

Diagnosi ed orientamento clinico-pratico della patologia nodulare tiroidea nella donna in gravidanza

Ilaria Ricco, Monica Giannetti, Teresa Rago, Ferruccio Santini, Paolo Vitti
UO ENDOCRINOLOGIA I, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA

ABSTRACT

{ITA} Il riscontro di noduli tiroidei è un evento spesso occasionale che si può verificare nel corso dell'esame obiettivo o durante procedure diagnostiche eseguite per vari motivi. Tra le cause di malattia nodulare tiroidea la carenza iodica riveste un ruolo predominante. Nei paesi con sufficiente apporto iodico, come ad esempio gli Stati Uniti, la prevalenza di noduli tiroidei è pari a circa il 4-7% nella popolazione adulta; tale proporzione aumenta al 25-33% nei paesi con carenza nutrizionale di iodio, come ad esempio l'Italia. La prevalenza dei noduli tiroidei aumenta con l'aumentare dell'età e con il numero di gravidanze. Uno o più noduli tiroidei sono riscontrabili eco graficamente nel 10% nelle donne nullipare di età compresa tra i 36 e 50 anni; questa percentuale sale al 25% nelle donne che hanno avuto più gravidanze. In questa rassegna verranno discusse la fisiologia tiroidea dell'unità materno-fetale e la gestione clinica della patologia tiroidea nodulare in gravidanza.

{ENG} Thyroid nodules are frequently discovered during physical examination or during imaging procedures. Iodine deficiency is known to be an important cause of nodular thyroid disease. In countries with sufficient iodine intake, like the USA, the prevalence of thyroid nodules is about 4-7% in the adult population. This prevalence increases to 25-33% in countries with nutritional iodine deficiency, like Italy. The incidence of thyroid nodules increases with increasing age and with the number of pregnancies. The ultrasound evidence of thyroid nodules is about 10% in nulliparous women aged between 36 and 50 years and this percentage rises at 25% in women who have had multiple pregnancies. This article will discuss the thyroid physiology of the fetal maternal unit and the clinical management of nodular thyroid disease in pregnancy.

INTRODUZIONE

I noduli tiroidei rappresentano una patologia di frequente riscontro e possono essere rilevati incidentalmente durante un esame obiettivo o ancora più spesso nel corso di procedure diagnostiche strumentali [1]. La causa principale che porta allo sviluppo di noduli tiroidei è la carenza nutrizionale di iodio [2]. La prevalenza della patologia nodulare è stimata intorno al 4-7% della popolazione adulta nelle zone a sufficienza iodica, come gli Stati Uniti. Questo dato sale al 25-33% in paesi, come l'Italia, che presentano una carenza nutrizionale di iodio [3].

La prevalenza è maggiore se viene calcolata utilizzando l'ecografia tiroidea, un esame strumentale che viene oggi utilizzato routinariamente da numerosi specialisti [4]. La frequenza della patologia nodulare tiroidea incrementa con l'aumentare dell'età e con il numero di gravidanze [5].

Il riscontro ecografico di noduli tiroidei è pari al 10% in nullipare di età compresa tra i 36-50 anni mentre questa percentuale sale al 25% in donne che hanno avuto più gravidanze [6].

Questi dati indicano un ruolo patogenetico della gravidanza nello sviluppo della patologia nodulare tiroidea che frequentemente viene diagnosticata proprio in questa fase della vita della donna.

FISIOLOGIA TIROIDEA

Gli ormoni tiroidei (tiroxina, T₄; triiodotiroinina, T₃) sono derivati aminoacidici caratterizzati dalla presenza di 4 (T₄) o 3 (T₃) atomi di iodio, il cui numero e la cui disposizione nella molecola sono fondamentali per le proprietà biologiche dell'ormone.

Lo iodio, una volta introdotto nell'organismo attraverso l'apparato digerente (Fig. 1), entra nelle cellule tiroidee (dotate di un meccanismo di trasporto attivo) e viene organificato ad opera di una perossidasi organo-specifica (tireoperossidasi, TPO). Successivamente lo iodio viene legato ai residui di tirosina presenti nella tireoglobulina (Tg), una glicoproteina sintetizzata dai tireociti ed accumulata nella colloide. Ogni molecola di tirosina può legare 1 o 2 atomi di iodio (MIT monoiidotirosina, DIT diiodotirosina). Nella tireoglobulina le iodotirosine vanno incontro ad una reazione di accoppiamento catalizzata dalla TPO, con successiva formazione degli ormoni tiroidei (T₄ = DIT + DIT; T₃ = MIT + DIT) [7].

Il trasporto attivo dello iodio, la sua organificazione, la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei sono regolate dal TSH (ormone tireostimolante), secreto dall'ipofisi. Tra gli ormoni tiroidei ed il TSH esiste un meccanismo contro-regolatorio (feedback negativo) che ha lo scopo di mantenere le concentrazioni ormonali entro un intervallo determinato.

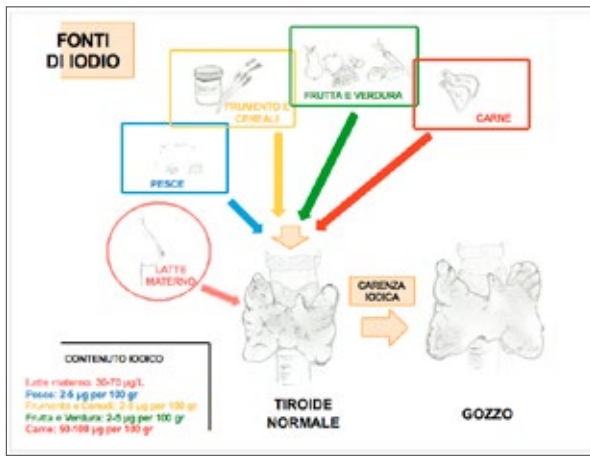


Fig. 1 Le fonti alimentari di iodio. L'apporto alimentare di iodio condiziona la funzione tiroidea

Tabella 1

Condizioni che determinano l'aumentato carico funzionale tiroideo in gravidanza	Aumento della TBG	Aumento del volume plasmatico	Attività placentare desiodasica di tipo 3	Effetto HCG	Aumentato fabbisogno di iodio
Fasi gravidanza	1° trimestre di gravidanza (azione estrogeni)	Progressivo durante tutta la gravidanza	Dal 1° trimestre di gravidanza	Primo trimestre. Picco tra 8° e 11° settimana	Dalle prime settimane di gestazione, fino a termine

Tabella. 1 Meccanismi responsabili dell'aumentato carico funzionale tiroideo nel corso della gravidanza

FISIOLOGIA TIROIDEA IN GRAVIDANZA

La gravidanza rappresenta una condizione di aumentato carico funzionale per la tiroide per i motivi riassunti sinteticamente in Tabella 1. [8, 9]

Aumento della globulina legante la tiroxina (thyroxine binding globulin, TBG)

Gli ormoni tiroidei circolano per la maggior parte legati ad una proteina di trasporto chiamata globulina legante la tiroxina (TBG). Per la restante parte circolano legati all'albumina ed alla transtiretina, mentre meno dello 0,5% circola in forma libera. Durante la gravidanza si verifica un incremento degli estrogeni che hanno un duplice effetto sulla TBG: da un lato stimolano la sintesi epatica della proteina e dall'altro ne rallentano il catabolismo [10]. Come risultato si verifica un aumento delle concentrazioni di TBG, con conseguente incremento della capacità legante la T4 e successivo aumento della quota di ormoni legati [11]. La riduzione della frazione libera determina uno stimolo alla secrezione di TSH ipofisario, che comporta un aumento transitorio della sintesi e della secrezione di ormoni tiroidei fino al ristabilirsi di una nuova condizione di equilibrio.

Aumento del volume plasmatico

Durante la gravidanza si verifica un progressivo aumento del volume plasmatico, con conseguente diluizione degli ormoni tiroidei, che è seguito da un aumento della secrezione al fine di mantenere normali le concentrazioni sieriche degli ormoni.

Presenza della desiodasi di tipo 3 placentare

Con il progredire della gravidanza, un ulteriore fattore che contribuisce all'aumentato carico funzionale tiroideo è rappresentato dalla desiodasi placentare. Le desiodasi sono enzimi che regolano l'attività biologica degli ormoni tiroidei. Ne esistono 3 tipi (D1, D2 e D3). Nella placenta si riscontrano elevate concentrazioni di desiodasi di tipo III, che inattiva gli ormoni tiroidei trasformando la T4 in reverse T3 e la T3 in 3,3'-diiodotirosina [12]. Man mano che la placenta si sviluppa incrementa anche l'attività della desiodasi tipo III, con conseguente aumentato catabolismo degli ormoni tiroidei [13, 14].

Effetto della gonadotropina corionica umana (HCG)

L'inizio della produzione di HCG segna l'inizio della gravidanza. L'HCG è una glicoproteina formata da 2 subunità: alfa e beta. La subunità alfa è identica a quella di FSH, LH e TSH,

mentre la beta è specifica per l'HCG. La concentrazione di HCG aumenta rapidamente nelle prime settimane di gravidanza, raggiungendo il picco intorno alla 8°-11° settimana di gestazione, per poi decrescere. Per la sua analogia con il TSH, la HCG si lega al recettore tiroideo per il TSH e stimola la tiroide [15].

L'HCG è uno stimolatore tiroideo meno potente del TSH e nella maggior parte dei casi i suoi effetti sono modesti, transitori e senza conseguenze cliniche di rilievo. Il principale effetto dell'HCG (evidente nel primo trimestre di gravidanza) è rappresentato da un lieve temporaneo incremento della T4 libera (FT4), con conseguente lieve riduzione del TSH [16]

Aumentato fabbisogno di iodio

Nell'adulto l'apporto iodico necessario al mantenimento di una normale funzione tiroidea è di circa 150 microgrammi al giorno (Fig. 2). In gravidanza il fabbisogno quotidiano aumenta a circa 250 microgrammi a seguito di un incremento della clearance dello iodio, secondaria all'aumento del flusso ematico renale [17]; una parte di iodio viene inoltre messa a disposizio-

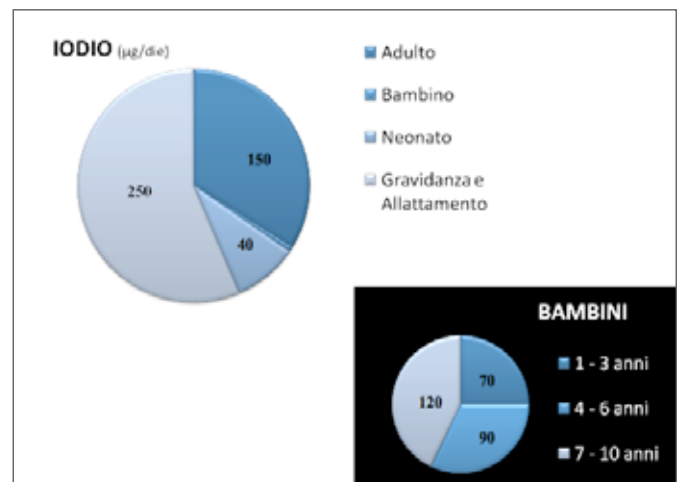


Fig. 2 - L'apporto iodico necessario al mantenimento di una normale funzione tiroidea è di circa 150 microgrammi al giorno. In gravidanza il fabbisogno quotidiano aumenta a circa 250 microgrammi. Le necessità giornaliere di iodio cambiano man mano che il bimbo cresce.

ne della tiroide fetale nel momento in cui inizia a sintetizzare ormoni tiroidei [18, 19].

FISIOLOGIA TIROIDEA FETALE

Gli ormoni tiroidei sono fondamentali per lo sviluppo di molti tessuti, in particolare per la crescita e la differenziazione del sistema nervoso centrale (SNC). Gli ormoni tiroidei di origine materna sono indispensabili soprattutto nelle primissime fasi dell'embriogenesi, quando la funzione tiroidea fetale non è ancora iniziata. La tiroide origina da un diverticolo della parete ventrale del 1° e 2° arco branchiale localizzato alla base della lingua. Si espande poi in direzione caudale fino a raggiungere la sede finale, anteriormente alla cartilagine tiroidea della laringe, intorno alla 7° settimana di gestazione. Durante questa discesa si forma una struttura tubuliforme, il dotto tireoglossale, che viene progressivamente riassorbita fino a scomparire completamente alla fine del quarto mese. In alcuni individui possono rimanere alcune isole di tessuto residuo con la conseguente formazione di cisti.

Intorno alla 12° settimana, all'interno dei follicoli tiroidei primordiali compare la tireoglobulina. La T4 è presente nel siero fetale a partire dalla 11° settimana di gestazione e le sue concentrazioni aumentano fino a raggiungere quelle dell'adulto intorno alla 36° settimana. La TBG inizia ad essere dosabile nel siero fetale a partire dalla 11° settimana [20, 21]. Il TSH compare nel siero fetale a partire dalla 12° settimana ma non è chiaro il momento in cui si attiva il sistema di contro-regolazione ipofisi-tiroide.

L'associazione tra alterazioni precoci della funzione tiroidea e disordini dello sviluppo neurologico è nota da molto tempo [22]. Gli ormoni tiroidei favoriscono la neurogenesi cerebrale e cerebellare, la migrazione e la differenziazione neuronale, la crescita assonale e dendritica, la sinaptogenesi, la mielinogenesi e la glicogenesi [23]. Un deficit ormonale materno o una grave carenza iodica, con conseguente ipotiroidismo embrionale e/o fetale, possono causare danni irreversibili a carico del SNC [24].

VARIAZIONI FISIOLOGICHE DELLE CONCENTRAZIONI DEGLI ORMONI TIROIDEI MATERNI IN GRAVIDANZA

Le concentrazioni sieriche degli ormoni tiroidei e del TSH in gravidanza possono risultare diverse rispetto agli intervalli normalmente riscontrati nella popolazione adulta. È importante riconoscere tali modificazioni fisiologiche al fine di non incorrere in errori diagnostico-terapeutici. In particolare è da segnalare che l'aumento della TBG durante tutta la gravidanza provoca un aumento delle concentrazioni della T4 e della T3 totali, che risultano pertanto poco attendibili.

Per quanto riguarda le frazioni libere degli ormoni tiroidei, nella fase iniziale della gravidanza si assiste ad un temporaneo incremento dei valori di T4 libera, conseguenza diretta dell'effetto stimolante della HCG sulla tiroide. Dopo la 12° settimana di gravidanza si verifica una progressiva riduzione dei valori di HCG con conseguente normalizzazione dei livelli di T4 libera. Nelle fasi finali della gravidanza si verifica un'apparente riduzione dei valori di FT4, per interferenza con il dosaggio dell'ormone libero [25].

Il TSH è il principale indicatore dello status tiroideo materno

durante la gravidanza. Secondo le linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) i valori di normalità del TSH in una donna gravida sono compresi tra 0.1 e 2.5 mIU/L nel primo trimestre, tra 0.2 e 3 mIU/L nel secondo trimestre e tra 0.3 e 3 mIU/L nel terzo trimestre [26].

GRAVIDANZA E NODULI TIROIDEI

La gravidanza è una condizione durante la quale la tiroide è sottoposta ad un maggior carico di lavoro, che favorisce la comparsa o l'aggravamento della patologia nodulare tiroidea [6, 27].

Di fronte al riscontro di uno o più noduli tiroidei in una donna in gravidanza la cosa principale è verificare la funzione tiroidea, in quanto un ipertiroidismo o un ipotiroidismo richiedono un intervento terapeutico tempestivo. Sarà pertanto opportuno effettuare un prelievo ematico per la determinazione degli ormoni tiroidei liberi (FT4 ed FT3) e del TSH. Il dosaggio della calcitonina deve essere eseguito sempre in caso di patologia nodulare tiroidea, in quanto il riscontro di elevati valori di calcitonina è suggestivo di carcinoma midollare della tiroide [28]. È utile anche valutare la presenza di anticorpi anti-tiroide (Anticorpi anti tireoglobulina AbTg; anticorpi anti tireoperoxidasi AbTPO) la cui presenza non è di per sé un fattore prognostico negativo per la gravidanza. Individuare la presenza di autoimmunità tiroidea è tuttavia importante in quanto è un segno predittivo per l'insorgenza di una tiroidite post-partum, che si verifica prevalentemente entro 6 mesi dal parto. Particolare attenzione va rivolta a madri con ipertiroidismo autoimmune (morbo di Basedow), caratterizzato dalla presenza di anticorpi attivanti il recettore del TSH (TRAb). Questi anticorpi, se presenti ad alto titolo, possono attraversare la barriera placentare e causare ipertiroidismo fetale [29].

Una volta determinata la funzione tiroidea materna dovremo indagare la natura dei noduli per stabilire se il loro eventuale trattamento debba essere attuato subito o possa essere procrastinato dopo il parto. La raccolta dei dati anamnestici della

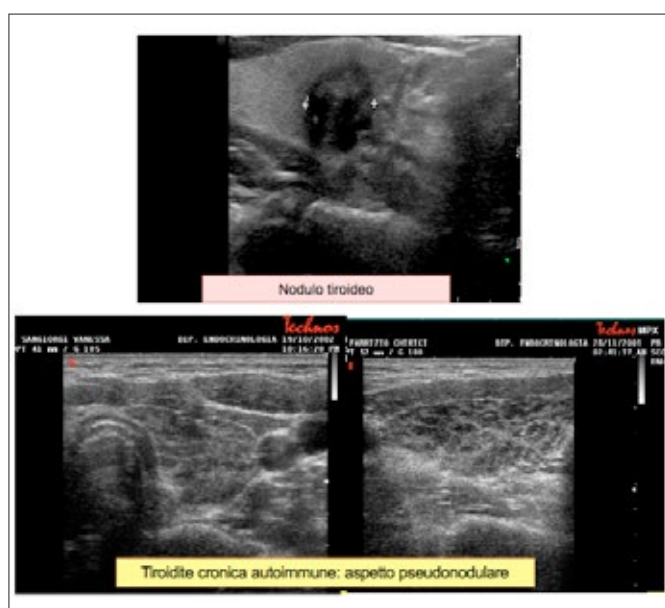


Fig. 3 - L'ecografia tiroidea è discriminante per definire le tipologie di noduli tiroidei.

paziente è importante per stabilire la provenienza (aree ad endemia gozzigena o meno) e per conoscere l'eventuale integrazione con iodio da fonti alternative (sale iodato o di integratori contenenti iodio), l'eventuale familiarità per patologia nodulare tiroidea, una storia di pregressa irradiazione sul collo (fattore di rischio per lo sviluppo di carcinoma tiroideo).

Tra gli accertamenti strumentali, l'ecografia è la tecnica di scelta poiché è di facile esecuzione ed esente da rischi radiologici, permette di valutare il volume ghiandolare ed il numero di noduli nonché la loro struttura (solida o cistica) (Fig 3). Le vere cisti della tiroide sono rare, più frequentemente si tratta di noduli misti. In generale, sono i noduli tiroidei superiori a 1 cm di diametro che hanno una rilevanza clinica e dovrebbero essere sottoposti ad un approfondimento diagnostico.

La scintigrafia tiroidea con isotopi radioattivi, che viene utilizzata per distinguere noduli "caldi" (funzionanti) da noduli "freddi" (non funzionanti), non deve essere impiegata durante la gravidanza per evitare la somministrazione di sostanze radioattive al prodotto del concepimento.

L'agoaspirazione con esame citologico è il metodo più accurato per valutare la natura dei noduli tiroidei e la sua esecuzione non è controindicata in gravidanza [30]. L'esito dell'esame citologico potrà rilevare la presenza di: noduli benigni, che rappresentano la maggior parte dei noduli tiroidei; carcinomi della tiroide; noduli a citologia indeterminata (follicolare, a cellule ossifile o di Hurtle) ovvero noduli in cui la citologia non consente di stabilire una diagnosi di benignità o malignità. Nelle varie casistiche il 15-25 % dei noduli a citologia indeterminata si rivela un carcinoma all'esame istologico [31].

Nei casi incerti, può essere utile eseguire un particolare tipo di indagine ecografica, detta elastosonografia. L'elastosonografia è una metodica ecografica dinamica che permette di valutare la deformabilità dei noduli. Noduli di consistenza aumentata si associano maggiormente a rischio di malignità. Tuttavia la palpazione è un parametro estremamente soggettivo e dipende dall'esperienza dell'esaminatore. L'elastosonografia permette

di quantificare la consistenza del nodulo misurando il grado di distorsione del nodulo sotto l'applicazione di una forza esterna, con elevate sensibilità e specificità nella previsione della natura del nodulo [32, 33] (Fig. 4).

LA GESTIONE DEI NODULI TIROIDEI IN GRAVIDANZA

Noduli benigni

Nel caso di noduli benigni, soprattutto se di piccole dimensioni e in presenza di una normale funzione tiroidea, è possibile semplicemente raccomandare l'integrazione con iodio e osservare l'evoluzione. Nel caso di noduli la cui presenza sia già stata accertata, in previsione di una gravidanza può essere utile iniziare una terapia con L-tiroxina a scopo preventivo. La somministrazione di dosi crescenti di L-tiroxina consente di ridurre progressivamente i livelli di TSH inibendo la crescita dei noduli esistenti e la eventuale formazione di altri [34].

Noduli a citologia indeterminata

In considerazione del loro basso rischio di malignità (<5%) può essere opportuno iniziare la terapia con tiroxina associata a controlli ecografici. La paziente dovrà essere tranquillizzata in quanto i nove mesi di gravidanza non andranno ad incidere sulla prognosi. La diagnosi istologica definitiva potrà essere rimandata dopo il parto.

Carcinomi

La maggior parte dei carcinomi tiroidei sono carcinomi papillari. Generalmente sono tumori a crescita lenta, con scarsa tendenza a metastatizzare. Il primo approccio terapeutico è sicuramente la tiroidectomia totale, che dovrà però essere eseguita senza mettere a rischio il feto. Se il nodulo è di dimensioni ridotte e se non sono presenti metastasi linfonodali si può decidere di sottoporre la paziente all'intervento subito dopo il parto. Nel frattempo può essere utile la terapia soppressiva con tiroxina [35].

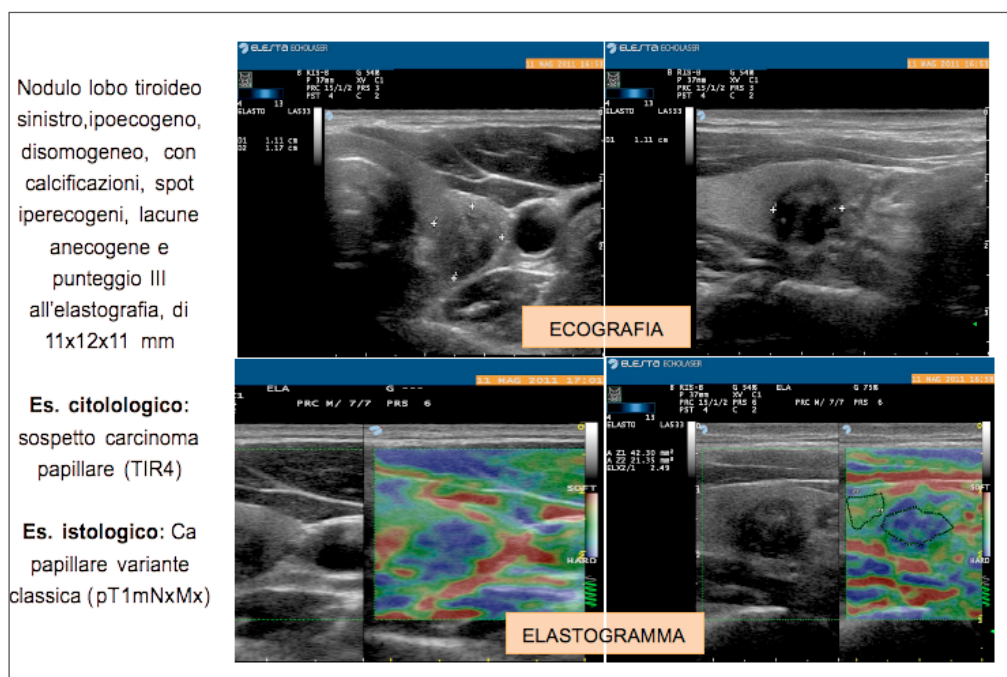


Fig. 4 - La valutazione strumentale e clinica permette la identificazione della tipologia di nodulo tiroideo.

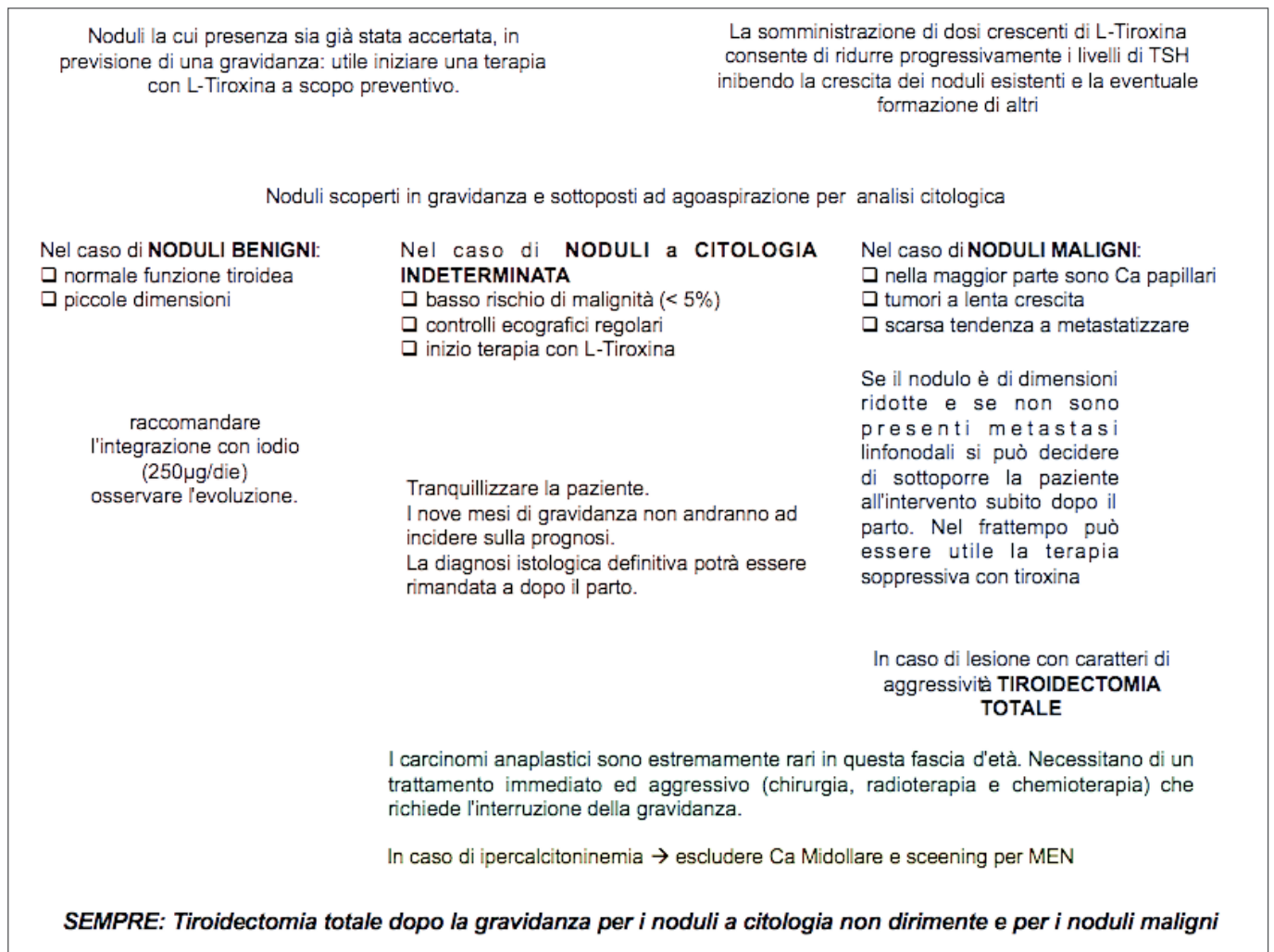


Fig. 5 - Flow chart per il comportamento clinico nel caso di noduli tiroidei in corso di gravidanza

Diverso è il discorso nel caso dei carcinomi anaplastici della tiroide e del carcinoma midollare, sia nella sua forma sporadica che nell'ambito delle neoplasie endocrine multiple. I carcinomi anaplastici sono estremamente rari in questa fascia d'età. Hanno una prognosi pessima e necessitano di un trattamento aggressivo (chirurgia, radioterapia e chemioterapia) che richiede l'interruzione della gravidanza.

L'ipercalcitoninemia, marcatore di carcinoma midollare della tiroide, in assenza di chiara localizzazione di malattia tiroidea non rappresenta di per sé una controindicazione assoluta ad una gravidanza; tuttavia, donne che desiderino una gravidanza ed abbiano una storia documentata di ipercalcitoninemia devono essere accuratamente studiate per la possibile presenza di un carcinoma midollare della tiroide o di una malattia da neoplasie endocrine multiple [36] (Fig. 5).

{BIBLIOGRAFIA}

1. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. Med Clin North Am. 2012 Mar;96(2):329-49.
2. World Health Organization. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programmes. Report of a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD consultation, Geneva, Switzerland, 3-5 November 1992
3. Pinchera A, Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Vitti P. Multinodular goiter. Epidemiology and prevention. Ann Ital Chir. 1996 May-Jun;67(3):317-25.
4. Pinchera A. Thyroid incidentalomas. Horm Res. 2007; (Suppl 5): 199-201.
5. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Mar;87(3):1010-4.
6. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. Thyroid. 1993 Spring;3(1):7-9.
7. Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. Thyroid. 2001 May;11(5):407-14.
8. Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? Thyroid. 1999 Jul; 9(7):631-5.

9. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull.* 2011;97:137-48.
10. Glinoeer D. Increased TBG during pregnancy and increased hormonal requirements. *Thyroid.* 2004 Jun;14(6):479-80; author reply 480-1.
11. Midgley JE, Hoermann R. Measurement of total rather than free thyroxine in pregnancy: the diagnostic implications. *Thyroid.* 2013 Mar;23(3):259-61.
12. Santini F, Chopra IJ, Solomon DH, Chua Teco GN. Evidence that the human placental 5-monodeiodinase is a phospholipid-requiring enzyme. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Jun;74(6):1366-71.
13. Santini F, Chiovato L, Ghirri P, Lapi P, Mammoli C, Montanelli L, Scartabelli G, Ceccarini G, Coccoli L, Chopra IJ, Boldrini A, Pinchera A. Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):493-8.
14. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, Salvatore D, Larsen PR. Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in fetal epithelium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar;88(3):1384-8.
15. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid.* 1995 Oct;5(5):425-34.
16. De Escobar GM, Ares S, Berbel P, Obregon MJ, Escobar del Rey F. The Changing Role of maternal Thyroid Hormone in Fetal Brain Development. *Semin Perinatol* 32:380-386.
17. Smyth PP, Darke C, Parkes AB, Smith DF, John R, Hetherington AM, Lazarus JH. Assessment of goiter in an area of endemic iodine deficiency. *Thyroid.* 1999 Sep;9(9):895-901.
18. Stagnaro-Green A, Sullivan S, Pearce EN. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. *JAMA.* 2012 Dec 19;308(23):2463-4.
19. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Sufficient iodine intake during pregnancy: just do it. *Thyroid.* 2013 Jan;23(1):7-8.
20. Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, Ruiz de Elvira MC, Ekins RP, Rodeck CH. Maturation of thyroid function in normal human fetuses. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989 Nov;31(5):565-71.
21. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH. Fetal thyroid function. *Fetal Diagn Ther.* 1993 Jan-Feb;8(1):60-72.
22. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol.* 2004 Nov;151 Suppl 3:U25-37.
23. Stein SA, Adams PM, Shanklin DR, Mihailoff GA, Palnitkar MB. Thyroid hormone control of brain and motor development: molecular, neuroanatomical, and behavioral studies. *Adv Exp Med Biol.* 1991;299:47-105.
24. De Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;18(2):225-48.
25. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, Goodwin TM. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Mar;200(3):260.e1-6.
26. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid.* 2011 Oct;21(10):1081-125.
27. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):1010-4.
28. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P, Pinchera A. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Apr;78(4):826-9.
29. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2009 Jan;160(1):1-8.
30. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, Duick DS, Guglielmi R, Hamilton CR Jr, Zeiger MA, Zini M; AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb;12(1):63-102.
31. Hamburger JI. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Aug;79(2):335-9.
32. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):2917-22.
33. Rago T, Scutari M, Santini F, Loiacono V, Piaggi P, Di Coscio G, Basolo F, Berti P, Pinchera A, Vitti P. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(12):5274-80.
34. Bartalena L, Pinchera A. Levothyroxine suppressive therapy: harmful and useless or harmless and useful? *J Endocrinol Invest.* 1994 Sep;17(8):675-7.
35. Mazzaferri EL. Approach to the pregnant patient with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):265-72.
36. Duntas LH. Clinical comments related to medullary thyroid cancer diagnosis and management. *Thyroid Res* 2013, 6 (Suppl 1): 56