

Tiamazolo (Metimazolo) – H03BB02

Antitiroideo. Antagonista ormonale, appartiene al gruppo delle Tioamidi. E' il metabolita attivo del carbimazolo Brevettato nel 1945.

Segnalazioni di casi

- Zolcinski e Heimrath (1966): 1 nato esposto in utero in vari periodi della gravidanza con microsomia e piede equino varo.
- Milham (1985): ha raccolto 9 segnalazioni di nati esposti a metimazolo o carbimazolo (di cui il metimazolo è metabolita attivo), con difetti del cuoio capelluto (2 casi riferiti da Mujtaba e Burrow (1975), 3 casi da Milham e Elledge (1972), ed 1 caso ognuno, come comunicazione personale da Rosa, Cordero, Van Dijke (poi pubblicato nel 1987), e di Koo per esposizione a carbimazolo).
- Kalb e Grossman (1986): 1 nato esposto nel 1° trimestre di gravidanza con aplasia della cute.
- Greenberg (1987): 1 nato esposto per tutta la gravidanza, con atresia delle coane, assenza dei capezzoli, piccola zona di alopecia, lievi malformazioni minori, ritardo mentale.
- Farine et al (1988): 1 nato esposto nel 1° mese di gravidanza a metimazolo e per il resto della gravidanza a propiltiouracile, con difetto del cuoio capelluto.
- Tanaka et al (1989): 1 nato esposto in gravidanza a metimazolo, con difetto del cuoio capelluto.
- Kawamura et al (1989): 1 nato esposto nei primi 4 mesi di gestazione a metimazolo con sindrome di Di George (ipertelorismo, fessure palpebrali verso il basso, filtro nasale corto, assenza del timo, interruzione dell'arco aortico, ritardo psicomotorio, IUGR, bassa statura, asimmetria dei piedi, testicoli piccoli, epilessia). Cariotipo 46 XY.
- Shikii et al (1989): 1 nato esposto nel primo trimestre a tiamazolo con idrope fetale, anomalie minori multiple (scafocefalia, ipertelorismo, naso piccolo, retrognatia, palato arcuato, pene piccolo, atrofia cerebrale con ritardo di mielinizzazione e a 6 mesi sindrome di West (epilessia mioclonica infantile).
- Dutertre et al (1991): 1 nato esposto a carbimazolo (di cui il metimazolo è metabolita attivo), con aplasia della cute.
- Martinez-Frias et al (1992): 1 nato esposto a carbimazolo (di cui il metimazolo è metabolita attivo), con aplasia della cute.
- Ramirez et al (1992): 2 nati esposti per tutta la gravidanza, con atresia esofagea, fistola tracheoesofagea e gozzo,.
- Manfredini et al (1992): 1 nato sano esposto dall'inizio della gravidanza fino al sesto mese.
- Sargent et al (1994): 1 nato esposto a metimazolo con difetto del cuoio capelluto, assenza di capezzoli e difetto dell'orecchio esterno.
- Mandel et al (1994): 1 nato con aplasia della cuoio capelluto esposto da prima della gravidanza fino alla 20° settimana.
- Vogt et al (1995): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con aplasia del cuoio capelluto.
- Hall (1997): 1 nato esposto per i primi 2 mesi di gravidanza con atresia delle coane, coloboma retinico, estasia pelvi renale dx, dismorfismi facciali minori.
- Johnsson et al (1997): 1 nato esposto fino alla 18° settimana di gestazione con atresia delle coane ed esofagea, fistola tracheoesofagea, DIV.
- Wilson et al (1998): 1 nato esposto a carbimazolo (di cui il metimazolo è metabolita attivo) con atresia bilaterale delle coane, capezzoli ipoplasici, ritardo di sviluppo.
- Rodriguez-Garcia (1999): 1 nato esposto nel primo periodo della gravidanza con agenesia renale bilaterale.
- Clementi et al (1999): 1 nato esposto da prima del concepimento alla 7° settimana di gestazione, con atresia bilaterale delle coane, atresia esofagea e fistola tracheoesofagea, dotto arterioso pervio, strabismo convergente bilaterale, grave ritardo psicomotorio con tetraparesi, dismorfismi facciali, difetto del cuoio capelluto.
- Martin-Danavit et al (2000): 1 nato esposto per tutta la gravidanza con aplasia del cuoio capelluto, ritardo psicomotorio, capezzoli sovranumerari, sindattilia piedi, ipertricosi, falangi ungueali distrofiche e corte.
- del Cacho, Frias (2001): 1 nato con atresia delle coane esposto a metimazolo dalla 8° settimana fino al termine della gravidanza.
- Barwell et al (2002): 1 nato esposto a carbimazolo (di cui il metimazolo è metabolita attivo) con atresia bilaterale delle coane.

- Guignon et al (2003): 1 nato esposto per tutta la gravidanza a carbimazolo (di cui il metimazolo è metabolita attivo) con gastroschisi.
- Seoud et al (2003): 2 nati dalla stessa donna, esposti dopo la 14° settimana di gestazione, uno con atresia esofagea e fistola tracheoesofagea e l'altro con atresia delle vie biliare.
- Barbero et al (2004): 3 nati esposti a metimazolo con atresia delle coane.

Sintesi della segnalazioni cliniche

Autore	Difetti cuoio capelluto/ aplasia della cute	Atresia coane	Atresia esofago	Altre anomalie
Milham 1985	9 casi			
Kalb e Grossman 1986	+			
Greenberg 1987	+	+		Ipo/aplasia capezzoli, ritardo mentale
Farine et al 1988	+			
Tanaka et al 1989	+			
Shikii et al 1989				scafocefalia, ipertelorismo, naso piccolo, retrognatia, palato arcuato, pene piccolo, atrofia cerebrale
Dutertre et al 1991	+			
Martinez-Frias et al 1992	+			
Ramirez et al 1992			+	Gozzo
Sargent et al 1994	+			Ipo/aplasia capezzoli
Mandel et al 1994	+			
Vogt et al 1995	+			
Hall 1997		+		Coloboma retinico; estasia pelvi renale; anomalie facciali
Johnsson et al 1997		+	+	DIV
Wilson et al 1998		+		Ipo/aplasia capezzoli; ritardo sviluppo
Rodriguez-Garcia 1999				Agenesia renale bilaterale
Clementi et al 1999	+	+	+	Tetraparesi, anomalie facciali; PDA
Martin-Danavit et al 2000	+			Capezzoli soprannumerari; ritardo psicomotorio; ipertricosi
del Cacho, Frias 2001		+		
Barwell et al 2002		+		
Guignon et al 2003				Gastroschisi
Seoud et al 2003			+	
Seoud et al 2003				Atresia vie biliari
Barbero et al 2004		3 casi		

Studi di coorte senza controlli

- Van Dijke et al (1987): 48.057 donne di cui 24 esposizioni a metimazolo o carbimazolo. Nessun nato con aplasia del cuoio capelluto.
- Kriplani et al (1994): 27 nati esposti a metimazolo o carbimazolo. Nessun nato con aplasia del cuoio capelluto.
- Wing et al (1994): 36 nati esposti a metimazolo o carbimazolo. Nessun nato con aplasia del cuoio capelluto.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 5 esposti nel 1° trimestre, 1 nato con ipospadia, nessun atteso.
- Momotani et al (1984): ha studiato 4 gruppi di nati di madri con ipertiroidismo (morbo di Greaves) per valutarne l'incidenza di malformazioni maggiori: i nati da madri esposte a metimazolo presentavano una simile incidenza di malformazioni nei confronti di quelli nati da madri non esposte al farmaco (2/243 vs 4/400). I due nati esposti presentavano: onfalocele e difetto del lobo auricolare. Il dato interessante era fornito dall'analisi per funzionalità tiroidea durante la gravidanza da cui emergeva che l'incidenza di malformazioni tra i nati da madri ipertiroidee era superiore a quella delle madri eutoiroidee a prescindere dal tipo di trattamento (5/167 vs 1/476) RR = 14.3 (IC 95%: 1.7-121.1). Nonostante la bassa incidenza di difetti osservati questo studio mostra che l'ipertiroidismo non ben controllato rappresenta di per sé

stesso un fattore di rischio per difetti congeniti.

- Di Gianantonio et al (2001), ENTIS: 288 esposizioni di cui 241 con follow-up completo (84%) tra questi 204 nati, controlli: 1.089 nati esposti ad agenti unanimamente ritenuti non teratogeni. 8 nati con anomalie maggiori (craniosinostosi+ipospadia; difetto setto interventricolare; atresia coane; ipospadia scrotale; spina bifida in gravidanza gemellare; ipospadia scrotale+emivertebra; canale atrioventricolare; atresia esofagea) tra gli esposti vs 23 tra i controlli, RR = 1.6 (IC 95%: 0.7-3.5). L'accertamento di difetti minori quali i difetti dello scalpo più lievi possono essere stati sotto accertati per la natura dell'accertamento dei casi, spesso basato su intervista materna.

Effetti fetoneonatali: non differenza nel QI in esposti in gravidanza a metimazolo (Eisenstein et al 1992, Azizi et al 2002); ipotiroidismo transitorio (Refetoff et al 1974, Low et al 1978, Burr 1981, Burrow 1985), ipotiroidismo con cretinismo (Hawe e Francis 1962).

Scheda tecnica: "Nelle donne in stato di gravidanza il farmaco va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico. Il metimazolo può causare danno al feto in quanto attraversa rapidamente la barriera placentare e può causare nel feto gozzo (aumento di volume della ghiandola tiroide) e perfino cretinismo. Inoltre, in neonati le cui madre erano state trattate con metimazolo durante la gravidanza raramente si sono verificati i seguenti difetti congeniti: aplasia cutis (difetto del cuoio capelluto), atresia esofagea (occlusione dell'esofago) con fistola tracheoesofagea (comunicazione anomala tra trachea ed esofago), atresia coanale (occlusione di una o di entrambe le cavità nasali) con assenza o sviluppo incompleto dei capezzoli. Se il metimazolo viene usato durante la gravidanza, o il concepimento avviene durante il trattamento con questo farmaco, la paziente deve essere messa a conoscenza dei potenziali rischi per il feto. Poiché i suddetti difetti congeniti si sono verificati nella prole di pazienti trattate con metimazolo, nelle donne in gravidanza che richiedono un trattamento per l'ipertiroidismo il medico dovrà attentamente valutare le possibili alternative terapeutiche. Ad oggi non sono descritti difetti del cuoio capelluto e altre specifiche malformazioni congenite nei neonati di pazienti trattate con propiltiouracile; quindi questo farmaco può essere preferibile al metimazolo nelle donne gravide che necessitano di terapia antitiroidea, sempre tenendo presente il rischio di gozzo ed ipotiroidismo nel feto. In molte donne il grado di disfunzione tiroidea tende a diminuire con l'avanzare della gravidanza, e ciò può consentire di ridurre la dose. In alcuni casi, la somministrazione di tiamazolo può essere sospesa 2 o 3 settimane prima del parto".

Conclusioni: Il metimazolo, oltre ad interferire con lo sviluppo della tiroide determinando gozzo fetale, ipotiroidismo o ipertiroidismo (Hawkins 1983) come altri farmaci anti-tiroidei, può determinare una vera e propria sindrome (o embriopatia) della quale i difetti dello scalpo rappresentano l'elemento più lieve e più frequente, l'atresia esofagea l'elemento più grave e più raro. L'esistenza di tale sindrome, ad espressione clinica variabile, è basata sulla descrizione accurata di alcuni casi ad espressione clinica più completa (Clementi et al, 1999), sulla descrizione di casi ad espressione minima o variabile (vedi sopra la revisione completa) e su uno studio di coorte condotto su 204 nati (Di Gianantonio et al 2001) tra cui 2 presentavano malformazioni caratteristiche della sindrome (atresia delle coane e atresia esofagea). L'incidenza della sindrome, impossibile da quantificare con precisione, si può stimare intorno all'1% degli esposti (dai dati di Di Gianantonio et al 2001). Data la relativa rarità della sindrome è comprensibile come alcuni studi di coorte non abbiano la potenza sufficiente per poterla rilevare. Per chiarire il problema è necessario uno studio di coorte o caso-controllo (sugli specifici difetti della sindrome) di sufficiente potenza e in grado di distinguere l'effetto del farmaco da quello della malattia (il dubbio che tale sindrome sia associata alla malattia di base non è infatti del tutto fugato).

In conclusione nelle donne con ipertiroidismo il metimazolo e carbimazolo dovrebbero essere evitati, in caso di avvenuta esposizione la consulenza dovrà sottolineare la dimensione e la qualificazione del rischio. Le ecografie mirate possono individuare difetti più gravi quali l'atresia esofagea.

Nella consulenza prospettiva alle donne con ipertiroidismo è utile ricordare che il propiltiouracile, non reperibile sul mercato italiano, sebbene possa determinare gozzo fetale (Masiukiewicz e Burrow 1999) e nel 1-5% dei nati esposti ipotiroidismo transitorio (Davis et al 1989; Becks e Burrow 1991; Masiukiewicz e Burrow 1999) è considerato farmaco di scelta in gravidanza (Kock e Merkus 1983; ACOG 1993; Mandel et al 1994; Atkins et al 2000).

Bibliografia

- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Immunization during pregnancy. Technical Bulletin N°160 October 1991. Int J Gynaecol Obstet 1993; 40: 69-79.

- Atkins P, Cohen SB, Phillips BJ. Drug therapy for hyperthyroidism in pregnancy: safety issues for mother and fetus. *Drug Saf* 2000;23:229-244.
- Azizi F, Khamseh ME, Bahreynian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of children of mothers taking methimazole during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2002;25:586-589.
- Barbero P, Ricagni C, Mercado G, et al. Choanal atresia associated with prenatal methimazole exposure: three new patients. *Am J Med Genet* 2004;129: 83-86.
- Barwell J, Fox GF, Round J, Berg J. Choanal atresia: the result of maternal thyrotoxicosis or fetal carbimazole? *Am J Med Genet* 2002;111:55-56.
- Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. *Med Clin North Am* 1991;75:121-150.
- Burr WA. Prescribing in pregnancy. Thyroid disease. *Clin Obstet Gynaecol* 1981;8:341-351.
- Burrow GN. The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:562-565.
- Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, et al. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999;83:43-46.
- Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, et al. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:63-70.
- del Cacho MJ, Frias ML. Choanal atresia following methimazole exposure postconceptional. *J Perinat Med* 2001;29(S1):323.
- Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo P, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001;64:262-266.
- Dutertre JP, Jonville AP, Moraine C, Autret E. Aplasia cutis after exposure to carbimazole in utero. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991;20:575-576.
- Eisenstein Z, Weiss M, Katz Y, Bank H. Intellectual Capacity of subjects exposed to Methimazole or Propylthiouracil in utero. *Europ J Pediatr* 1992;151:558-559.
- Farine D, Maidman J, Rubin S, Chao S. Elevated alpha-fetoprotein in pregnancy complicated by aplasia cutis after exposure to Methimazole. *Obstet Gynecol* 1988;71: 996-997.
- Greenberg F. Choanal atresia and athelia: methimazole teratogenicity or a new syndrome? *Am J Med Genet* 1987;28:931-934.
- Guignon AM, Mallaret MP, Jouk PS. Carbimazole-related gastroschisis. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 829-831.
- Hall BD. Methimazole as a teratogenic etiology of choanal atresia/multiple congenital anomaly syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;61(4 S):A100.
- Hawe P, Francis HH. Pregnancy and thyrotoxicosis. *Br Med J* 1962;2:817-822.
- Hawkins DF. Drug treatment of medical disorders in pregnancy. In *Drugs and Pregnancy. Human Teratogenesis and Related Problems*. Hawkins DF Ed. Churchill Livingstone, London 1983.
- Johnsson E, Larsson G, Ljunggren M. Severe malformations in infant born to hyperthyroid woman on methimazole. *Lancet* 1997;350:1520.
- Kalb RE, Grossman ME. The association of aplasia cutis congenita with therapy of maternal thyroid disease. *Oediatr Dermatol* 1986;3:327-330.
- Kawamura M, Nishimura T, Izumi T, Fukuyama Y. A case of partial DiGeorge syndrome born to a mother with familial Basedow disease and methimazole treatment during pregnancy. *Teratology* 1989;40(6):663.
- Kock HCLV, Merkus JMWM. Graves' disease during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983;14:323-330.
- Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, et al. Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;54:159-163.
- Low L, Ratcliffe W, Alexander W. Intrauterine hypothyroidism due to antithyroid-drug therapy for thyrotoxicosis during pregnancy. *Lancet* 1978;2:370-371.
- Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid* 1994;4:129-133.
- Manfredini R, Bariani L, Cecchetti E et al. Treatment of Greaves' disease in pregnancy: a case report. *Curr Ther Research* 1992;51:877-881.

- Martin-Denavit T, Edery P, Plauchu H, et al. Ectodermal abnormalities associated with methimazole intrauterine exposure. *Am J Med Genet* 2000;94: 338-340.
- Martinez Frias ML, Cereijo A, Rodriguez-Pinilla E, Urioste M. Methimazole in animal feed and congenital aplasia cutis. *Lancet* 1992;339: 742-743.
- Masiukiewicz US, Burrow GN. Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment. *Thyroid* 1999;9: 647-652.
- Milham S. Scalp defects in infants of mothers treated for hyperthyroidism with methimazole or carbimazole during pregnancy. *Teratology* 1985;32: 321.
- Momotani N, Ito K, Hamada N et al. Maternal hyperthyroidism and congenital malformations in the offsprings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 20: 695-700.
- Ramirez A, Delosmonteros AE, Parra A, Deleon B. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in 2 infants born to hyperthyroid women receiving Methimazole during pregnancy. *Am J Med Genet* 1992; 44: 200-202.
- Refetoff S, Ochi Y, Selenkow HA, Rosenfield RL. Neonatal hypothyroidism and goiter of each of two sets of twins due to maternal therapy with antithyroid drugs. *J Pediatr* 1974; 85: 240-244.
- Rodriguez-Garcia R. Bilateral renal agenesis (Potter's syndrome) in a girl born to a hyperthyroid mother who received methimazole in early pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 1999; 67: 587-589.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Sargent EC, Stopfer JE, Mallozzi AE, et al. Apparent scalp-ear-nipple (Findlay) syndrome in a neonate exposed to methimazole in-utero. *Am J Hum Genet* 1994; 55(S3): A312.
- Seoud M, Nassar A, Usta I et al. Gastrointestinal malformations in two infants born to women with hyperthyroidism untreated in the first trimester. *Am J Perinatol* 2003; 20: 59-62.
- Shikii A, Izumi T, Uehara T, Fukuyama Y. A case of hydrops fetalis, minor anomalies and symptomatic West syndrome born to a mother with Basedow disease and thiamazole treatment. *Teratology* 1989; 40: 663.
- Tanaka S, Yamashita Y, Koga Y, et al. Three cases of neonatal congenital anomalies associated with maternal hyperthyroidism. *Teratology* 1989; 40: 673-674.
- Van Dijke CP, Heydendael RJ, De Kleine MJ. Methimazole, carbimazole, and congenital skin defects. *Ann Intern Med* 1987; 106: 60-61.
- Vogt T, Stolz W, Landthaler M. Aplasia cutis congenita after exposure to methimazole: a causal relationship? *Br J Dermatol* 1995; 133: 994-996.
- Wilson LC, Kerr BA, Wilkinson R, et al. Choanal atresia and hypothelia following methimazole exposure in utero: a second report. *Am J Med Genet* 1998; 75: 220-222.
- Wing DA, Millar LK, Koonings PP, et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 90-95.
- Zolcinski A, Heimrath T. Fetal damage following treatment of the pregnant women with Zentralb Gynaecol 1966; 88: 218-219.

Aggiornato

Settembre 2005

Kawamura et al 1989

Shikii et al 1989

del Cacho, Frias 2001

Barbero Ricagni et al 2004