Trattamento dell'ipertiroidismo di Graves con tionamidi: un documento di sintesi sulle indicazioni e la sicurezza in gravidanza

Giovanni Dambrosio¹ · Luigi Laviola¹

Accettato: 3 dicembre 2020 / Pubblicato online: 31 maggio 2021
© The Author(s) 2021

Commento a:

Treatment of Graves' hyperthyroidism with thionamides: a position paper on indications and safety in pregnancy.

M. Tonacchera, L. Chiovato, L. Bartalena, A.F. Cavaliere, P. Vitti.

J Endocrinol Invest (2019) 43(2):257–265
<https://doi.org/10.1007/s12020-019-01959-0>

L'obiettivo di questa rassegna è quello di fare il punto sulla sicurezza dell'impiego delle tionamidi in gravidanza. La malattia di Graves colpisce il 3% delle donne e lo 0,5% degli uomini nella popolazione generale. La terapia di prima linea della malattia di Graves si basa sull'utilizzo di farmaci appartenenti alla classe delle tionamidi, quali propiltiouracile, metimazolo e carbimazolo [1]. L'utilizzo di questi farmaci è gravato da alcuni effetti collaterali. In particolare, il 3–5% dei pazienti trattati con metimazolo sviluppa eruzioni cutanee, artralgie, febbre, leucopenia transitoria o ingrossamento dei linfonodi. Più raramente, possono verificarsi gravi reazioni avverse, quali agranulocitosi (0,15% dei casi) ed epatite citolitica o colestatica (<0,1% dei casi) [1]. Sono stati segnalati alcuni casi di pancreatite acuta indotta da metimazolo, anche se, in realtà, la letteratura identifica meno di 10 casi, nei quali sembra non ci sia un'associazione significativa tra l'utilizzo del farmaco e il verificarsi dell'evento avverso. Anche la somministrazione di propiltiouracile può associarsi a reazioni allergiche cutanee, agranulocitosi, vasculiti e artriti e, più raramente, a danno epatico severo.

✉ L. Laviola
luigi.laviola@uniba.it

¹ Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, Italia

L'ipertiroidismo si verifica in 1 su 1000–2000 donne in gravidanza. Se non trattato, si associa a un significativo aumento del rischio di eventi avversi e complicanze materno-fetali; d'altra parte, il trattamento dell'ipertiroidismo durante la gravidanza non è scevro da rischi, in quanto i farmaci antitiroidei attraversano la placenta e possono produrre ipotiroidismo fetale e/o neonatale ed effetti teratogeni nell'embrione.

Numerosi studi riportano l'associazione tra alcune malformazioni congenite del neonato, quali difetti del cuoio capelluto, ano imperforato, atresia coanale ed esofagea, anomalie facciali e ritardo mentale, e l'esposizione a metimazolo durante la gravidanza; da ciò deriva il quadro clinico complesso denominato "Embriopatia da metimazolo".

Tra gli studi che hanno analizzato il possibile effetto teratogeno dei farmaci antitiroidei, una indagine retrospettiva eseguita in Giappone da Yoshihara e collaboratori [2] ha esaminato un certo numero di donne con malattia di Graves che erano state trattate con metimazolo ($n = 1231$) o con propiltiouracile ($n = 1399$) nel primo trimestre di gravidanza, o con qualsiasi altro farmaco antitiroideo prima ma non durante la gravidanza (controllo, $n = 1906$). Si è visto che l'esposizione al metimazolo nella prima fase della gravidanza è associata a un tasso significativamente più alto (4,1%) di difetti congeniti ($p = 0,002$ vs controllo); il tasso delle anomalie congenite nei neonati esposti al propiltiouracile era dell'1,9%, non diverso dal tasso di malformazioni congenite nelle donne che non avevano utilizzato farmaci antitiroidei in gravidanza, pari al 2,1%, in linea con la prevalenza di malformazioni congenite registrata nella popolazione generale giapponese di neonati nati vivi.

D'altra parte, un lavoro condotto in Svezia [3] ha evidenziato che la prevalenza complessiva dei difetti alla nascita era dell'8% nei neonati non esposti a farmaci, del 6,8% in quelli esposti a metimazolo e del 6,4% in quelli espo-

sti al propiltiouracile. In questo studio, l'esposizione al propiltiouracile era associata a malformazioni dell'orecchio e delle vie urinarie, mentre l'esposizione al metimazolo si associava a malformazioni cardiache a livello del setto. Una limitazione metodologica di questo studio è stata il basso numero di gravidanze esposte a metimazolo.

In sintesi, quindi, sebbene le evidenze non siano univoche, l'esposizione a farmaci antitiroidei nel primo trimestre di gravidanza sembra essere debolmente, ma significativamente associata ad anomalie congenite e gli effetti teratogeni riportati sembrano essere più gravi con il metimazolo rispetto al propiltiouracile. Pertanto, in gravidanza è necessario utilizzare i farmaci antitiroidei al dosaggio più basso possibile, al fine di mantenere la concentrazione sierica materna di FT4 al limite superiore dell'intervallo di normalità; per quanto riguarda il rischio teratogeno, le linee guida raccomandano che il propiltiouracile sia il farmaco di scelta durante il primo trimestre di gravidanza e anche nella fase di programmazione prima del concepimento. Nelle donne in gravidanza che assumono il propiltiouracile durante il primo trimestre, è raccomandato passare al metimazolo nel secondo trimestre (16 settimane). In ogni caso, tutte le donne gravide affette dalla malattia di Graves dovrebbero essere indirizzate a un centro di terzo livello a causa dell'elevato rischio legato all'ipertiroidismo materno ed è necessario un approccio multidisciplinare per ridurre al minimo i rischi materni e fetali.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Bari Aldo Moro within the CRUI-CARE Agreement.

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al (2017) Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 27(3):315–389
2. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T et al (2012) Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2396–2403
3. Andersen SL, Lonn S, Vestergaard P, Topping O (2017) Birth defects after use of antithyroid drugs in early pregnancy: a Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol* 177:369–378