

METIMAZOLO VS PROPILTIOURACILE IN GRAVIDANZA: UNA SCELTA SCOMODA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Metimazolo/Carbimazolo (MMI/CBZ) e Propiltiouracile (PTU) vengono impiegati per il trattamento dell'ipertiroidismo da circa 70 anni, mentre risalgono a 40 anni fa le prime segnalazioni di difetti congeniti nel bambino nato da madri ipertiroidiche, trattate durante la gravidanza con questi farmaci. Da allora si sono succedute segnalazioni di malformazioni, associate soprattutto all'uso di MMI/CBZ, tanto che sia le **Linee-Guida ATA** che quelle dell'*Endocrine Society* concordano nel suggerire che **è preferibile l'uso del PTU nel trattamento dell'ipertiroidismo nel primo trimestre di gravidanza, mentre il MMI può essere invece preferito nel corso del secondo e terzo trimestre**. Inoltre si suggerisce che **le pazienti già in trattamento prima del concepimento con MMI vengano trattate con PTU non appena si abbia certezza che la gravidanza sia iniziata** (1,2).

Che l'embriopatia sia associata all'uso del MMI è stato confermato da ampi e recenti studi. Yoshihara, per esempio, nel 2012 ha evidenziato in uno studio retrospettivo che la percentuale di neonati con malformazioni risultava doppia se la paziente veniva trattata con MMI piuttosto che con PTU (4.1% vs 2.1%). Lo stesso studio sottolineava che in particolare alcune malformazioni, quali onfalocele, anomalie del tratto onfalo-mesenterico, e *aplasia cutis*, erano significativamente associate all'uso di MMI (3). In un altro studio caso-controllo, pubblicato nel 2010, Clementi osservava che fra i 52 gruppi di malformazioni analizzate, *situs inversus* ± destrocardia, agenesia/disgenesia isolata del rene e difetti del tratto ascendente dell'aorta erano associati all'uso di PTU. L'uso di MMI/CBZ risultava invece associato ad atresia delle coane, onfalocele, e *situs inversus* ± destrocardia. Lo stesso studio sottolineava che una differenza sostanziale fra MMI e PTU era rappresentata dal fatto che mentre il PTU era associato a malformazioni isolate, nel caso del MMI le malformazioni erano più spesso associate fra loro, determinando quindi un quadro di tipo sindromico (4). Deve essere di conseguenza **sfatato il mito che il PTU sia totalmente esente dal rischio malformazioni congenite**: il rischio, se pur piccolo, esiste anche per il PTU.

Di recente uno studio danese (5) ha valutato con uno studio di coorte più di 800.000 bambini, di cui 564 nati da madri trattate con PTU, 1.097 con MMI/CBZ, e 159 con MMI sostituito da PTU a inizio gravidanza (cioè la strategia suggerita dalle Linee-Guida). La **prevalenza di malformazioni congenite del 5.7% nel gruppo di controllo (nessun farmaco anti-tiroideo), dell'8.0% nel gruppo PTU, del 9.1% nel gruppo MMI/CBZ, e del 10.1% nel gruppo MMI sostituito da PTU ad inizio gravidanza**. Lo studio ha poi confermato che **a ogni farmaco si associano malformazioni diverse** (tabella).

Farmaco impiegato	Malformazioni maggiormente associate
Metimazolo	Atresia delle coane Onfalocele Atresia esofagea Anomalie del tratto onfalo-mesenterico <i>Aplasia cutis</i>
Propiltiouracile	Malformazioni facciali Malformazioni del collo Malformazioni del tratto urinario

Dunque la strategia suggerita dalle Linee-Guida, **la sostituzione di MMI con PTU a inizio di gravidanza, non mette al riparo da un'aumentata incidenza di malformazioni congenite rispetto ai controlli**, e il tasso di malformazioni è esattamente pari all'uso di MMI o di PTU. Il rischio che una paziente trattata **con anti-tiroidei** abbia un bambino con una qualsiasi malformazione è **aumentato di circa 1.5 volte**, ma il rischio che il bambino abbia una malformazione tipicamente associata agli anti-tiroidei è di circa 20 volte, rispetto ai controlli. A parziale conforto dell'endocrinologo va detto che, rispetto al totale delle pazienti gravide, la **percentuale di bambini nati da madre ipertiroidica trattata con anti-tiroidei e che sviluppano una malformazione congenita è pari allo 0.02%**.



In conclusione, si tratta del primo studio che abbia valutato l'impatto della strategia consigliata dalle Linee-Guida nel trattamento dell'ipertiroidismo gestazionale, e cioè il trattamento con PTU nel primo trimestre o il passaggio da MMI a PTU a inizio di gravidanza. **Non esiste un vantaggio evidente nel trattare con PTU piuttosto che con MMI la gravida nel primo trimestre, inoltre il passaggio da MMI a PTU non offre alcuna garanzia nella riduzione del rischio malformativo.** Per quanto riguarda il passaggio da MMI a PTU (e viceversa) non esiste uno studio che dimostri con quale rapporto vada effettuato lo scambio, con il conseguente rischio aggiuntivo di perdere il controllo dell'ipertiroidismo in una fase delicata per l'aborto, come il primo trimestre.

Take Home messages:

1. informare la paziente senza inutili allarmismi;
2. **i rischi connessi all'ipertiroidismo non trattato sono di gran lunga maggiori rispetto al rischio malformativo associato all'uso degli anti-tiroidei;**
3. utilizzare l'anti-tiroideo con il quale si ha più confidenza, al più basso dosaggio possibile;
4. il PTU è associato a rischio, se pur piccolo, di grave epatopatia, che può riguardare non solo la madre, ma anche il feto.

Bibliografia

1. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* [2011, 21: 1081-125](#).
2. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 2543-65](#).
3. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, et al. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 2396-403](#).
4. Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, et al; SAFE-Med Study Group. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: E337-41](#).
5. 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](#).
6. Negro R, Zini M. Tireotossicosi in gravidanza. [Endowiki](#).