

Antithyroid drug use in pregnancy and birth defects: why some studies find clear associations, and some studies report none

*Laurberg P and Andersen SL.
Thyroid. 2015, 25:1185-90.*

RIASSUNTO

BACKGROUND: Rare cases of birth defects after the use of methimazole (MMI) or carbimazole to treat hyperthyroidism in early pregnancy have been reported since 1972, whereas propylthiouracil (PTU) has not been considered teratogenic. Recently, two studies reported birth defects after the use of MMI in early pregnancy to affect 2-4% of exposed children, and one study also found birth defects after the use of PTU. On the other hand, some published studies did not find associations between the use of thionamides and birth defects. **SUMMARY:** The methods used in the two positive and the four negative reports are reviewed. The two positive studies included a sufficient number of children exposed to MMI (n=1231 and 1097) to evaluate the studied outcomes, whereas the four negative studies included a much lower number of exposed children (n=73, 108, 30, and 124). Considering PTU, the birth defects observed in one study were in general milder and tended to be diagnosed and registered only when they resulted in complications and led to surgery after one year of age. None of the negative studies has investigated outcomes after one year of age. **CONCLUSION:** Studies finding no associations between early pregnancy exposure to antithyroid drugs and birth defects were either not sufficiently powered or did not study outcomes at optimal ages.

COMMENTO

Dagli anni '70, sono stati segnalati casi di teratogenicità del metimazolo comprendenti aplasia cutis, atresia delle coane e dell'esofago, dismorfismi faciali e onfalocele tanto da coniare il termine di embriopatia da metimazolo (MMI). Casi simili sono stati riportati anche con il suo profarmaco carbimazolo (CMZ). Sulla base di queste evidenze è stato preferito, nella pratica clinica, l'impiego del propiltiouracile (PTU) poichè sono stati segnalati solo sporadici casi di malformazioni congenite associati ad esso. Tuttavia, nel 2010, la Food and Drug Administration ha allertato sulla potenziale tossicità epatica del PTU. A tal proposito le recenti linee guida sulla gestione delle tireopatie in gravidanza, pubblicate dall'Endocrine Society e ATA/AACE, consigliano di usare il PTU nel primo trimestre di gravidanza e sostituirlo con il MMI dopo la 12ma settimana di gestazione.

Nel 2014 Laurberg e collaboratori hanno analizzato un'ampia coorte di nati, in Danimarca, da madri esposte all'inizio della gravidanza a PTU (n = 564) oppure a PTU e MMI/CMZ (n = 159), seguiti per un follow-up mediano di 8,3 anni. Gli autori hanno riportato una prevalenza di malformazioni congenite in 1/40 nati ed hanno stimato il rischio per difetti a carico di capo/collo e dell'apparato urinario rispettivamente pari a 4,92 (IC 95%, 2,04-11,86) e 2,73 (95% CI, 1,22-6,07). La maggioranza delle malformazioni sono state diagnosticate dopo l'anno di vita e, pur essendo meno gravi di quelle osservate con il MMI, è stata necessaria la loro correzione chirurgica. Cinque studi non hanno, invece, osservato alcun effetto teratogeno del PTU, ma tale risultato può essere stato inficiato dal non aver valutato l'outcome del farmaco in epoca adeguata.

Per quanto riguarda il MMI, due studi hanno confermato la sua associazione con malformazioni congenite, presenti nel 2-4% dei bambini esposti, e che alcune di esse sono gravi. Quattro studi non hanno, invece, osservato alcun effetto teratogeno del MMI ma la numerosità del campione in tutti gli studi era scarsa.

In conclusione, premesso che la correzione dell'ipertiroidismo conclamato in gravidanza è mandatorio data l'elevata morbilità materno, fetale e neonatale ad esso associata, i dati della letteratura indicano che entrambi i farmaci tireostatici sono gravati da potenziale teratogenicità e che tale effetto si verifica tra la 5° e 8° settimana di gestazione per il PTU e tra la 6° e la 10° settimana

per il MMI. Pertanto, sembra sicuro usare gli anti tiroidei di sintesi prima della 5° settimana e dopo la 10° settimana di gestazione ma, se la terapia tireostatica è necessaria tra la 5° e la 10° settimana, è preferibile usare il PTU dal momento che i suoi effetti collaterali sono meno gravi.

Tania Pilli

U.O.C. Endocrinologia

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Viale Bracci 1, Siena, 53100

E-mail: t.pilli.e@ao-siena.toscana.it