PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)
MALATTIE TIROIDEE IN GRAVIDANZA E NEL POST PARTUM

INDICE

1. DESCRIZIONE GENERALE DEL DOCUMENTO *3*
1.1 Descrizione sintetica del PDTA *3*
1.1 Gruppo di lavoro *3*
1.1 Verifica dei contenuti e approvazione del documento *4*
1.1 Autorizzazione all'emissione *4*

2. INFORMAZIONI RELATIVE AL DOCUMENTO *5*
2.1 Periodo di validità e revisione *5*
2.2 Obiettivi *5*
2.3 Ambito di applicazione *5*
2.4 Terminologia e acronimi usati nel testo *5*

3. INQUADRAMENTO DELLE PATOLOGIE TIROIDEE IN GRAVIDANZA *7*
3.1 Premessa *7*
3.2 Iodocarenza, autoimmunità tiroidea e ipotiroidismo gestazionale *7*
3.3 Ipertiroidismo in gravidanza *8*
3.4 Tiroidite del post-partum *10*
3.5 Patologia nodulare tiroidea in gravidanza *11*

4. METODOLOGIA *12*
4.1 Metodologia di lavoro *12*
4.2 Fonti della ricerca e metodologia di valutazione *12*
4.3 Letteratura di riferimento *12*
4.3.1 Parte metodologica *12*
4.3.2 Patologie tiroidee in gravidanza *13*
4.4 Valutazione delle linee guida *14*
4.5 Livelli di prove scientifiche e grading delle raccomandazioni *15*
4.6 Il percorso di riferimento *15*

5. CRITERI DI ELEGGIBILITÀ E DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE *16*
5.1 Criteri di eleggibilità *16*
5.2 Criteri di inclusione *16*
5.3 Criteri di esclusione *16*

6. DIAGRAMMI A MATRICE E PERCORSI DI RIFERIMENTO *17*
6.1 Premessa *17*
6.1.1 Malattie funzionali tiroidee preesistenti alla gravidanza *17*
6.1.2 Malattie funzionali tiroidee di nuova comparsa in gravidanza *18*
6.2 Diagramma a matrice e percorso di riferimento: ipotiroidismo/ipertiroidismo preesistenti alla gravidanza *20*
6.2.1 Ipotiroidismo preesistente alla gravidanza *20*
6.2.2 Ipertiroidismo preesistente alla gravidanza *22*
6.3 Diagramma a matrice e percorso di riferimento: ipertiroidismo/ipertiroidismo di nuova comparsa in gravidanza *26*
6.3.1 Ipotiroidismo di nuova comparsa in gravidanza *26*
6.3.2 Ipertiroidismo di nuova comparsa in gravidanza *28*
6.4 Diagramma a matrice e percorso di riferimento: gestione prenatale del feto di madre ipertiroidea *30*
6.5 Diagramma a matrice e percorso di riferimento: gestione postnatale del neonato con sospetto ipertiroidismo/ipotiroidismo autoimmuni o ipotiroidismo iatrogeno (da ATD) *32*
6.6 Diagramma a matrice e percorso di riferimento: Tiroidite del Post-partum (PPT) *37*

7. INDICATORI *39*
7.1 Indicatori di processo *39*
7.2 Indicatori di esito *39*

8. APPENDICE *40*
8.1 Valutazione delle linee guida *40*
8.2 Grading delle linee guida adottate *41*
8.3 Modalità di accesso ai percorsi, tempi di espletamento delle differenti procedure, comunicazione e consegna dei relativi referti *42*
8.3.1 Modalità di accesso ai PDTA 6.2.1, 6.2.2, 6.6 (PDTA Endocrinologia) *42*
8.3.2 Modalità di accesso al PDTA 6.5 (PDTA Pediatria) *43*
8.3.3 Tempi di espletamento delle procedure diagnostiche *43*
8.3.3.1 Esami di laboratorio *43*
8.3.3.2 Ultrasonografia tiroidea *43*
8.3.3.3 Ultrasonografia fetale *43*
8.3.3.4 Cordocentesi *43*
8.3.4 Comunicazione e consegna dei referti *44*

1. DESCRIZIONE GENERALE DEL DOCUMENTO

1.1 Descrizione sintetica del PDTA

Il PDTA individua ruoli e responsabilità cliniche e organizzative dei diversi professionisti coinvolti nella gestione di gestanti con patologia funzionale tiroidea, preesistente o di nuova diagnosi durante la gravidanza, dalla diagnosi ai vari processi di cura e follow-up. Il presente documento fornisce indicazioni limitatamente all'argomento in oggetto e non esclude l'autonomia e la responsabilità decisionale dei singoli professionisti della sanità. Presuppone, inoltre, la corretta esecuzione dei singoli atti nella specifica competenza professionale.

1.2 Gruppo di lavoro

Il presente PDTA è stato elaborato dal gruppo di lavoro (GL) multiprofessionale e multidisciplinare, costituito *ad hoc* e di seguito indicato:

Nome e Cognome	**Struttura di appartenenza**	**Ruolo**
Prof. Francesco Vermiglio	UOC Endocrinologia	Coordinatore GL
Prof. Salvatore Cannavò	UOC Endocrinologia	Responsabile per la UOC Endocrinologia
Prof. Salvatore Benvenga	UOC Endocrinologia	Corresponsabile per la UOC Endocrinologia
Dott. Francesco Ferraù	UOC Endocrinologia	Componente
Dott. Mariacarla Moleti	UOC Endocrinologia	Componente
Dott. Marta Ragonese	UOC Endocrinologia	Componente
Dott. Rosaria M. Ruggeri	UOC Endocrinologia	Componente
Dott. Giacomo Sturniolo	UOC Endocrinologia	Componente
Dott. Maria Antonia Violi	UOC Endocrinologia	Componente
Dott. Roberto Vita	UOC Endocrinologia	Componente
Prof. Onofrio Triolo	UOC Ostetricia e Ginecologia	Responsabile per la UOC Ostetricia e Ginecologia
Dott. Roberta Granese	UOC Ostetricia e Ginecologia	Componente
Dott. Angela Scilipoti	UOC Ostetricia e Ginecologia	Componente
Dott. Annamaria Giacobbe	UOC Ostetricia e Ginecologia	Componente
Dott. Antonello Ardizzone	UOC Ostetricia e Ginecologia	Componente
Prof. Filippo De Luca	UOC Pediatria	Componente
Prof. Malgorzata Gabriela Wasniewska	UOC Pediatria	Componente
Dott. Tommaso Aversa	UOC Pediatria	Componente
Dott. Grazia Maria Giorgianni	U.O.S.D. VEQ Aziendale, Immunometria e Servizi di diagnostica di Laboratorio	Responsabile per la U.O.S.D. VEQ Aziendale, Immunometria e Servizi diagnostica di Laboratorio
Dott. Loredana Grasso	VEQ Aziendale Immunometria	Componente
Prof. Gianlorenzo Dionigi	UOC Chirurgia Generale ad Indirizzo Oncologico	Componente
Dott. Antonio Levita	Direzione Sanitaria	Componente

1.3 Verifica dei contenuti e approvazione del documento

La verifica dei contenuti e l'approvazione finale del documento finale è stata collegialmente effettuata dai sottoelencati componenti del GL:

Nome e Cognome	Struttura di appartenenza	Ruolo
Prof. Francesco Vermiglio	UOC Endocrinologia	Coordinatore GL
Prof. Salvatore Cannavò	UOC Endocrinologia	Responsabile per la UOC Endocrinologia
Prof. Salvatore Benvenga	UOC Endocrinologia	Corresponsabile per la UOC Endocrinologia
Dott.ssa Grazia Maria Giorgianni	U.O.S.D. VEQ Aziendale, Immunometria e Servizi di diagnostica di Laboratorio	Responsabile per la U.O.S.D. VEQ Aziendale, Immunometria e Servizi diagnostica di Laboratorio
Prof. Onofrio Triolo	UOC Ginecologia e Ostetricia	Responsabile per la UOC Ginecologia e Ostetricia
Dott. Antonio Levita	Direzione Sanitaria	Componente

1.4 Autorizzazione all'emissione

L'autorizzazione all'emissione del presente PDTA è stata rilasciata dalla Dott. Paolina Reitano – Direttore Sanitario AOU Policlinico "G. Martino" di Messina – in data …../…../2018

2. INFORMAZIONI RELATIVE AL DOCUMENTO

2.1 Periodo di validità e revisione

Data prima stesura: 23/11/2017
Data stesura definitiva: 19/12/2017

La revisione del presente documento è prevista entro due anni dalla data di emissione, salvo che mutate esigenze dell'Azienda, nuove necessità organizzative o aggiornamenti clinico-scientifici non ne richiedano la revisione in tempi più brevi. Per eventuali richieste di modifiche, occorre rivolgersi al responsabile del gruppo di lavoro. Il presente documento resta comunque valido sino alla rimozione dalle aree di pubblicazione informatica.

2.2 Obiettivi

Gli obiettivi principali del presente PDTA sono i seguenti:

• Costruzione di un percorso ottimale nel processo diagnostico e di follow-up delle tireopatie funzionali in gravidanza, con particolare attenzione all'appropriatezza delle richieste degli esami di laboratorio e strumentali;

• Identificazione dei criteri standard minimi necessari per la diagnosi ed il follow-up delle tireopatie funzionali in gravidanza;

• Diagnosi precoce delle tireopatie funzionali in gravidanza che comportino rischi e complicanze per la madre e il feto;

• Identificazione degli attori responsabili e dei ruoli all'interno del PDTA.

• Identificazione di indicatori di processo per la verifica dell'implementazione del PDTA.

2.3 Ambito di applicazione

Le seguenti strutture della AOU Policlinico "G. Martino" di Messina:

- UOC di Endocrinologia;
- UOC di Ostetricia e Ginecologia
- UOC di Pediatria
- UOSD. VEQ Aziendale, Immunometria e Servizi di diagnostica di Laboratorio
- UOC Chirurgia Generale ad Indirizzo Oncologico

2.4 Terminologia e acronimi usati nel testo

Acronimo	DESCRIZIONE
ATA	American Thyroid Association
ATD(s)	Anti-Thyroid Drug(s) (Farmaci Antitiroidei)
CoEst	Consenso degli Estensori
FT3	Free Triiodothyronine (Triiodotioronina libera)
FT4	Free Thyroxine (Tiroxina libera)
GTT	Gestational Transient Thyrotoxicosis (Tireotossicosi gestazionale transitoria)
hCG	Human Chorionic Gonadotropin (Gonadotropina Corionica)
LT4	Levo-Tiroxina
MB	Morbo di Basedow
MMI	Metil-mercapto-imidazolo
PPT	Post-partum thyroiditis (Tiroidite post-partum)

PTU	Propil-tio-uracile
TgAb	Anticorpi anti-Tireoglobulina
TgAb+ve	Anticorpi anti-Tireoglobulina positivi
TgAb-ve	Anticorpi anti-Tireoglobulina negativi
TH	Tiroidite di Hashimoto
TPOAb	Anticorpi anti-Tireoperossidasi
TPOAb+ve	Anticorpi anti-Tireoperossidasi positivi
TPOAb-ve	Anticorpi anti-Tireoperossidasi negativi
TRAb	Anticorpi anti-Recettore del TSH
TRAb+ve	Anticorpi anti-Recettore del TSH positivi
TRAb-ve	Anticorpi anti-Recettore del TSH negativi
TSH	Thyroid Stimulating Hormone (ormone tireostimolante)
ULRR	Upper Limit of the Reference Range (limite superire dell'intervallo di riferimento)
US	Ultrasonografia

3. PATOLOGIE TIROIDEE IN GRAVIDANZA

3.1 Premessa

Nell'arco degli ultimi 20 anni si è assistito ad una rapida espansione delle conoscenze sulle malattie della tiroide in gravidanza. In particolare, le novità di maggior impatto hanno riguardato la gestione delle gravide in terapia con levotiroxina, le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio sulla salute materno-fetale, gli effetti dell'ipotiroidismo materno sullo sviluppo neuro-intellettivo del bambino, la tiroidite del post-partum (PPT) e il conseguente rischio di ipotiroidismo permanente. Oltre a ciò, sono state prodotte numerose evidenze scientifiche a supporto di una significativa associazione tra condizioni quali l'ipotiroidismo subclinico gestazionale o l'autoimmunità tiroidea ed un più alto rischio di abortività e/o parto pretermine.

La rapidità di acquisizione delle conoscenze scientifiche in tali campi ha parallelamente ingenerato numerose controversie sulle più idonee modalità di diagnosi e trattamento delle tireopatie gestazionali. La gestione clinica ottimale di queste ultime è anche complicata dal fatto che, in una percentuale non trascurabile dei casi, le alterazioni funzionali tiroidee di grado più lieve, la positività degli anticorpi anti-tiroide o l'insufficiente apporto nutrizionale di iodio, siano misconosciute prima del concepimento e vengano diagnosticate/identificate in fasi già avanzate di gravidanza. A tal proposito, è importante sottolineare come i tempi ideali di intervento diagnostico-terapeutico delle patologie funzionali tiroidee gestazionali siano relativamente ristretti, dal momento che le conseguenze che le malattie della tiroide possono avere sul decorso della gravidanza, severe e spesso fatali, si realizzano in una fase molto precoce; i tempi di intervento utili per la correzione/prevenzione di tali complicanze sono, pertanto, limitati ad una finestra temporale molto breve, ciò rendendo imprescindibile un raccordo ottimale tra le varie figure disciplinari coinvolte (endocrinologo, ginecologo, medico di medicina generale, pediatra/neonatologo).

Il presente Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), attraverso un approccio per processi, si prefigge di strutturare e integrare attività e interventi, in un contesto in cui diverse specialità sono coinvolte nella presa in cura della gravida con patologia funzionale tiroidea, già nota o di nuova diagnosi. Tale decisione nasce soprattutto dalla elevata prevalenza di patologie tiroidee nella nostra Regione, area caratterizzata da una atavica carenza nutrizionale di iodio, le cui conseguenze, in particolar modo quelle relative alle complicanze neurocognitive nei nati, sono state ampiamente caratterizzate nel corso delle ultime decadi.

3.2 Iodocarenza, autoimmunità tiroidea e ipotiroidismo gestazionale

Lo iodio è il substrato essenziale per la biosintesi degli ormoni tiroidei, a loro volta implicati nella regolazione di numerosi processi maturativi e differenziativi del sistema nervoso centrale (SNC) durante la vita fetale. E', inoltre, oggi ben definito il ruolo svolto dagli ormoni tiroidei sullo sviluppo e differenziazione del trofoblasto e nei processi di decidualizzazione endometriale. Per fare fronte a tali esigenze, fisiologicamente la produzione di ormoni da parte della tiroide materna aumenta durante la gravidanza di

circa il 50% e, conseguentemente, il fabbisogno giornaliero di iodio incrementa dai 150 µg al giorno prima del concepimento a 250-300 µg al giorno durante la gestazione.
La carenza iodica severa rappresenta, ancora oggi, la causa più frequente di danno neurologico prevenibile; benché il numero di aree del mondo con severo deficit nutrizionale di iodio si sia sensibilmente ridotto negli ultimi decenni, importanti sacche di carenza iodica lieve-moderata sono ancora presenti in diversi paesi industrializzati, come l'Italia, la Finlandia e la Danimarca. In tali aree, l'insufficienza funzionale tiroidea secondaria al deficit di substrato risulta la forma più diffusa di tireopatia funzionale in gravidanza e da tale consapevolezza nasce la raccomandazione, riportata in alcune linee guida internazionali, di ricorrere ad una integrazione alimentare durante la gravidanza con dosi supplementari di iodio, in forma di potassio iodato. E' anche importante sottolineare come persino in paesi tradizionalmente considerati iodo-sufficienti, come il Regno Unito o gli USA, a fronte di un apporto iodico giornaliero adeguato per la popolazione generale, le gestanti e le donne in allattamento, a causa del più alto fabbisogno nutrizionale di iodio durante tali fasi della vita, vadano incontro ad una condizione di iodocarenza gestazionale.
In condizioni di apporto nutrizionale di iodio adeguato, la causa più frequente di insufficienza tiroidea materna è rappresentata dalla tiroidite di Hashimoto (TH). In esito a quest'ultima, il quadro funzionale di più comune osservazione è l'ipotiroidismo subclinico, caratterizzato da valori sopramarginali di TSH e normali concentrazioni di FT4. Tale condizione ha una prevalenza stimata del 2-3%, laddove la forma conclamata di ipotiroidismo (TSH al di sopra della norma, FT4 al di sotto del limite inferiore di riferimento) è oggi decisamente più rara (≤0.5%).
Indipendentemente dalla eziologia (iodocarenza o TH), l'ipotiroidismo, in forma conclamata o subclinica, può avere conseguenze negative sull'andamento della gravidanza e sullo sviluppo fetale, tali che il deficit funzionale della madre dovrebbe essere idealmente identificato già prima del concepimento, o nelle primissime settimane dopo l'accertamento della gravidanza. Poiché l'ipotiroidismo materno può indurre alterazioni dello sviluppo intellettuale del feto, la correzione farmacologica di tale condizione, mediante impiego di levotiroxina, deve essere attuata quanto prima possibile e la funzione tiroidea materna deve essere monitorata per tutto il corso della gravidanza.
E' anche importante sottolineare come la presenza di marcatori di autoimmunità tiroidea (anticorpi anti Tireoglobulina –TgAb – o anti Tireoperossidasi –TPOAb) si associ, anche in donne biochimicamente eutiroidee, ad un più elevato rischio di abortività precoce e di Tiroidite del post-partum (PPT); quest'ultima, riscontrabile nel 7-10% delle donne con patologia tiroidea autoimmune, è causa di ipotiroidismo permanente in una percentuale non trascurabile dei casi.

3.3 Ipertiroidismo in gravidanza

Sebbene meno frequente dell'ipotiroidismo, l'ipertiroidismo in gravidanza rappresenta una circostanza clinica gravata da elevato rischio materno-fetale e, come tale, deve essere prontamente identificata e corretta. Le due più comuni cause di ipertiroidismo in gravidanza sono l'Ipertiroidismo gestazionale transitorio (GTT) e il Morbo di Basedow (MB).

La GTT è una forma di ipertiroidismo patogeneticamente correlata con l'effetto tireostimolante della gonadotropina corionica (hCG), le cui concentrazioni ematiche aumentano sensibilmente durante il primo trimestre di gravidanza. In condizioni di eccessiva produzione di hCG (come, ad esempio, in caso di gravidanze gemellari), ovvero in presenza di isoforme di hCG ad emivita prolungata, l'eccessiva stimolazione della tiroide materna può tradursi in quadri di franco ipertiroidismo (TSH indosabile, FT4 al di sopra della norma), spesso associato a iperemesi gravidica, o, più spesso, di ipertiroidismo subclinico (TSH indosabile, FT4 nei limiti della norma). In entrambi i casi, la malattia va incontro a risoluzione spontanea nel corso della prima metà del II trimestre, parallelamente alla fisiologica riduzione dei livelli circolanti di hCG. Questa condizione clinica ha una prognosi generalmente favorevole ed entra in diagnosi differenziale con il MB. Quest'ultimo è una condizione a patogenesi autoimmune, dovuto alla presenza di autoanticorpi (TRAb) in grado di legarsi al recettore del TSH presente sulle cellule follicolari tiroidee e di innescare tutti gli eventi post-recettoriali. A causa della tolleranza immunologica tipica della gravidanza, le manifestazioni cliniche del MB nelle gestanti sono generalmente attenuate e, per le stesse ragioni, l'esordio in gravidanza di tale condizione è un evento piuttosto raro. Ciò nondimeno, tale condizione deve essere prontamente riconosciuta, in quanto l'ipertiroidismo non controllato si associa ad un più alto rischio di complicanze materne e fetali (aborto spontaneo, scompenso cardiaco congestizio, prematurità, basso peso alla nascita). Inoltre, il feto può sviluppare una condizione di ipertiroidismo, perdurante anche dopo la nascita, secondario al passaggio transplacentare dei TRAb materni. Il morbo di Basedow neonatale è una condizione generalmente transitoria ma grave, che si verifica solo nel 1-5% circa dei neonati delle madri con MB. Il rischio di mortalità fetale e neonatale è pari al 16-26% dei casi ed è strettamente correlato con un non adeguato e/o non tempestivo trattamento del neonato affetto. Il MB feto-neonatale è caratterizzato dalla presenza di gozzo, variamente associato a tachicardia, idrope, insufficienza cardiaca, ritardo di crescita intrauterina, prematurità, craniostosi, microcefalia, disabilità psicomotorie e aumentato rischio di mortalità. Da ciò deriva l'importanza della determinazione dei TRAb durante la gravidanza nelle donne con MB, nonché della precocità della diagnosi e del trattamento dell'ipertiroidismo fetale e neonatale. I neonati ipertiroidei di madri con MB tendono comunque a risolvere spontaneamente la tireotossicosi entro 3-12 settimane, in seguito alla *clearance* delle immunoglobuline materne tireostimolanti.

La prognosi feto-neonatale è anche condizionata dal trattamento farmacologico dell'ipertiroidismo materno, poiché i farmaci antitiroidei (metimazolo, carbimazolo, propiltiouracile), attraversando la placenta, possono agire sulla tiroide fetale, inducendo un quadro di ipotiroidismo iatrogeno. Sia pur raramente, inoltre, tali agenti farmacologici possono avere effetti teratogeni (aplasia cutis, atresia delle coane, atresia esofagea, onfalocele, anomalie del dotto onfalo-mesenterico, malformazioni del sistema urinario). Il rischio di ipotiroidismo feto-neonatale e di complicanze malformative è, tuttavia prevenibile, attraverso l'impiego di dosi molto basse di antitiroidei e dalla pronta sospensione degli stessi al conseguimento dell'eutiroidismo materno.

3.4 Tiroidite post-partum

La tiroidite post-partum (PPT) è una tireopatia che si presenta entro il primo anno dal parto in donne eutiroidee prima della gravidanza. La prevalenza media di tale condizione è pari al 5% (nei vari studi, dall'1 al 22%), ma è 3-4 volte più alta nelle donne con diabete mellito tipo 1 o da altre patologie autoimmuni quali epatiti, lupus eritematoso sistemico, storia di pregresso morbo di Basedow, presenza di anticorpi anti-ipofisi. La PPT è, infatti, una malattia autoimmune, associata, oltre che alla presenza di anticorpi anti-tiroide (TgAb e TPOAb), a profonde alterazioni dell'assetto immunologico legate a specifici aplotipi HLA. Donne con positività dei TPOAb nel primo trimestre di gravidanza hanno un più elevato rischio di PPT (compreso tra il 33 e il 50 %), rischio che è tanto maggiore quanto più alto è il titolo di tali autoanticorpi. In generale, la PPT è espressione della ripresa di attività del sistema immunitario che fa seguito alla fase di soppressione immunitaria della gravidanza ("tolleranza immunologica").

Dal punto di vista clinico, la PPT è, in genere, una patologia a scarsa espressività clinica. Nella sua variante classica, la malattia ha un tipico andamento trifasico, caratterizzato dalla successione di una prima fase di ipertiroidismo transitorio, seguita da una fase di ipotiroidismo e, infine, dal ripristino dell'eutiroidismo nella fase finale della malattia; varianti con ipertiroidismo o ipotiroidismo isolati si presentano, rispettivamente, in un quarto e nella metà delle gestanti affette. L'esordio della malattia si colloca, più frequentemente, tra il 2° e il 6° mese dal parto, con la comparsa di segni clinici (e biochimici) di ipertiroidismo che, di solito, sono di breve durata e si risolvono spontaneamente nell'arco di poche settimane. Di contro, la fase di ipotiroidismo, ad esordio tra 3 e 12 mesi dal parto, è di maggiore impatto clinico-sintomatologico, ha una durata maggiore e, nel 10-20% dei casi, può esitare in ipotiroidismo definitivo. Tale evenienza può arrivare fino al 50% nei casi caratterizzati da forme di ipotiroidismo più severo e/o in presenza di specifici fattori di rischio, quali la multiparità, la marcata ipoecogenicità tiroidea alla valutazione ultrasonografica, l'età più avanzata delle madri, una storia di abortività ricorrente e, infine, in presenza di positività ad alto titolo dei TPOAb. Il monitoraggio delle varie fasi funzionali della PPT richiede una valutazione mensile della funzione tiroidea della donna, allo scopo di modulare tempestivamente gli interventi terapeutici, ove necessari.

La gestione diagnostico-terapeutica della PPT prevede due importanti snodi decisionali: *i.* la diagnostica differenziale tra tireotossicosi transitoria della PPT, forma distruttiva che non beneficia del trattamento con ATD, e il MB, ricorrente o di nuovo esordio, che, al contrario, spesso richiede il trattamento con ATD; *ii.* la valutazione della necessità di trattare con terapia sostitutiva l'ipotiroidismo transitorio e/o di valutarne la sua persistenza definitiva.

Per quanto riguarda la diagnostica differenziale tra PPT e MB, elementi clinici che depongono per quest'ultimo sono l'esordio più tardivo dei sintomi nel post-partum e la presenza di gozzo e di manifestazioni extra-tiroidee (orbitopatia, mixedema pretibiale); elemento biochimico dirimente è rappresentato, inoltre, dalla positività degli anticorpi anti-recettore del TSH.

Relativamente al secondo punto, il trattamento dell'ipotiroidismo con la LT4 deve essere preso in considerazione laddove l'ipotiroidismo materno sia particolarmente severo e nelle

donne in allattamento. In queste ultime, infatti, l'ipotiroidismo può condizionare quantitativamente e qualitativamente la produzione di latte materno, con evidenti conseguenze per la salute neonatale. La valutazione della transitorietà dell'ipotiroidismo, infine, deve essere effettuata al termine del 12° mese post-partum, sia nelle donne non precedentemente sottoposte a terapia sostitutiva, sia in quelle trattate con LT4, in queste ultime previa sospensione graduale della terapia. Nelle donne eutiroidee dopo PPT è, comunque, opportuna la verifica della funzione tiroidea a cadenza annuale, dal momento che il 50% di esse può andare incontro ad ipotiroidismo nell'arco dei 5-7 anni successivi all'episodio di PPT. E' anche importante sottolineare come le donne con PPT esitata in *restitutio ad integrum* abbiano il 70% di possibilità di andare incontro a nuovi episodi di PPT nelle gravidanze successive.
L'associazione tra PPT e depressione è controversa anche se in donne con depressione postpartum lo studio della funzione tiroidea è raccomandato.

3.5 Patologia nodulare tiroidea in gravidanza

La prevalenza della patologia nodulare tiroidea di prima diagnosi in donne gestanti residenti in aree a carenza nutrizionale di iodio lieve-moderata varia, a seconda delle casistiche, dal 3 al 21% e la frequenza di malignità non differisce da quella riportata nella popolazione generale (2-3% di tutti i noduli). Tuttavia, l'iperstimolazione ghiandolare, fisiologicamente osservabile durante la gravidanza, eventualmente accentuata dalla coesistenza di un deficit iodico, costituisce un fattore di rischio addizionale per l'incremento volumetrico di noduli pre-esistenti o per la comparsa di nuovi noduli (effetto gozzigeno della gravidanza). Le caratteristiche cliniche e la prognosi dei noduli tiroidei benigni e del carcinoma differenziato della tiroide nelle gestante non differiscono rispetto alla popolazione generale. La diagnostica di tali condizioni durante la gravidanza ha implicazioni peculiari e non viene presa in considerazione nel presente PDTA, limitato alla trattazione delle patologie funzionali tiroidee.

4. METODOLOGIA

4.1 METODOLOGIA DI LAVORO

Il processo di elaborazione del documento si è sviluppato attraverso le seguenti fasi:

- individuazione di un gruppo di esperti multiprofessionale e multispecialistico;
- ricerca della letteratura scientifica con una strategia in grado di rintracciare le evidenze scientifiche, le LG, le revisioni sistematiche più recenti;
- valutazione delle LG con il metodo AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* 2009);
- valutazione delle prove scientifiche raccolte in base al sistema di *grading* presente nelle LG adottate;
- definizione del percorso assistenziale, contenente le raccomandazioni derivate da LG e consigli derivati dal parere di esperti del GL (percorsi di riferimento);
- discussione della bozza e redazione finale del documento.

4.2 FONTI DELLA RICERCA e METODOLOGIA DI VALUTAZIONE

La ricerca è stata effettuata nei siti di Società Scientifiche italiane e internazionali dell'area di competenza [American Thyroid Association (ATA), European Thyroid Association (ETA), Endocrine Society, Associazione Italiana della Tiroide (AIT), Società Italiana di Endocrinologia (SIE), Associazione Medici Endocrinologi (AME), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI)] e delle Agenzie e Organizzazioni di produzione e disseminazione di LG [National Guidelines Clearinghouse, PubMed/Pubmed Guidelines, NICE Guidelines Finder]

4.3 LETTERATURA DI RIFERIMENTO

La ricerca bibliografica ha evidenziato diversi documenti, tra i quali Consensus Statement, Consensus Conference, Review e Linee Guida (LG). Le LG ATA 2017 (*Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan SB.2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457*) sono state ritenute le migliori e sono state utilizzate come riferimento principale. Gli altri documenti, identificati e comparativamente valutati, sono inseriti nella bibliografia di riferimento di seguito riportata.

4.3.1 PARTE METODOLOGICA

Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. *The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines*. BMJ **2016**;352:i1152

Cartabellotta A. AGREE II. *Come valutare la qualità delle linee guida*. Recenti Prog Med **2011**;102:217-219

Cartabellotta A, Laganà AS. *AGREE Reporting Checklist: uno strumento per migliorare il reporting delle linee guida* Evidence **2016**;8(7): e1000146

4.3.2 PATOLOGIE TIROIDEE IN GRAVIDANZA

Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab. **2007** Aug;92(8 Suppl):S1-47.

Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan SB. *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum*. Thyroid **2017** Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457

Banigé M, Estellat C, Biran V, Desfrere L, Champion V, Benachi A, Ville Y, Dommergues M, Jarreau PH, Mokhtari M, Boithias C, Brioude F, Mandelbrot L, Ceccaldi PF, Mitanchez D, Polak M, Luton D. Study of the Factors Leading to Fetal and Neonatal Dysthyroidism in Children of Patients With Graves Disease. J Endocr Soc. **2017** Jun;1(6):751-761. doi: 10.1210/js.2017-00189.

Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, Brocks V, Feldt-Rasmussen U. Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol **2011** 7:396-406

Brown RS. Disorders of the Thyroid Gland in Infants, Children, and Adolescents. In DeGroot L.J., Ed. Thyroid Disease Manager, http://www.thyroidmanager.org

Bucci I, Giuliani C, Napolitano G. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Pregnancy: Clinical Relevance. Front Endocrinol (Lausanne). **2017** Jun 30;8:137. doi: 10.3389/fendo.2017.00137. eCollection 2017.

Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivan E, Dolitski M, Lipitz S, Achiron R. Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenat Diagn* **2003 23:**740–742

De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab. **2012** Aug;97(8):2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803.

Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. *The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis.* J Clin Endocrinol Metab. **2014** Mar;99(3):923-31. doi: 10.1210/jc.2013-2409.

Gianetti E, Russo L, Orlandi F, Chiovato L, Giusti M, Benvenga S, Moleti M, Vermiglio F, Macchia PE, Vitale M, Regalbuto C, Centanni M, Martino E, Vitti P, Tonacchera M. Pregnancy outcome in women treated with methimazole or propylthiouracil during pregnancy. J Endocrinol Invest. **2015** Sep;38(9):977-85. doi:10.1007/s40618-015-0281-z.

Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, Yap CM, Payne BA, Ota E, De-Regil LM. *Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period.* Cochrane Database Syst Rev. **2017** 5;3:CD011761.doi:10.1002/ 14651858.CD011761.pub2.

Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba V, Piketty M, Oury JF, Luton D. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol* **2009 33:**412–420.

Lazarus J. *Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patient*. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-**2016** Jul 21.

Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G,ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE, Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group **2014** European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 99:363-384

Léger J. Management of Fetal and Neonatal Graves' Disease. Horm Res Paediatr. **2017**;87(1):1-6. doi: 10.1159/000453065

Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. Endocr Pract. **2014** Jun;20(6):589-96. doi: 10.4158/EP13341.RA. Review.

Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Doubts and Concerns about Isolated Maternal Hypothyroxinemia. J Thyroid Res. **2011**;2011:463029. doi: 10.4061/2011/463029. Epub 2011 Jun 15. PMID:21765991

Moleti M, Vermiglio F, Trimarchi F. Maternal isolated hypothyroxinemia: To treat or not to treat? J Endocrinol Invest. **2009** Oct;32(9):780-2. doi: 10.3275/6374.

Patton PE, Samuels MH, Trinidad R, Caughey AB. *Controversies in the management of hypothyroidism during pregnancy.* Obstet Gynecol Surv. **2014** Jun;69(6):346-58. doi: 10.1097/OGX.0000000000000075.

Polak M, Van Vliet G. Therapeutic Approach of Fetal Thyroid Disorders. Horm Res Paediatr **2010** 74:1-5 doi**:** 10.1159/000297595

Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. **2013** May 31;(5):CD007752. doi: 10.1002/14651858.CD007752.pub3. Review.

Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. *2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis*. Thyroid. **2016** Oct;26(10):1343-1421.

Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. *Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health.* Cochrane Database Syst Rev **2015** Sep 21;(9):CD011263. doi: 10.1002/14651858.CD011263.pub2.

The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum, Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, and Wiersinga W. *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum.* Thyroid. **2011** Oct; 21(10): 1081–1125. doi: 10.1089/thy.2011.0087

4.4 VALUTAZIONE LINEE GUIDA

Ai fini della identificazione delle linee guida di riferimento da adottare nella costruzione del percorso assistenziale, è stata effettuata una preliminare valutazione delle stesse mediante lo strumento AGREE II, metodo di riferimento internazionale per valutare la qualità delle LG. In particolare, AGREE II è costituito da 23 items, organizzati in sei dimensioni, ciascuna delle quali valuta vari aspetti che possono influenzare la qualità delle LG. Sulla scorta di tale

processo, le linee guida ATA 2017 (2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457) sono state prescelte (v. appendice 8.1).

4.5 LIVELLI DI PROVE SCIENTIFICHE E GRADING DELLE RACCOMANDAZIONI

Le prove scientifiche raccolte sono state valutate in base al sistema di *grading* adottato dalla LG utilizzata (2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457) (v. appendice 8.2).

4.5 IL PERCORSO DI RIFERIMENTO

Il percorso di riferimento rappresenta la pianificazione logica e cronologica degli interventi necessari e ottimizzati per la diagnosi e la terapia delle patologie funzionali tiroidee in gravidanza. In tale percorso, le raccomandazioni, elaborate sulla base delle linee guida di riferimento, sono precedute dal simbolo grafico [➢] e seguite dalla sigla della LG e dai livelli di evidenza e raccomandazione. In alcuni casi, gli estensori di questo PDTA hanno ritenuto necessario formulare raccomandazioni, ove presenti contrassegnate dalla sigla [***CoEst.***] (Consenso degli Estensori). Il simbolo grafico [▭],utilizzato nei diagrammi a matrice, rimanda ad un ipertesto esplicativo, laddove ritenuto necessario.

5. CRITERI DI ELEGGIBILITA' E DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

5.1 CRITERI DI ELEGGIBILITA'

I criteri individuati nella scelta delle tireopatie d'interesse nella costruzione di questo PDTA sono stati i seguenti:

- elevata prevalenza della patologia;
- disomogeneità nell'approccio diagnostico e terapeutico con frequenti inappropriatezze nelle richieste degli esami, soprattutto in fase di screening, in parte legate alla mancanza di LG ostetrico-ginecologiche relative alla patologia funzionale tiroidea nella gestante.

5.2 CRITERI DI INCLUSIONE

Vengono incluse le seguenti tipologie di pazienti:

- gestanti con patologia funzionale tiroidea già nota
- gestanti con fattori di rischio per patologia funzionale tiroidea in gravidanza
- gestanti con segni/sintomi suggestivi di patologia funzionale tiroidea
- gestanti con disturbo depressivo in atto o pregresso

5.3 CRITERI DI ESCLUSIONE

- Tutte le condizioni di emergenza che richiedano accertamenti/interventi immediati

6. DIAGRAMMI A MATRICE E PERCORSI DI RIFERIMENTO

6.1 Premessa

Nel presente documento, si è deciso di suddividere la gestione della patologia funzionale tiroidea in gravidanza in due principali capitoli, riguardanti, rispettivamente:

i) le donne con patologia tiroidea già nota prima della gravidanza;

ii) le donne con patologia tiroidea di nuova diagnosi.

Tale distinzione si è resa necessaria per una serie di differenze nelle due fattispecie sopra indicate, sia nelle modalità di accesso al PDTA, sia nei percorsi diagnostici iniziali. Di seguito vengono descritte le principali caratteristiche clinico-epidemiologiche delle più frequenti condizioni funzionali tiroidee preesistenti o di nuova comparsa in gravidanza.

Tutte le informazioni relative alle modalità di accesso ad ogni percorso ed ai tempi di espletamento delle singole procedure sono fornite, in dettaglio, nell'appendice 8.1.

6.1.1 Malattie funzionali tiroidee preesistenti alla gravidanza

Le malattie funzionali tiroidee di più frequente riscontro *nelle donne in età fertile* sono rappresentate da:

- ***Ipotiroidismo***: quadro clinico determinato da una ipofunzione della ghiandola tiroidea. L'ipotiroidismo è nel 95% dei casi primario, cioè dovuto ad una causa che lede il funzionamento della tiroide, mentre nel restante 5% è conseguente ad un danno della ghiandola ipofisaria (ipotiroidismo secondario). In relazione con la causa, le entità nosografiche di più frequente riscontro in questo ambito sono: *i) l'ipotiroidismo autoimmune* (Tiroidite di Hashimoto - TH; esiti di pregressa PPT). L'incidenza della TH è pari a 0.3–1.5 casi /1.000/anno. La malattia è 15-20 volte più frequente nelle donne e presenta un picco d'incidenza tra i 30 e i 50 anni, benché possa manifestarsi a tutte le età (compresa quella infantile). In aggiunta alle forme conclamate, approssimativamente il 10% della popolazione presenta positività dei TgAb e/o dei TPOAb, apparentemente in assenza di segni clinici di tireopatia funzionale; *ii) l'ipotiroidismo iatrogeno* (metachirurgico o metaradiante). Il trattamento chirurgico rappresenta una delle opzioni terapeutiche dell'ipertiroidismo autoimmune e del gozzo uni/multi nodulare (eucrino o iperfunzionante) e, a seconda dell'estensione della tiroidectomia, esita in quadri di ipotiroidismo più o meno severo. Analogamente, la terapia radiometabolica con Iodio-131 costituisce un presidio terapeutico largamente impiegato nella risoluzione definitiva del'ipertiroidismo autoimmune e del gozzo nodulare iperfunzionante. La dose terapeutica utilizzata a scopo ablativo è estremamente variabile e condiziona l'*outcome* funzionale tiroideo nel tempo. Condizioni di ipotiroidismo di grado variabile possono, inoltre, derivare dall'impiego terapeutico di radiazioni ionizzanti in ambito oncologico (linfoma di Hodgkin, linfoma non-Hodgkin, carcinoma del laringe, leucemie acute), anche dopo un periodo di latenza di 20 anni e più. Altre forme meno frequenti di ipotiroidismo sono: *l'ipotiroidismo da farmaci*, quali litio, amiodarone, mezzi di contrasto iodati, da *agenti chimici o infettivi*, da *disgenesia o disormonogenesi* tiroidea, l'ipotiroidismo centrale.
- ***Ipertiroidismo e Tireotossicosi***: quadri clinici determinati da un eccesso di ormoni tiroidei circolanti per aumento della biosintesi ormonale (ipertiroidismo) o per eccessivo rilascio o

assunzione esogena (tireotossicosi). Tra le donne, la prevalenza dell'ipertiroidismo (di qualunque eziologia) è compresa tra lo 0.5 e il 2% e, in aree con apporto iodico adeguato, il rapporto femmine/maschi è pari a circa 10:1. In questo ambito di patologie, l'entità nosografica di più frequente riscontro tra le donne in età fertile è *l'ipertiroidismo autoimmune* (o Gozzo Tossico diffuso o Morbo di Basedow - MB), la cui incidenza è pari a 1-2 casi /1.000/anno, con un picco nelle donne tra i 20 e i 49 anni. Cause meno frequenti di ipertiroidismo sono il *Morbo di Plummer* e le *tiroiditi.*

6.1.2 Malattie funzionali tiroidee di nuova comparsa in gravidanza o nel post-partum

Le condizioni cliniche di nuova comparsa in gravidanza si identificano, in gran parte, con quelle riscontrabili al di fuori di essa e già descritte nel precedente paragrafo. In aggiunta a tali forme, è possibile osservare le seguenti patologie funzionali, che, al contrario, sono peculiari della gravidanza:

- Ipertiroidismo gestazionale transitorio (GTT): forma di ipertiroidismo non autoimmune caratterizzata da elevati livelli circolanti di FT4 (e FT3), TSH indosabile, TRAb negativi, segni e sintomi di ipertiroidismo di grado variabile ma più spesso lievi in relazione con il carattere tipicamente transitorio di tale condizione, assenza di manifestazioni extratiroidee quali l'orbitopatia e il mixedema pretibiale. Relativamente frequente (45% dei casi) è l'associazione con l'iperemesi gravidica, la cui severità è correlata con il grado di ipertiroidismo. La prevalenza della GTT varia tra le differenti etnie e aree del mondo (0.3% in Giappone, 11% a Hong Kong) e, secondo stime recenti, si attesta in Europa tra il 2 e il 3%.

- Ipotiroxinemia gestazionale transitoria (TGH): condizione di insufficienza funzionale tiroidea clinicamente "silente", caratterizzata da livelli di FT4 al di sotto della norma ma TSH ricompreso nell'intervallo di normalità. La patogenesi più accreditata di tale forma è da ricondurre ad uno stato di lieve-moderata iodocarenza gestazionale che, in condizioni di maggiore richiesta funzionale, quale quella osservabile in gravidanza, innesca un meccanismo di compenso funzionale caratterizzato da una *preferenziale sintesi e secrezione di T3* rispetto alla T4. Le normali concentrazioni di T3 circolanti consentono di mantenere una condizione di eutiroidismo tissutale (da cui l'assenza di sintomi di insufficienza funzionale tiroidea) e un tasso di occupazione recettoriale a livello delle cellule tireotrope ipofisarie tale da non indurre incremento delle concentrazioni circolanti di TSH.

L'impatto epidemiologico dell'ipotiroxinemia isolata non è stato ancora definito, prevalentemente a causa della difformità dei criteri diagnostici utilizzati (differenti intervalli di normalità individuati per la FT4 [limite inferiore <10°, <5° o <2.5° centile] e per il TSH [limite superiore da 2 a 4.8 mU/L]). Il fatto che l'ipotiroxinemia gestazionale transitoria isolata sia stata associata a complicanze ostetriche (placenta previa, parto pretermine e aumentato ricorso al parto cesareo) e ad un ampio spettro fenotipico di disordini neurocognitivi nel bambino (ritardo mentale, riduzione del quoziente intellettivo, disturbi neurocomportamentali, deficit dell'attenzione e iperattività) ha recentemente sollecitato un crescente interesse scientifico sull'argomento, dal momento che tempestivi

interventi correttivi, quali la iodoprofilassi e il trattamento con LT4, possono prevenire/correggere complicanze altrimenti irreversibili e, non di rado, fatali.

- ***Tiroidite del post-partum (PPT):*** tiroidite distruttiva, caratterizzata da ipertiroidismo transitorio (mediana esordio 13 settimane post-partum) e/o ipotiroidismo (mediana esordio 19 settimane post-partum), che può manifestarsi fino a 9-12 mesi dopo il parto.

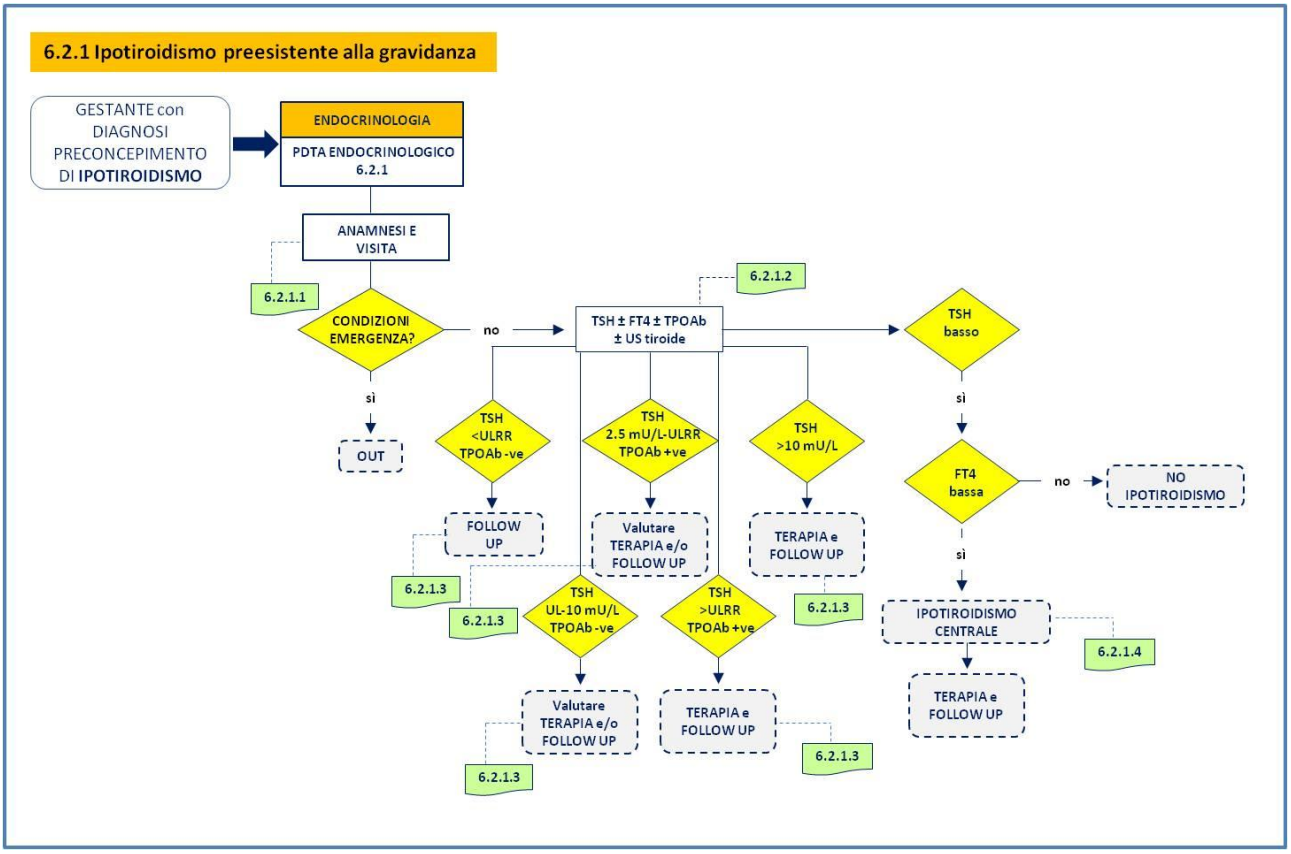
Le manifestazioni cliniche della fase tireotossica della PPT non sono generalmente particolarmente severe; al contrario, la fase di ipotiroidismo può essere grave ed avere un forte impatto sulla puerpera, anche in termini di capacità di allattamento. Nei casi più severi, l'ipotiroidismo può essere definitivo (30% a tre anni e 50% a 7-10 anni dall'esordio).

Il più importante fattore di rischio per la PPT è la positività dei TPOAb: le gestanti con tale anomalia immunologica al primo trimestre di gravidanza hanno un rischio del 33-50% di sviluppare la malattia e tale rischio è tanto maggiore quanto più alte sono le concentrazioni sieriche di TPOAb. Altri importanti fattori di rischio sono la coesistenza di altre patologie autoimmuni (diabete mellito tipo 1, lupus eritematoso sistemico, morbo di Basedow, etc) e una pregressa storia di PPT.

6.2 Diagramma a matrice e percorso di riferimento: ipotiroidismo/ipertiroidismo preesistenti alla gravidanza

6.2.1 Ipotiroidismo preesistente alla gravidanza

L'accesso delle gestanti al PDTA 6.2.1 avviene tramite lo specialista endocrinologo operante presso la UOC di Endocrinologia, ovvero tramite lo specialista ostetrico operante presso la UOC di Ostetricia Ginecologia. Rientrano in questo percorso tutte le gestanti con diagnosi di ipotiroidismo (qualunque eziologia) antecedente l'accertamento della gravidanza.



6.2.1.1

L'indagine anamnestica e la visita sono funzionali alla valutazione di sintomi (astenia e adinamia, sonnolenza, disturbi della memoria, intolleranza al freddo, stipsi, fragilità capelli e unghie, etc) e/o di segni (secchezza della cute, eloquio rallentato, voce rauca, edema palpebrale, etc) suggestivi di ipotiroidismo in atto, nonché al rilievo di condizioni di emergenza che richiedano accertamenti immediati (emergenze cardiovascolari correlate allo scompenso cardiaco, stato edemigeno diffuso, anasarca). Quest'ultima circostanza costituisce un criterio di esclusione dal PDTA (***v. paragrafo 5.3***). Qualora l'eziologia dell'ipotiroidismo non fosse nota o non inequivocabilmente desumibile dalla documentazione clinica prodotta dalla gestante, la valutazione anamnestica deve includere l'accertamento dei seguenti aspetti:

- familiarità per tireopatie o altre malattie autoimmuni;
- antecedenti di malattie/traumatismi dell'area ipotalamo-ipofisaria e/o presenza di sintomi suggestivi di ipofunzione o lesione ipofisaria (cefalea, alterazione del campo visivo, ipopituitarismo, iperprolattinemia);
- antecedenti di terapie ablative della tiroide (intervento chirurgico di tiroidectomia e relativa estensione, terapia radiometabolica);
- antecedenti di terapia radiante della testa e/o del collo;

- impiego di farmaci potenzialmente in grado di indurre ipotiroidismo (litio, interferone, amiodarone);
- terapia in corso o pregressa con LT4 e relativa posologia;
- stato di nutrizione iodica (area di residenza attuale e pregressa, uso abituale di sale fortificato con iodio).

All'esame obiettivo è indicato rilevare il peso corporeo (e le sue recenti variazioni), la pressione arteriosa, la frequenza ed il ritmo cardiaco, gli eventuali segni di scompenso cardiocircolatorio, la morfologia tiroidea.

6.2.1.2

In tutte le gestanti con diagnosi (accertata o sospetta) di ipotiroidismo è raccomandata l'esecuzione nel più breve tempo possibile del dosaggio del TSH [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *high quality evidence*]. Il TSH, in condizioni di integrità della funzione ipofisaria, rappresenta il parametro primario nella diagnosi di ipotiroidismo; la contestuale determinazione dei livelli di FT4 consente di definire l'entità dell'affezione e può essere effettuata ove ritenuto necessario [➢***CoEst***]. Qualora dalla raccolta anamnestica emergessero elementi a supporto di una possibile eziologia autoimmune dell'ipotiroidismo, mai indagata precedentemente, è altresì indicata la ricerca dei TPOAb, in quanto l'eventuale positività di tali anticorpi indirizza l'ulteriore condotta terapeutica. In deroga a quanto previsto dalle linee guida di riferimento, che prevedono l'esecuzione dei TPOAb con metodica *reflex* solo in caso di riscontro di valori sopramarginali di TSH, gli estensori di questo PDTA concordano che, non essendo tale metodica attualmente prevista dal prontuario regionale siciliano, ove ritenuto necessario, la determinazione dei TPOAb può essere richiesta contestualmente al TSH, al fine di ottimizzare i tempi di diagnosi e cura di una eventuale ipofunzione tiroidea autoimmune [➢***CoEst***].

L'esecuzione di una ecografia tiroidea, pur non essendo indispensabile ai fini della decisione di intraprendere una terapia sostitutiva, può essere effettuata per una più accurata definizione diagnostica in determinati casi (ad. esempio, tireopatie autoimmuni anticorpo-negative) [➢***CoEst***].

6.2.1.3

La condotta terapeutica dipende dalla differente combinazione dei risultati di TSH, FT4 e TPOAb. In particolare, la terapia con LT4 <u>è raccomandata</u> nelle seguenti circostanze:

- TSH >10 mU/L, indipendentemente dai livelli di FT4 e dalla positività dei TPOAb [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *low quality evidence*];
- TSH > limite superiore trimestre-specifico (Upper Limit of the Reference Range, ULRR) e TPOAb positivi [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *moderate quality evidence*];

La terapia con LT4 <u>può essere presa in considerazione</u> in caso di:

- TSH compreso tra 2.5 mU/L e il limite superiore trimestre-specifico (Upper Limit of the Reference Range, ULRR) e TPOAb positivi [➢ATA 2017, *weak recommendation*, *moderate quality evidence*];
- TSH compreso tra il limite superiore trimestre-specifico (Upper Limit of the Reference Range, ULRR) e 10 mU/L e TPOAb negativi [➢ATA 2017, *weak recommendation*, *low quality evidence*];

La terapia con LT4 <u>non è raccomandata</u> se il TSH è al di sotto del limite superiore trimestre-specifico (Upper Limit of the Reference Range, ULRR) e i TPOAb sono negativi [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *high quality evidence*].

L'obiettivo terapeutico nelle gestanti con ipotiroidismo è il mantenimento dei livelli di TSH nella metà inferiore dell'intervallo di riferimento trimestre-specifico [➢ATA 2017, *weak recommendation*, *moderate quality evidence*].

Nelle gestanti già in trattamento con LT4 prima del concepimento, la posologia della LT4 deve essere adeguata, sulla base dei valori di TSH e FT4 ottenuti al momento della prima valutazione, per mantenere l'obiettivo terapeutico specifico (es. nelle donne in follow up per carcinoma differenziato della tiroide, con indicazione al mantenimento di valori di TSH soppressi, la posologia della LT4 deve essere progressivamente incrementata per ottenere una costante indosabilità del TSH) [➢***CoEst***].

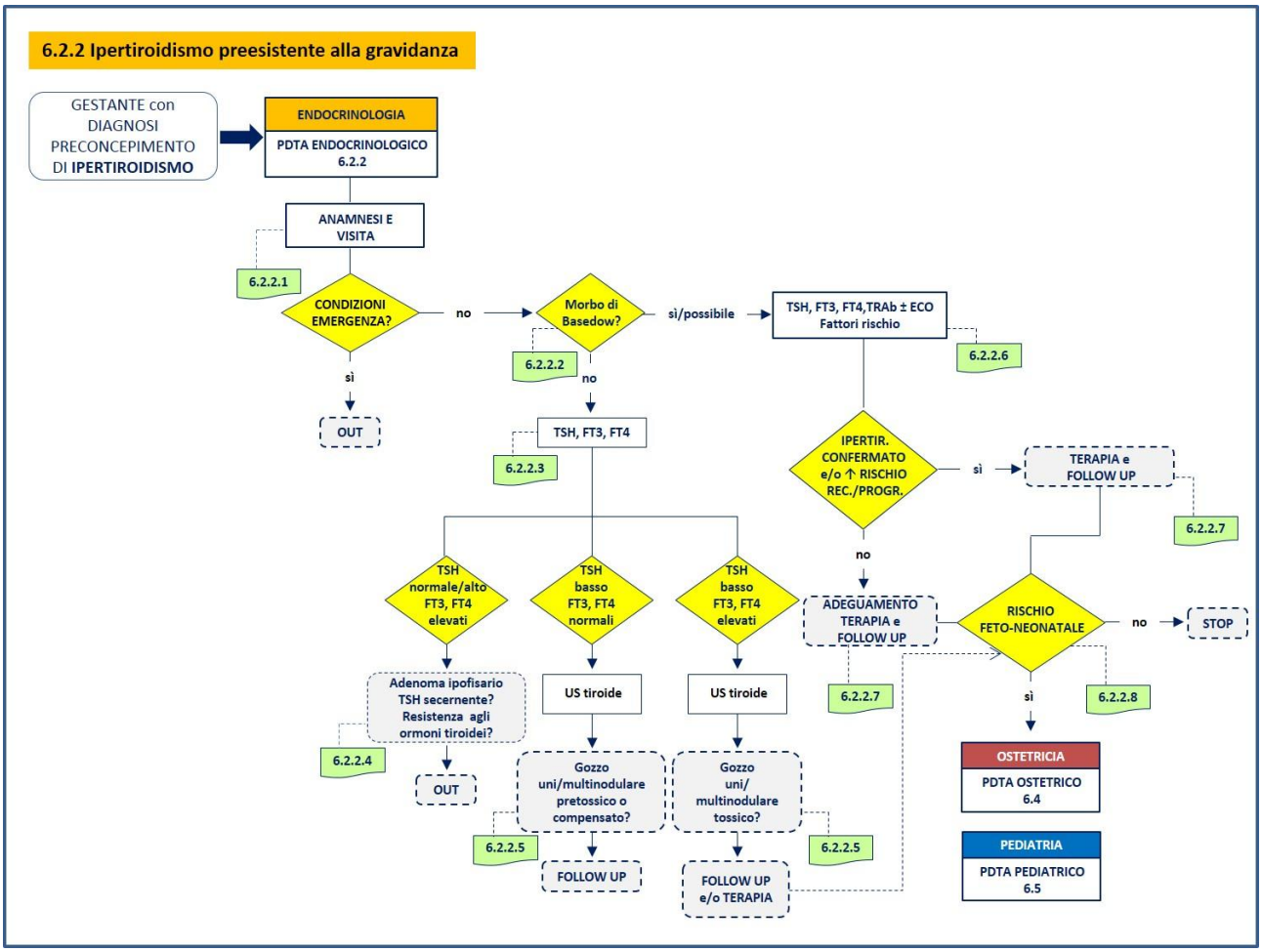
In tutti i casi in cui venga prescritta la terapia con LT4, o laddove si riscontri una condizione di insufficienza tiroidea *borderline*, l'ulteriore follow up prevede la verifica dei parametri di funzione tiroidea (TSH e FT4) ogni 4 settimane fino a metà gravidanza e almeno una volta nel corso del terzo trimestre di gravidanza [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *high quality evidence*].

6.2.1.4

Il riscontro di valori di TSH inferiori alla norma in gestanti con pregressa diagnosi di ipofunzione tiroidea indirizza verso forme di ipotiroidismo centrale, la cui conferma richiede obbligatoriamente la determinazione della FT4. La posologia della LT4 in tali casi deve essere modulata progressivamente in maniera tale da garantire concentrazioni di FT4 ai limiti alti del *range* di riferimento trimestre-specifico [➢*CoEst*].

6.2.2 Ipertiroidismo preesistente alla gravidanza

L'accesso delle gestanti al PDTA 6.2.2 avviene tramite lo specialista endocrinologo operante presso la UOC di Endocrinologia, ovvero tramite lo specialista ostetrico operante presso la UOC di Ostetricia e Ginecologia. Rientrano in questo percorso tutte le gestanti con diagnosi di ipertiroidismo (qualunque eziologia) antecedente l'accertamento della gravidanza.



6.2.2.1

L'indagine anamnestica e la visita sono funzionali alla valutazione di sintomi (ansia, nervosismo, sudorazione profusa, ipersensibilità al caldo, cardiopalmo, affaticabilità, astenia, calo ponderale/ mancato incremento ponderale durante la gravidanza, aumento dell'appetito, ipercinesia dell'alvo, etc) e/o di segni (tachicardia, extrasistolia, fibrillazione atriale, gozzo, tremori, esoftalmo e/o altri segni di orbitopatia basedowiana) suggestivi di ipertiroidismo in atto, nonché al rilievo di condizioni

di emergenza che richiedano accertamenti immediati (emergenze cardiovascolari correlate alla fibrillazione atriale, come tromboembolismi, scompenso cardiaco acuto). Quest'ultima circostanza costituisce un criterio di esclusione dal PDTA (***v. paragrafo 5.3***).
Qualora l'eziologia dell'ipertiroidismo non fosse nota o non inequivocabilmente desumibile dalla documentazione clinica prodotta dalla gestante, la valutazione anamnestica deve includere l'accertamento dei seguenti aspetti:

- familiarità per tireopatie o altre malattie autoimmuni;
- presenza di sintomi suggestivi di lesione ipofisaria (cefalea, alterazione del campo visivo) che possano indirizzare verso una forma di ipertiroidismo centrale (TSH-oma);
- impiego di farmaci potenzialmente in grado di indurre ipertiroidismo (interferone, amiodarone, iodio a dosi farmacologiche).

All'esame obiettivo è indicato rilevare il peso corporeo (e le sue recenti variazioni), la pressione arteriosa, la frequenza ed il ritmo cardiaco, la presenza di soffi cardiaci e di eventuali segni di scompenso cardiocircolatorio, la morfologia tiroidea, la presenza di segni di orbitopatia basedowiana (retrazione palpebrale, proptosi, segni di interessamento dei tessuti molli, alterazioni della motilità oculare, diplopia, riduzione del visus).

6.2.2.2

Poiché il Morbo di Basedow rappresenta la condizione di ipertiroidismo gravata dalle maggiori complicanze materno-fetali, il primo snodo decisionale del presente percorso è rappresentato dalla valutazione di elementi clinico-biochimico-strumentali che consentano di escludere o meno tale diagnosi.
La diagnosi di Morbo di Basedow in gravidanza si fonda sui seguenti criteri:
- rilievo di segni e sintomi di iperfunzione tiroidea (v. paragrafo 6.2.2.1), variamente associati a gozzo e/o a segni di orbitopatia basedowiana e/o ad altre più rare manifestazioni extratiroidee del morbo di Basedow (mixedema pretibiale, acropachia tiroidea);
- incremento delle frazioni libere degli ormoni tiroidei (FT3 e FT4) e soppressione della secrezione ipofisaria di TSH, le cui concentrazioni ematiche risultano indosabili o molto basse; positività degli anticorpi anti recettore del TSH (TRAb), responsabili dell'iperstimolazione tiroidea; frequente positività degli anticorpi anti tireoglobulina (TgAb) e anti tireoperossidasi (TPOAb);
- rilievo ultrasonografico di ingrandimento tiroideo, associato a ipervascolarizzazione ghiandolare e aspetto di disomogeneità parenchimale di entità variabile.
La scintigrafia tiroidea con curva di iodocaptazione, utile talvolta nella diagnosi di Morbo di Basedow, è assolutamente proscritta nelle donne in gravidanza [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *high quality evidence*].
Se sulla base degli elementi clinico-anamnestici e biochimico-strumentali disponibili è possibile escludere con certezza la diagnosi di Morbo di Basedow, l'ulteriore percorso prevede la valutazione dello stato funzionale tiroideo della gestante e l'eventuale definizione eziologica dell'ipertiroidismo.

6.2.2.3

La determinazione dei parametri di funzione tiroidea (FT3, FT4 e TSH) è essenziale per stabilire l'entità dell'iperfunzione tiroidea della gestante [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *moderate quality evidence*]. In questo contesto, è importante ricordare che, durante il primo trimestre di gestazione, i livelli di TSH sono fisiologicamente più bassi, e quelli di FT3 e FT4 fisiologicamente più alti, rispetto all'epoca pre-concepimento, a causa dell'azione tireostimolante esercitata dall'hCG. Per tale motivo, in assenza di elementi clinici suggestivi di tireotossicosi, il riscontro isolato di valori di TSH bassi/indosabili non giustifica una diagnosi di ipertiroidismo.

6.2.2.4

In casi molto rari, l'ipertiroidismo clinico si associa ad aumento dei livelli di FT4 e/o FT3 in presenza di livelli di TSH normali o aumentati; tale situazione di "inappropriata" secrezione di TSH può derivare dalla presenza di un adenoma ipofisario TSH-secernente o da una resistenza recettoriale a livello ipotalamo-ipofisario agli ormoni tiroidei. Queste condizioni, rare e peculiari sotto il profilo diagnostico-terapeutico, non vengono trattate nel presente PDTA.

6.2.2.5

In caso di TSH indosabile, i livelli di FT3 e FT4 consentiranno di distinguere tra una condizione di ipertiroidismo subclinico (TSH basso/soppresso, FT3 e FT4 normali) e una di ipertiroidismo conclamato (TSH basso/soppresso, FT3 e FT4 elevati). Entrambe tali condizioni, in assenza di elementi indicativi di patologia tiroidea autoimmune, sono più frequentemente sostenute dalla presenza di uno o più noduli tiroidei iperfunzionanti, soprattutto in soggetti residenti in aree con carenza nutrizionale di iodio, e sono rilevabili mediante esame ultrasonografico doppler della tiroide. In generale, le modificazioni della fisiologia tiroidea materna in gravidanza (aumento delle concentrazioni di proteine leganti gli ormoni tiroidei) inducono un miglioramento dell'ipertiroidismo, sia clinico che biochimico, tale che solo raramente è necessario ricorrere a terapie farmacologiche. D'altro canto, un transitorio aggravamento del quadro clinico e biochimico è teoricamente possibile durante il primo trimestre di gravidanza, a causa della stimolazione funzionale tiroidea hCG-indotta. Nei rari casi di ipertiroidismo materno severo, tale da richiedere un trattamento farmacologico, le dosi di farmaci antitiroidei (ATD) utilizzate (propil-tio-uracile (PTU) durante il I trimestre, metil-mercapto-imidazolo (MMI) dal II trimestre in poi) devono essere le più basse possibili e l'obiettivo terapeutico deve essere il mantenimento di concentrazioni plasmatiche di FT4 ai limiti alti del range di riferimento per la popolazione generale. Se la terapia con ATD viene prescritta, durante il II trimestre di gravidanza deve essere avviata una procedura di monitoraggio delle complicanze feto-neonatali secondarie al trasferimento transplacentare degli antitiroidei [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *low quality evidence*].

6.2.2.6

Se sulla base degli elementi clinico-anamnestici e biochimico-strumentali disponibili la diagnosi di Morbo di Basedow è confermata o è probabile, l'ulteriore percorso prevede:

i) la valutazione dello stato funzionale tiroideo della gestante, mediante determinazione del TSH e delle frazioni libere degli ormoni tiroidei, ad intervalli differenti a seconda delle circostanze specifiche sotto dettagliate (v. 6.2.2.7)

ii) la determinazione dei TRAb. Tale dosaggio deve essere effettuato in tutte le gestanti con storia attuale o pregressa di MB, anche quando quest'ultimo sia stato trattato con terapia definitiva (radioiodio o tiroidectomia) [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *moderate quality evidence*]. La determinazione dei TRAb va ripetuta tra la 18a e la 22a settimana in caso di elevata positività degli stessi al primo trimestre [➢ATA 2017, *strong recommendation, moderate quality evidence)* e, se elevati in tale occasione, anche tra la 30a e la 34a settimana [➢ATA 2017, *strong recommendation, high quality evidence)*. Viceversa, se i TRAb sono negativi o positivi a basso titolo nelle prime settimane di gravidanza non è necessario effettuare ulteriori valutazioni in corso di gravidanza [➢ATA 2017, *weak recommendation, moderate quality evidence).*

iii) la valutazione di fattori di rischio di progressione/recidiva dell'ipertiroidismo durante la gravidanza. In tale contesto:

- la durata della terapia con ATD prima della gravidanza <6 mesi;
- la presenza di valori TSH soppressi o bassi prima della gravidanza e sotto trattamento con ATD;
- uno stato di eutiroidismo prima della gravidanza con dosi di ATD non di mantenimento (es. MMI≥10 mg/die, PTU≥100 mg/die);
- la presenza di un gozzo voluminoso;
- la presenza di orbitopatia attiva;
- la presenza di elevati livelli di TRAb preconcepimento;

configurano un **rischio elevato di progressione/recidiva di malattia** in caso di sospensione della terapia con ATD. Nella definizione dei fattori di rischio, l'ultrasonografia tiroidea può essere un utile complemento e può essere effettuata ove ritenuto necessario [➢***CoEst***].

6.2.2.7

La valutazione combinata dei fattori sopra elencati è indispensabile per stabilire la condotta terapeutica più appropriata [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *high quality evidence*].

In particolare:

- in una gravida con morbo di Basedow, eutiroidea con basse dosi di MMI (≤5-10 mg/die) o PTU (≤ 100-200 mg/die) e in assenza di fattori di rischio (v. sopra), è opportuno sospendere la terapia con ATD, a causa dei possibili effetti teratogeni di tali farmaci [➢ATA 2017, *weak recommendation*, *low quality evidence*]. Dopo la sospensione della terapia con ATD, la funzione tiroidea materna e l'esame clinico devono essere ripetuti ogni 1-2 settimane. Se la gestante risulta persistentemente eutiroidea (clinicamente e biochimicamente), le predette valutazioni possono essere effettuate ogni 2-4 settimane durante il II e il III trimestre di gravidanza [➢ATA 2017, *weak recommendation*, *low quality evidence*].
- in una gravida con morbo di Basedow ad alto rischio di progressione/recidiva dell'ipertiroidismo, in caso di sospensione o mancata prescrizione della terapia con ATD, la medesima deve essere proseguita/prescritta durante la gravidanza secondo le seguenti modalità:
  - se non già in trattamento con ATD, prescrivere il PTU per il trattamento dell'ipertiroidismo entro le prime 16 settimane di gestazione [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *moderate quality evidence*];
  - se già in trattamento con MMI, sostituire quest'ultimo con il PTU se la diagnosi è posta precocemente (I trimestre di gravidanza) o, comunque, prima della 16a settimana di gestazione [➢ATA 2017, *weak recommendation*, *low quality evidence*]. Nel passaggio da MMI a PTU è necessario tenere conto delle differenti proprietà farmacologiche delle due molecole, tali che il rapporto tra MMI e PTU è pari, mediamente, a 1:20 (MMI 5 mg in unica somministrazione giornaliera = PTU 100 mg in duplice somministrazione giornaliera) [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *moderate quality evidence*];
  - se la terapia con ATD deve essere proseguita oltre la 16a settimana di gestazione, può essere presa in considerazione la sostituzione del PTU con il MMI, in relazione con la potenziale epatotossicità del primo farmaco [➢ATA 2017, *no recommendation*, *insufficient evidence*].

Laddove ritenuto necessario, la terapia con ATD deve essere prescritta alle dosi utili più basse per mantenere i livelli di FT4 ai limiti superiori dell'intervallo di normalità per la popolazione generale [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *high quality evidence*].

Nelle gestanti in trattamento con ATD durante la gravidanza la funzione tiroidea deve essere strettamente sorvegliata, mediante determinazione di FT4 e TSH ogni 3-4 settimane [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *moderate quality evidence*].

In casi del tutto eccezionali, caratterizzati da un impossibile controllo farmacologico dell'ipertiroidismo o da severi effetti collaterali agli stessi, può trovare indicazione l'intervento chirurgico di tiroidectomia per la risoluzione dell'ipertiroidismo. Tale procedura, ove strettamente necessaria, deve essere effettuata durante il secondo trimestre di gravidanza, per minimizzare le complicanze ostetriche e i rischi fetali e neonatali. Questa evenienza, rara e peculiare sotto il profilo gestionale, non viene trattata nel presente PDTA.

6.2.2.8

La determinazione del rischio di patologia funzionale tiroidea fetale e neonatale si fonda sulla valutazione di una serie combinata di criteri materni e fetali. In particolare, fattori di rischio per tireopatia funzionale fetale sono:

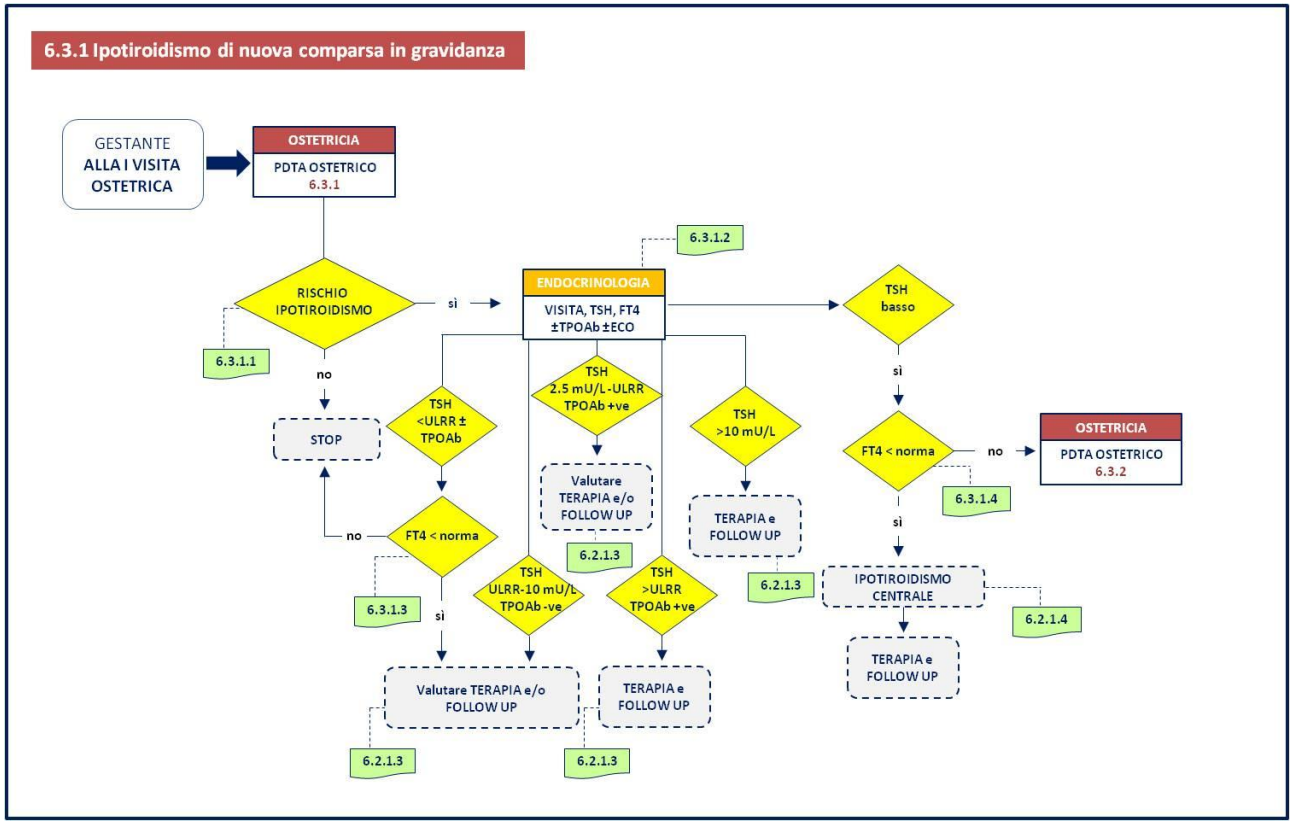
- l'ipertiroidismo materno non controllato (soprattutto se oltre il II trimestre);
- il riscontro di TRAb ad elevato titolo (>3 volte il limite superiore di riferimento);
- la terapia con antitiroidei oltre la 16a settimana (soprattutto se a posologia non di mantenimento);
- la pre-eclampsia.

A questi vanno aggiunti, ove ricercati, eventuali alterazioni della frequenza cardiaca fetale (tachicardia o bradicardia), la presenza di gozzo fetale e/o di alterazioni della maturazione ossea. Il riscontro dei predetti fattori di rischio costituisce indicazione all'avvio di una procedura di valutazione dello stato funzionale tiroideo fetale (***v. PDTA 6.4***).

6.3 Diagramma a matrice e percorso di riferimento dell'ipotiroidismo/ipertiroidismo di nuova comparsa in gravidanza

6.3.1 Ipotiroidismo di nuova comparsa in gravidanza

L'accesso delle gestanti al PDTA 6.3.1 avviene tramite lo specialista ostetrico operante presso la UOC di Ostetricia e Ginecologia. Rientrano in questo percorso tutte le gestanti che, al momento della prima valutazione ostetrica, abbiano fattori di rischio di ipotiroidismo.



6.3.1.1

Costituiscono fattori di rischio di ipotiroidismo gestazionale:

- età >30 anni;
- multiparità (≥ 2 gravidanze);
- obesità severa (BMI ≥ 40 kg/m^2);
- pregressa storia personale di ipotiroidismo;
- attuali sintomi/segni di ipotiroidismo e/o gozzo;
- documentata positività dei TgAb e/o TPOAb e/o TRAb;
- diabete mellito tipo 1 o altre malattie autoimmuni (compresa pregressa PPT);
- pregressa depressione post-partum;
- antecedenti di malattie/traumatismi dell'area ipotalamo-ipofisaria e/o presenza di sintomi suggestivi di ipofunzione o lesione ipofisaria (cefalea, alterazione del campo visivo, ipopituitarismo, iperprolattinemia);
- antecedenti di terapie ablative della tiroide (intervento chirurgico di tiroidectomia o terapia radiometabolica);
- antecedenti di terapia radiante della testa e/o del collo;
- antecedenti di aborto spontaneo, parto pretermine, infertilità;
- impiego di farmaci potenzialmente in grado di indurre ipotiroidismo (litio, interferone, amiodarone) o recente somministrazione di mezzi di contrasto iodati;

- terapia in corso o pregressa con LT4;
- familiarità per tireopatie o altre malattie autoimmuni;
- inadeguato stato di nutrizione iodica (residenza attuale e pregressa in area a carenza nutrizionale di iodio moderata o severa, astensione dall'uso abituale di sale fortificato con iodio).

In presenza di uno o più dei predetti fattori di rischio, trova indicazione la prosecuzione dell'iter diagnostico [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *moderate quality evidence*] e la gestante viene inviata alla UOC di Endocrinologia.

6.3.2.2

L'indagine anamnestica e la visita sono funzionali alla valutazione di sintomi (astenia e adinamia, sonnolenza, disturbi della memoria, intolleranza al freddo, stipsi, fragilità capelli e unghie, etc) e/o di segni (secchezza della cute, eloquio rallentato, voce rauca, edema palpebrale, etc) suggestivi di ipotiroidismo in atto, nonché al rilievo di condizioni di emergenza che richiedano accertamenti immediati (emergenze cardiovascolari correlate allo scompenso cardiaco, stato edemigeno diffuso, anasarca). Quest'ultima circostanza costituisce un criterio di esclusione dal PDTA (***v. paragrafo 5.3***).
All'esame obiettivo è indicato rilevare il peso corporeo (e le sue recenti variazioni), la pressione arteriosa, la frequenza ed il ritmo cardiaco, gli eventuali segni di scompenso cardiocircolatorio, la morfologia tiroidea.
In tutte le gestanti con sospetto ipotiroidismo è raccomandata l'esecuzione nel più breve tempo possibile del dosaggio del TSH [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *high quality evidence*]. Il TSH, in condizioni di integrità della funzione ipofisaria, rappresenta il parametro primario nella diagnosi di ipotiroidismo; la contestuale determinazione dei livelli di FT4 consente di definire l'entità dell'affezione e può essere effettuata ove ritenuto necessario [➢***CoEst***]. Qualora dalla raccolta anamnestica emergessero elementi a supporto di una possibile eziologia autoimmune dell'ipotiroidismo, mai indagata precedentemente, è altresì indicata la ricerca dei TPOAb, in quanto l'eventuale positività di tali anticorpi indirizza l'ulteriore condotta terapeutica. In deroga a quanto previsto dalle linee guida di riferimento, che prevedono l'esecuzione dei TPOAb con metodica *reflex* solo in caso di riscontro di valori sopramarginali di TSH, gli estensori di questo PDTA concordano che, non essendo tale metodica attualmente prevista dal prontuario regionale siciliano, ove ritenuto necessario, la determinazione dei TPOAb può essere richiesta contestualmente al TSH, al fine di ottimizzare i tempi di diagnosi e cura di una eventuale ipofunzione tiroidea autoimmune [➢***CoEst***]. L'esecuzione di una ecografia tiroidea, pur non essendo indispensabile ai fini della decisione di intraprendere una terapia sostitutiva, può essere effettuata per una più accurata definizione diagnostica in determinati casi (ad. esempio, tireopatie autoimmuni anticorpo-negative) [➢***CoEst***].

6.3.1.3

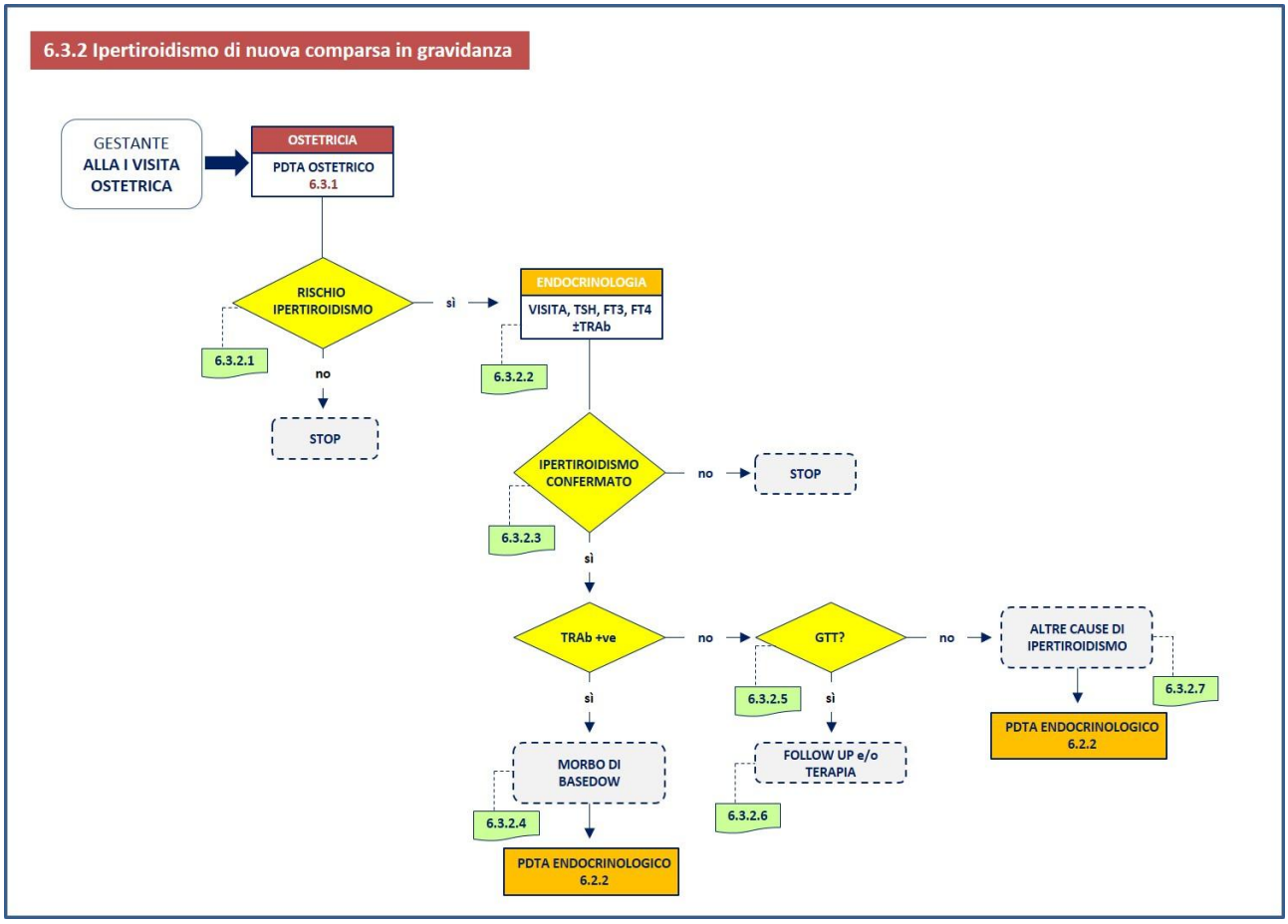
Il riscontro di valori di FT4 al di sotto del range di riferimento in associazione a livelli di TSH compresi nell'intervallo di normalità specifici per l'età gestazionale configura una condizione di *ipotiroxinemia isolata,* per la quale, in accordo con le linee guida ATA 2017, la terapia sostitutiva con LT4 non è raccomandata [➢ATA 2017, *weak recommendation*, *low quality evidence*]. Tuttavia, gli estensori del presente PDTA, sulla scorta di consistenti evidenze scientifiche, concordano sulla opportunità di valutare individualmente la possibilità di ricorrere ad una correzione farmacologica dell'ipotiroxinemia, in relazione con l'epoca di insorgenza e la severità della stessa [➢***CoEst***].

6.3.1.4

Il riscontro di valori di FT4 compresi nel range di riferimento in associazione a livelli di TSH al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità specifici per l'età gestazionale indirizza verso una condizione di ipertiroidismo gestazionale, per la quale si rimanda al percorso 6.3.2.

6.3.2 Ipertiroidismo di nuova comparsa in gravidanza

L'accesso delle gestanti al PDTA 6.3.2 avviene tramite lo specialista ostetrico operante presso la UOC di Ostetricia e Ginecologia. Rientrano in questo percorso tutte le gestanti che, al momento della prima valutazione ostetrica, abbiano fattori di rischio di ipertiroidismo.



6.3.2.1

Costituiscono fattori di rischio di ipertiroidismo gestazionale:

- pregressa storia personale di ipertiroidismo;
- attuali sintomi/segni di ipertiroidismo e/o gozzo;
- documentata positività TRAb;
- diabete mellito tipo 1 o altre malattie autoimmuni;
- iperemesi gravidica;
- ipertiroidismo gestazionale transitorio in occasione di precedenti gravidanze;
- familiarità per iperemesi gravidica o per ipertiroidismo gestazionale transitorio;
- impiego di farmaci potenzialmente in grado di indurre ipertiroidismo (interferone, amiodarone, iodio a dosi farmacologiche)
- familiarità per tireopatie o altre malattie autoimmuni.

6.3.2.2

L'indagine anamnestica e la visita sono funzionali alla valutazione di sintomi (ansia, nervosismo, sudorazione profusa, ipersensibilità al caldo, cardiopalmo, affaticabilità, astenia, calo ponderale/o mancato incremento ponderale durante la gravidanza, aumento dell'appetito, ipercinesia dell'alvo, etc) e/o di segni (tachicardia, extrasistolia, fibrillazione atriale, gozzo, tremori, esoftalmo e/o altri segni di orbitopatia basedowiana) suggestivi di ipertiroidismo in atto, nonché al rilievo di condizioni

di emergenza che richiedano accertamenti immediati (emergenze cardiovascolari correlate alla fibrillazione atriale, come tromboembolismi, scompenso cardiaco acuto). Quest'ultima circostanza costituisce un criterio di esclusione dal PDTA (***v. paragrafo 5.3***).
All'esame obiettivo è indicato rilevare il peso corporeo (e le sue recenti variazioni), la pressione arteriosa, la frequenza ed il ritmo cardiaco, la presenza di soffi cardiaci e di eventuali segni di scompenso cardiocircolatorio, la morfologia tiroidea, la presenza di segni di orbitopatia basedowiana (retrazione palpebrale, proptosi, segni di interessamento dei tessuti molli, alterazioni della motilità oculare, diplopia, riduzione del visus).
La determinazione dei parametri di funzione tiroidea (FT3, FT4 e TSH) è essenziale per stabilire l'entità dell'iperfunzione tiroidea della gestante [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *moderate quality evidence*]. La determinazione dei TRAb è necessaria per escludere/confermare la diagnosi di MB, anche quando quest'ultimo sia stato precedentemente curato con terapia medica o definitiva (radioiodio o tiroidectomia) [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *moderate quality evidence*].

6.3.2.3
Il riscontro di valori di TSH bassi/indosabili in associazione con livelli di FT3 e FT4 consente di confermare una condizione di ipertiroidismo. E' importante ricordare che, durante il primo trimestre di gestazione, i livelli di TSH sono fisiologicamente più bassi, e quelli di FT3 e FT4 fisiologicamente più alti, rispetto all'epoca pre-concepimento, a causa dell'azione tireostimolante esercitata dall'hCG. Per tale motivo, in assenza di elementi clinici suggestivi di tireotossicosi, il riscontro isolato di valori di TSH bassi/indosabili non giustifica una diagnosi di ipertiroidismo.

6.3.2.4
Per la diagnosi e la gestione del morbo di Basedow in gravidanza si rimanda al percorso 6.2.2.

6.3.2.5
In una gestante ipertiroidea e con TRAb negativi, senza storia personale di malattie tiroidee e segni clinici suggestivi di MB, la diagnosi più probabile è l'ipertiroidismo gestazionale transitorio (GTT). Quest'ultimo, frequentemente accompagnato da iperemesi, tende, nella maggior parte dei casi, alla risoluzione spontanea tra la fine del I e l'inizio del II trimestre.

6.3.2.6
La gestione della gestante con GTT dipende dalla severità dei sintomi. Nelle donne con iperemesi gravidica, deve essere valutata l'opportunità di una reintegrazione idro-elettrolitica ed è indicato un follow up ravvicinato. La terapia con farmaci antitiroidei non è indicata, mentre può essere utile, nelle forme più severe, il ricorso a farmaci beta-bloccanti a basse dosi e per un breve periodo [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *moderate quality evidence*].

6.3.2.7
Se sulla base dei dati clinico-anamnestici e biochimici è possibile escluderà anche la diagnosi di GTT, è necessario ricercare altre possibili, più rare, cause di ipertiroidismo, per le quali si rimanda la percorso 6.2.2.

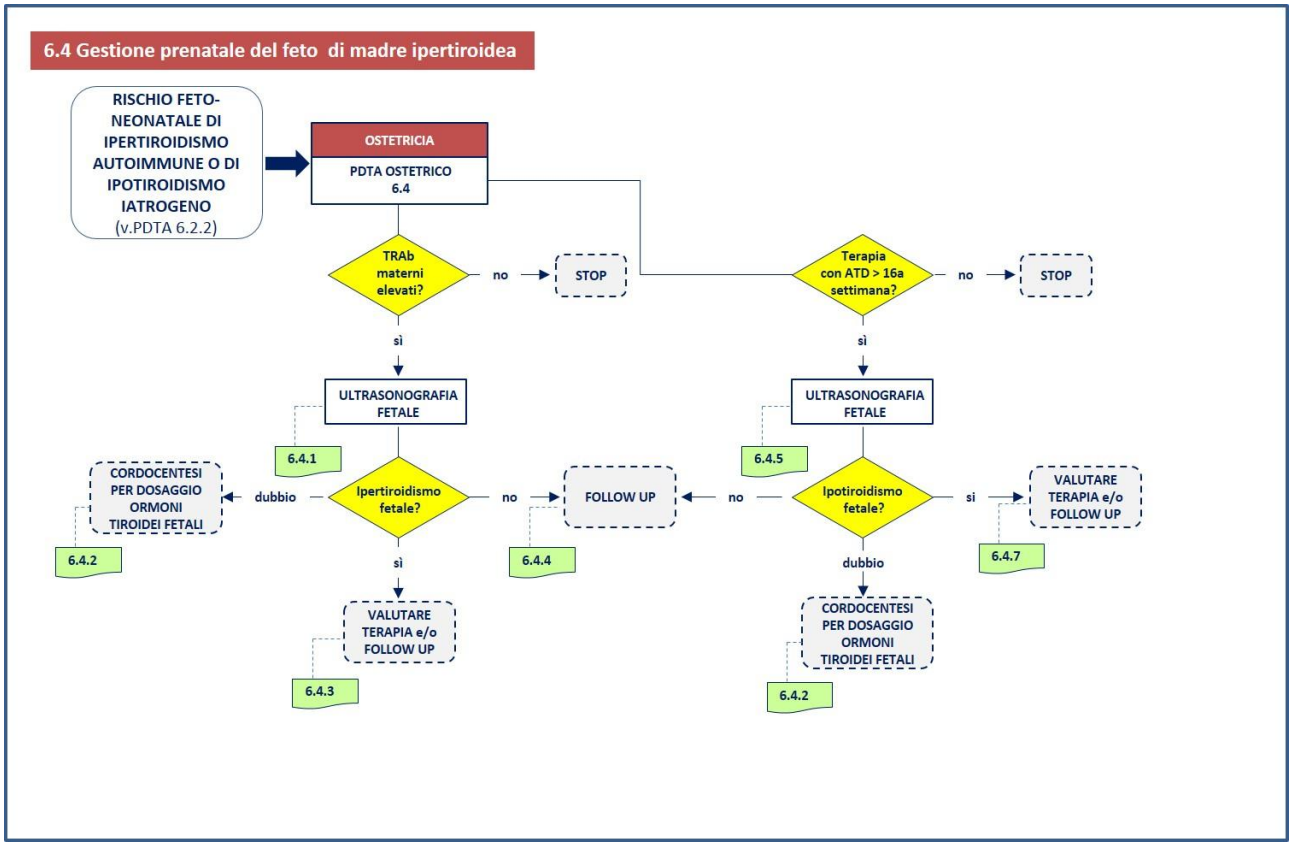
6.4 Diagramma a matrice e percorso di riferimento: gestione prenatale del feto di gestante ipertiroidea

L'accesso delle gestanti al PDTA 6.4 avviene tramite lo specialista endocrinologo operante presso la UOC di Endocrinologia. Rientrano in questo percorso:

i) gestanti con diagnosi di MB (indipendentemente dal momento di esordio, antecedente o successivo all'accertamento della gravidanza) e riscontro, in qualunque momento della gravidanza, di livelli di TRAb elevati (>3 volte il limite superiore di riferimento), nelle quali si ritenga possa esistere un rischio di ipertiroidismo fetale secondario al trasferimento transplacentare di TRAb materni;

ii) gestanti con ipertiroidismo di qualunque eziologia cui siano stati prescritti farmaci antitiroidei oltre la 16a settimana di gravidanza, nelle quali si ritenga possa esistere un rischio di ipotiroidismo fetale secondario al trasferimento transplacentare di farmaci antitiroidei.

Nelle due circostanze sopra identificate è indicata una specifica sorveglianza fetale volta a valutare il rischio di iper/ipotiroidismo fetale mediante determinazione ultrasonografica dei parametri di crescita somatica, eventuali malformazioni, la frequenza cardiaca, la presenza di gozzo fetale e il volume del liquido amniotico [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *moderate quality evidence*].



6.4.1

Potenziali segni di ipertiroidismo fetale rilevabili all'ultrasonografia sono la tachicardia fetale (frequenza cardiaca >170 battiti/minuto, persistente per oltre 10'), il ritardo di crescita intrauterina, la presenza di gozzo fetale (segno più precoce di disfunzione tiroidea fetale) e il riscontro di incremento del segnale di vascolarizzazione in tutto l'ambito ghiandolare, una accelerata maturazione ossea (es. comparsa del nucleo di Beclard [nucleo di ossificazione distale del femore]

prima della 32 settimana di gravidanza), la presenza di segni di insufficienza cardiaca congestizia, l'idrope fetale.
Si sottolinea come, ai fini della diagnosi di ipertiroidismo fetale su base autoimmune, i parametri sopra indicati vadano sempre interpretati congiuntamente al dato anamnestico materno ed al riscontro biochimico di positività dei TRAb materni.

6.4.2
Nel caso in cui l'ultrasonografia fetale non consenta di confermare né di escludere una condizione di ipertiroidismo fetale, comunque sospetta sulla base della positività dei TRAb materni e della presenza di gozzo fetale, è possibile ricorrere alla cordocentesi per la determinazione dei parametri di funzionalità tiroidea fetale [➢ATA 2017, *weak recommendation*, *low quality evidence*]. Tale procedura è gravata da un rischio di mortalità e morbilità fetali che limita l'impiego della cordocentesi ai casi in cui i rischi connessi con la mancata diagnosi dell'ipertiroidismo fetale siano effettivamente superiori al rischio di aborto connesso con la metodica (1-4%). Al momento la cordocentesi non viene effettuata presso la AOU Policlinico "G.Martino" di Messina; i responsabili del presente PDTA, tuttavia, si impegnano a garantire l'esecuzione di tale esame, ove ritenuto necessario, presso strutture di sanità pubblica ricadenti nel territorio siciliano.

6.4.3
Nel caso di fondato sospetto di ipertiroidismo fetale può essere valutata l'opportunità di intraprendere, nella madre, la terapia combinata con MMI + LT4 allo scopo di fornire al feto una adeguata dose di antitiroideo per controllare l'ipertiroidismo, garantendo, al contempo, l'eutiroidismo materno. La posologia dell'antitiroideo deve essere progressivamente modulata sulla base di valutazioni ultrasonografiche fetali seriali volte a definire lo stato funzionale tiroideo fetale [➢***CoEst***].

6.4.4
Se, sulla base dell'ultrasonografia, è possibile escludere una condizione di ipertiroidismo fetale, è comunque indicata una sorveglianza fetale mediante ultrasonografie doppler seriali [➢***CoEst***].

6.4.5
Potenziali segni di ipotiroidismo fetale rilevabili all'ultrasonografia sono la presenza di gozzo fetale (segno più precoce di disfunzione tiroidea fetale) e il riscontro di un pattern di vascolarizzazione periferica, una ritardata maturazione ossea, un aumento dei movimenti fetali e la presenza di poliidramnios.

6.4.6
La riduzione o la sospensione della terapia con ATD nella madre rappresenta il primo *step* terapeutico. La somministrazione di LT4 per via intramniotica può essere presa in considerazione, soprattutto nei casi complicati da polidramnios.

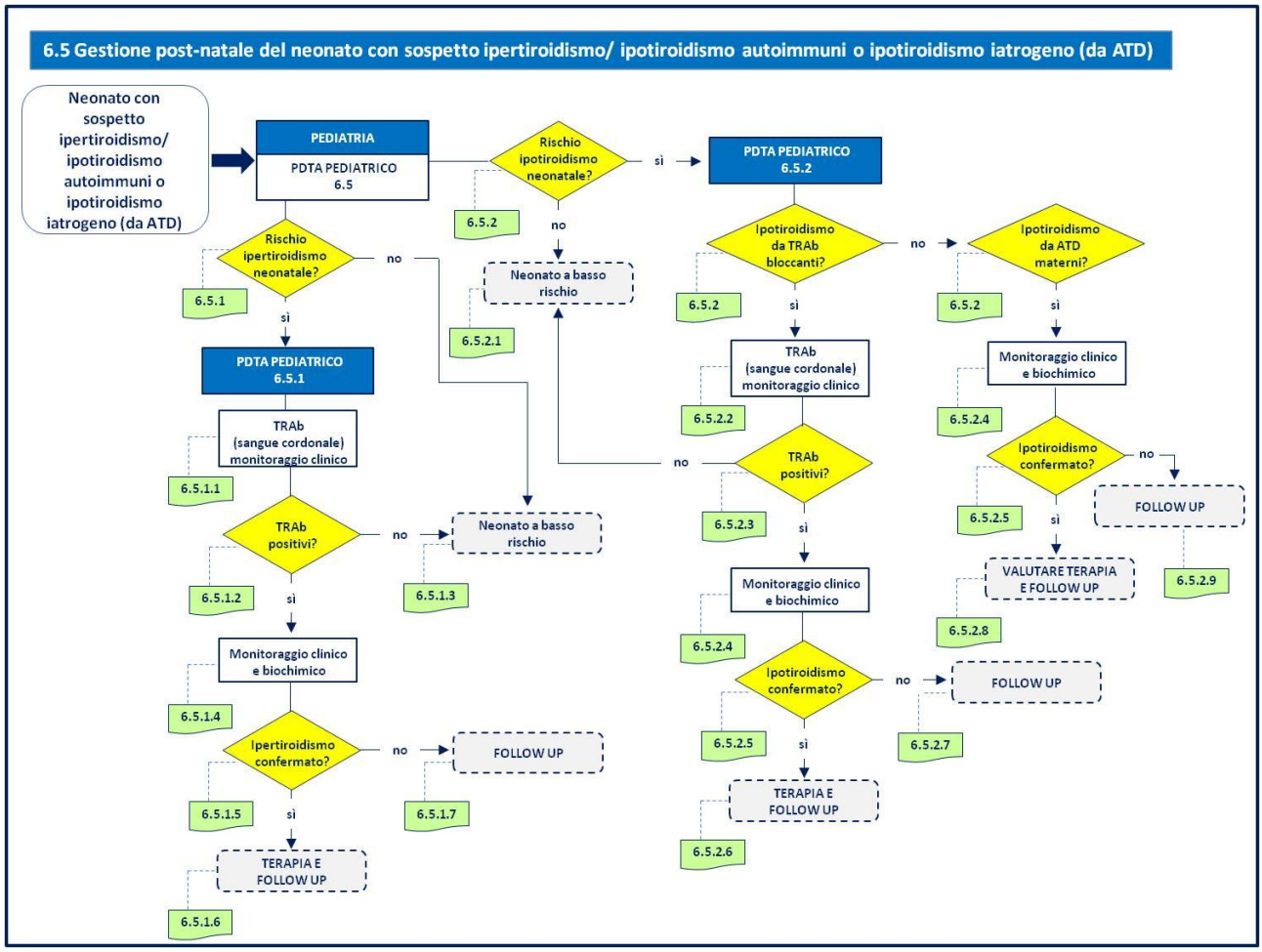
6.5 Diagramma a matrice e percorso di riferimento: Gestione post-natale del neonato con sospetto ipertiroidismo/ipotiroidismo autoimmuni o ipotiroidismo iatrogeno (da ATD)

L'accesso dei neonati al PDTA 6.5 avviene tramite lo specialista endocrinologo operante presso la UOC di Endocrinologia, ovvero tramite lo specialista ostetrico operante presso la UOC di Ginecologia e Ostetricia. Questo percorso è ulteriormente suddiviso nei seguenti due sotto-percorsi:

6.5.1: comprendente i nati da madri con diagnosi di MB (indipendentemente dal momento di esordio, antecedente o successivo all'accertamento della gravidanza) e riscontro, in qualunque momento della gravidanza, di livelli di TRAb elevati (>3 volte il limite superiore di riferimento), nei quali si ritenga possa esistere un rischio di ipertiroidismo neonatale secondario al trasferimento transplacentare di TRAb materni;

6.5.2: comprendente i nati da madri con *i)* ipotiroidismo autoimmune da TRAb ad azione bloccante o *ii)* ipertiroidismo di qualunque eziologia cui siano stati prescritti farmaci antitiroidei oltre la 16a settimana di gravidanza, nei quali si ritenga possa esistere un rischio di ipotiroidismo neonatale secondario al trasferimento transplacentare di farmaci antitiroidei o di TRAb bloccanti.

Nelle due circostanze sopra identificate è indicata una specifica valutazione clinico-anamnestica pediatrica, volta a valutare il rischio di iper/ipotiroidismo neonatale [➢ATA 2017, *strong recommendation*, *moderate quality evidence*].



6.5.1

Se dall'anamnesi materna emerge un MB e la presenza di TRAb a titolo elevato alla 20a e alla 30a settimana di gestazione, il rischio di ipertiroidismo fetale e neonatale è elevato. Tale rischio esiste anche per i nati da madri precedentemente sottoposte a terapia chirurgica radicale o radiometabolica per MB. In questi ultimi, in caso di persistenza dei TRAb che attraversano la barriera placentare, il rischio di tireotossicosi è maggiore, dal momento che l'effetto tireostimolante degli anticorpi non è controbilanciato dall'azione tireostatica delle tionamidi.

6.5.1.1

Nel caso in cui il neonato sia a rischio di ipertiroidismo, è necessario effettuare la determinazione dei TRAb nel sangue cordonale, essenziale ai fini della diagnosi di ipertiroidismo neonatale su base autoimmune. Elementi di sospetto clinico di ipertiroidismo alla nascita sono: tachicardia, presenza di gozzo e/o esoftalmo, ipereccitabilità, aritmie o scompenso cardiaco, craniostenosi prematura e basso peso alla nascita, che nei neonati di gestanti ipertiroidee è 8 volte superiore rispetto a quelli di gravide eutiroidee, ed è strettamente correlato con la durata dell'ipertiroidismo non controllato durante la gravidanza; nei giorni successivi alla nascita può esservi uno scarso incremento ponderale nonostante un buon appetito.

6.5.1.2

In presenza di concentrazioni plasmatiche di TRAb >5 IU/L il rischio di ipertiroidismo neonatale si conferma elevato.

6.5.1.3

Se i TRAb su sangue cordonale sono negativi, il neonato è a basso rischio di ipertiroidismo e non è richiesto follow up specifico.

6.5.1.4

Il monitoraggio clinico e biochimico del neonato con TRAb positivi prevede:

- 1°-3° giorno di vita: valutazione clinica. Manifestazioni cliniche potenzialmente riscontrabili: irritabilità; aumento dell'appetito; scarso incremento ponderale; alimentazione difficoltosa; diarrea; flushing/sudorazione. Possibile riscontrare all'esame obiettivo: tachicardia; tachipnea/difficoltà respiratoria; ipertensione, ipertermia; gozzo; fontanella piccola; esoftalmo; cute calda.
- 3°-5° giorno di vita: valutazione clinica (v. sopra). Dosaggio di FT3, FT4 e TSH

6.5.1.5

La conferma biochimica dell'ipertiroidismo è data dal riscontro di valori di TSH soppressi, in presenza di concentrazioni di FT3 e FT4 al di sopra del *range* di riferimento per l'età.

6.5.1.6

Se l'ipertiroidismo neonatale è confermato, è necessario avviare tempestivamente la terapia come segue:

- <u>Ipertiroidismo biochimico asintomatico:</u> considerare MMI: 0.2-0.5 mg/kg/die in due dosi giornaliere.
  Mantenere la temperatura corporea nella norma ed adeguare l'introito idro-calorico.
- <u>Ipertiroidismo biochimico sintomatico:</u> iniziare MMI: 0.2-0.5 mg/kg/die in due dosi giornaliere; se segni di iperattività simpatica, considerare di aggiungere Propranololo 2 mg/kg/die in due somministrazioni per 1-2 settimane e considerare il ricovero; se segni di instabilità emodinamica, considerare di aggiungere soluzione Lugol 1 fiala (0.05 ml) per 3 volte al giorno o iodato di potassio (SSKI) 1 fiala (0.05 ml) una volta al giorno; somministrare la 1a dose almeno un'ora dopo la 1a dose di MMI.

Mantenere la temperatura corporea nella norma ed adeguare l'introito idro-calorico.

Il follow up successivo all'istituzione della terapia prevede:

- Monitoraggio dei segni clinici di tireotossicosi una/due volte/settimana:
- Valutazione ogni 7 gg dei parametri di funzionalità tiroidea (FT3, FT4 e TSH) per correggere prontamente un eventuale iperdosaggio di ATD e prevenire la comparsa di ipotiroidismo.

La terapia con tionamidi deve essere protratta fino alla negativizzazione dei TRAb, adeguando progressivamente la posologia del MMI in rapporto ai livelli di FT3 e FT4. Nella gran parte dei casi il trattamento farmacologico può essere interrotto dopo 3 mesi.

6.5.1.7

Se i parametri di funzione tiroidea sono nella norma, ripetere il dosaggio di FT3, FT4, TSH nella prima settimana di vita, dal momento che nelle prime 24-48 ore, a causa del passaggio transplacentare del farmaco antitiroideo (tionamide), la tireotossicosi neonatale può non essere evidente. Dopo 48 h dalla nascita l'effetto delle tionamidi (emivita del MMI 6-8 h, emivita del PTU 1-2 h) si esaurisce mentre l'attività desiodasica, che comporta la produzione extratiroidea di T3 per conversione periferica della T4, aumenta, precipitando la comparsa di tireotossicosi.

Se anche alla seconda valutazione gli ormoni tiroidei dovessero risultare nella norma, è opportuno riverificare la funzionalità tiroidea (FT3, FT4, TSH) nel 1° e 2° mese di vita poiché talvolta, per la contemporanea presenza di TRAb ad azione bloccante e stimolante, l'ipertiroidismo neonatale può avere un'insorgenza tardiva.

6.5.2

Rientrano in questo percorso i neonati con rischio di ipotiroidismo neonatale derivante da due differenti circostanze rilevabili anamnesticamente:

- presenza di TRAb materni ad azione bloccante. L'ipotiroidismo provocato dal passaggio transplacentare di anticorpi bloccanti diretti contro il recettore del TSH (TRAb) rappresenta l'1-2% dei casi di ipotiroidismo congenito e, a differenza di quello causato da disgenesia tiroidea, si sviluppa di solito nelle ultime settimane di gestazione. Tali anticorpi sono presenti neI siero del 20-30% delle gravide con ipotiroidismo autoimmune e la loro presenza può far prevedere la comparsa di un ipotiroidismo fetale e quindi neonatale, dal momento che titoli elevati di TRAb sono capaci di bloccare la funzione tiroidea di madre, feto e neonato.

- trattamento farmacologico materno (tionamidi) protratto e/o a dosi elevate a causa di un difficile controllo dell'ipertiroidismo. Il passaggio transplacentare di tali farmaci può indurre una condizione di ipotiroidismo, fetale prima e neonatale dopo. L'emivita delle tionamidi è relativamente breve (MMI 6-8 h, PTU 1-2 h) e dopo 48 h dalla nascita l'effetto di tali farmaci si esaurisce. Tuttavia, poiché le circostanze che richiedono un trattamento farmacologico materno protratto e/o a dosi elevate sono generalmente sostenute dalla presenza di TRAb stimolanti ad alto titolo, è possibile che nei nati da queste madri il quadro funzionale tiroideo viri da un'iniziale fase di ipotiroidismo iatrogeno ad una successiva fase di ipertiroidismo, secondario, quest'ultimo, alla stimolazione della funzione tiroidea neonatale da parte dei TRAb materni, non più controbilanciata dall'azione tireostatica delle tionamidi.

6.5.2.1

Se il rischio di ipotiroidismo neonatale è reputato basso/assente, non è necessario un follow up specifico e il neonato seguirà il regolare programma di screening neonatale dell'ipotiroidismo congenito.

6.5.2.2

Qualora si sospetti una condizione di ipotiroidismo neonatale secondaria all'azione di TRAb materni ad azione bloccante, è necessario procedere alla determinazione dei TRAb su sangue cordonale. Elementi di sospetto clinico di ipotiroidismo neonatale sono: presenza di gozzo, sonnolenza (fino alla letargia), scarso appetito e difficoltà alla suzione, ipotermia, ittero neonatale prolungato, macroglossia, presenza di ernia ombelicale, cute secca con o senza segni di mixedema.

6.5.2.3

Se i TRAb su sangue cordonale risultano positivi il rischio di ipotiroidismo neonatale si conferma elevato. Se i TRAb su sangue cordonale sono negativi, il neonato è a basso rischio di ipotiroidismo e seguirà il regolare programma di screening neonatale dell'ipotiroidismo congenito.

6.5.2.4

Il monitoraggio clinico e biochimico del neonato con ipotiroidismo da TRAb bloccanti prevede:

- 1°-3° giorno di vita: valutazione clinica. Manifestazioni cliniche potenzialmente riscontrabili: letargia; scarso appetito; alimentazione difficoltosa, episodi di soffocamento durante l'allattamento, difficoltà respiratorie (dovute in parte alla macroglossia), respirazione rumorosa, stipsi; ipotermia, bradicardia.
- 3°-5° giorno di vita: valutazione clinica (v. sopra). Dosaggio di FT3, FT4 e TSH.

Gli stessi criteri clinici sono applicabili al neonato con ipotiroidismo secondario al passaggio di ATD materni.

6.5.2.5

La conferma biochimica dell'ipotiroidismo è data dal riscontro di valori di TSH elevati, in presenza di concentrazioni di FT4 al di sotto del *range* di riferimento per l'età.

6.5.2.6

Se l'ipotiroidismo neonatale è biochimicamente confermato, è necessario procedere come segue:

- se TRAb positivi, FT4 nella norma e TSH alterato in rapporto all'epoca del prelievo, valutare se intraprendere o meno il trattamento sostitutivo con LT4.
- se TRAb positivi, FT4 ridotta e TSH francamente patologico, iniziare subito la terapia sostitutiva con LT4 (10 mcg/Kg/die), da proseguire fino all'età di 3 anni al fine di prevenire eventuali danni allo sviluppo neurologico del bambino. Negli ipotiroidei da TRAb materni non è utile eseguire la scintigrafia tiroidea poiché i TRAb, bloccando la captazione tiroidea del radioiodio e del tecnezio stimolate dal TSH, possono inficiare l'esito dell'esame, portando erroneamente il clinico ad una diagnosi di agenesia o ipoplasia tiroidea.

6.5.2.7

Se non vi è conferma biochimica dell'ipotiroidismo, ma i TRAb su sangue cordonale risultavano positivi, monitorare il neonato mensilmente fino alla negativizzazione anticorpale (in genere 3-12 settimane).

6.5.2.8

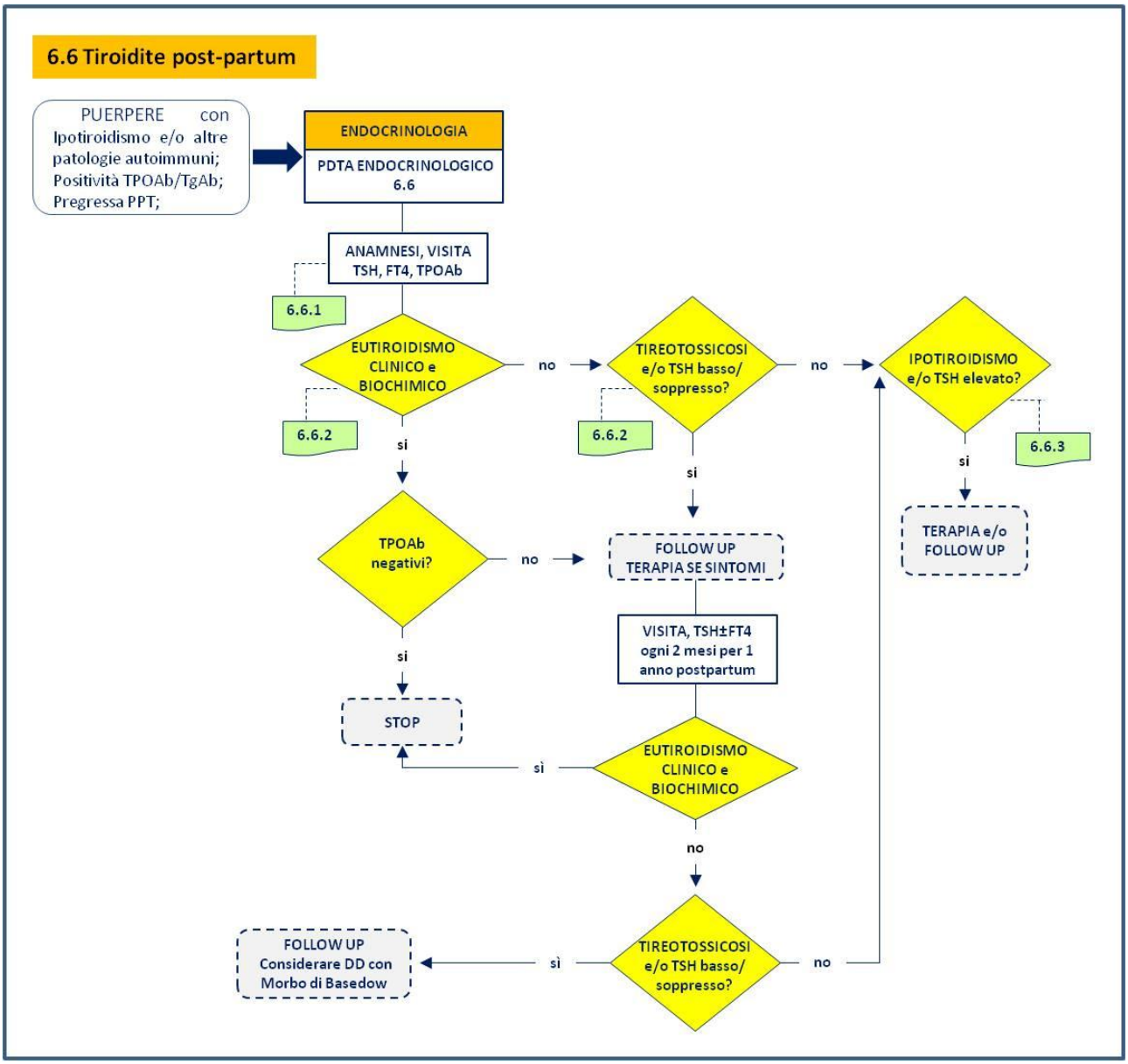
In caso di ipertireotropinemia neonatale (TSH>10 mU/L) e FT4 inferiore alla norma per l'età, etiologicamente correlati con l'impiego di ATD nella madre, è indicata la terapia sostitutiva con LT4 ad un dosaggio più basso (circa 5-6 mcg/kg/die) rispetto a quanto previsto per l'ipotiroidismo congenito da agenesia ghiandolare o disormonogenesi. L'ulteriore follow up è assimilabile a quello standardizzato per l'ipotiroidismo congenito.

6.5.2.9

Se l'ipotiroidismo non è confermato (TSH <10 mU/L e FT4 nella norma per l'età), non è necessario alcun trattamento con LT4 ma è indicato il monitoraggio della funzione tiroidea a cadenza mensile, fino a normalizzazione del quadro biochimico. E' altresì indicata l'esecuzione dell'ecografia tiroidea per confermare la presenza *in situ* della ghiandola.

6.6 Diagramma a matrice e percorso di riferimento: Tiroidite del Post-partum (PPT)

L'accesso delle gestanti al PDTA 6.6 avviene tramite lo specialista endocrinologo operante presso la UOC di Endocrinologia, ovvero tramite lo specialista ostetrico operante presso la UOC di Ostetricia e Ginecologia. Rientrano in questo percorso tutte le donne entro i 3 mesi dal parto, nelle quali sia stata accertata la presenza dei seguenti fattori di rischio per PPT: *i)* ipotiroidismo autoimmune (antecedente o successivo all'accertamento della gravidanza); *ii)* altre patologie autoimmuni; antecedenti di PPT; positività dei TPOAb/TgAb.



6.6.1

L'indagine anamnestica e la visita sono funzionali alla valutazione di sintomi (ansia, nervosismo, sudorazione profusa, ipersensibilità al caldo, cardiopalmo, affaticabilità, astenia, eccessivo calo ponderale dopo il parto, aumento dell'appetito, ipercinesia dell'alvo, etc) e di segni (tachicardia, extrasistolia, fibrillazione atriale parossistica, gozzo, tremori) di tireotossicosi (nella fase tireotossica), ovvero di sintomi (astenia e adinamia, sonnolenza, disturbi della memoria, intolleranza al freddo, stipsi, fragilità capelli e unghie, scarsa produzione di latte) e di segni (secchezza della cute, eloquio rallentato, voce rauca, edema palpebrale, etc) suggestivi di ipotiroidismo (fase di ipotiroidismo).

La conferma diagnostica è comunque subordinata all'esecuzione del dosaggio del TSH e della FT4. L'esecuzione di tali esami dovrebbe ricadere in un intervallo di tempo compreso tra le 6 e le 12 settimane post-partum. La contestuale ricerca dei TPOAb, oltre ad essere dirimente per l'ulteriore follow up, riveste un ruolo prognostico in termini di possibile evoluzione verso l'ipotiroidismo permanente.

6.6.2

Se la funzione tiroidea è nella norma e i TPOAb sono negativi, non è necessario proseguire ulteriormente con le indagini diagnostiche.
Se la funzione tiroidea è nella norma ma i TPOAb sono positivi, è indicato il monitoraggio clinico-biochimico, con valutazione di TSH e FT4 a cadenza bimestrale per 12 mesi dalla data del parto.

6.6.3

Se la valutazione della funzione tiroidea rivela una condizione di ipertiroidismo, l'ulteriore condotta terapeutica dipende dalla severità dell'ipertiroidismo e dalla presenza o meno di segni/sintomi:
- se la donna è asintomatica, non è necessaria alcuna terapia ma è indicato il monitoraggio clinico-biochimico, con valutazione di TSH e FT4 a cadenza bimestrale per 12 mesi dalla data del parto;
- se la donna è sintomatica, può essere presa in considerazione la terapia con propranololo (10-20 mg/die) fino a risoluzione dei sintomi. Anche in questo caso è indicato il monitoraggio della funzione tiroidea mediante valutazione di TSH e FT4 a cadenza bimestrale per 12 mesi dalla data del parto.

Se la fase tireotossica non dovesse risolversi spontaneamente entro 3 mesi dall'esordio, è necessario escludere la diagnosi di MB.
Se nel corso del follow up il TSH aumenta oltre la norma e si stabilisce un quadro di franco ipotiroidismo, si procede come al successivo punto 6.6.4.

6.6.4

Una condizione di ipotiroidismo clinico-biochimico può rappresentare il quadro di esordio della malattia o presentarsi dopo una fase di tireotossicosi o di eutiroidismo.
La terapia sostitutiva con LT4 trova indicazione nelle seguenti circostanze:

- presenza di sintomi di ipotiroidismo
- allattamento al seno
- programmazione di una successiva gravidanza
- TSH elevato >6 mesi dall'esordio della PPT

In tutte le altre circostanze è indicato il monitoraggio della funzione tiroidea mediante valutazione di TSH e FT4 a cadenza bimestrale per 12 mesi dalla data del parto e/o fino a risoluzione dell'ipotiroidismo.
Nel caso in cui venga prescritta la terapia con LT4, la stessa può essere sospesa dopo 6-12 mesi, a meno che la donna non sia gravida, o pianifichi una gravidanza, o allatti. Nelle donne in cui la funzione tiroidea risulti nella norma dopo sospensione di terapia con LT4, il TSH deve essere controllato a cadenza annuale per la possibilità di insorgenza tardiva di ipotiroidismo permanente.

7. INDICATORI

L'identificazione degli indicatori di processo e di esito è stata effettuata tenendo conto sia della rilevanza dei possibili scostamenti dal percorso di riferimento, sia della possibilità di disporre dei dati necessari per la costruzione dell'indicatore stesso.

7.1 INDICATORI DI PROCESSO

Indicatore	Numeratore	Denominatore	Soglia
Appropriatezza prescrittiva degli esami di laboratorio	Numero di esami di laboratorio appropriati[1]	Numero totale di esami di laboratorio richiesti[2]	>95%
Appropriatezza del reclutamento	Numero di gestanti con effettiva patologia/ rischio	Numero di gestanti avviate ai diversi percorsi	>90%
Aderenza delle gestanti al percorso	Numero di gestanti che completano l'iter diagnostico e terapeutico previsto dallo specifico percorso	Numero di gestanti reclutate per singolo percorso[3]	>80%[4]
Rispetto dei tempi di refertazione degli esami di laboratorio/strumentali	Numero di referti di esami di laboratorio o strumentali consegnati nei tempi previsti[5]	Numero totale di referti di esami di laboratorio o strumentali	>95%
Rispetto dei tempi di comunicazione esiti	Numero di referti di esami di laboratorio o strumentali comunicati nei tempi previsti[6]	Numero totale di referti di esami di laboratorio o strumentali comunicati	>95%

[1] variabile, in relazione al percorso; [2] per singolo percorso; [3] escluse le interruzioni volontarie o spontanee di gravidanza; [4] percentuale calcolata tenendo conto di circa il 10-15% di drop-out imputabile a fattori indipendenti (situazioni cliniche contingenti, cambio di domicilio, etc); [5] consegna al medico richiedente; [6] comunicazione all'assistita

7.2 INDICATORI DI ESITO

Indicatore	Numeratore	Denominatore	Soglia
Anticipazione della diagnosi di tireopatia funzionale	Numero di diagnosi entro il I trimestre di gravidanza	Numero totale di diagnosi	≥70%[1]
Aumento dell'uso appropriato di farmaci in gravidanza e nel post-partum	Numero di prescrizioni farmacologiche appropriate	Numero totale di prescrizioni farmacologiche	≥90%
Riduzione della proporzione di complicanze materno-fetali da impiego di ATD in gravidanza[2]	Proporzione di complicanze da ATD osservate	Totalità di casi trattati con ATD	≥90%

[1] rispetto all'attuale mediana della settimana gestazionale alla diagnosi (16a settimana), dalla implementazione del presente PDTA è atteso un incremento delle diagnosi entro il primo trimestre di gravidanza di non meno del 70%; [2]comprendenti: ipotiroidismo iatrogeno materno e/o fetale, embriopatie correlate all'uso di tionamidi.

8. APPENDICE

8.1 Valutazione delle linee guida

Criterio	Punteggio
1 Obiettivo e motivazione	83.7%
2 Coinvolgimento delle parti in causa	53.3%
3 Rigore della elaborazione	70.8%
4 Chiarezza e presentazione	97.2%
5 Applicabilità	70.8%
6 Indipendenza editoriale	97.2%
Giudizio complessivo	
Fortemente raccomandata	
Raccomandata (con riserva)	X
Non raccomandata	
Non so	

8.2 Grading delle linee guida adottate

TABLE 1. RECOMMENDATIONS (FOR THERAPEUTIC INTERVENTIONS) BASED ON STRENGTH OF EVIDENCE

Recommendation and evidence quality	*Description of supporting evidence*[a]	*Interpretation*
Strong recommendation		
High-quality evidence	RCT without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Can apply to most patients in most circumstances without reservation
Moderate-quality evidence	RCT with important limitations or strong evidence from observational studies	Can apply to most patients in most circumstances without reservation
Low-quality evidence	Observational studies/case studies	May change when higher-quality evidence becomes available
Weak recommendation		
High-quality evidence	RCT without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Best action may differ based on circumstances or patients' values
Moderate-quality evidence	RCT with important limitations or strong evidence from observational studies	Best action may differ based on circumstances or patients' values
Low-quality evidence	Observational studies/case studies	Other alternatives may be equally reasonable
Insufficient	Evidence is conflicting, of poor quality, or lacking	Insufficient evidence to recommend for or against

[a]This description of supporting evidence refers to therapy, therapeutic strategy, or prevention studies. The description of supporting evidence is different for diagnostic accuracy studies.
RCT, randomized controlled trial.

TABLE 2. RECOMMENDATIONS (FOR DIAGNOSTIC INTERVENTIONS) BASED ON STRENGTH OF EVIDENCE

Recommendation and evidence quality	*Methodologic quality of supporting evidence*	*Interpretation*
Strong recommendation		
High-quality evidence	Evidence from one or more well-designed nonrandomized diagnostic accuracy studies (i.e., observational—cross-sectional or cohort) or systematic reviews/meta-analyses of such observational studies (with no concern about internal validity or external generalizability of the results).	Implies the test can be offered to most patients in most applicable circumstances without reservation.
Moderate-quality evidence	Evidence from nonrandomized diagnostic accuracy studies (cross-sectional or cohort), with one or more possible limitations causing minor concern about internal validity or external generalizability of the results.	Implies the test can be offered to most patients in most applicable circumstances without reservation.
Low-quality evidence	Evidence from nonrandomized diagnostic accuracy studies with one or more important limitations causing serious concern about internal validity or external generalizability of the results.	Implies the test can be offered to most patients in most applicable circumstances, but the utilization of the test may change when higher-quality evidence becomes available.
Weak recommendation		
High-quality evidence	Evidence from one or more well-designed nonrandomized diagnostic accuracy studies (i.e., observational—cross-sectional or cohort) or systematic reviews/meta-analyses of such observational studies (with no concern about internal validity or external generalizability of the results).	The degree to which the diagnostic test is seriously considered may differ depending on circumstances or patients' or societal values.
Moderate-quality evidence	Evidence from nonrandomized diagnostic accuracy studies (cross-sectional or cohort), with one or more possible limitations causing minor concern about internal validity or external generalizability of the results.	The degree to which the diagnostic test is seriously considered may differ depending on individual patients'/practice circumstances or patients' or societal values.
Low-quality evidence	Evidence from nonrandomized diagnostic accuracy studies with one or more important limitations causing serious concern about internal validity or external generalizability of the results.	Alternative options may be equally reasonable.
Insufficient	Evidence may be of such poor quality, conflicting, lacking (i.e., studies not done), or not externally generalizable to the target clinical population such that the estimate of the true effect of the test is uncertain and does not permit a reasonable conclusion to be made.	Insufficient evidence exists to recommend for or against routinely offering the diagnostic test.

8.3 Modalità di accesso ai percorsi, tempi di espletamento delle differenti procedure, comunicazione e consegna dei relativi referti

8.3.1 Modalità di accesso ai PDTA 6.2.1, 6.2.2, 6.6 (PDTA Endocrinologia)

Presso la UOC di Endocrinologia della AOU Policlinico "G. Martino" di Messina è attivo un ambulatorio settimanale dedicato alle patologie tiroidee in gravidanza. L'ambulatorio, gestito da specialisti endocrinologi, affiancati da specialisti in formazione in Endocrinologia, coordina, sotto la diretta responsabilità del Prof. Francesco Vermiglio, tutti gli aspetti medici, assistenziali e organizzativi dei percorsi endocrinologici e il raccordo con le altre UOC coinvolte nel presente PDTA.

Sede: Policlinico Universitario "G. Martino", Messina, edificio H, piano IV;

Ambulatorio per le tireopatie in gravidanza

Giorni e orari: tutti i mercoledì (esclusi i festivi), dalle ore 9:00 alle ore 13:00 per le prime visite e i controlli; tutti i venerdì (esclusi i festivi), dalle ore 9:00 alle ore 13:00 per i soli controlli programmati.

L'accesso all'ambulatorio del ***mercoledì*** avviene con le seguenti modalità:

1. Accesso diretto. Al fine di garantire la massima tempestività diagnostica e terapeutica, è previsto un accesso diretto, senza preventiva prenotazione.
2. Accesso con prenotazione tramite operatore del CUP (numero verde: 800332277 da rete fissa; 0941-536681 chiamate da cellulare) o della UOC di Endocrinologia (090-2212572, dalle ore 11:00 alle ore 12:30). In tal caso la prenotazione avviene con richiesta del Medico Curante di visita endocrinologica, secondo la classe di priorità della prescrizione.
3. Accesso con prenotazione tramite richiesta di consulenza interna per le assistite inviate da altre UU.OO della AOU Policlinico "G. Martino" di Messina.

L'accesso all'ambulatorio del ***venerdì*** avviene **esclusivamente** mediante prenotazione interna.

Contatti: per comunicazioni da e verso le assistite è attiva una casella di posta elettronica (tiroide-gravidanza@virgilio.it).

Nell'ambito della coordinazione del gruppo di lavoro di questo PDTA, è inoltre attivo il sotto specificato ambulatorio settimanale, dedicato alle tireopatie nel post-partum, a cura del prof. Salvatore Benvenga.

Ambulatorio per le tireopatie nel post-partum

Giorni e orari: tutti i lunedì (esclusi i festivi), dalle ore 9:30 alle ore 13:30, e tutti i giovedì (esclusi i festivi), dalle ore 10:00 alle ore 13:00.

L'accesso agli ambulatori per le tireopatie del post-partum avviene con le seguenti modalità:

1. Accesso diretto. Al fine di garantire la massima tempestività diagnostica e terapeutica, è previsto un accesso diretto nelle giornate indicate, senza preventiva prenotazione.
2. Accesso con prenotazione tramite operatore del CUP (numero verde: 800332277 da rete fissa; 0941-536681 chiamate da cellulare) o della UOC di Endocrinologia (090-2212572, dalle ore 11:00 alle ore 12:30). In tal caso la prenotazione avviene con richiesta del Medico Curante di visita endocrinologica, secondo la classe di priorità della prescrizione.

3. Accesso con prenotazione tramite richiesta di consulenza interna per le assistite inviate da altre UU.OO della AOU Policlinico "G. Martino" di Messina.

Contatti: per comunicazioni da e verso le assistite sono disponibili le seguenti caselle di posta elettronica: sbenvenga@unime.it; rvita@unime.it; flaviadb1983@libero.it.

8.3.2 Modalità di accesso ai PDTA 6.5 (PDTA Pediatria)

La valutazione diagnostica dei neonati con sospetta tireopatia funzionale avviene in regime di ricovero, previa segnalazione dei casi a rischio da parte dello specialista ostetrico operante presso la UOC di Ostetricia.

8.3.3 Tempi di espletamento delle procedure diagnostiche

8.3.3.1 Esami di laboratorio (U.O.S.D. VEQ Aziendale, Immunometria e Servizi di diagnostica di Laboratorio)

Il dosaggio degli ormoni tiroidei liberi (FT3, FT4), del TSH e degli autoanticorpi anti Tg e anti TPO viene effettuato (salvo richieste con particolare carattere di urgenza) con cadenza bisettimanale (lunedì e giovedì). Il dosaggio degli autoanticorpi anti recettore del TSH (TRAb) viene effettuato a cadenza settimanale (ogni giovedì).

La consegna dei relativi referti è garantita entro 48 ore lavorative dal giorno di dosaggio stabilito, salvo non conformità che possano compromettere la regolare applicazione delle procedure di laboratorio.

8.3.3.2 Ultrasonografia tiroidea (U.O.C. Endocrinologia)

L'ecografia tiroidea viene effettuata contestualmente alla visita nei casi urgenti, ovvero previa prenotazione interna, comunque entro 2 settimane dalla richiesta.

8.3.3.3 Ultrasonografia fetale (U.O.C. Ostetricia)

L'ultrasonografia fetale viene effettuata contestualmente alla visita nei casi urgenti, oppure previa prenotazione interna e, comunque, entro una settimana dalla richiesta (090-2213508, ore 11.30 – 13.00; ambulatorio.ginost@polime.it).

8.3.3.4 Cordocentesi (U.O.C. Ostetricia)

Al momento attuale la cordocentesi non rientra tra le prestazioni erogate dalla U.O.C. di Ostetricia della AOU Policlinico "G.Martino" di Messina. Nel caso in cui tale procedura si dovesse rendere necessaria, i responsabili del presente PDTA si impegnano a garantire l'esecuzione dell'esame presso strutture di sanità pubblica ricadenti nel territorio siciliano.

8.3.4 Comunicazione e consegna dei referti

La UOC di Endocrinologia si fa carico dell'inoltro all'assistita dell'esito degli esami di laboratorio, secondo modalità preventivamente concordate (invio per posta elettronica da casella dedicata, consegna diretta), entro una settimana dall'esecuzione delle indagini, salvo ritardi nella consegna da parte della U.O.S.D. VEQ Aziendale, Immunometria e Servizi di diagnostica di Laboratorio o cause di forza maggiore.

La consegna del referto dell'ecografia tiroidea eseguita presso la UOC di Endocrinologia avviene contestualmente all'esecuzione dell'indagine.
La consegna dell'ultrasonografia fetale eseguita presso la UOC di Ostetricia avviene contestualmente all'esecuzione dell'indagine.