabbisogno di tiroxina (T₄) necessario per mantenere lo stato di eutiroidismo.

Le donne con ipotiroidismo prima della gravidanza spesso richiedono un aumento del dosaggio della levotiroxina (LT₄) per mantenere lo stato eutiroidico durante la gravidanza.

Studi epidemiologici hanno evidenziato che dal 20 al 60% delle donne in terapia sostitutiva con LT₄ si presenta alla prima visita prenatale con un aumento dei livelli di tireotropina (TSH).

L'American Thyroid Association (ATA) ha emanato nel 2017 [1] le linee guida sulla gravidanza che raccomandano fortemente, per le donne ipotiroidee che programmano una gravidanza, che il dosaggio di LT₄ sia aggiustato in modo tale da raggiungere un livello di TSH <2,50 mIU/L prima del concepimento e che sia aumentato del 25-30% dopo la conferma della gravidanza, per prevenire l'aumento del TSH durante il primo trimestre.

In letteratura sono riportati pochi dati che esaminano la relazione tra il trattamento non ottimale con LT₄ e gli esiti della gravidanza nelle donne in terapia sostitutiva prima del concepimento. In particolare, non sono stati ben studiati i potenziali eventi avversi da sovradosaggio dovuto all'aumento empirico della dose di LT₄ nelle donne che ricevono la terapia prima del concepimento.

[1] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S 2017 2017 *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum*. Thyroid 27:315-89.

Obiettivo dello **studio**



Descrivere la gestione dei test e del trattamento con ormone tiroideo nelle donne in gravidanza in terapia tiroxinica prima del concepimento e valutare la relazione tra i livelli di TSH raggiunti durante la gravidanza e gli esiti della gravidanza stessa.

Disegno dello studio 1/2



Sono stati raccolti in modo retrospettivo dati provenienti da donne di età compresa tra i 15 e i 49 anni che avevano partorito ad Alberta (Canada) tra il 1° ottobre 2014 e il 30 settembre 2017. I registri dei parti sono stati collegati con i dati amministrativi di laboratorio e delle farmacie.

Le donne incluse nello studio avevano ricevuto la terapia sostitutiva tiroidea (LT₄, tiroide secca o liotironina) nei due anni precedenti il concepimento.

In base alle linee guida ATA 2017, l'intervallo di riferimento per i valori normali di TSH in gravidanza è 0,10-4,00 mIU/L.

Sono stati inclusi nell'analisi anche i valori medi del TSH dei test effettuati fino a quattro mesi prima del concepimento.

La frequenza dei test del TSH in gravidanza è stata analizzata in base al trimestre di gestazione:

- ▶ *primo trimestre*: dal concepimento alla 12^a settimana e 6 giorni di gestazione;
- ▶ *secondo trimestre*: dalla 13^a alla 27^a settimana e 6 giorni di gestazione;
- ▶ *terzo trimestre*: dalla 28^a settimana al termine della gravidanza.

Disegno dello studio 2/2



L'entità degli aggiustamenti del dosaggio di LT⁴ in gravidanza è stata analizzata in base all'eziologia sottostante l'ipotiroidismo. Le donne sono state assegnate ad una delle seguenti categorie, secondo i codici per le patologie della tiroide della Classificazione Internazionale delle malattie (ICD)-10 e/o ICD-9, ove disponibili:

- ▶ *ipotiroidismo primario* (ICD-9 244.9, 245.0-245.2 e/o ICD-10 E03.2, E03.3; E06.0-E06.9);
- ▶ *ipotiroidismo derivante da malattia di Graves trattata, sia con ablazione che con intervento chirurgico* (ICD-9 242.0, 244.1, 242.9 e/o ICD-10 E05.0, E05.8, E05.9);
- ▶ *ipotiroidismo a seguito di intervento chirurgico per cancro alla tiroide* (ICD-9 193 e/o ICD-10 C73);
- ▶ *ipotiroidismo congenito* (ICD-9 243 e/o ICD-10 E03.0-E03.1).

Sono state escluse dall'analisi delle categorie diagnostiche le donne senza un codice assegnato.

Sono state esaminate le associazioni tra gli esiti della gravidanza e le donne in gravidanza sovratrattate o sottotrattate:

- ▶ il **gruppo sottotrattato** comprendeva le donne che durante la gravidanza avevano avuto **almeno un valore di TSH $\geq 10,00$ mIU/L**;
- ▶ il **gruppo sovratrattato** comprendeva quelle che avevano avuto **almeno un valore di TSH $< 0,10$ mIU/L** in qualsiasi momento della gravidanza.

Risultati 1/12

Dei 202.900 parti avvenuti tra il 1° ottobre 2014 e il 30 settembre 2017, 10.680 (5,3%) riguardavano donne in trattamento con ormone tiroideo prima del concepimento.

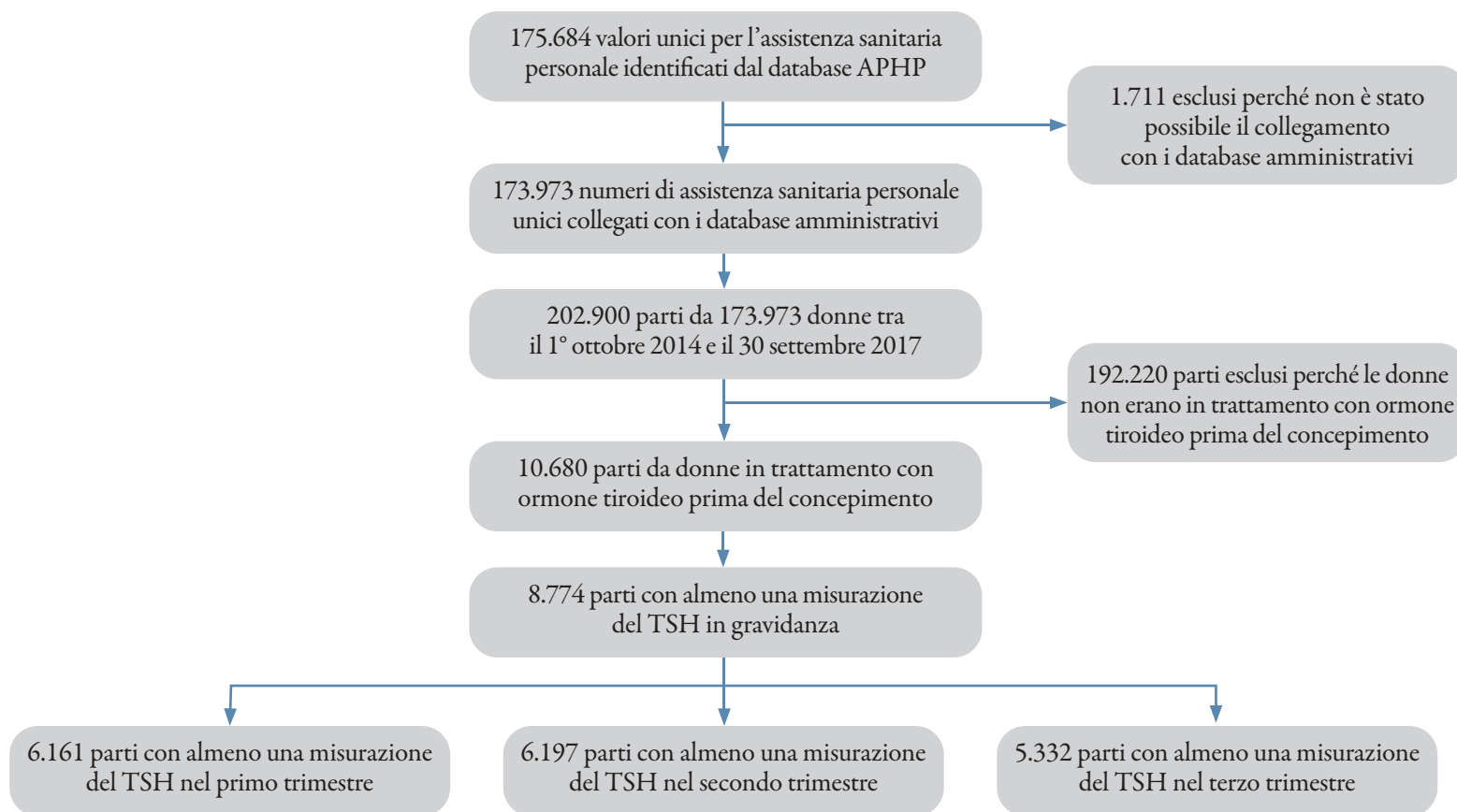
■ *TSH durante la gravidanza*

- ▶ Delle 10.680 gravidanze, 8.774 (82,2%) erano state sottoposte ad almeno una misurazione del TSH e 6.707 (62,8%) ad almeno due misurazioni.
- ▶ 6.161 gravidanze (57,7%) sono state controllate con **almeno una misurazione del TSH nel primo trimestre (Figura 1)**.
- ▶ 1.737 gravidanze (16,2%) includevano nei controlli una misurazione di fT4, 11 (0,1%) un T4 totale, 34 (0,3%) un valore di fT3 e 932 (8,7%) una misurazione degli anticorpi anti-TPO durante la gravidanza.

Risultati 2/12



Figura 1. Diagramma di flusso della derivazione della popolazione dello studio. APHP= Alberta Perinatal Health Program; TSH= tireotropina





Risultati 3/12

Nelle donne che si sono sottoposte ad almeno una misurazione del TSH durante la gravidanza il numero medio di test eseguiti è stato:

- ▶ $1,1 \pm 1,0$ nel primo trimestre;
- ▶ $1,4 \pm 1,2$ nel secondo trimestre;
- ▶ $0,9 \pm 0,9$ nel terzo trimestre;
- ▶ $3,4 \pm 2,3$ nel corso dell'intera gravidanza.

L'età gestazionale media per la prima e la seconda misurazione del TSH è stata, rispettivamente, di 6 settimane e 14 settimane.

Nella **Tabella 1** è riepilogata la distribuzione dei valori del TSH misurati prima del concepimento e in gravidanza.

Tabella 1. Distribuzione delle misurazioni di tireotropina prima del concepimento e durante la gravidanza

Valore del TSH (mIU/L)	<0,10	≥0,10 fino a ≤2,50	>2,50 fino a ≤4,00	>4,00 fino a <10,00	≥10,00	Totale
TSH prima del concepimento (fino a 4 mesi)	189 (4,0%)	2067 (43,6%)	1062 (22,4%)	1153 (24,3%)	270 (5,7%)	4741 (100%)
Prima misurazione del TSH in gravidanza	240 (2,7%)	4078 (46,5%)	2129 (24,2%)	1725 (19,7%)	602 (6,9%)	8774 (100%)
Valore più alto del TSH in gravidanza	53 (5,9%)	3062 (34,9%)	2468 (28,1%)	2306 (26,2%)	885 (10,1%)	8774 (100%)

TSH= tireotropina

Risultati 4/12



■ *TSH prima della gravidanza*

Un totale di 4.741 gravidanze (44,4%) ha ricevuto almeno un controllo del valore di TSH misurato nei quattro mesi precedenti il concepimento.

I valori del TSH prima della gravidanza erano nel 66% dei casi (3.129) compresi nell'intervallo 0,10-4,00 mIU/L (Tabella 1).

2.067 gravidanze (43,6%) avevano un valore di TSH compreso nell'intervallo di riferimento raccomandato dalle linee guida ATA per le donne ipotiroidiche che pianificano una gravidanza (0,10 - 2,50 mIU/L) [2].

[2] Raccomandazione ATA # 35

Nelle donne ipotiroidiche in terapia con LT₄ che pianificano una gravidanza dovrebbe essere valutato il TSH sierico prima del concepimento e aggiustato il dosaggio di LT₄ per raggiungere un valore di TSH compreso tra il limite di riferimento più basso e 2,5 mIU/L.

Raccomandazione Forte, con qualità di evidenza moderata



Risultati 5/12

■ *Dosaggio di LT4 e aggiustamenti della terapia durante la gravidanza*

Tra le 10.680 gravidanze di donne in terapia sostitutiva tiroidea prima del concepimento, 325 sono state escluse dall'analisi poiché le gestanti erano state trattate con liotironina o con estratti di tiroide secca o con entrambe le preparazioni.

486 gravidanze sono state ulteriormente escluse a causa dell'impossibilità di risalire con precisione al dosaggio della LT4; conseguentemente, **le gravidanze disponibili per l'analisi del dosaggio di LT4 durante la gravidanza sono state 9.869.**

Delle 9.869 gravidanze, **4.321 (43,7%) hanno richiesto almeno un aggiustamento del dosaggio di LT4 durante la gravidanza.**

Di queste, il numero medio di aggiustamenti del dosaggio è stato:

- ▶ $0,9 \pm 0,7$ nel primo trimestre;
- ▶ $0,9 \pm 0,8$ nel secondo trimestre;
- ▶ $0,5 \pm 0,7$ nel terzo trimestre;
- ▶ $2,3 \pm 1,2$ nel corso dell'intera gravidanza.

L'età gestazionale media **per il primo aggiustamento del dosaggio** è stata di 10 settimane e la **tempistica più comune tra la 5^a e la 6^a settimana di gestazione.**

1.056 gravidanze hanno avuto un singolo aggiustamento del dosaggio durante gravidanza, 1.510 due aggiustamenti e 1.755 più di due aggiustamenti.

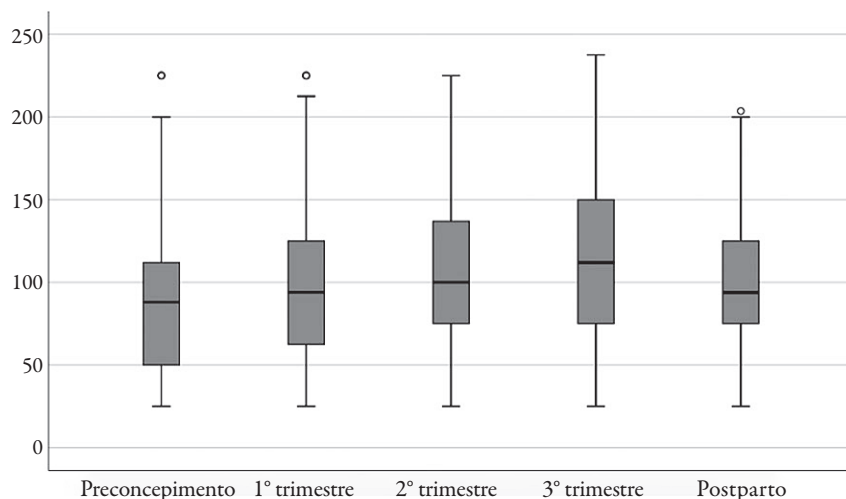
Risultati 6/12



Il dosaggio di LT₄ è risultato aumentato significativamente con l'avanzare della gravidanza, mentre si è ridotto dopo il parto.

La media e l'aumento assoluto mediano dei dosaggi di LT₄ sono stati di 27 e 24 mcg/die per tutta la gravidanza.

Figura 2. Distribuzione delle dosi quotidiane di LT₄ prima, durante e dopo la gravidanza, in gravidanze con almeno un aggiustamento di dose (asse x). L'asse y indica la dose quotidiana di levotiroxina in microgrammi. Il box centrale rappresenta i valori dal più basso al più alto quartile (25°-75° percentile). La linea di mezzo indica la mediana e i baffi misurano i valori dal minimo al massimo, escludendo i valori "anomali", che sono indicati con i cerchi.



Nel complesso, tra le gravidanze che hanno avuto almeno un aggiustamento della dose, **l'incremento cumulativo mediano di LT₄ è stato del 17,9%, 35,7% e 43,6% (rispettivamente nel primo, secondo e terzo trimestre) rispetto al dosaggio di LT₄ prima del concepimento (Figura 2).**

Tra le gravidanze con almeno un valore del TSH >4,00 mUI/L, il 71,5% aveva almeno un aggiustamento della dose di LT₄ durante la gravidanza.

Risultati 7/12

■ *Dosaggio di LT4 in base alla diagnosi*

4.973 gravidanze avevano i codici diagnostici disponibili per determinare l'eziologia riconducibile alla terapia sostitutiva tiroidea.

Queste gravidanze sono state classificate nelle seguenti categorie: ipotiroidismo primario, morbo di Graves trattato, carcinoma tiroideo, ipotiroidismo congenito.

Per ciascun gruppo diagnostico sono state condotte analisi sul dosaggio di LT4 durante tutto il periodo della gravidanza, osservando:

- ▶ **un aumento significativo del dosaggio di LT4 durante la gravidanza;**
- ▶ **una riduzione del dosaggio dopo il parto.**

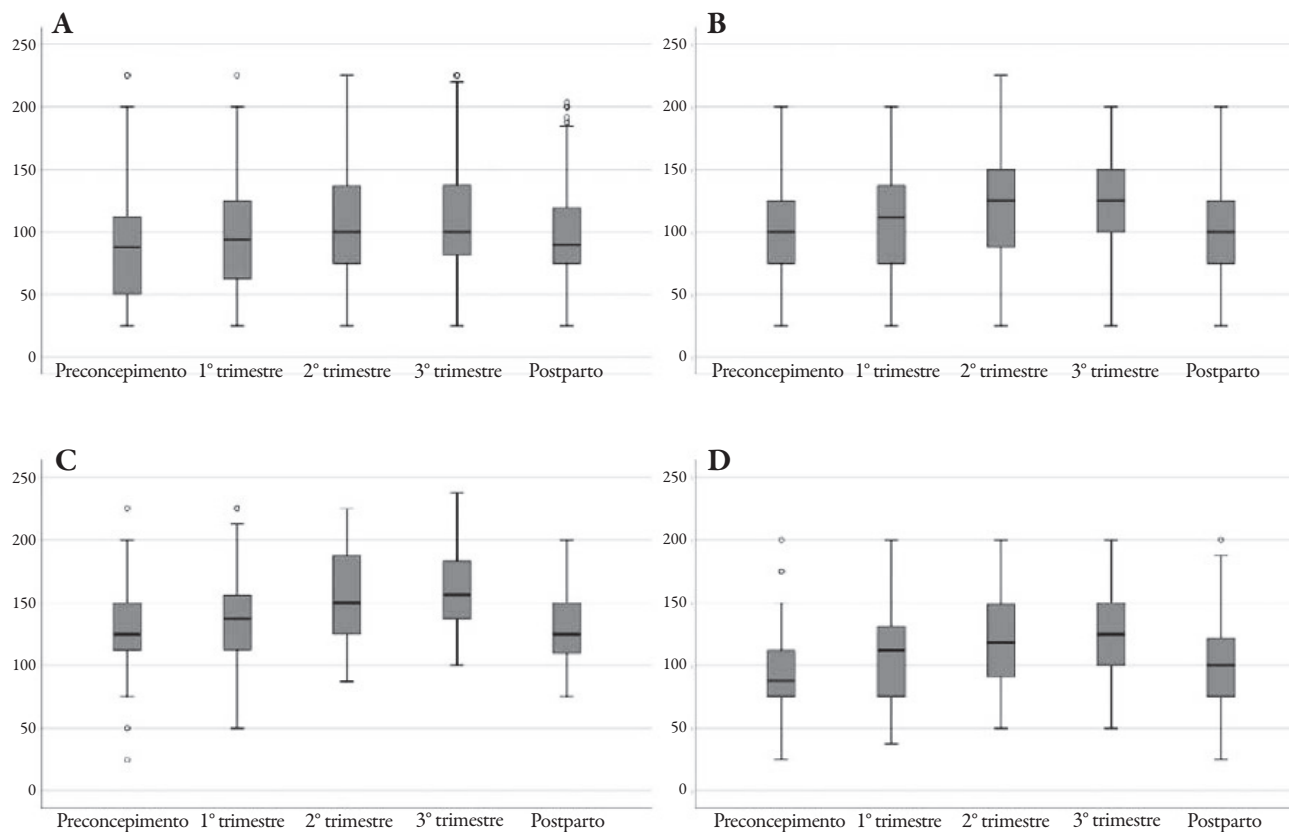
Questo pattern era coerente tra tutti i gruppi diagnostici e non sono state rilevate differenze tra i gruppi per quanto riguarda l'evoluzione del dosaggio nel tempo (**Figura 3**).

I quattro sottogruppi avevano dosaggi significativamente differenti durante la gravidanza e l'analisi *post hoc* ha dimostrato che **il gruppo con cancro alla tiroide presentava dosaggi di LT4 significativamente più elevati rispetto agli altri tre gruppi diagnostici.**

Risultati 8/12



Figura 3. Distribuzione delle dosi quotidiane di levotiroxina prima, durante e dopo la gravidanza, in gravidanze con almeno un aggiustamento di dose (asse x). L'asse y indica la dose quotidiana di levotiroxina in microgrammi. (A) Ipotiroidismo primario. (B) Ipertiroidismo da morbo di Graves trattato. (C) Ipertiroidismo conseguente a intervento chirurgico per cancro alla tiroide. (D) Ipotiroidismo congenito.



Risultati 9/12



■ *Gravidanza ed esiti neonatali*

Delle 8.774 gravidanze con valori di TSH, 351 (4,0%) hanno avuto almeno un TSH $<0,10$ mIU/L, mentre 797 (9,1%) hanno avuto almeno un valore del TSH $\geq 10,00$ mU/L.

Le gravidanze con valori del TSH nel range 0,10-4,00 mIU/L (5.225) sono state utilizzate come gruppo di controllo.

Non sono state osservate associazioni tra i gruppi con sovratrattamento o sottotrattamento e l'insorgere di preeclampsia, ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, emorragia *post partum*, eventi tromboembolici venosi e nascita di neonati con pesi al di sotto del 10° e al di sopra del 90° percentile per l'età gestazionale.

Il parto pretermine è stato più comune nel gruppo sovratrattato rispetto al gruppo di controllo (16,5% *vs* 8,2%; OR 2,21, CI 1,64-2,98) e l'associazione è rimasta statisticamente significativa dopo aggiustamento per fattori confondenti (Tabella 2).

Nell'analisi univariata, il ricovero nell'unità di terapia intensiva neonatale è stato più frequente nei gruppi di sovratrattamento e sottotrattamento rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, queste associazioni non sono state più evidenti dopo l'aggiustamento per potenziali fattori confondenti.

Risultati 10/12



L'analisi *post hoc* condotta escludendo 34 gravidanze con un codice diagnostico per il cancro della tiroide dal gruppo di sovratrattamento ha dimostrato gli stessi risultati dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti.

Inoltre, è stata eseguita l'analisi di sensibilità per valutare la gravidanza e gli esiti neonatali in **2.306 gravidanze con almeno una misurazione del TSH nell'intervallo 4,01-9,99 mIU/L**, definite come **gruppo di sottotrattamento lieve**. Tuttavia, nessuna di queste associazioni è risultata significativa nell'analisi multivariata dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti (**Tabella 2**).

È stata effettuata un'ulteriore analisi di sensibilità, **limitata alle donne con almeno due prescrizioni per l'ormone tiroideo prima del concepimento**. I risultati sono rimasti invariati, tranne che per l'associazione tra il **sovratrattamento** e il **ricovero in unità di terapia intensiva neonatale**, che invece era **statisticamente significativa**.



Risultati 11/12

È stata eseguita un'analisi *post hoc* per identificare le caratteristiche associate a valori del TSH $<0,10$ mIU/L durante la gravidanza.

La probabilità di avere un TSH $<0,10$ mUI/L in gravidanza risultava aumentata quando:

- ▶ i valori del TSH prossimi al concepimento erano $<1,50$ mIU/L;
- ▶ il dosaggio di LT₄ era di almeno 100 mcg/die nei 12 mesi precedenti il concepimento.

Inoltre, le gravidanze con una diagnosi di cancro alla tiroide o di morbo di Graves trattato hanno avuto una maggiore probabilità di soppressione del TSH, mentre quelle con una diagnosi di ipotiroidismo primario avevano una minore probabilità di essere sovratrattate.

Risultati 12/12



Tabella 2. Esiti ostetrici e neonatali nei gruppi di sovratrattamento, di evidente sottotrattamento, di lieve sottotrattamento e di controllo durante la gravidanza

	Gruppo di controllo (TSH 0,10-4,00 mIU/L)	Gruppo di sovratrattamento (TSH <0,10 mIU/L sempre durante la gravidanza)		Gruppo di evidente sottotrattamento (TSH ≥ 10 mIU/L sempre durante la gravidanza)		Gruppo di lieve sottotrattamento (TSH 4,01-9,99 mIU/L sempre durante la gravidanza)				
	n = 5225	n = 351	OR non corretto	OR aggiustato	n = 797	OR non corretto	OR aggiustato	n = 2306	OR non corretto	OR aggiustato
Preeclampsia	53 (1.0)	<5	0.83 [0.26–2.66]		8 (1.0)	0.97 [0.46–2.05]		39 (1.7)	1.68 [1.11–2.55]	1.55 [0.96–2.53] ^a
Ipertensione gestazionale	331 (6.4)	31 (8.8)	1.41 [0.96–2.07]		61 (7.7)	1.20 [0.91–1.60]		186 (8.1)	1.30 [1.08–1.56]	1.20 [0.99–1.48] ^a
Diabete gestazionale	566 (11.0)	40 (11.4)	1.04 [0.74–1.46]		81 (10.2)	0.91 [0.72–1.17]		275 (11.9)	1.12 [0.96–1.30]	
Trobbosi venosa nel <i>peripartum</i>	<5	0 (0)	1.00 [1.00–1.00]		0 (0)	1.00 [1.00–1.00]		<5	0.76 [0.08–7.26]	
Emorragia <i>postpartum</i>	449 (8.7)	36 (10.3)	1.19 [0.83–1.71]		81 (10.2)	1.18 [0.92–1.52]		199 (8.6)	1.00 [0.84–1.20]	
Parto prematuro ^b	422 (8.2)	58 (16.5)	2.21 [1.64–2.98]	2.14 [1.51–2.78] ^c	81 (10.2)	1.26 [0.98–1.62]		244 (10.6)	1.35 [1.14–1.59]	1.13 [0.94–1.38] ^c
Ricovero in terapia intensiva neonatale oltre le 24 ore	401 (7.8)	49 (14.0)	1.92 [1.39–2.64]	1.24 [0.94–2.09] ^a	82 (10.3)	1.36 [1.06–1.74]	1.24 [0.93–1.55] ^a	222 (9.7)	1.28 [1.08–1.52]	1.16 [0.98–1.45] ^a
LGA ^d	476 (9.3)	38 (10.8)	1.19 [0.84–1.69]		79 (9.9)	1.08 [0.84–1.39]		223 (9.7)	1.07 [0.90–1.26]	
SGA ^d	275 (5.4)	20 (5.7)	1.07 [0.67–1.71]		42 (5.3)	0.98 [0.71–1.37]		127 (5.5)	1.05 [0.85–1.30]	

I valori in grassetto indicano l'associazione che ha raggiunto la significatività statistica.

I dati sono presentati come valori (%).

Il gruppo di controllo è stato usato come gruppo di riferimento.

^a Corretto per età materna, abitudine al fumo, ipertensione, diabete, obesità, condizione socioeconomica ed età gestazionale al parto. La condizione socioeconomica è stata calcolata sulla base dell'indice di privazione materna, derivato dal codice postale (24).

^b Il parto prematuro definito come parto precedente alla settimana 37.

^c Corretto per età materna, abitudine al fumo, ipertensione, diabete, obesità, condizione socioeconomica.

^d I neonati sono stati definiti come LGA se il loro peso alla nascita era maggiore del 90° percentile e SGA se il loro peso alla nascita era inferiore al 10° percentile sulla base dei dati della popolazione nazionale per età e sesso (25).

CI, 95% intervallo di confidenza; LGA, grande per l'età gestazionale; SGA, piccolo per l'età gestazionale.

Discussione



Questo studio ha dimostrato che, **sebbene la maggioranza delle donne in gravidanza in terapia sostitutiva tiroidea prima del concepimento (82,2%) si sia sottoposta almeno una volta alla misurazione del TSH durante la gravidanza, è preoccupante che una quota consistente (17,8%) non lo abbia fatto.**

La maggior parte delle misurazioni del TSH (70,2%) è stata eseguita nel primo trimestre. Nel 6,9 % delle gravidanze è stato osservato un valore del TSH $\geq 10,00$ mIU/L al primo esame eseguito durante la gravidanza.

È stato effettuato un **aggiustamento del dosaggio di LT₄ nel 43,7% delle donne in gravidanza** e nella maggioranza dei casi sono stati necessari due o più adeguamenti.

I dati suggeriscono un potenziale effetto negativo del dosaggio eccessivo di LT₄: infatti un TSH $< 0,10$ mIU/L rilevato durante qualsiasi momento della gravidanza era associato a un raddoppio del rischio di parto pretermine.

È ben noto che durante la gravidanza, nelle donne con preesistenti patologie della tiroide, spesso è richiesto un aggiustamento del dosaggio di LT₄ per normalizzare il TSH, sebbene la strategia per una gestione ottimale non sia stata ancora del tutto stabilita. **Lo studio ha dimostrato che la tempistica più comune per il primo aggiustamento della dose di LT₄ in gravidanza è stata di circa cinque-sei settimane dall'inizio della gestazione.**

Come concluso dagli Autori, si dovrebbe prestare molta attenzione a evitare un dosaggio eccessivo di LT₄ durante gravidanza.

