

# EFFETTI DELLA GRAVIDANZA SULLA FUNZIONALITA' TIROIDEA

Luigi Filippo Orsini, Maria Bisulli, Domenico de Aloysio

Clinica Ostetrica e Ginecologica e Fisiopatologia Ginecologica della Terza Età  
Policlinico S.Orsola-Malpighi- Bologna

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott. Luigi Filippo Orsini  
Clinica Ostetrica e Ginecologica – Policlinico S. Orsola-Malpighi  
Via Massarenti,13 - 40138 Bologna  
tel: +39 051 6364425; fax: +39 051 96831197; e-mail: f.orsini@aosp.bo

## ABSTRACT

Thyroid activity is critical for reproductive function and normal fetal brain and cognitive development. Thyroid disorders are, therefore, often associated with adverse reproductive outcome. However it is very important to know that during pregnancy physiologic changes in thyroid function occur, which should not be misinterpreted as pathological. The incident of overt thyroid dysfunction in pregnant women is 1-2 % but unrecognized subclinical forms of hyper- and hypothyroidism are probably more prevalent. Maternal thyroid autoimmunity seems to be the most important cause of thyroid dysfunction. The commonest examples of thyroid autoimmune disorders in pregnancy are Hashimoto thyroiditis and Graves' disease. In the first case the risks for the fetus are associated with maternal hypothyroxinaemia, while in Grave's disease transplacental transfer of maternal autoantibodies (anti-TSH receptor) can lead to neonatal hyperthyroidism. Precocious diagnosis and appropriated treatment could decrease maternal and offspring complication, and improve neonatal outcome. The therapy's goal is to keep the patient euthyroid: for hyperthyroidism during pregnancy, thionamides (antithyroid drugs) are the most accepted treatment, while for hypothyroidism the treatment of choice is levothyroxin. Serial ultrasound assessment is indicated to detect fetal signs as tachycardia, goitre, growth defect and hydropic changes. Some times, direct fetal blood sampling by cordocentesis can be considered for the assessment of fetal thyroid function.

**Key words:** *autoimmune thyroiditis; hyperthyroidism; hypothyroidism; pregnancy*

## RIASSUNTO

Durante la gravidanza avvengono alcune modifiche fisiologiche della funzionalità tiroidea che potrebbero essere interpretate come patologiche, per questo si ritiene importante conoscere i meccanismi che sottostanno a tali cambiamenti. Ci sono, però alterazioni tiroidee che durante la gravidanza possono determinare problematiche sia materne che fetali e neonatali. L'incidenza di tali patologie è l'1-2 % di tutte le gravidanze, ma si ritiene che la prevalenza sia di tipo che di ipertiroidismo subclinico sia maggiore. Le tiroiditi autoimmuni rappresentano, sicuramente, uno dei fattori eziopatogenetici più importanti. La Tiroidite di Hashimoto ed il morbo di Graves sono le patologie autoimmuni che più frequentemente possono complicare la gravidanza. Nel primo caso la patologia fetale è determinata dalla carenza ormonale materna, mentre nel secondo all'origine della patologia fetale c'è il passaggio transplacentare di autoanticorpi attivanti i recettori per il TSH. La diagnosi precoce e la terapia medica determinano una diminuzione dell'incidenza di complicanze materne ed un miglioramento dell'outcome neonatale. La terapia consiste in levotiroxina (analogo del T4) per l'ipotiroidismo, ed in Propiltiuracile (inibitore della sintesi di T4 e del passaggio da T4 a T3) per quanto riguarda l'ipertiroidismo. Il monitoraggio fetale viene effettuato mediante valutazione ecografica della crescita (per escludere il IUGR), delle dimensioni tiroidee (per escludere il gozzo), della frequenza cardiaca (per escludere una tachicardia fetale), ed in alcuni casi selezionati attraverso la funicolocentesi.

**Parole chiave:** *tiroiditi autoimmuni; ipertiroidismo; ipotiroidismo; gravidanza*

## INTRODUZIONE

I disturbi della funzionalità tiroidea in gravidanza rappresentano un insieme di patologie estremamente frequenti la cui reale incidenza non è tuttavia esattamente quantificata. Infatti, se i disordini clinicamente evidenti hanno un'incidenza dell'1-2%, le forme subcliniche sia di iper che di ipotiroidismo sono sicuramente più comuni, ma molto spesso sconosciute (1).

Tra le patologie tiroidee l'autoimmunità rappresenta il fattore eziologico

più importante anche perchè responsabile di forme spesso asintomatiche che, possono però ugualmente essere causa di complicanze fetali-neonatali e materne (2). Nella Tabella I è riportato un elenco delle principali tireopatie osservabili in gravidanza suddiviso in base al tipo di distiroidismo, mentre la Tabella II contiene una classificazione degli anticorpi responsabili delle tireopatie autoimmuni, con le relative sigle.

Prima di prendere in esame le patologie tiroidee e il loro effetto sulla gravidanza, è importante conoscere i processi fisiologici che interessano sia la funzionalità tiroidea materna che lo sviluppo fetale (Figura 1).

Tabella I - Principali tireopatie in gravidanza - Modificata da Lao TT (1)

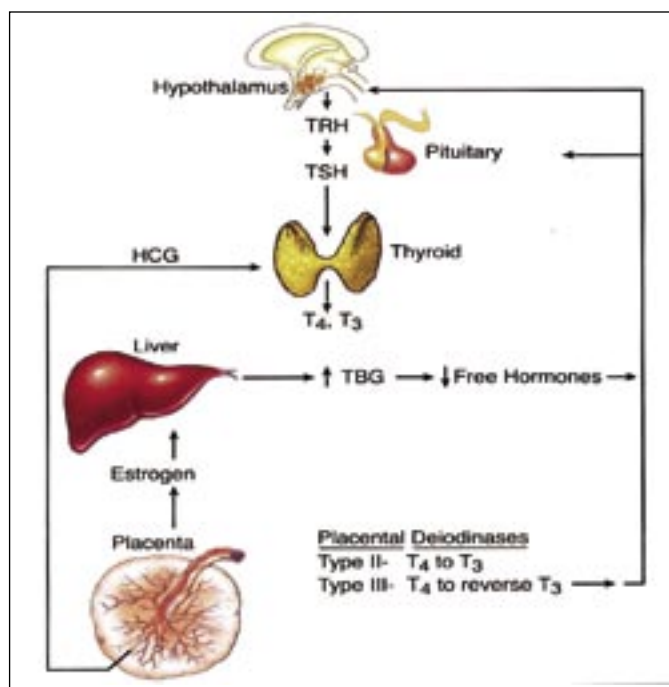
<p>■ <b>Ipertiroidismo: incidenza 0,1-0,2%</b>  <b>Morbo di Graves (85%)</b>          Tireotossicosi transitoria gestazionale          Mola vescicolare          Tiroiditi subacute o asintomatiche          Adenoma tossico          Gozzo multinodulare tossico          Tireotossicosi iodio dipendenti          Tireotossicosi factitia</p>	<i>Forme autoimmuni</i>
<p>■ <b>Ipotiroidismo: incidenza 2 %</b>  <b>Tiroidite cronica autoimmune (malattia di Hashimoto)</b>  <b>Pregressa tiroidectomia (per morbo di Graves)</b>  <b>Anticorpi bloccanti i recettori del TSH</b>          Deficit di iodio          Pre-eclampsia severa</p>	

Tabella II - Auto-anticorpi e patologia tiroidea

<p>■ <b>Anti tireoglobulina: Anti-TG</b>          ■ <b>Anti tireoperossidasi: Anti-TPO</b>          ■ <b>Anti recettori del TSH (TSHR-Ab o TRAb):</b>          TSI o TSAb: Thyroid stimulating immunoglobulinis          TBII: Thyroid binding inhibitory immunoglobulinis          TSB Ab o TBAb: thyrotrophin-stimulation blocking antibodies</p>	<i>Possibili effetti fetali</i>
---	---------------------------------

Figura 1 - Modificazioni della funzionalità tiroidea in gravidanza

Modificata da Nader e coll. *Thyroid Disease and Pregnancy*. In: Creasy RK, Resnick R: *Maternal-Fetal Medicine, Principles and Practice*, 2004



## EFFETTI DELLA GRAVIDANZA SULLA FUNZIONALITA' TIROIDEA

Fin dall'inizio della gravidanza si registra un aumento della produzione epatica della Thyroxine-binding Globulin (TBG), come diretta conseguenza dell'incremento della concentrazione estrogenica. Questo determina una diminuzione degli ormoni tiroidei (T3 e T4) liberi, che a loro volta sono responsabili dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario-tiroideo, con lieve incremento del TSH (Figura 1).

Il secondo evento rilevabile durante il primo trimestre di gravidanza è correlato all'aumento della gonadotropina corionica (Beta-HCG) che grazie alla sua affinità per i recettori tiroidei del TSH, determina un feed-back negativo sulla ghiandola pituitaria ed una transitoria diminuzione del TSH circolante (3-4).

In ultimo si verificano, soprattutto nella seconda parte della gravidanza, alterazioni del metabolismo periferico degli ormoni tiroidei per la presenza, a livello placentare, di diverse forme di enzima deiodasi. Questi possono infatti essere di tre tipi: I, II e III. Il tipo I, responsabile della conversione del T4 a T3, non si modifica durante la gravidanza. Il tipo II viene prodotto dalla placenta e determina la produzione di T3 libero (fT3) che viene utilizzato dal feto. Il tipo III, che è l'enzima più rappresentato nella placenta, catalizza la trasformazione di T4 in T3 reverse (T3R), ormone inattivo. Questo spiega la bassa concentrazione di T3 e l'alta concentrazione di T3R che è caratteristica dell'assetto ormonale tiroideo fetale (5).

### Funzionalità tiroidea in epoca fetale

Durante la vita fetale, la ghiandola tiroidea inizia a funzionare intorno alla decima settimana di gestazione, quando compaiono i follicoli tiroidei ed inizia la sintesi della tiroxina (T4) (6). Il TSH fetale diviene

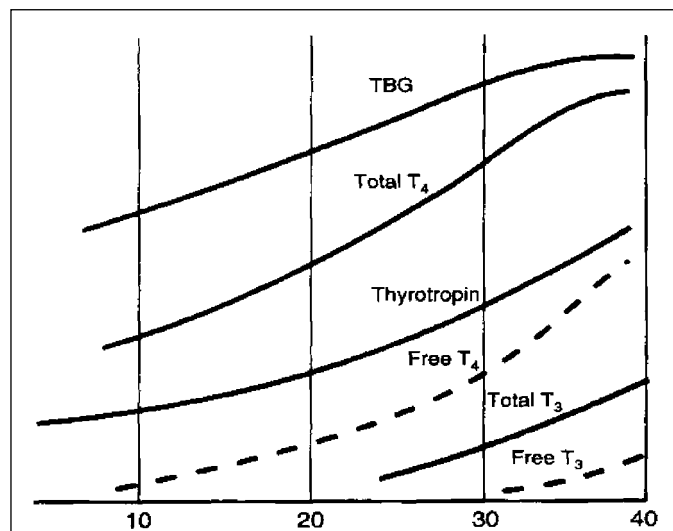
dosabile dalla dodicesima settimana di gestazione e la sua produzione aumenta progressivamente durante la gravidanza, stimolando un graduale aumento della secrezione ormonale tiroidea (6,7) (Figura 2). Gli ormoni tiroidei sono fondamentali per il precoce sviluppo cerebrale del feto, in particolare per quanto riguarda il nucleo caudato, l'ippocampo e il cervelletto, strutture coinvolte nel controllo dell'attenzione, della memoria e dello sviluppo delle capacità motorie (8). Durante la gravidanza contribuiscono allo sviluppo cerebrale sia gli ormoni tiroidei di origine materna che quelli di origine fetale. In particolare gli ormoni di origine materna rappresenterebbero la fonte principale durante i primi due trimestri di gravidanza (9); questo è suggerito anche dalla presenza a livello cerebrale fetale dei recettori nucleari per il T3, già a partire dalla 10<sup>a</sup> settimana di gestazione, epoca in cui la tiroide fetale non è ancora in grado di produrre la tiroxina (10). Durante l'ultimo trimestre diviene importante anche il contributo fetale che va a sommarsi a quello materno. Questo è stato dimostrato anche dal riscontro di recettori per il TSH nella tiroide fetale solo a partire dalla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione (11).

### IPERTIROIDISMO

L'ipertiroidismo complica circa 1 gravidanza ogni 2000. Un lieve ipertiroidismo può essere difficilmente riconosciuto in gravidanza visto che la sintomatologia è estremamente aspecifica e simile a quella di alcuni dei più comuni disturbi della gravidanza stessa. Infatti ritroviamo labi-

**Figura 2 - Modificazioni della funzionalità tiroidea fetale**

Modificata da Nader e coll. *Thyroid Disease and Pregnancy*. In: Creasy RK, Resnick R: *Maternal-Fetal Medicine, Principles and Practice*, 2004



lità emotiva, tachicardia, intolleranza al caldo, nervosismo, iperemesi, astenia che a volte si associano a sintomi più specifici e più utili per la diagnosi come calo ponderale, gozzo, prurito, parestesie e voce roca. La diagnosi è confermata successivamente dal riscontro laboratoristico di una bassa o soppressa concentrazione di tireotropina (TSH), e di valori elevati di tiroxina libera (T<sub>4</sub>). La causa maggiore di ipertiroidismo è sicuramente il morbo di Graves, patologia autoimmune associata alla presenza di autoanticorpi stimolanti i recettori per il TSH (TRAb).

**Effetti sulla gravidanza e sul feto**

L'ipertiroidismo materno rappresenta la causa più comune di ipertiroidismo fetale e/o neonatale (12), ma è comunque una patologia rara, presentandosi esclusivamente nell'1% dei bambini nati da madri affette da morbo di Graves (1). La patologia fetale è dovuta al passaggio trans-placentare dei TRAb, e non ad aumentati livelli ormonali tiroidei materni. Per questo è importante ricordare che anticorpi con funzione stimolatoria possono essere ancora presenti in pazienti precedentemente sottoposte a tiroidectomia totale o parziale per morbo di Graves e clinicamente sane: si verifica pertanto la paradossale situazione di un feto che diviene ipertiroidico, mentre la madre è clinicamente eutiroidica (13). E' necessario riconoscere e trattare quanto prima tale patologia perchè può determi-

nare sia complicanze fetali che materne. Tra le problematiche fetali associate alla presenza di autoanticorpi stimolanti ritroviamo gravi ritardi di crescita; tachicardia, che può esitare in scompenso cardiaco ed in idrope fetale; il gozzo, che può essere responsabile di un'ostruzione esofagea per compressione abestrinseco, di polidramnios e quindi di parto pretermine. Come complicanze più gravi conosciamo la craniosinostosi e la morte endouterina fetale.

Per quanto riguarda le complicanze della gravidanza, ritroviamo un aumentato rischio di preeclampsia, di aborto e di parto pretermine; particolarmente nel caso in cui la paziente non sia trattata adeguatamente (14-16) (Tabella III).

**Diagnosi in gravidanza**

La diagnosi in gravidanza si basa sull'anamnesi, sull'esame obiettivo materno, sull'esecuzione di un'ecografia tiroidea e sul dosaggio degli anticorpi antitiroidei: antitireoglobulina (anti-Tg) e antiperoxidasi (anti-TPO), e degli anticorpi diretti contro il recettore del TSH (TRAb). Con i metodi presenti nei nostri laboratori non siamo in grado di discriminare gli anticorpi con attività inibente ed anticorpi con attività stimolatoria, ma è stata dimostrata una buona correlazione tra il loro livello e le manifestazioni cliniche, tale da poter essere utile nella diagnosi e nella successiva terapia.

Lo step successivo, dopo che si è fatta diagnosi di malattia di Graves materna, è quello di verificare se il feto ha subito ripercussioni. A tale scopo la metodica più importante è la valutazione ecografica: sia della crescita fetale, per escludere la presenza di un ritardo di crescita, sia delle dimensioni della tiroide fetale (17), per escludere un gozzo. A questo proposito studi recenti hanno ipotizzato l'utilità del Color Doppler per differenziare un gozzo ipertiroidico da uno ipotiroidico, valutando se la vascolarizzazione è rispettivamente centrale o periferica (18). Inoltre, si valuta anche la frequenza cardiaca fetale per escludere una tachicardia (> 160 bpm). Queste, tuttavia, sono metodiche indirette, che non ci consentono la determinazione diretta dell'assetto ormonale fetale. Nei casi più severi, cioè quelli con un grave ritardo di crescita, con cardiomegalia o con anticorpi materni elevati, si procede in genere alla funicolocentesi con la quale si ottiene un prelievo del sangue fetale. Tale metodica, che si esegue dalla 20<sup>a</sup>-24<sup>a</sup> settimana, viene utilizzata solo per i casi più gravi presentando un'incidenza relativamente elevata di complicazioni fetali tra cui emorragie e morte fetale (19-21).

**Trattamento**

Lo scopo primario della terapia farmacologica in queste pazienti è quello di ottenere l'eutiroidismo della madre per evitare l'insorgenza di complicanze come la preeclampsia, il parto pretermine o la morte perinatale. I farmaci di scelta sono gli antitiroidei; durante la gravidanza la terapia con radioiodio è controindicata, e la chirurgia va riservata solo a casi resistenti al trattamento farmacologico. Tra i farmaci antitiroidei si utilizzano le tionamidi che inibiscono la sintesi del T<sub>4</sub> e successivamente la sua conversione in T<sub>3</sub>. Tra le Tionamidi il Propiltiuracile viene preferito al Metimazolo per il minor rischio di effetti collaterali fetali, in quanto attraversa in minor quantità la placenta. E' necessaria, comunque, molta cautela nell'utilizzo di questi farmaci, poichè un loro abuso potrebbe indurre la comparsa di gozzo e di ipotiroidismo nel feto. Le principali fasi diagnostiche e terapeutiche nelle donne in cui si sospetta un ipertiroidismo sono riassunte nello schema riportato in figura III.

**IPOTIROIDISMO**

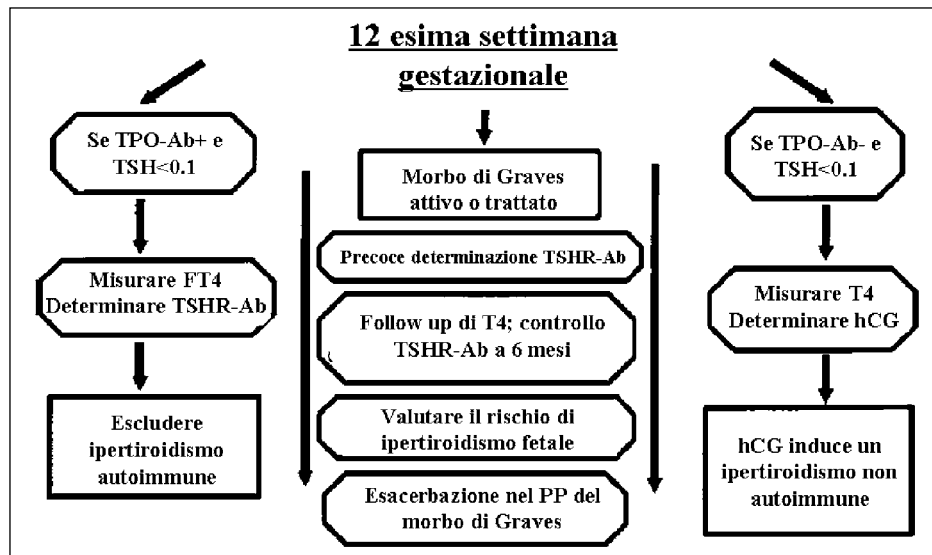
L'ipotiroidismo conclamato complica l'1-2% delle gravi-

**Tabella III - Effetti dell'ipertiroidismo sulla gravidanza**

(Dati di: Glinoeer 2003, Momotami e Ito 1991 Millar e coll 1994)

Complicazione	Odds ratio	
	Terapia +	Terapia -
Aborto		1,8
Parto Pretermine	2,8	16,5
IUGR	2,4	9,2
Preeclampsia		4,7

Figura 3 - Screening dell'ipertiroidismo in gravidanza - Modificata da Glinoe (22)



danze, ed è quindi molto più frequente dell'ipertiroidismo (22). Nella maggior parte dei casi è associato ad ablazione tiroidea effettuata come trattamento della malattia di Graves o ad una tiroidite autoimmune, determinata solitamente dalla tiroidite di Hashimoto. La maggioranza delle donne all'insorgenza della gravidanza sta già eseguendo un terapia sostitutiva con Levotiroxina, per cui la gestione clinica risulta in genere relativamente semplice. Casi più complessi sono invece rappresentati dall'ipotiroidismo subclinico che risulta estremamente insidioso. Si tratta di pazienti asintomatiche con alti valori di TSH, normali valori di tiroxina e con anticorpi-antitiroidei. Queste donne hanno un'elevata probabilità di sviluppare ipotiroidismo durante la gravidanza e di conseguenza avere un aumentato rischio di alterazioni dello sviluppo cerebrale fetale (23). Studi recenti dimostrano che donne in gravidanza apparentemente eutiroidee con anticorpi antitiroidei hanno maggiori probabilità di abortire spontaneamente entro il I trimestre (24,25).

La tiroidite di Hashimoto, la cui patogenesi è legata ad una distruzione cellulo-mediata della ghiandola con possibile sviluppo di ipotiroidismo, rappresenta il più comune disordine tiroideo. L'infiammazione tiroidea è accompagnata dalla presenza di anticorpi antiperoxidasi (anti TPO) e antitireoglobulina (antiTg), i quali attualmente non vengono considerati patogenetici, ma piuttosto markers di danno tissutale. Quando la tiroidite è presente in una donna in gravidanza, di solito non ci sono ripercussioni fetali legate alla presenza di auto-anticorpi; piuttosto si può verificare un ipotiroidismo transitorio alla nascita. Dal punto di vista clinico, come è noto, l'ipotiroidismo è caratterizzato principalmente da astenia, difficoltà di concentrazione, mixedema, macroglossia, modificazioni del timbro della voce e perdita di capelli. Le complicanze materne determinate dalla carenza ormonale sono infertilità, abortività, ipertensione, distacco intempestivo di placenta, preeclampsia, parto prematuro e atonia uterina post-partum.

**Diagnosi e trattamento**

E' fondamentale che la diagnosi di ipotiroidismo in gravidanza venga fatta il prima possibile per impedire gli effetti negativi che la carenza funzionale della tiroide può deter-

minare nell'outcome neonatale. Come già detto, nelle prime settimane di gestazione, quando l'apporto ormonale è esclusivamente materno, gli ormoni tiroidei sono determinanti per il corretto sviluppo delle strutture cerebrali fetali responsabili dell'attenzione, della memoria e delle capacità motorie. Considerando che oggi lo screening del primo trimestre di gravidanza non comprende di prassi la valutazione della funzionalità tiroidea, è essenziale riconoscere le donne a rischio di sviluppare ipotiroidismo. In questo può essere utile un'accurata raccolta anamnestica che tenga conto della familiarità per tireopatie autoimmuni o ipotiroidismo, e di patologie come tireopatie, diabete mellito tipo I, altre patologie autoimmuni, abortività ripetuta ed infertilità.

Dal punto di vista laboratoristico il dubbio di ipotiroidismo può insorgere nel caso in cui si riscontri un aumento del TSH al di sopra di 2,5 mU/ml ed una diminuzione dell'FT3 e del-

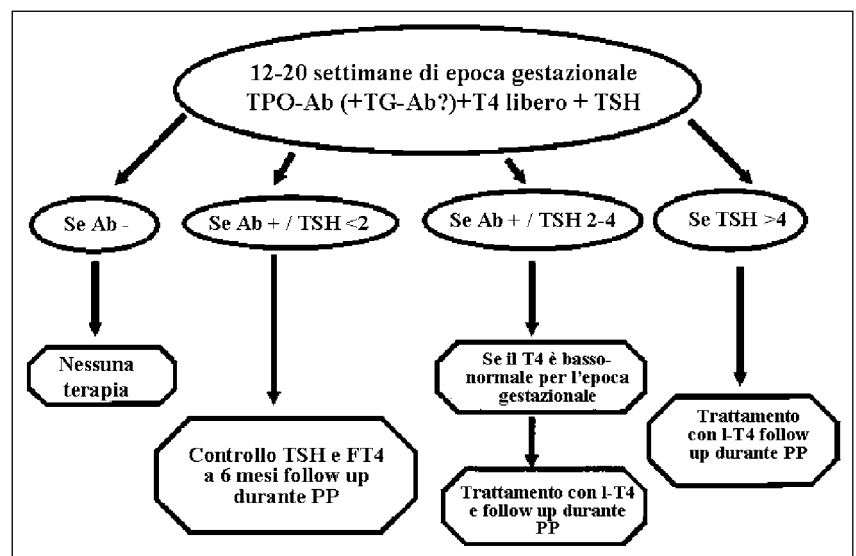
l'FT4: in questi casi è necessario effettuare un approfondimento diagnostico ricercando gli anticorpi antitiroidei (Figura 4).

Considerando le gravi conseguenze che la carenza ormonale può determinare a livello fetale, appena viene posta diagnosi di ipotiroidismo materno, è necessario impostare la terapia sostitutiva che viene effettuata con levo-tiroxina (analogo del T4). Nel caso in cui la paziente fosse già in terapia prima dell'insorgenza della gravidanza, si rende in genere necessario aumentare la dose, in quanto si verifica un aumento delle TBG; del volume di distribuzione, e del trasporto transplacentare di T4 e della sua degradazione in T3R.

**Rischi fetali**

I rischi fetali (legati principalmente alla carenza ormonale e non alla presenza di anticorpi), sono: ritardo di crescita, gozzo con conseguente ostruzione esofagea e polidramnios, bradicardia e morte endouterina fetale. In ultimo, si può riscontrare, dopo la nascita, un alterato sviluppo neurologico con grave ritardo mentale e basso QI. Anche nell'ipotiroidismo fetale, come nell'iper, per valutare la funzionalità tiroidea ci si affida principalmente a metodiche indirette che servono per riscontrare i segni

Figura 4 - Screening dell'ipotiroidismo in gravidanza - Modificata da Glinoe (22)



UR

che tale patologia determina. Utilizziamo, infatti, gli ultrasuoni per determinare la presenza di un ritardo di crescita o di una bradicardia fetale. Segno diretto è invece la presenza di un gozzo tiroideo, riconoscibile ecograficamente. Nei casi estremi, può essere indicata la funicolocentesi che, pur presentando rischi non trascurabili, ci offre il segno diretto più significativo della funzionalità tiroidea fetale.

## CONCLUSIONI

Come si è tentato di dimostrare in questa review, la patologia tiroidea autoimmune in gravidanza è una complicanza relativamente frequente, anche se spesso misconosciuta può presentarsi clinicamente come ipotiroidismo o ipertiroidismo. Purtroppo, ancora oggi lo studio della funzionalità tiroidea e la ricerca della presenza di autoanticorpi non sono contemplati negli esami di routine che vengono prescritti durante la gra-

vidanza. Considerando le complicanze, sia materne che fetali, che una mancata diagnosi precoce di tale patologia può determinare, sarebbe invece fondamentale identificare le donne a rischio di sviluppare alterazioni della funzionalità tiroidea in gravidanza.

Un altro concetto va ancora sottolineato: oltre a queste patologie che sono note da tempo, molti altri aspetti della relazione tra tiroide e gravidanza sono ancora poco conosciuti e poco indagati, mentre la loro influenza sul buon esito della gravidanza stessa è probabilmente più importante di quanto si pensi. Esempi sicuramente significativi sono rappresentati dalla correlazione tra la presenza di autoanticorpi e l'infertilità (26), tra l'ipotiroidismo subclinico ed il ritardo mentale infantile (27), tra la presenza di autoanticorpi e depressione post-partum (28) e tiroidite post-partum (29). E' auspicabile che nuovi studi ed un arricchimento delle esperienze in corso possano consentire, in un prossimo futuro, di chiarire anche molte di queste relazioni.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lao TT. *Thyroid disorders in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17:123-7
2. Poppe K, Glinoe D. *Thyroid autoimmunity and Hypothyroidism before and during pregnancy. Hum Reprod Update* 2003; 9(2):149-61
3. Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, et al. *Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (hCG) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid during normal pregnancy. J Endocrinol Invest* 1993; 16: 881-9
4. Grun JP, Meuris S, DeNayer P, et al. *The thyrotropic role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancy. Clin Endocrinol* 1997; 46: 719-26
5. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. *Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med* 1994; 331: 562-9
6. Fisher DA, Dussault JH, Chopra IJ. *Ontogenesis of Hypothalamic-pituitary-Thyroid function and metabolism in man, sheep and rat. Rec Prog Horm Res* 1977; 33: 59-116
7. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey I, Ruiz-Marcos A. *Thyroid hormone and the developing brain. In Dussault JH, Walker P, editors. Congenital hypothyroidism. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1983: 85-127*
8. Bernal J, Nunez J. *Thyroid hormones and brain development. Eur J Endocrinol* 1995; 133: 390-8
9. Morreale de Escobar G, Pastor R, Obregon MJ, et al. *Effects of maternal hypothyroidism on the weight and thyroid hormone content of rat embryonic tissues, before and after onset of foetal thyroid function. Endocrinology* 1985; 117: 1890-900
10. Bernal J, Perkonen F. *Ontogenesis of the nuclear 3,5,3' triiodothyronine receptor in the human foetal brain. Endocrinology* 1984; 114: 677
11. Yoshimoto M, Nakayama M, Baba T, et al. *A case of neonatal McCune-Albright syndrome with Cushing syndrome and hyperthyroidism. Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 984-7
12. Fisher, Delbert A. *Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. Clin Obst and Gyn* 1997; 40: 16-31
13. Polak M, Leger J, Luton D, et al. *Fetal cord blood sampling in the diagnosis and the treatment of fetal hyperthyroidism in the offspring of an euthyroid mother, producing thyroid stimulating immunoglobulins. Ann Endocrinol (Paris)* 1997; 58: 338-42
14. Momotani N, Ito K. *Treatment of pregnant patients with Basedow's disease. Exp Clin Endocrinol.* 1991; 97 (2-3):268-74
15. Millar LK, Wing DA, Leung AS. *Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. Obstet Gynecol.* 1994; 84 (6):946-9
16. Glinoe D. *Maternal thyroid function in pregnancy. J Endocrinol Invest* 1993; 16 (5):374-8
17. Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, et al. *Ultrasonography of fetal thyroid. J Ultrasound of Med* 2001; 20: 613-617
18. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. *Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 6093-8
19. Zimmerman D. *Fetal and neonatal hyperthyroidism. Thyroid* 1999; 9 (7): 727-33
20. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, et al. *Complication of fetal blood sampling. Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1339-44
21. Petrikovsky B. *Complications after cordocentesis appear excessive. Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1567-79
22. Glinoe D. *Management of Hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. Growth Hormone e Igf Reserch* 2003; 13 (suppl A): 45-54
23. Glinoe D, Riahi M, Grun JP, et al. *Risk of subclinical Hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. J of Clin Endocrine Society* 1994; 79 (1): 197-204
24. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin R, et al. *Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. JAMA* 1990; 264: 1422-5
25. Glinoe D, Fernandez Soto M, Bourdoux P, et al. *Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussion. J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 421-27
26. De Carolis C, Greco E, Guarino MD, et al. *Anti-thyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortions. Am J Reprod Immunol* 2004; 52(4): 263-264
27. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. *Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol* 2006; 107 (2): 337-41
28. Kuijpers JI, Vader HL, Drexhage HA, et al. *Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. Eur J Endocrinol* 2001; 145:579-84
29. Roti E, Degli Uberti E. *Post-partum Thyroiditis – a clinical update. Eur J Endocrinol* 2002; 146: 275-79