

Aplasia cutis congenita e metimazolo. Descrizione di un caso e revisione della letteratura.

Tasin L., Belli S., Chiodini E.

U.O. Dermatologia, U.O. Neonatologia, Ospedale S. Chiara, Trento

Riassunto

Con il termine "Aplasia cutis congenita" -ACC- si designa un raro gruppo di disordini cutanei caratterizzati dall'assenza di aree di cute alla nascita. L'assenza di cute interessa, nella maggior parte dei casi, il cuoio capelluto, ma possono esserne affetti anche il tronco e gli arti. ACC è classificata da Frieden (8) in nove tipi sulla base delle anomalie associate, ma non è stata identificata una teoria unificante per spiegare l'eziologia di questa malattia. Noi presentiamo il caso di un neonato che, alla nascita, ha mostrato una assenza di cute al vertice; la madre, affetta da ipertiroidismo, durante la gravidanza era in trattamento con metimazolo. Abbiamo notato, durante la crescita del bambino, un ulteriore difetto di crescita dei capelli, solitamente non menzionato fra i difetti associati ad ACC. Raccomandiamo l'uso durante la gravidanza di propiltiouracile per la tireotossicosi, finché non vi saranno dati sufficienti circa l'uso del metimazolo.

Parole chiave

Iperplasia cutanea linfoide, pseudolinfoma.

L'aplasia cutis congenita -ACC- è un gruppo eterogeneo di disordini caratterizzato dall'assenza circoscritta e ben delimitata di aree di epidermide, derma e occasionalmente di sottocute alla nascita. La maggioranza dei casi interessa il vertice del capo al di sopra del seno sagittale e può essere associato ad altre anomalie congenite (5, 8). Tuttavia tali lesioni possono presentarsi anche al volto, al tronco ed agli arti, talora simmetricamente.

La grandezza del difetto può variare da 0,5 cm² fino a 100 cm²; le lesioni sono ben demarcate, non infiammate, con superficie da lievemente erosa a profondamente ulcerata, occasionalmente si presentano già cicatrizzate alla nascita. ACC può avere lesioni ovalari, rotondeggianti, lineari o stellate. I difetti più ampi sono normalmente anche i più profondi, talora si estendono fino alla dura madre complicando il decorso della malattia (8). È possibile osservare sia lesioni singole che multiple.

L'eziologia di questo gruppo di malattie non è completamente chiarita e può essere differente nei vari sottotipi: sono state invocate infezioni virali, eventi ischemico/trombotici, involuzione di un emangioma intrauterino, aderenze amniotiche (4), la presenza di feto papiraceo, malattie ereditarie autosomiche, sia dominanti che recessive, terapie teratogene come metimazolo - MMI- (8).

In letteratura sono stati descritti alcuni casi di embriopatia in associazione all'assunzione del MMI per il trattamento dell'ipertiroidismo in gravidanza (1, 2, 8, 12, 23); sono segnalazioni rare e considerate aneddotiche, ma probabilmente vi è una sottostima di questi dati, non sempre descritti.

Noi riportiamo uno di questi casi di ACC del vertice in un bambino esposto al MMI durante il primo trimestre di gravidanza. Due anni dopo possiamo inoltre osservare che i capelli del bambino sono radi ed hanno un'attaccatura partico-

lare che potrebbe essere legata all'assunzione del farmaco.

Caso clinico

Trattasi di un neonato, il primo di una coppia di genitori non imparentati, la cui madre ha 32 anni ed il padre 38. La madre è stata trattata con MMI fin dall'età di 26 anni a causa della malattia di Graves. Durante la gravidanza la dose di MMI è stata aggiustata sulla base del TSH e dei livelli di T3 e T4, variando quindi fra i 5 e i 10 mg/die. La terapia antitiroidea è stata sospesa definitivamente alla trentaduesima settimana di gestazione.

Le ecografie e gli esami di laboratorio effettuati nel corso della gravidanza non evidenziano alterazioni; si sono registrati i normali movimenti dopo il quarto mese e mezzo. Nelle ultime settimane di gravidanza è comparso un oligoidramnios e la nascita è avvenuta con parto cesareo alla 38^{ma} settimana per interruzione della progressione del parto. I parametri auxologici del neonato si collocano nel normale range.

Alla prima visita si rilevano tre aree di assenza di cute, raggruppate al vertice che si presentano come piccole ulcere già in via di cicatrizzazione (Fig. 1). Al quarto giorno il neonato manifesta ipertono, irritabilità e una poppata ansiosa. I livelli sierici di T3 e T4 liberi sono elevati mentre il TSH è nella norma. Sia le alterazioni

cliniche che quelle ormonali si stabilizzano spontaneamente nell'arco di un mese. Inoltre il bambino nei primi sette mesi di vita mostra un incremento degli anticorpi stimolanti i recettori per la tireotropina.

Alla visita del 20° mese il peso del propositus è fra il 10° e il 25° percentile, la lunghezza al 25° percentile e la circonferenza della testa alla deviazione standard da -1 a -2. Al capo si osserva una cicatrice stellata al vertice e i capelli sono radi su tutto il cuoio capelluto. Attualmente, all'età di due anni, è evidente un difetto di crescita dei capelli che mostrano un'attaccatura frontale e laterale arretrata di circa 4 cm (Fig. 2).

Il volto, il naso e gli occhi sono normali, le orecchie si presentano a sventola; non vi sono comunque dismorfismi e lo sviluppo psicomotorio è normale per l'età.

Discussione

Nelle donne gravide affette da ipertiroidismo si sono osservati aborti, ritardo di crescita intrauterina, parto prematuro, scompenso cardiaco, preeclampsia e tempesta tiroidea più frequentemente che nella popolazione normale (12); per questa ragione si concorda sulla necessità del trattamento. Inoltre i normali livelli ormonali della madre permettono un normale sviluppo della funzionalità tiroidea del feto.



Fig. 1



Fig. 2

Fig. 1, 2: Il bambino alla nascita (Fig. 1) con aree ulcerate del vertice in via di guarigione. Nella Fig. 2 lo stesso bambino a 2 anni di età; aree cicatriziali al vertice, scarsa crescita di capelli in area fronto-parietale.

I tionamidi sono i farmaci di prima scelta dell'ipertiroidismo; il MMI è più comunemente usato in Europa ed è l'unico disponibile in Italia, mentre il propiltiouracile -PTU- è più usato negli USA. Questi farmaci inibiscono la sintesi di tiroxina e triiodotironina, bloccando sia l'organificazione dello iodio che la coniugazione dei residui iodotirosilici (12).

Si pensava che il MMI passasse la placenta tre volte di più rispetto al PTU (13), ma Mortimer (17) dimostrò che entrambi i farmaci hanno una cinetica simile durante il trasporto placentare.

È possibile avere un ipotiroidismo transitorio nel neonato, che di solito migliora spontaneamente. Il nostro piccolo paziente mostrò invece un ipertiroidismo alla nascita, probabilmente causato dal passaggio transplacentare di anticorpi antitiroide, essendo stato sospeso il MMI troppo precocemente e non rimpiazzato da altra terapia.

La tireotossicosi, malattia endocrina più comune in corso di gravidanza, potrebbe essere teratogena essa stessa, ma in passato vari studi hanno segnalato l'associazione di MMI assunto durante la gravidanza con la presenza di ACC in feti esposti. Altri difetti associati riportati frequentemente in letteratura sono l'atresia delle coane (9, 10, 24), anomalie intestinali quale l'ano imperforato e l'atresia esofagea (18, 19), difetti del cuoio capelluto (15, 18) e difetti cardiovascolari (21). Karg et Al. descrivono un paziente esposto al MMI nelle prime 6 settimane di gestazione, nato con difetti del cuoio capelluto e del cranio associati ad asimmetria facciale (11). Un altro studio di coorte recente (2) giunge alla conclusione che l'atresia, sia delle coane che esofagea, ha un'incidenza maggiore nei feti esposti a MMI fra la 3^a e la 7^{ma} settimana di gestazione rispetto ai non esposti. Uno studio spagnolo ha evidenziato, negli anni ottanta, la presenza di un significativo incremento del numero di difetti del cuoio capelluto nei neonati. Essi non erano correlati all'assunzione di MMI da parte della madre, ma tale farmaco era stato aggiunto al mangime degli animali per incrementarne il peso (14).

D'altro canto Van Dijke et Al., in uno studio basato su 50.000 nascite consecutive in Olanda,

concludono che l'associazione non è poi così stretta come prospettato da altri studi (22). Mometani et Al. hanno valutato 243 bambini che sono stati esposti al MMI durante il loro sviluppo fetale e non hanno riportato difetti cutanei (16).

Al momento attuale sono stati descritti 24 bambini affetti da ACC del capo ed esposti al MMI durante lo sviluppo fetale. È difficile dire se una lesione solitaria di ACC del capo, che è la sede più frequente di presentazione, non associata ad altre anomalie e preceduta dall'assunzione di un teratogeno è o non è ad esso correlata. La rarità di questi casi non permette uno studio statistico significativo, ma sembra strano che i casi descritti di ACC del capo associati ad assunzione di MMI in gravidanza possano essere tutti casuali ed è interessante che non siano stati riportati in letteratura casi di associazione con PTU.

Nel nostro paziente a due anni, a prescindere dall'alopecia cicatriziale al vertice, i capelli sono sottili ma normali al microscopio ottico. L'attaccatura del capillizio è arretrata a livello frontale e parietale bilateralmente. In letteratura è riportato un caso di ACC del 2° gruppo e "wooly hair" (20) e altri casi di ipertricosi delle sopracciglia o altre anomalie ectodermiche quali la distrofia ungueale (3). Non siamo a conoscenza di altri casi di ACC associata a difetti del capillizio, ma riteniamo possibile che pazienti con difetti minori non siano stati descritti e siano usciti dal follow up.

In conclusione, il rischio di difetti associati al MMI è basso, ma si può presumere che si tratti comunque di un farmaco con potenzialità teratogene. Poiché finora non sono stati descritti casi di ACC durante l'assunzione materna di PTU, il PTU dovrebbe essere il farmaco di 1^{ma} scelta nelle pazienti ipertiroidiche in età fertile (3), mentre il MMI dovrebbe essere riservato ai casi di intolleranza, risposta insufficiente o reazione allergica al PTU (6).

Corrispondenza a:

Dott.ssa Laura Tasin

U.O. Dermatologia, Ospedale S. Chiara

Largo Medaglie d'Oro

38100 Trento

Bibliografia

- 1) Clementi M., Di Gianantonio E., Pelo E., et Al. - Methimazole embriopathy: delineation of the phenotype. *Am. J. Med. Genet.* 83, 43-6, 1999.
- 2) Di Gianantonio E., Schaefer C., Mastroiacovo P.P., et Al. - Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 64, 262-6, 2001.
- 3) Diav-Citrin O., Ornoy A. - Teratogen Update: antithyroid drug Methimazole, Carbimazole and Propylthiouracil. *Teratology* 65, 38-46, 2002.
- 4) Evers M.E., Steijlen P.M., Hamel B.C. - Aplasia cutis congenita and associated disorders: an update. *Clin. Genet.* 47, 295-301, 1995.
- 5) Fagon L.L., Harris P.A., Coran A.G., Cywes R. - Sporadic aplasia cutis congenita. *Pediatr. Surg. Int.* 18, 545-7, 2002.
- 6) Ferrari S., Valenzise M., Cerone M., et Al. - Malformations following methimazole exposure in utero: an open issue. *Birth Defect Research (Part A)* 67, 989-92, 2003.
- 7) Fonseca W., Alencor A.J., Pereira R.M., et Al. - Congenital malformations of the scalp and cranium after failed first trimester abortion attempt with misoprostol. *Clin. Dismorphol.* 2, 76-80, 2003.
- 8) Frieden I.J. - Aplasia cutis congenita: a clinical review and proposal for classification. *J. Am. Acad. Dermatol.* 14, 646-60, 1986.
- 9) Greenberg F. - Choanal atresia and Athelia: methimazole teratogenicity or a new Syndrome? *Am. J. Med. Genet.* 28, 931-4, 1987.
- 10) Hall B.D. - Methimazole as a teratogenic etiology of choanal atresia/multiple congenital anomaly Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 61(suppl.), A 100, 1997.
- 11) Karg E., Bereg E., Gaspar L., et Al. - ACC after Methimazole exposure in utero. *Pediatr. Dermatol.* 21, 491-4, 2004.
- 12) Mandel S.J., Brent G.A., Laersen R.P. - Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid* 4, 129-33, 1994.
- 13) Marchant B., Brownlie B.E.W., Hart D.M., et Al. - The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbamazepine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45, 1187-93, 1997.
- 14) Martinez Frias M.L., Cereijo A., Rodriguez Pinilla E., Urioste M. - Methimazole in animal feed and congenital aplasia cutis. *Lancet* 339, 742-3, 1992.
- 15) Milham S. - Scalp defects in infant of mothers treated for hyperthyroidism with methimazole or carbimazole during pregnancy. *Teratology* 32, 321, 1985.
- 16) Mometani N., Ito K., Hamada N., et Al. - Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin. Endocrinol. (Oxford)* 20, 695-700, 1984.
- 17) Mortimer R.M., Cannel G.R., Addison R.S., et Al. - Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 3099-102, 1997.
- 18) Mujitaba Q., Burrow G.N. - Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole. *Obstet. Gynecol.* 46, 282-6, 1975.
- 19) Ramirez A., Espinosa de los Monteros A., Parra A., De Leon B. - Esophageal atresia and racheoesophageal fistula in two infants born to hyperthyroid women receiving methimazole during pregnancy. *Am. J. Genet.* 44, 200-2, 1992.
- 20) Seribanu N., Terutamy S.A. - The Syndrome of aplasia cutis congenita with terminal transverse defects of limb. *J. Pediatr.* 87, 79-82, 1975.
- 21) Sugrue D., Dryry M.I. - Hyperthyroidism complicating pregnancy: results of treatment by antithyroid drugs in 77 pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 87, 970-5, 1980.
- 22) Van Dijke C.P., Heydendael R.J., De Kleine M.J. - Methimazole, carbamazepine and congenital skin defects. *Ann. Intern. Med.* 106, 60-1, 1987.
- 23) Vogt T., Stolz W., Landthaler M. - Aplasia cutis congenita after exposure to Methimazole a causal relationship? *Br. J. Dermatol.* 133, 994-6, 1995.
- 24) Wilson L.C., Kerr B.A., Wilkinson R., et Al. - Choanal atresia and hypotelia following methimazole exposure in utero: a second report. *Am. J. Med. Genet.* 75, 220-2, 1998.