

EFFETTI COLLATERALI DEGLI ANTI-TIROIDEI, IN GRAVIDANZA E NO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Gli anti-tiroidei (ATD) (metimazolo – MMI - e propil-tiouracile - PTU) usati in gravidanza possono associarsi a effetti collaterali (epatite, agranulocitosi) e malformazioni congenite. Si stima che la frequenza di questi effetti collaterali sia relativamente bassa, sebbene manchino studi di popolazione molto ampi in grado di stabilirne con esattezza l'entità.

È stato recentemente pubblicato un **ampio studio** che ha riguardato una **popolazione di più di due milioni** di persone in Danimarca; di questi, circa 30.000 avevano fatto uso di ATD, e poco più di 2.000 ne avevano fatto uso in gravidanza.

L'incidenza di agranulocitosi è risultata dello 0.16% e quella di epatite severa dello 0.03%. In termini assoluti, l'agranulocitosi è stata due volte più frequente nei pazienti trattati con MMI che in quelli trattati con PTU (ma va considerato che l'uso di MMI è circa 5 volte superiore a quello di PTU). Non si è osservata differenza significativa fra MMI e PTU nell'indurre epatite severa. L'83% dei casi di agranulocitosi o epatite severa è insorto entro i primi tre mesi di trattamento.

L'uso di **ATD in gravidanza** è stato associato a un **tasso di malformazioni congenite del 3.4%**; questo effetto collaterale è quindi risultato quello di gran lunga più frequentemente associato all'assunzione di questi farmaci.

In sintesi, rapportando questi risultati a una popolazione di 5 milioni di abitanti e per un periodo di *follow-up* di 10 anni, si sono osservati 44 casi di malformazioni congenite, 41 casi di agranulocitosi, e 11 casi di epatopatia associati all'uso di ATD.

L'epatopatia è l'evento più raro; considerato il ridotto numero di casi, non è stato possibile individuare una differenza in termini statistici fra MMI e PTU. Mentre l'uso di PTU può indurre necrosi epato-cellulare potenzialmente fatale, l'uso di MMI è per lo più associato a epatite colestatica. Si potrebbe quindi, sulla base di questi risultati, ridiscutere la pratica secondo la quale un paziente intollerante a MMI per ipertransaminasemia venga shiftato a PTU.

L'agranulocitosi è il secondo evento più frequente, risultato **maggiormente associato all'uso di PTU.**

Per quanto riguarda l'uso di **ATD in gravidanza**, **l'assunzione di PTU non esclude la possibilità di malformazioni congenite, che appaiono essere meno severe rispetto a quelle associate all'uso di MMI.** Si preferisce quindi l'uso di PTU soprattutto nel primo trimestre, considerato che il rischio di epatite fulminante e agranulocitosi è di gran lunga inferiore al rischio di sindromi malformative. Va comunque sottolineata la **necessità assoluta di mantenere la gestante in condizione di eutiroidismo.**

Bibliografia

1. Bahn RS, et al. American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* [2011, 21: 593-646](#).
2. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 1606-14](#).
3. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2016, 4: 35-43](#).
4. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 4373-81](#).



Roberto Negro (robnegro@tiscali.it)
Endocrinologia, Ospedale Fazzi, Lecce