

J. Díez - Delgado Rubio, M^a J. Belmonte
Martín, M^a D. Calvo Bonachera,
E. López Candel

An Esp Pediatr 1999;51:290-292.

Aplasia cutis como efecto teratógeno del metimazol

Introducción

La aplasia cutis congénita (ACC) es un defecto del desarrollo que se manifiesta clínicamente por lesiones deprimidas, de márgenes bien definidos y que generalmente se localizan en la línea media de la porción posterior del cuero cabelludo, aunque también pueden aparecer en el tronco, cara y segmento proximal de extremidades. Son alopecicas y pueden aparecer ulceradas o cubiertas por una fina membrana epitelial.

Según la clasificación de Frieden⁽¹⁾ se admiten nueve grupos (Tabla I), dentro de los cuales se puede presentar aislada, asociada a otras malformaciones, relacionada con síndromes o más raramente secundaria a la actuación de agentes teratógenos como el virus del Herpes simple y antitiroideos del grupo del carbimazol y metimazol.

La relación causal entre aplasia cutis y metimazol es controvertida⁽²⁻⁹⁾, aunque un trabajo del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)⁽¹⁰⁾ realizado en nuestro país, en la década de los 80, viene a confirmar dicha relación.

Presentamos dos casos clínicos de recién nacidos con aplasia cutis congénita, hijos de madres hipertiroideas tratadas con metimazol en el 1^{er} trimestre del embarazo.

Caso clínico 1

Recién nacido a término (39 semanas), de 3.600 g de peso y 51 cm de longitud, que presenta en el momento del nacimiento una lesión de aplasia cutis de 5 cms de diámetro situada en cuero cabelludo, a nivel occipital (Fig. 1). El resto de la exploración por órganos y aparatos fue normal.

Es el primer hijo de una mujer de 26 años, primigesta, afectada de un hipertiroidismo autoinmune en tratamiento durante los últimos tres años con metimazol (dosis: 5 mg/ día) y que decidió suspender por iniciativa propia en el último trimestre del embarazo.

No existía historia familiar de anomalías congénitas de piel u otros órganos.

Se practicaron: serología frente a Herpesvirus (negativa),

Tabla I Clasificación de la aplasia cutis congénita según Frieden

Grupos	Definición	Herencia
1	ACC aislada	Autosómica dominante y esporádica
2	ACC asociada a anomalías en MMII	Autosómica dominante
3	ACC asociada a nevus epidérmico	Esporádica
4	ACC asociada a malformaciones embriológicas	Variable
5	ACC asociada a infartos placentarios	Esporádica
6	ACC asociada a epidermolisis bullosa	Autosómica dominante o recesiva
7	ACC localizada en extremidades	Autosómica dominante y esporádica
8	ACC relacionada con teratógenos	No
9	ACC asociada a síndromes	Variable

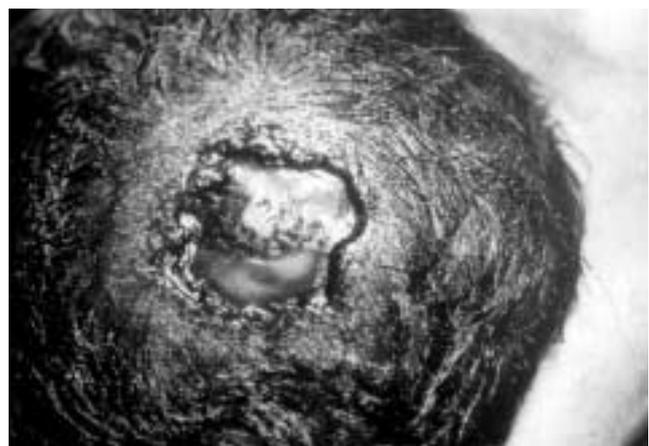


Figura 1.

cariotipo (46 XY) y ecografía transfontanelar (sin hallazgos). La determinación de hormonas tiroideas (T4, TSH) a las 48 horas de vida y 7^o día de vida se encontraban dentro de la normalidad.

Caso clínico 2

Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario "Torrecárdenas". Almería.

Correspondencia: Javier Díez - Delgado Rubio. Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Paraje de Torrecárdenas, sn. 04009 Almería.

Recibido: Diciembre 1998

Aceptado: Abril 1999

Recién nacido a término (40 semanas), varón, con un peso de 2.990 g y 49 cm de longitud que en el momento de nacimiento presenta una lesión de 8 cm de diámetro, deprimida, epitelizada, en cuero cabelludo a nivel de vértex occipital (Fig. 2). No se objetivaron otras alteraciones en el resto de la exploración por órganos y aparatos.

Es el 2º hijo de una mujer de 29 años, diagnosticada de enfermedad de Graves un año antes de su segunda gestación y en tratamiento desde entonces con metimazol, a dosis de 10 mg/día. Refiere haber suspendido el tratamiento al conocer su embarazo (6ª semana de gestación). No había en los antecedentes familiares historia de anomalías congénitas de ningún tipo.

En este segundo caso también se practicaron ecografía transfontanelar (sin hallazgos), cariotipo (46 XY) y serología frente a Herpesvirus (negativa). El estudio de hormonas tiroideas presentaba una discreta elevación, suprafisiológica, de los niveles de TSH a las 48 horas de vida, para encontrarse dentro de rangos normales a la semana de vida.

Discusión

La aplasia cutis congénita se trata de una anomalía menor y como tal, en ocasiones puede ser expresión de problemas mayores⁽⁵⁾. Fue descrita por Cordon⁽¹¹⁾ en 1767 y clasificada por Frieden⁽¹⁾ en 1986 (Tabla I). Su prevalencia se sitúa alrededor de 3 por cada 1.000 recién nacidos vivos y generalmente se presenta de forma aislada.

Parece que podría existir una predisposición familiar ligada a una herencia autosómica dominante esporádica⁽¹⁾. Se han reseñado casos asociados a nevus⁽¹²⁾, espina bífida⁽¹³⁾, defectos en extremidades inferiores⁽¹⁴⁾ e incluso a epidermólisis bullosa⁽¹⁵⁾. Puede formar parte de cuadros sindrómicos y alteraciones cromosómicas^(16,17) como la trisomía 13. La relación entre aplasia cutis y teratógenos está establecida para el virus Herpes simple⁽¹⁸⁾ y algunos fármacos antitiroideos^(2-7,10) como el carbimazol y metimazol.

Hasta ahora existen al menos 30 casos^(2-7,19) descritos de aplasia cutis relacionados con el tratamiento antitiroideo durante la gestación. Esta serie incluye una pareja de gemelos afectados de aplasia⁽²⁾ y el trabajo de Mujtaba y Burrow recoge tres hermanos, hijos de una madre diagnosticada de enfermedad de Graves que presentaban este defecto. Además se ha relacionado el uso de metimazol durante la gestación con atresia de coanas, atelia y retraso mental⁽²⁰⁾, onfalocele⁽⁹⁾ y ano imperforado⁽³⁾.

El metimazol, metabolito activo del carbimazol, es un medicamento incluido en la categoría D por la FDA (Food and Drugs Administration), es decir, es un fármaco para el que existe una evidencia positiva de riesgo teratogénico, aunque el beneficio de su uso puede hacerlo aceptable durante el embarazo, siempre que no exista otra alternativa.

Sus características farmacocinéticas, como ser altamente lipófilo, no ir unido a proteínas plasmáticas y ser pobremente ionizado por el pH sanguíneo, hacen que atraviese fácilmente la barrera placentaria. La dosis de este fármaco oscila entre 10 y 20 mg/día, aunque a tenor del caso nº 1, una dosis menor no ase-



Figura 2.

gura un menor efecto teratógeno; en todo caso la dosis viene impuesta por el control de la sintomatología hipertiroidea materna.

El período de mayor riesgo de afectación del feto por agentes teratógenos ocurre durante el 1º trimestre; durante la fase embrionaria -desde el día 20 al 55- en que tiene lugar la formación de la mayoría de los órganos. Sería entonces cuando se produjera el efecto del metimazol y esto explicaría la aparición de aplasia en el caso nº 2, a pesar de abandonar el tratamiento al saber que estaba embarazada.

La relación causal entre el uso de metimazol y la aparición de aplasia cutis congénita es controvertida, aduciendo la posibilidad de una asociación fortuita. Así los trabajos de Dijke y cols.⁽⁶⁾ analizan retrospectivamente 25 aplasias cutis, aparecidas durante un período de 27 años en el Hospital Universitario de Amsterdam y en ninguno de los casos existía el antecedente de madres expuestas a medicación antitiroidea. Además, Jansson⁽⁸⁾ y Momotani⁽⁹⁾ estudian un total de 267 niños (24 y 243 respectivamente), hijos de madres que utilizaron metimazol o carbimazol durante el 1º trimestre del embarazo sin encontrar defectos cutáneos en ningún caso, aunque sí, otras anomalías congénitas.

Posteriormente, en 1992, un trabajo del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)⁽¹⁰⁾ desarrollado en la década de los 80, viene a reforzar la existencia de una relación causa - efecto entre metimazol y aplasia cutis.

El ECEMC detecta un aumento de prevalencia de aplasia cutis en cuero cabelludo en nuestro país, que pasa a ser de 11,1 por cada 1.000 recién nacidos vivos, cuando estaba situado en 3,3 por cada 1.000 RN vivos ($p < 0,005$). En este estudio se excluyeron aquellos niños que presentaban formas familiares dominantes, los hijos de madres que hubieran recibido antitiroideos y cuadros sindrómicos. La explicación de este aumento de ACC obedece, según los autores, a la presencia de un agente teratógeno, que fue identificado con el uso ilegal e incontrolado de metimazol asociado a clenbuterol en la alimentación de ganado destinado al consumo humano, a fin de aumentar fraudulentamente

mente su peso mediante la retención de agua. El acumulo de casos de ACC coincidía geográficamente con el registro de casos de envenenamiento por clenbuterol.

En base a estos datos, autores como Vogt⁽¹⁹⁾ reconocen la existencia de esta relación causal, aunque considera ese riesgo bajo y creen que otros factores, fundamentalmente maternos, contribuyen a la aparición de defectos cutáneos en esos niños.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente y con otros autores^(19,21), una opción para el tratamiento de gestantes y también para madres lactantes hipertiroideas, es el propiltiouracilo (PTU). Este fármaco, a pesar de estar también clasificado en la categoría D por la FDA, tiene un paso transplacentario mucho menor y su potencial teratogéno parece poco probable. Su principal efecto secundario es la presencia de hipotiroidismo y bocio (pequeño y no obstructivo). Estos, son transitorios y no parecen tener repercusión en el desarrollo físico o intelectual⁽²¹⁾. En última instancia, cuando para controlar la sintomatología materna, son necesarias dosis de PTU superiores a 600 mg/día, debe de valorarse la tiroidectomía como la opción más segura.

Bibliografía

- 1 Frieden IJ. Aplasia cutis congenita: a clinical review and proposal for classification. *J Am Acad Dermatol* 1986; **14**:646-660.
- 2 Milham S, Ellege W. Maternal methimazole and congenital defects in children. *Teratology* 1972; **5**:125.
- 3 Mutjaba Q, Burrow GN. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole. *Obst Gynecol* 1975; **46**:282-286.
- 4 Bachrach LK, Burrow GN. Aplasia cutis congenita and methimazole. *Can Med Assoc J* 1984; **130**:1264.
- 5 Milham S. Scalp defects in infants of mothers treated for hyperthyroidism with methimazole or carbimazole during pregnancy. *Teratology* 1985; **32**:321.
- 6 Van Dijke CP, Heydendaal RJ, De Kleine MJ. Methimazole, carbimazole and congenital skin defects. *Ann Intern Med* 1987; **106**:60-61.
- 7 Kalb RE, Grossman ME. The association of aplasia cutis congenita with therapy of maternal thyroid disease. *Pediatr Dermatol* 1986; **3**:327-330.
- 8 Jansson R, Dahlberg PA, Lindstrom B. Comparative bioavailability of carbimazole and methimazole. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983; **21**:505-510.
- 9 Momotani N, Ito K, Hamada N. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; **20**:695-700.
- 10 Martínez Frías ML, Cereijo A, Rodríguez-Pinillas E, Urioste M. Methimazole in animal feed and congenital aplasia cutis. *Lancet* 1992; **339**:742-743.
- 11 Cordon M. Extrait d'une lettre au sujet de trois enfants de la même mère nés avec partie des extrémités dénuée de peau. *J Med Chir Pharmacie* 1767; **26**:556-557.
- 12 Lantis S, Leyden J, Thew M, Heaton C. Nevus sebaceus of Jadassohn: part of a new neurocutaneous syndrome. *Arch Dermatol* 1968; **98**:117-123.
- 13 Higginbottom MC, Jones KL, James HE. Aplasia cutis congenita: a cutaneous marker of occult spinal dysraphism. *J Pediatr* 1980; **96**:687-689.
- 14 Scribanu N, Temtamy SA. The syndrome of aplasia congenita with terminal transverse defects of limbs. *J Pediatr* 1975; **87**:79-82.
- 15 Skoven I, Ddrzewiecki KT. Congenital localized skin defect and epidermolysis bullosa hereditaria letalis. *Acta Derm Venereol* 1979; **59**:533-537.
- 16 Guthrie RD, Aase JM, Asper AC, Smith DW. The 4p- syndrome: a clinically recognizable chromosomal deletion syndrome. *Am J Dis Child* 1971; **122**:421-425.
- 17 Pinheiro M, Pereira LC, Freire Maia N. A previously undescribed condition: tricho-odonto-onycho-dermal syndrome: a review of the tricho-odonto-onychial subgroup of ectodermal dysplasias. *Br J Dermatol* 1981; **105**:371-382.
- 18 Harris HH, Foucar E, Andersen RD, Ray TL. Intrauterine herpes simplex infection resembling mechanobullous disease in a newborn infant. *J Am Acad Dermatol* 1986; **15**:1148-1155.
- 19 Vogt T, Stolz W, Landthaler M. Aplasia cutis congenita after exposure to methimazole: a causal relationship?. *Br J Dermatol* 1995; **133**:994-996.
- 20 Greenberg F. Choanal atresia and athelia: methimazole teratogenicity or a new syndrome?. *Am J Med Genet* 1987; **28**:931-934.
- 21 Kaplan MM. Thyroid disease in pregnancy. In N Gleicher (ed), *Principles and practice of medical therapy in pregnancy*. Norwalk, Conn.: Appleton and Lange, 1992.