

RIASSUNTO

1. SCOPO DELLA TESI

L'epidemiologia riproduttiva è lo studio di possibili associazioni statistiche tra l'esposizione di una donna gravida (o anche paterna) ad un agente potenzialmente teratogeno e lo sviluppo di effetti embrio-fetali o neonatali avversi. Scopo della tesi è di descrivere, attraverso l'elaborazione dei dati relativi alle richieste di informazione, il profilo epidemiologico dell'esposizione ai farmaci antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina, ai farmaci antiepilettici ed ai farmaci che contengono vitamina A e dei suoi derivati in gravidanza, con particolare attenzione alla tipologia dell'utente (donne, partner, medici di base, ginecologi o altri specialisti), alla diagnostica pre-natale e all'esito della gravidanza.

2. INTRODUZIONE

Dopo l'evento tragico di talidomide negli anni sessanta, l'FDA ha pianificato dei protocolli sperimentali per lo studio della tossicità sulla riproduzione e dello sviluppo sia dei farmaci che delle sostanze chimiche ambientali, quali pesticidi, additivi alimentari, agenti chimici d'uso industriale.

In questo lavoro, iniziando il percorso dalla fecondazione dell'ovocita, all'evoluzione dei foglietti embrionali, alla crescita del feto fino al periodo post-natale ed ai principi generali che regolano l'eventuale azione teratogena dello xenobiotico vengono introdotte le prime basi dello sviluppo embrionale. Quindi vengono riportate delle generalità sulle alterazioni dello sviluppo embrionale, quali le malformazioni e complicanze ostetriche che possono essere ricondotte all'assunzione di un farmaco come l'aborto spontaneo e la sofferenza fetale cronica. Vengono riportati cenni sulle fonti utilizzate per la valutazione dell'eventuale teratogenicità di un farmaco, ossia la sperimentazione animale e i dati epidemiologici. Infine, si introduce il tema della farmacovigilanza in gravidanza, la raccolta dei dati e delle segnalazioni delle pazienti richiamate dopo il parto da parte degli operatori sanitari, nell'intento di far conoscere gli effetti indesiderati al prodotto del concepimento, ossia l'eventuale azione teratogena del farmaco.

3. METODI E MATERIALI

Studio di un gruppo di 569 donne gravide che hanno assunto i farmaci considerati allo scopo della tesi ed hanno richiesto presso il Centro Antiveneni di Bergamo, i possibili rischi teratogeni conseguenti a tale terapia:

- gruppo di 221 donne gravide che hanno assunto farmaci antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina come monoterapia o in associazione con altri farmaci.
- gruppo di 90 donne gravide che hanno assunto farmaci antiepilettici per il trattamento dell'epilessia o come stabilizzatori dell'umore o anche come terapia dell'emicrania, dolore periferico e tremore essenziale.
- gruppo di 102 donne gravide che hanno assunto farmaci che contengono vitamina A e dei suoi derivati.
- gruppo di 156 donne gravide che hanno assunto farmaci ritenuti privi di teratogenicità e utilizzato come gruppo di controllo.

4. RISULTATI

Evidenze epidemiologiche delle pazienti osservate ed analisi statistica dell'esito della gravidanza dei gruppi studiati rispetto ad un gruppo di controllo.

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Come emerge da questo lavoro, la farmacovigilanza in gravidanza è lo strumento indispensabile per una corretta valutazione del rischio teratologico e una ragionata stima del rapporto rischio/beneficio. In effetti, il rapporto rischio-beneficio del trattamento farmacologico deve essere attentamente soppesato e confrontato con i rischi connessi ad una patologia non trattata.

La classe degli antiepilettici è stata scelta in quanto sono farmaci indispensabili per il trattamento dell'epilessia in gravidanza nonostante il loro rischio teratogeno (l'incidenza di malformazioni congenite nelle donne che usano farmaci antiepilettici risulta in media attorno al 4-8%, approssimativamente 2-3 volte superiore all'incidenza delle malformazioni nella popolazione ostetrica).

Lo studio sui farmaci antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina invece, è stato scelto per il maggior numero delle richieste rispetto a tutte le altre classi di farmaci che ha avuto il Centro Antiveneni di Bergamo e per l'importanza che ha la patologia depressiva in gravidanza; in più, l'uso della paroxetina, uno dei farmaci più usati per il trattamento della depressione, ha avuto dati pubblicati di possibili malformazioni, discordanti tra loro.

Infine, è stato valutato il gruppo delle pazienti in terapia con la vitamina A e i retinoidi in quanto sono i farmaci attualmente in commercio, con il più alto rischio di malformazioni secondo i dati sperimentali ed epidemiologici pubblicati. Per questo ultimo capitolo risultava interessante verificare il possibile rischio teratogeno dopo uso di retinoidi per via topica, controllare se la vitamina A ad alte dosi per via orale, può incrementare il rischio di malformazioni (ed in tal caso la dose limite al di sopra della quale si manifesta tale rischio) e sapere se effettivamente l'uso di isotretinoina per via orale risulta così grave in gravidanza, tale da permettersi consigliare la considerazione di eventuale interruzione della gravidanza.

6. BIBLIOGRAFIA

SUMMARY

1. OBJECTIVE

The reproduction epidemiology is the study of the possible statistic association between a pregnant woman exposed to a possible teratogenic substance and an adverse fetal effect.

Aim of the study is to describe, through the data of Poison Control Centre of Bergamo, the epidemiologic profile of these women and particularly the group of the women exposed to selective serotonin reuptake inhibitors, to antiepileptic drugs and to vitamin A and retinoids.

We have done particular attention at the typology of the caller (patients, partners, physicians, gynaecologists, other specialists), the safety of the drugs in pregnancy, the possible association with the teratogenic effects and the outcomes.

2. INTRODUCTION

After the catastrophic event of thalidome in Europe, early in the sixties, the FDA planed experimental protocols for the study of the reproduction toxicity of drugs and other substances.

In this work, we begun our route from the fecundation to the normal fetal development and the principles of developmental toxicology. We reported an outline of the pathogenesis of developmental toxicity and we mentioned the sources of the teratogenic evaluation: animal experiments and epidemiologic data.

Finally, we refer the follow-up interview; this interview consisted of a comprehensive list of questions with regard to maternal health during pregnancy, pregnancy outcome, delivery, and neonatal health.

3. STUDY DESIGN

Five hundred sixty eight pregnant women who contacted the Poison Control Centre of Bergamo, with regard to the safety of drugs in pregnancy, were enrolled in the study.

The exposed women were matched to a non teratogenic group of women. All women were matched for age and gestational age at time of first call to the Poison Control Centre of Bergamo. A structured telephone follow-up interview was conducted following the expected date of confinement.

Major malformations were defined as structural and/or functional anomalies that have to be corrected surgically or that may alter the social acceptability of the individual. Secondary end points included the number of live births, pregnancy duration, and birth weight.

The incidence of perinatal complications in infants exposed to the above drugs was compared with infants whose mothers did not use selective serotonin reuptake inhibitors, antiepileptic drugs or vitamin A and retinoids.

The χ^2 test or Fisher exact test was performed when analysing categorical tabulated data between no more than 2 groups. These tests were used when we analysed the difference in the rates of major malformations, spontaneous abortion and neonatal complications.

4. RESULTS

The total number of pregnant women enrolled in this study was 568:

- group of 221 pregnant women exposed to selective serotonin reuptake inhibitors alone or in association with other drugs.
- group of 90 pregnant women exposed to antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy or other diseases treatment (depression, peripheral pain, essential tremor).
- group of 102 pregnant women exposed to vitamin A and retinoids
- group of 156 pregnant women exposed to non teratogenic drugs (paracetamol, penicillins, hair dyes) and used as the comparison group.

The maternal characteristics of each group were not statistically different from the comparison group. Pregnancy outcome and neonatal characteristics can be found in the tables.

5. DISCUSSION AND CONCLUSIONS

As we can see in this work, the epidemiology in pregnancy is an indispensable tool for a correct evaluation of the teratogenic hazard. In any case, the evaluation of the risk to benefit ratio is essential.

The antiepileptic drug family, has been chosen as it is essential for the epilepsy treatment and from the other hand, there is a high risk of teratogenesis. The risk of teratogenesis is approximately 2 to 3 times higher than the normal patients and although we haven't found a higher rate of malformations (there was a small group of patients), the risk remain high.

We have chosen the family of the selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants for the great number of the requests that Bergamo Poison Control Centre received these years. Furthermore, these drugs could be essential for depression treatment and not all authors agree for the safety of these drugs in pregnancy.

Finally, we have evaluated the vitamin A and retinoids in pregnancy, as they are at the moment, the most teratogenic drugs in the market. Experimental and epidemiologic data indicate how the teratogenic hazard is high, but there are many points that must be clarify.

High doses of vitamin A could not increase the risk of malformations and the topical use of retinoids may be safe in pregnancy; moreover the risk of isotretinoin in pregnancy is very high but may not be necessary the voluntary interruption of pregnancy.

6. REFERENCES

INTRODUZIONE

TOSSICOLOGIA DELLO SVILUPPO EMBRIOFETALE

La *Tossicologia dello sviluppo embriofetale* riguarda lo studio degli effetti tossici derivanti dall'esposizione ad uno xenobiotico nel periodo precedente il concepimento, durante il periodo di vita intrauterina e nel periodo postatale. E' un'ampia branca della tossicologia che valuta gli effetti degli xenobiotici sia sulla fertilità che sullo sviluppo del prodotto del concepimento. Questi due diversi aspetti sono riportati anche dalla direttiva UE 91/411, che distingue:

1. effetti sulla fertilità: effetti negativi sulla libido, sul comportamento sessuale e sui processi di gametogenesi o sull'attività ormonale e sulle risposte fisiologiche che possono interferire sulla capacità di fecondazione o sullo sviluppo dell'uovo fecondato fino al momento dell'annidamento;
2. effetti sullo sviluppo: ogni interferenza con lo sviluppo normale tra cui effetti embriotossici o fetotossici quali ridotto peso corporeo, ritardo nella crescita intrauterina, tossicità d'organo, morte, aborto, difetti strutturali (effetti teratogeni), difetti funzionali, difetti perinatali o postnatali, ritardo dello sviluppo fisico o mentale, fino allo sviluppo puberale compreso.

La *Teratologia* è quindi la scienza che si occupa delle alterazioni dello sviluppo dell'embrione, cioè dei difetti congeniti sia strutturali che funzionali che si manifestano sotto forma di aborto spontaneo, ritardo della crescita intrauterina, anomalie della morfogenesi (malformazioni), tumori e alterazioni funzionali di organi di senso e del sistema nervoso centrale. Mentre i difetti strutturali sono evidenti già alla nascita, quelli funzionali (ritardo mentale, deficit di accrescimento) si manifestano nei primi anni di vita.

CENNI STORICI

Le prime testimonianze storiche le troviamo già nell'antica Grecia, ove a partire dal VI° secolo A.C. il rigido costume politico Spartano imponeva ai genitori di uccidere i figli malformati, mentre ad Atene Aristotele e Ippocrate già sostenevano che le malformazioni fossero dovute ad agenti fisici e/o a traumi uterini. Ma è nel XVI° e XVII° secolo che si svilupparono le basi scientifiche per alcune importanti teorie: Harvey nel 1651 fu il primo a suggerire che la malformazione possa essere il risultato dello sviluppo anomalo di un organo,

come nel caso del labbro leporino, condizione che si manifesta precocemente durante lo sviluppo. L'intuizione di Harvey fu confermata quasi tre secoli dopo dagli esperimenti di Stockard su uova di *Fundulus heteroclitus*, in cui modificando la temperatura d'incubazione o la composizione del terreno di crescita, era possibile indurre malformazioni embrionali strettamente dipendenti dallo stadio in cui era avvenuta la modificazione (Stockard CR, 1921).

Le prime segnalazione di tipo teratologico risalgono agli inizi dell'800, grazie ai lavori di Etienne Geoffrey Saint-Hilaire che esponendo uova di pollo a diversi insulti induceva malformazioni embrionali, mentre il primo report pubblicato risale al 1935, in cui Hale dimostrava la correlazione tra difetti congeniti nei mammiferi e deficit nutrizionale materno (Hale F, 1935).

Nel 1941 Gregg dimostrava la corrispondenza tra infezione virus della rosolia e danni oculari, mentre nel 1961 Lenz ipotizzava una relazione causa-effetto tra uso di talidomide e la comparsa malformazioni (Lenz & Knapp, 1961). Quest'ultimo farmaco, largamente prescritto in Europa all'inizio degli anni sessanta come ipnotico e antiemetico in gravidanza, ha provocato un vertiginoso incremento di casi di focomelia, di malformazioni cardiache, oculari, intestinali, renali e dell'orecchio esterno. La talidomide ha provocato malformazioni in oltre 12.000 neonati, di cui circa 8.000 sopravvissuti ed ha evidenziato l'assoluta necessità di eseguire maggiori e più accurati test su animali da laboratorio. I meccanismi mediante i quali la talidomide provoca i suoi drammatici effetti teratogeni sembrano essere riconducibili ad alterazioni biochimiche a carico della vitamina B e dell'acido glutammico, a modificazioni della fosforilazione ossidativa o dell'apoptosi cellulare, ad inibizione della crescita dei nervi e dell'endotelio vasale (Stephens, 1988). Da sottolineare tuttavia che nessuno di questi meccanismi preso singolarmente giustifica la drammaticità degli effetti. Recentemente è stato suggerito che farmaco o i suoi metaboliti legandosi a specifiche regioni geniche ne impediscono la trascrizione provocando alterazioni dell'angiogenesi (Stephens & Fillmore, 2000).

Il rischio di malformazioni è elevato (20-50%) se il farmaco viene somministrato 34-50 giorni dopo l'ultima mestruazione (Newman GC, 1986) e può manifestarsi con anomalie scheletriche (amelia o focomelia), craniofacciali (occhi, orecchie, lingua, naso inclusa atresia coane), a carico del SNC o come malformazioni multiple del sistema respiratorio, gastrointestinale, cardio-vascolare e genitourinario (Newman GC, 1985).

SVILUPPO EMBRIO-FETALE

Avvenuta nella salpinge la fecondazione, l'insieme cellulare prosegue il suo tragitto verso la cavità uterina e contemporaneamente va incontro ad un processo di segmentazione. Dalla prima cellula (zigote) si formano un ammasso di cellule (blastomeri) ed in questo stadio il prodotto di concepimento viene definito morula. Quindi i blastomeri si differenziano in blastula, dove alla periferia si riconosce il *trofoblasto* ed all'interno una *massa cellulare interna* che darà origine all'embrione. Tra il 7° e il 9° giorno il trofoblasto si differenzia in 2 strati: uno esterno, *sinciziotrofoblasto* e uno interno, *citotrofoblasto*. Contemporaneamente emette propaggini (*villi coriali*) nella decidua uterina. Al 9° - 10° giorno dal citotrofoblasto si differenzia un terzo strato (*mesenchima*) che circonda la massa cellulare interna. Tutti e 3 questi strati formano il *corion*. L'insieme di decidua basale, villi coriali, lamina coriale e amnios costituiscono la placenta. Al 11° giorno la massa cellulare interna si è trasformata in un disco costituito da 2 strati: uno verso il trofoblasto (*ectoderma*) e uno verso il blastocele (*endoderma*). Tra lamina ectodermica e il corion è visibile una piccola lacuna che si trasformerà nella *cavità amniotica*. Anche al di sotto della lamina endodermica tra il 11° e 13° giorno si individua una lacuna (*sacco vitellino*) da cui deriva un'espansione (*allantoide*) che mette in comunicazione sacco vitellino e intestino primitivo; sia il sacco vitellino che l'allantoide sono destinati all'involuzione.

La fase della blastogenesi va fino al 16° giorno di sviluppo mentre l'embriogenesi dal 17° al 90° giorno di sviluppo. Dal 90° giorno fino al parto si parla di fetogenesi.

Tra il 7° ed l'8° giorno di sviluppo, sulla superficie libera della massa cellulare interna si forma uno strato di cellule (*ipoblasto*) che tende a circondare la cavità della blastocisti e un altro strato di cellule prismatiche al di sopra dell'ipoblasto che darà origine alle strutture ectodermiche, l'*epiblasto*. Tra il 16° e 20° giorno dopo la fecondazione, la parte caudale dell'epiblasto si ispessisce dando origine ad un *solco longitudinale mediano*. Quindi le cellule migrano verso questo solco costituendo la *linea primitiva* e si organizzano nel foglietto mesoblastico che darà origine al mesoderma embrionale.

Tra il 16° e 20° giorno dell'ontogenesi (fase di *gastrulazione*) la blastocisti si è trasformata in un disco embrionale trilaminare in cui sono presenti i 3 foglietti germinativi:

- *ectoderma* da cui derivano i tessuti di rivestimento esterni e il tessuto nervoso,
- *mesoderma* che si differenzia nei tessuti connettivi e muscolari,
- *endoderma* che darà origine ai tessuti epiteliali di rivestimento e alle ghiandole.

ALTERAZIONI DELLO SVILUPPO DELL'EMBRIONE

Le alterazioni dello sviluppo dell'embrione possono indurre difetti congeniti sia strutturali che funzionali che si manifestano sotto forma di aborto spontaneo, ritardo della crescita intrauterina, anomalie della morfogenesi (malformazioni), tumori e alterazioni funzionali di organi di senso e del sistema nervoso centrale.

Aborto Spontaneo

Per la legge italiana, viene definito aborto, l'interruzione della gravidanza entro il 180° giorno dal concepimento, ovvero 25 settimane + 5 giorni (Legge n. 1204 del 30 Dicembre 1971 e DPR n. 1026 del 25 Novembre 1976). L'aborto spontaneo è la più frequente complicanza della gravidanza, con un'incidenza compresa tra l'8% e il 25% e con una media di circa 15% (Ljunger et al., 2005) a seconda dell'età e dell'etnia delle donne studiate e delle modalità di raccolta dei dati (Regan e Rai, 2000; Bocciolone e Parazzini, 1989). L'incidenza aumenta se si considerano anche gli aborti spontanei che avvengono circa al 14° giorno dal concepimento, che molto spesso possono essere confusi con la normale mestruazione.

In Italia i dati ISTAT indicano un aumento nel corso degli anni degli aborti spontanei: erano 89.2 ogni 1000 nati vivi nel 1982, sono diventati 127.6 nel 1999.

Le più comuni cause di aborto spontaneo sono le patologie embrionali di origine cromosomica o genetica e le malformazioni uterine congenite o acquisite (Garcia-Enguidanos et al., 2002); seguono poi disfunzioni endocrine, alterazioni immunologiche, stati trombofilici, infezioni, fattori psicologici, anomalie mulleriane, diabete, anticorpi antifosfolipidi e basso livello di folati. Le anomalie cromosomiche fetali sono responsabili di circa il 50% degli aborti durante il 1° trimestre e vengono suddivise in anomalie numeriche (96% dei casi) tipo aneuploidie (quali trisomie o monosomie) o poliploidie, strutturali (3%) tipo traslocazioni, inversioni, delezioni o duplicazioni e mosaicismi (1%). Quest'ultimo, che si definisce alla presenza di due o più linee cellulari con assetto cromosomico differente, può essere presente solo nel trofoblasto, solo nell'embrione o in entrambi, a seconda del momento in cui si evidenzia (Kalousek et al., 1992).

Sofferenza Fetale Cronica (IUGR)

La crescita fetale è determinata dall'interazione di numerosi fattori sia di natura genetica che di natura ambientale o materno-fetale. Tradizionalmente per l'identificazione dello IUGR ci si basa sul peso alla nascita, classificando i neonati come piccoli per l'epoca gestazionale (SGA: Small for Gestational Age < 10° percentile), appropriati per l'epoca gestazionale (AGA: Appropriate for Gestational Age 10°-90° percentile) e grandi per l'epoca gestazionale

(LGA: Large for Gestational Age > 90° percentile) (Battaglia & Lubchenco, 1967). Attualmente, il termine “ritardo di crescita intrauterino” viene utilizzato solo per quei feti con una evidente alterata crescita durante la gravidanza.

Numerosi sono i fattori che possono indurre una riduzione della crescita intrauterina, quali insufficienza cronica utero-placentare, esposizione a farmaci, infezioni congenite che determinano alterazioni vascolari (mancata invasione del trofoblasto della parete muscolare delle arterie spirali dell’utero o alterazioni dei substrati metabolici). L’IUGR può essere distinta in:

- *asimmetrica* (o sproporzionata o late flattening) caratterizzata da una rapida riduzione della crescita nell’ultima parte della gravidanza e da un’insufficienza placentare come patologia di base
- *simmetrica* (o proporzionata o low profile) caratterizzata costantemente da bassa velocità di crescita che compare precocemente.

Le linee guida per lo screening del difetto di crescita intrauterino prevedono esami ecografici entro la 10^a settimana di gravidanza per la valutazione della lunghezza vertice-sacro (LVS o CRL) oppure dopo l’11^a settimana misurando il diametro biparietale (DBP) e la lunghezza del femore (LF); alla 20-22^a settimana e alla 30-34^a settimana per valutare (oltre DBP) la circonferenza cranica (CC), la circonferenza addominale (CA) e la lunghezza del femore. Il rapporto CC/CA calcolato nel 3° trimestre di gravidanza permette di distinguere tra IUGR simmetrica e asimmetrica definendo quest’ultima l’accrescimento della circonferenza cranica ed arresto di quella addominale per eccessivo consumo del glicogeno epatico.

Difetti congeniti

Per difetto congenito o *malformazione maggiore* si intende qualsiasi anomalia, strutturale e/o anatomica, che condiziona lo stato di salute psicofisico del paziente e che richiede trattamento medico e/o chirurgico e/o particolare attenzione psicosociale. Per *malformazione minore* si intende invece un’alterazione strutturale e/o anatomica che non condiziona lo stato di salute del paziente e rappresenta soltanto peculiarità estetica di scarsa rilevanza psicosociale.

Malformazioni minori possono essere a carico di:

- cranio e scalpo: occipite piatto, fontanella metopica aperta,
- padiglione auricolare: padiglione piccolo, ad impianto retroverso, elice superiore ripiegato in basso,

- volto e collo: sella nasale ipoplasica, ipo-ipertelorismo, ugola bifida, filtro nasale ipoplasico, micrognatia, cute retronucleare ridondante,
- cute: fossette cutanee sacrali, appendici cutanee preauricolari, solco palmare unico, piega di flessione del mignolo unica,
- tronco: capezzolo soprannumerario, arteria ombelicale unica, ernia ombelicale, ipospadia glandulare,
- arti: cubitus valgus, clinodattilia, calcagno prominente.

Le malformazioni maggiori si distinguono in difetti isolati della morfogenesi ed in sindromi (Merks et al., 2003). Le prime possono essere classificate in base al fenotipo in:

1. malformazione
2. deformazione
3. displasia
4. disruption - necrosi focale
5. sequenza.

La malformazione rappresenta, in senso stretto, l'alterazione di un organo conseguente ad un'anomalia dello sviluppo embrionale, cioè ad un errore congenito dell'organogenesi, come ad esempio, nel caso di cardiopatia congenita, microtia, encefalocele (protrusione di tessuto cerebrale e meningeo per un difetto del cranio), labioschisi. Alterazioni minori sono ad esempio date da solco palmare unico.

La deformazione è un'anomalia della forma e/o della posizione di strutture osteo-muscolari, che può essere conseguenza di un'azione prolungata di forze meccaniche che nel periodo fetale alterano una struttura già ultimata durante l'organogenesi. Possono essere dovute a compressione uterina (oligodramnios di origine fetale per esempio agenesia renale bilaterale oppure di origine materna come rottura dell'amnios; anomala posizione fetale per esempio presentazione del podice; ridotto spazio uterino per esempio utero bicornuto, fibromi uterini) oppure a diminuzione dei movimenti fetali (malattie neuromuscolari fetali come spina bifida; malattie neuromuscolari materne come miastenia gravis). La caratteristica delle deformazioni è che possono regredire spontaneamente o in seguito a fisioterapia.

In genere, le deformazioni possono interessare:

- contratture articolari per lo più a carico del piede come piede valgo, metatarso addotto, piede equino o varo, deformazioni delle dita del piede;
- torsione tibiale;
- lussazioni e sublussazioni articolari come lussazione/sublussazione dell'anca, *genu recurvatum* (ginocchio ricurvato), lussazione della testa del radio;

- deformazioni del torace come *pectus carinatum* (deformità della gabbia toracica caratterizzata dalla protrusione dello sterno), *pectus excavatum* (petto escavato), oppure a carico della colonna come nella scoliosi;
- deformazioni facciali, ad esempio del naso, del padiglione auricolare, della mandibola, dello sternocleidomastoideo;
- craniosinostosi cioè chiusura precoce di una o più suture craniche come per esempio scafocefalia (fusione precoce della sutura sagittale), trigonocefalia (fusione precoce della sutura metopica), plagiocefalia (fusione precoce di una sutura coronale), brachicefalia (fusione precoce di entrambe le suture coronali), pachicefalia (fusione di sutura lambdoidea).

La displasia è un'alterazione dell'organizzazione cellulare dei tessuti di un organo normale; può essere localizzata (ad esempio a livello dei nevi) o sistemica (ad esempio melanosi neurocutanea, acondroplasia). Difetti minori sono ad esempio l'angioma piano sulla coscia.

Le disruption-necrosi focale sono anomalie di carattere necrotico a carico di un organo formatosi normalmente e quindi sottoposto a distruzione da ipovascolarizzazione. Esempi di tale anomalie sono le aplasie delle dita o degli arti di tipo trasverso, la sindrome oro-mandibolo-melica (facial limb disruptive spectrum*), le atresie intestinali (tranne quelle duodenali), la gastroschisi, la poroencefalia (cisti o cavità a carico di un emisfero cerebrale comunicante con un ventricolo). Difetti minori sono ad esempio la costrizione anulare alla base del dito mignolo.

Le sequenze rappresentano un insieme di difetti interpretabili come la conseguenza di un singolo errore della morfogenesi, oppure di un singolo meccanismo patogenetico. Esempi di sequenze sono i difetti di chiusura del tubo neurale, oloprosencefalia (malformazione cerebrale complessa caratterizzata da anomalie della faccia, ritardo dello sviluppo, epilessia, patologie endocrine), sequenza di Pierre Robin*, sequenza di Klippel-Feil*, ostruzione precoce uretrale, estrofia della cloaca, estrofia della vescica, sequenza da oligoidramnios (ipo-agenesia renale bilaterale, sindrome di Potter*), sequenza da presentazione podalica, sequenza da acinesia fetale. Difetti minori sono i dismorfismi cranio-facciali da non corretta posizione fetale.

La sindrome viene invece definita come l'insieme di difetti non interpretabili come una sequenza o una displasia sistemica, né come una associazione casuale (insieme di difetti dovuti all'azione di meccanismi eziologici diversi che hanno agito del tutto casualmente sullo stesso soggetto), ma come conseguenza di un'unica causa, ambientale o genetica ad effetto pleiotropico. Le cause delle sindromi dismorfiche possono essere *Cromosomiche* (aneuploidie autosomiche per esempio la trisomia 21* o la sindrome di Turner*); anomalie cromosomiche

parziali per esempio le trisomie parziali 4p+*, 9p+* e le delezioni 5p-* e 4p-* o sindromi da microdelezione (per esempio la sindrome di Prader-Willi*, o la sindrome di Williams*); monogeniche o autosomiche dominanti come acondroplasia, sindrome di Apert* e recessive come Ellis vanCreveld*, Smith-Lemli-Opitz*; legate alla X dominanti p.e. Goltz* e recessive p.e. Coffin-Lowry*; mitocondriali p.e. Wolfram*). Inoltre le sindromi possono essere di tipo *ambientali* da agenti infettivi, chimici e farmacologici o ancora a *causa sconosciuta*.

Come riportato da Wilson nel 1977, i difetti congeniti sono per lo più dovuti a cause sconosciute o multifattoriali (65%), a cui seguono quelli a causa genetica (20%) e ad anomalie cromosomiche (5%). Da sottolineare che il 3-4% delle malformazioni può essere ascritto a patologie materne quali diabete mellito, fenilchetonuria, deficit di acido folico, miastenia grave, ipertermia, epilessia (o all'ipossia determinata dalle crisi convulsive), ipotiroidismo e Lupus eritematoso sistemico, mentre e l'1-2% delle malformazioni possono essere dovute a problemi meccanici come oligodramnios o polidramnios. Da non dimenticare inoltre le infezioni materne (3%), soprattutto quelle dovute a Toxoplasma, Rosolia, Cytomegalovirus, Herpes Simplex virus (TORCH) e da Treponema. Le cause iatrogene come le radiazioni e i farmaci sono ciascuna responsabili di meno dell'1% delle malformazioni.

* Le definizioni di tali sindromi è riportata nell'appendice A

TERATOLOGIA

Nel 1959 Jim Wilson nel suo “Manuale di Teratogenesi” ha proposto i principi di base della teratogenesi, principi tuttora validi:

A. Suscettibilità Genetica - L'esposizione a noti agenti teratogeni, come per esempio l'idantoina, determina difetti congeniti solo in un numero limitato dei feti esposti. Questa suscettibilità genetica può essere dovuta a mutazioni che producono l'alterazione di enzimi coinvolti nella biotrasformazione del farmaco, alterazioni che possono essere sia di tipo quantitativo che funzionale.

B. Stadi dello Sviluppo - Lo *stadio dello sviluppo* in cui avviene l'esposizione è ovviamente uno dei fattori principali nell'insorgenza della malformazione.

B.1 Nella fase del *pre-impianto* e fino la fine della fase di *blastogenesi* l'embrione è esposto all'azione diretta di tutte le sostanze presenti nel sangue e nei liquidi extravascolari materni. Se il danno eventualmente indotto può essere compensato, lo sviluppo dell'embrione proseguirà normalmente (*legge del tutto o nulla*), se invece il danno non può essere riparato, l'embrione muore. Numerose evidenze sperimentali dimostrano l'insorgenza di malformazioni in animali esposti durante questa fase a sostanze quali metilnitrosurea, etilnitrosurea, ciproterone acetato, medrossiprogesterone acetato, ossido di etilene, etilmetansulfonato. Si ipotizza inoltre che durante la blastogenesi, in cui l'embrione si comporta come un unico “campo di sviluppo”, il danno possa essere il risultato dell'azione lesiva di più anomalie, cioè dell'associazione di insulti singolarmente non causali. Esempi di ciò sono le sindromi VACTERL (difetti vertebrali, ano imperforato, atresia esofagea con fistola esofago-tracheale, displasia radiale e renale), MURCS (aplasia dotti Mulleriani, aplasia renale, displasia dei somiti cervicotoracici), CHARGE (coloboma, difetto cardiaco, atresia delle coane, ritardo di crescita, anomalie sistema nervoso centrale, sordità, ipogonadismo).

B.2 Nella fase dell'*embriogenesi* un'azione teratogena è compatibile con lo sviluppo dell'embrione ed è, purtroppo, anche la fase di massima suscettibilità all'azione dei teratogeni. In questa fase avviene l'organogenesi, il cui inizio è dato dalla formazione della placca neurale.

B.3 Nella fase di *fetogenesi* e nella fase *perinatale* (dalla 28^a settimana fino al 7° giorno di vita extrauterina) la possibilità di indurre teratogenesi diminuisce fino a scomparire del tutto, mentre predominante diviene la possibilità di alterazioni funzionali degli organi. Questa fase è caratterizzata principalmente dalla differenziazione tissutale, dalla crescita e dalla

maturazione fisiologica del feto. L'esposizione ad agenti chimici può indurre difetti della motilità, della fertilità, ritardo mentale o alterazioni comportamentali, mentre forze meccaniche intrauterine possono provocare la perdita di strutture fetali distali e quindi deformazioni. La diversa sensibilità dei vari abbozzi all'azione degli xenobiotici è determinata sia dalle proprietà biochimiche tipiche di ogni tessuto, sia dalla velocità di accrescimento che dal grado di differenziazione raggiunto al momento dell'aggressione. Per ogni tipo di malformazione esiste pertanto un ben preciso periodo di vulnerabilità.

C. End Points - Il mancato sviluppo fisiologico dell'embrione causato dall'insulto nocivo, dipende quindi sia dalla sensibilità specifica dei diversi abbozzi embrionali, che dal periodo in cui si ha l'esposizione. Il risultato sarà morte, malformazione, ritardo della crescita e deficit funzionale. La *sensibilità specifica dei diversi abbozzi embrionali* è stata dimostrata sperimentalmente per etanolo, acido retinoico, radiazioni ionizzanti ed ipertermia; l'esposizione a questi diversi agenti può provocare alterazioni craniofacciali alterando l'andamento dell'apoptosi delle cellule embrionali (Sulik et al., 1988) o incrementando tale fenomeno (Sulik & Dehart, 1988).

D. Vie d' Accesso - Il danno indotto dall'agente teratogeno sul prodotto del concepimento può essere *diretto o indiretto* grazie alla tossicità mediata dalla madre o dalla placenta, oppure può essere dato dalla *combinazione* degli effetti diretti e indiretti.

La suscettibilità materna all'azione di un agente tossico è correlabile al patrimonio genetico, all'età, alla razza, allo stato metabolico e nutrizionale. La presenza di patologie quali l'ipertensione arteriosa cronica, il diabete mellito, l'ipertermia e le infezioni ricorrenti sono causa di elevata morbilità prenatale. A questa sorta di *tossicità materna* devono essere ascritte anche anemia, squilibri endocrini, disturbi dell'equilibrio acido-base ed elettrolitico, riduzione del flusso ematico uterino, deficit nutrizionali che si possono avere in seguito ad esposizione ad agenti chimici. Dopo esposizione ad un tossico si può instaurare uno stato di insufficienza placentare con esito di riduzione del flusso ematico, alterato trasporto di sostanze nutritive e alterato metabolismo che si configura come una barriera placentare non efficiente e quindi in *tossicità placentare*.

E. Effetto Dose-Risposta - Il danno indotto dall'agente tossico è proporzionale alla dose e al tempo di esposizione. Da non dimenticare inoltre che la quota di sostanza che effettivamente raggiunge il feto può essere significativamente influenzata dalle *modificazioni fisiologiche* proprie della gravidanza:

- aumento del peso corporeo sia per lo sviluppo del feto, della placenta e degli annessi embrio-fetali che per ritenzione idrica ed aumento dei depositi adiposi;

- aumento del volume plasmatico superiore all'aumento della massa eritrocitaria, cosicché il rapporto globuli/plasma (ematocrito) tende a diminuire con esito di anemia fisiologica da gravidanza, ma anche modificazioni del volume di distribuzione degli xenobiotici;
- aumento del volume minuto cardiaco (gettata cardiaca = frequenza x gettata sistolica) del 30% sia per aumento della gittata sistolica, che passa da circa 64 ml a 71 ml, sia per aumento della frequenza cardiaca che passa da 70 a 85 pulsazioni/minuto;
- aumento del volume corrente senza variazioni della frequenza respiratoria con conseguente aumento proporzionale del volume minuto respiratorio che raggiunge al termine della gravidanza l'ordine di 10-11 litri. Poiché lo spazio morto non si modifica si ha un aumento della ventilazione alveolare;
- aumento del flusso renale, della filtrazione glomerulare e quindi della clearance renale fino a valori di 200 ml/min con conseguente aumento dell'eliminazione renale di molte sostanze nutritive e di xenobiotici;
- riduzione del tono e della motilità intestinale risultano in un aumento della frazione di xenobiotico assorbita.

F. Meccanismi di Teratogenesi - Numerosi sono i meccanismi che determinando alterazioni a livello cellulare, danno inizio ad un processo che provoca anomalie dello sviluppo embrionale. Tra questi meccanismi sono da ricordare:

- mutazioni e rotture cromosomiche da radiazioni ionizzanti;
- alterazioni delle mitosi, ad esempio l'esposizione all'acido valproico può causare difetti a livello del tubo neurale per inibizione della mitosi dovuta a rallentamento o blocco della sintesi del DNA;
- alterazioni a carico del DNA come nel caso dalla fenitoina;
- alterazione energetiche come ad esempio inadeguata glicolisi o modificazioni del ciclo di Krebs o stati di ipossia date da cianide;
- alterazioni delle funzioni enzimatiche indispensabili per lo sviluppo e la differenziazione dei tessuti, come indotto dagli antagonisti dell'acido folico (metotrexate e aminopterina);
- ridotto apporto di precursori o substrati, come nel caso di deficit nutrizionali di vitamine e minerali, presenza di analoghi o antagonisti di aminoacidi essenziali, insufficiente assorbimento gastroenterico, deficit di trasporto placentare, sono tutte cause che possono indurre teratogenesi.

Altri insulti cellulari hanno inoltre come conseguenza:

- alterata migrazione cellulare della cresta neurale che può determinare la sindrome di Gorge; la sindrome alcolica fetale indotta dall'etanolo;
- alterata velocità di divisione mitotica, aberrazioni cromosomiche provocate da ciclofosfamide, mostarde azotate, etil-metan-sulfonato;
- inibizione degli enzimi riparatori del DNA come idrossiurea o 5-fluoro-uracile;
- arresto del ciclo cellulare mediante inibizione della formazione del fuso mitotico come causato da colchicina o vincristina;
- modulazione dell'espressione genica indotta da acido retinico;
- alterata interazione con i tessuti adiacenti;
- inibizione della morte cellulare programmata, cioè dell'*apoptosi*, responsabile ad esempio della sindattilia (inibizione dell'*apoptosi* del mesenchima interdigitale).

FARMACI TERATOGENI

Gli insulti esogeni ritenuti teratogeni sono rappresentati da agenti fisici (come radiazioni ionizzanti), chimici (farmaci, tossici ambientali e/o industriali), biologici (infezioni). I meccanismi alla base del danno teratogeno non sono a tutt'oggi perfettamente conosciuti, i dati finora disponibili sono ottenuti da:

- sperimentazione animale
- casistiche cliniche (retrospettive)

Sperimentazione animale

Dopo l'evento tragico di talidomide negli anni sessanta, l'FDA ha pianificato dei protocolli sperimentali per lo studio della tossicità sulla riproduzione e dello sviluppo sia dei farmaci che delle sostanze chimiche ambientali, quali pesticidi, additivi alimentari, agenti chimici d'uso industriale.

I farmaci devono essere sottoposti a tre tipi di studi: sulla fertilità (segmento I), sullo sviluppo (segmento II) e lo studio di tossicità peri- e post-natale (segmento III).

La valutazione del rischio teratogeno si basa sul cosiddetto segmento II, finalizzato alla ricerca delle principali manifestazioni del danno embrionale da farmaci: malformazioni, aborti e ritardo della crescita intrauterino. Lo studio viene integrato dagli altri segmenti sperimentali per l'identificazione di possibili effetti su fertilità e sulle prime fasi dello sviluppo embrionale (segmento I), nonché sullo sviluppo pri- e post-natale (segmento III).

- *SEGMENTO I - Lo studio sulla fertilità* eseguito esclusivamente nel topo, valuta la funzionalità delle gonadi, il comportamento sessuale, il tasso di fertilità e l'andamento della gravidanza nelle sue prime fasi. I maschi vengono trattati con il farmaco in esame per almeno 60 giorni (periodo di spermatogenesi) prima dell'accoppiamento, mentre le femmine vengono trattate per 14 giorni (tre cicli ovulatori).
- *SEGMENTO II - Lo studio della tossicità sullo sviluppo* (di teratogenesi propriamente detto) è volto esclusivamente ad individuare eventuali effetti tossici indotti a carico dell'embrione. Viene condotto su animali di almeno due specie diverse (topi e conigli), di cui vengono trattate solo le femmine durante l'organogenesi.
- *SEGMENTO III - Lo studio di tossicità peri- e post-natale* è finalizzato ad individuare effetti avversi riconducibili al trattamento dallo sviluppo fetale fino allo svezzamento. Anche in questo caso vengono trattate solo le femmine dal 15° giorno di gravidanza, cioè dalla fase fetale fino allo svezzamento (21° giorno dopo il parto). Le sostanze in esame vengono testate generalmente nel ratto - anche se sarebbe consigliabile utilizzare anche il coniglio - ed il trattamento copre l'intero ciclo riproduttivo dell'animale. Il protocollo prevede l'esposizione degli animali per almeno 60 giorni prima dell'accoppiamento. Allo svezzamento della prima figliata, maschi e femmine scelti a random vengono fatti accoppiare ed il controllo prosegue fino allo svezzamento della seconda figliata.

Numerosi altri test *in vitro* sono stati proposti sia nel tentativo di ridurre l'utilizzo di animali, che per individuare test più rapidi per lo screening di un elevato numero di molecole. Gli approcci sperimentali vanno dalle colture cellulari fino alla coltura di embrioni *in toto* post-impianto, passando attraverso di colture di abbozzi d'organo e utilizzazione di embrioni di vertebrati o invertebrati.

Il limite maggiore della sperimentazione animale è la difficile estrapolazione all'uomo i risultati ottenuti, a ciò molto spesso si somma la non uniformità dei protocolli seguiti nei diversi studi. La suscettibilità agli effetti teratogeni di un farmaco può variare in maniera sensibile nelle diverse specie e ciò è dovuto sia a fattori di tipo farmacocinetico che organogenetico. Per quanto riguarda il profilo farmacocinetico, esistono notevoli differenze tra le varie specie (velocità di eliminazione, legame con le proteine plasmatiche, passaggio transplacentare). Dall'altra parte, l'organogenesi presenta differenze non solo tra specie diverse ma anche nell'ambito della stessa specie animale. Infine, le dosi utilizzate sono frequentemente di gran lunga superiori a quelle usate nell'uomo e vengono spesso somministrate per vie che non corrispondono a quelle utilizzate nell'uomo. Dosaggi troppo elevati potrebbero essere responsabili dell'eccessivo numero di farmaci che dimostra effetti

teratogeni negli studi di screening, possono infatti indurre tossicità embrionale o anche materna o possono provocare importanti variazioni farmacocinetiche, come ad esempio la saturazione delle vie metaboliche del farmaco.

Nonostante le numerose limitazioni, le conoscenze attuali hanno permesso di fornire elementi utili all'identificazione di sostanze pericolose in gravidanza; inoltre deve essere sottolineato come, ad eccezione del misoprostol, ogni farmaco risultato teratogeno per l'uomo lo sia anche negli animali.

Metodi epidemiologici

L'epidemiologia riproduttiva è lo studio di possibili associazioni statistiche tra l'esposizione di una donna gravida (o anche paterna) ad un agente potenzialmente teratogeno e lo sviluppo di effetti embriofetali o neonatali avversi (Olsen J, 2005). Frequentemente vengono riportati come rischio relativo (principalmente da studi a coorte) e odds ratio (principalmente da studi caso-controllo). Questi ultimi hanno la limitazione che basandosi sui "richiami" possono determinare false associazioni (per esempio rischio teratogeno da benzodiazepine): una paziente con gravidanza ad esito sfavorevole è più incline a ricordare farmaci o eventi che possono aver influenzato negativamente il corso della gravidanza, rispetto ad una donna con gravidanza ad esito favorevole.

L'approccio epidemiologico può essere basato inizialmente su pubblicazioni di *case-reports* e di *case-series*: nel primo caso si può stimolare altri autori a descrivere associazioni analoghe tenendo però conto del pericolo del "me-too phenomenon" (Smithells, 1974); nel secondo si può allertare i clinici a pianificare ulteriori e più approfonditi studi epidemiologici. Quando un farmaco è stato assunto da un piccolo gruppo di soggetti o ha provocato malformazioni rare, è difficile stabilire un'associazione diretta. Se invece un farmaco viene assunto da molte donne gravide allora un esiguo numero di case-reports può riflettere semplicemente l'andamento delle spontanee malformazioni (1-5%). La *meta-analisi* è una metodologia statistica -clinica che permette di analizzare i dati di più studi analoghi, fornendo un unico dato conclusivo. Esempi di valutazione epidemiologica di questo tipo riguardano alcuni farmaci come i contraccettivi orali (Bracken B, 1990; Raman-Wilms et al., 1995), la nitrofurantoina (Ben-David et al., 1995), il metronidazolo (Czeizel & Rocken-bauer, 1998; Burtin et al, 1995), i *FANS* (Koren et al., 2006) e le benzodiazepine (Dolovich et al., 1998).

Altro fattore estremamente importante è la dimensione della popolazione valutata: la maggior parte delle malformazioni sono eventi rari, mentre molte delle sostanze teratogene, nonostante l'alto rischio, non influenzano negativamente lo sviluppo della maggior parte dei

feti. Inoltre, si deve tenere conto che il numero dell'outcome non corrisponde sempre al numero delle pazienti esposte all'agente in quanto molti dei follow-up vengono persi.

Il disegno epidemiologico ideale è quello in cui tra i vari gruppi i fattori sono costanti, come ad esempio nelle sperimentazioni controllate randomizzate in cui è stato valutato se il supplemento di acido folico durante il periodo preconcezionale potesse prevenire i difetti del tubo neurale (MRC, 1991). Poiché uno studio sperimentale è raramente praticabile e soprattutto etico, la quasi totalità degli studi epidemiologici in questo campo riguarda studi osservazionali, spesso non randomizzati. Si deve tenere conto non solo della patologia stessa, inclusa la gravità e le sue complicanze, per avere campioni omogenei, ma anche dello stile di vita, del livello socio-economico, dell'età e della storia familiare.

La scelta dello studio più appropriato può essere fatta in base tipo di indagine: ad esempio, per valutare l'incidenza di una anomalia congenita rara si può scegliere uno studio caso-controllo, mentre per valutare l'incidenza di una esposizione rara si può invece scegliere lo studio a coorte. E' in ogni caso essenziale non fermarsi solo sull'esito della gravidanza, ma proseguire la valutazione a lungo termine per evidenziare eventuali effetti sullo sviluppo neuro-comportamentale del bambino (Adams et al., 1990; Adams J, 1993).

La pubblicazione dei dati ottenuti da studi epidemiologici permette un continuo aggiornamento delle liste dei farmaci teratogeni per l'uomo (AIFA, Farmaci e Gravidanza, 2005)

Farmaci embriotossici per l'uomo

Agente	Effetti
Acido Valproico	Spina bifida, difetti cardiaci e craniofacciali, urogenitali e muscolo-scheletrici con rischio complessivo dell' 1-5%
ACE inibitori	Disgenesia tubuli renali, insufficienza renale neonatale, ritardo ossificazione cranio con incidenza del 1-5% se assunti dal 2° trimestre a fine gravidanza; recenti studi indicano rischio di malformazioni cardiache e del sistema nervoso centrale anche nel 1° trimestre
Alcool	Ritardo di sviluppo e mentale, ipoplasia mandibola, riduzione larghezza fessura palpebrale, microcefalia
Aminoglicosidi	Danni al nervo vestibolare ed acustico con rischio del 8-10%
Aminopterin e Metotrexate	Sindrome da aminopterin, idrocefalia, aborto spontaneo, palatoschisi, meningocele, riduzione derivati 1° arco branchiale con incidenza dell' 1-1.5%
Androgeni	Mascolinizzazione embrioni femminili, clitoromegalia, fusione piccole labbra: dati rivalutati da meta-analisi che indicano rischio complessivo di malformazioni non significativo
Antitiroidei	Ipotiroidismo, tumori tiroidei, aplasia cute; sindrome tipica da metimazolo
Carbamazepina	Spina bifida con incidenza dello 0.5%; altri difetti cranio-facciali con incidenza fino 11% se dose > 1000 mg/die
Chinina	Possibili alterazioni funzione uditiva, dose dipendenti
Ciclofosfamide	Ritardo dello sviluppo, malformazioni dita e cardiovascolari con incidenza fino a 33%
Danazolo	Mascolinizzazione embrioni femminili
Dietilstilbestrolo	Mascolinizzazione embrioni femminili, adenocarcinoma vaginale alla pubertà con rischio di 2-4 volte
FANS	Chiusura prematura dotto Botallo,
Fenitoina	Ritardo della crescita, anomalie SNC. Sindrome tipica con incidenza del 10%
Litio	Difetti cardiaci e del tubo neurale con incidenza 2-3%, anomalie tipo Ebstein ¹ <1%
Misoprostol	Determina difetti dovuti a ipovascolarizzazione embrio-fetale (sindrome Moebius ² , agenesia arti) con incidenza di rischio orientativa 1 su 5000
Retinoidi	Cranioschisi, malformazioni dei derivati primi archi branchiali con rischio del 25%
Talidomide	Focomelia, malformazioni renali, cardiache e del orecchio esterno
Tetracicline	Ipoplasia dello smalto, colorazione denti, anomalie ossificazione
Trimetadione	Ritardo della crescita, palatoschisi, labioschisi
Vitamina A	Sindrome da retinoidi se assunta in dosi > 30.000 UI/die
Warfarin	Ipocondroplasia nasale, anomalie SNC, sindrome Dandy-Walker ³

(1) Anomalia di Ebstein: anomalo impianto della valvola tricuspide che separa il ventricolo destro in due parti cosicché una porzione del ventricolo viene inglobata nell'atrio destro, frequentemente associata a comunicazione interatriale.

(2) La sindrome di Moebius è caratterizzata da paralisi facciale congenita. Il mancato o ridotto sviluppo dei nervi facciali causa anomalie dei muscoli facciali e della mascella. Per lo più sono interessati il VI e il VII nervo facciale. Possono essere presenti malformazioni degli arti. Il ritardo mentale è presente in circa il 10% dei casi.

(3) Sindrome Dandy-Walker: sindrome caratterizzata da dilatazione cistica del 4° ventricolo e agenesia o ipoplasia del verme cerebellare, frequentemente associata a idrocefalo.

FARMACOVIGILANZA IN GRAVIDANZA

La scarsa conoscenza del reale rischio teratogeno da farmaci e la necessità di avere informazioni il più possibile corrette su di un argomento così delicato, ha fatto sì che in diversi paesi siano stati organizzati servizi di consulenza specifici per la teratologia (TIS – Teratology Information Services) in cui operano équipes multidisciplinari che possono valutare le singole situazioni poiché in grado di accedere alle banche dati più aggiornate (Adis et al., 2001). In Europa è stata creata una rete di interazione di tali servizi l'ENTIS cioè European Network on Teratology Information Services, del tutto analoga alla OTIS (Organization on Teratology Information Services) Americana.

Per iniziativa dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri nel 1992 è nato in Italia il Gruppo di Collaborazione sull'uso di Farmaci in Gravidanza (CGDUP), con l'obiettivo primario di pianificare una collaborazione internazionale per studiare l'uso dei farmaci in gravidanza mediante una metodologia standardizzata uguale per i vari paesi, stabilendo così un'ampia rete di ricerca omogenea sull'uso dei farmaci in gravidanza.

Gruppi analoghi erano già operativi negli Stati Uniti (Simpson et al., 1989; Rubin et al., 1993) e in altri paesi europei come l'Ungheria (Czeizel & Racz, 1990).

Gli studi dei vari gruppi hanno permesso la creazione di vari Registri delle Malformazioni Congenite: **EUROCAT** o European Registration of Congenital Anomalies and Twins, che è un network di registri europei che fa capo alla Comunità Europea; **ICBDMS** o International Clearinghouse for Birth Defect Monitoring Systems, che è un network di registri mondiali che fa capo all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e che attualmente comprende 28 Registri di 35 nazioni appartenenti a tutti i continenti.

In Italia esistono registri regionali: Indagine Malformazioni Emilia Romagna, Registro Nord-Est Italia, Registro Toscano, Indagine Umbra Malformazioni Congenite, Registro Campano Malformazioni Congenite, Indagine Siciliana Malformazioni Congenite, che fanno capo all'Indagine Policentrica Malformazioni Congenite coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Anche le industrie farmaceutiche tengono registri analoghi sia per quanto riguarda i nuovi farmaci commercializzati che tutti gli altri. Merck ad esempio ha istituito il proprio Pregnancy Registry Program, mentre GlaxoWellcome Medicines ha istituito l'International Process for Monitoring Prenatal Exposure to all.

Il reale valore di questi sistemi di analisi-sorveglianza è stato criticato da numerosi autori, in quanto risulta abbastanza marginale, principalmente a causa della loro scarsa specificità (Mastroiacovo et al., 1994), poiché registrano eventi relativamente rari (la prevalenza delle malformazioni è stimata attorno al 3-4%) dovuti ad esposizioni ancor più rare. Esempio molto calzante a tale proposito è quello dell'acido valproico. Il farmaco è assunto da circa il 20% delle donne affette da epilessia e rappresentano circa 3‰ della popolazione delle donne in gravidanza, cioè si può stimare che il farmaco sia assunto da circa 6 donne ogni 10.000 gravide. L'acido valproico ha un rischio relativo di provocare spina bifida stimabile nell'ordine del 20%, il che significa che le donne che lo assumono presentano un rischio del 1% di partorire un figlio affetto da spina bifida rispetto allo 0.5‰ calcolato per la popolazione ostetrica generale. In Italia su circa 540.000 nascite, l'utilizzo di acido valproico potrebbe determinare un aumento di tale dai 270 previsti previsti a 273 casi.

Importante inoltre è la durata del follow-up visto che farmaci come il dietilstilbestrolo hanno causato displasia e carcinoma della cervice e della vagina con un aumento del rischio di 2-4 volte (Robboy et al., 1984; Vandrie et al., 1983) con massima incidenza attorno al 19° anno di età (Robboy et al., 1984; Hatch et al., 1998; Herbst AL, 2000).

Nello studio oggetto di questa tesi sono state considerate tre importanti classi di farmaci: gli antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina, gli antiepilettici, la vitamina A e retinoidi.

- Gli antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina (SSRI) rientrano a pieno titolo in una ricerca di questo genere per l'importanza che la patologia depressiva ha in gravidanza. In particolare per paroxetina, uno dei farmaci più usati, la letteratura riporta dati discordanti relativi alla possibilità di induzione di malformazioni. Alla brusca sospensione della terapia hanno contribuito anche i comunicati da parte della ditta produttrice relativi alla possibilità di aumento del rischio teratogeno.
- Gli antiepilettici sono farmaci indispensabili per il trattamento dell'epilessia in gravidanza nonostante siano associati ad elevato rischio teratogeno, infatti l'incidenza di malformazioni congenite imputabili all'uso di antiepilettici in gravidanza risulta in media del 4-8%, cioè approssimativamente 2-3 volte superiore all'incidenza generalmente osservabile nella popolazione ostetrica. Da sottolineare inoltre che negli ultimi anni questi farmaci vengono prescritti anche come stabilizzatori dell'umore.
- La vitamina A e i retinoidi, secondo dati sperimentali ed epidemiologici recentemente pubblicati, sono associati ad altissimo rischio di malformazioni.

FARMACI ANTIDEPRESSIVI INIBITORI DEL RE-UPTAKE DELLA SEROTONINA (SSRI)

La depressione maggiore e in genere la sindrome depressiva, interessano circa il 10% delle donne in stato di gravidanza (ACOG 1993) e possono comportare ritardo nella crescita intrauterina, basso peso alla nascita (< 2500 gr), basso APGAR score e bimbi piccoli rispetto all'età gestazionale (< 10th percentile), possono inoltre indurre aborto spontaneo (Sacker et al., 1996; Kinney et al., 1993; Preti et al., 2000). Nonostante l'impossibilità di stabilire una relazione causa-effetto, l'aumento del cortisolo e delle catecolamine, osservato nelle condizioni di stress, potrebbe determinare un incremento delle resistenze vascolari uterine e quindi alterare il flusso placentare (Mulder et al., 2002). Esiste però una chiara correlazione tra maggiore rilascio ormonale da ipotalamo, ipofisi e placenta nelle donne depresse e parto pre-termine (Weinstock M, 2001).

Il rapporto rischio-beneficio del trattamento farmacologico deve essere attentamente valutato tenendo anche presente i rischi connessi ad una patologia non trattata. In altre parole, il medico curante o lo psichiatra dovrebbe valutare sia il possibile rischio di malformazioni e di tossicità neonatale come la sindrome d'astinenza neonatale o problemi neuro-comportamentali a lungo termine, che le gravi conseguenze che possono insorgere se la patologia depressiva non viene adeguatamente trattata. Il recente studio di Cohen (Cohen et al., 2006) ha chiaramente evidenziato come la sospensione del trattamento farmacologico aumenti fino a 5 volte il rischio di ricaduta depressiva rispetto alle donne che hanno continuato la terapia. Altri studi hanno segnalato alterazioni comportamentali che sfociano in malnutrizione (Zuckerman et al., 1989), ridotta frequenza di assunzione dell'acido folico, aumento del consumo di alcool e fumo di sigarette (Bonari et al., 2004) e aumento della tendenza al suicidio (Wisner et al., 2000). Infine, è stato dimostrato che la depressione post-partum si presenta con maggiore incidenza nelle donne che durante la gravidanza erano depresse ma non sono state trattate farmacologicamente (Marcus et al., 2001).

I farmaci *stabilizzatori dell'umore* come litio, carbamazepina ed acido valproico, sono considerati pericolosi in quanto possono aumentare il rischio di malformazioni, mentre i dati di letteratura relativi agli *inibitori delle monoamino ossidasi* sono troppo pochi per definire una reale stima di rischio. *Gli antidepressivi triciclici* (Altshuler et al., 1996), *gli inibitori del re-uptake della serotonina* (SSRI) (Hallberg & Sjoblom, 2005; Kulin et al., 1998) e *gli antidepressivi cosiddetti atipici* quali venlafaxina, mianserina, mirtazapina, trazodone (Yaris et al., 2004), si sono dimostrati abbastanza sicuri, poichè finora non sono stati associati ad un incremento del rischio di teratogenicità (McElhatton et al., 1996; Kalra et al., 2005).

Dalla letteratura emerge che depressione e trattamento appropriato sono associati non tanto ad un aumento del rischio di malformazioni congenite, quanto invece alla possibilità di comparsa di sofferenza fetale cronica o aborto, nonché complicanze quali la *sindrome d'astinenza neonatale*. Quest'ultima in particolare, è stata segnalata nel caso di uso cronico durante il terzo trimestre di gravidanza e soprattutto durante le ultime settimane. La *sindrome d'astinenza neonatale* si manifesta con irritabilità, ipotonia o ipertonìa, sonnolenza, problemi di suzione, ipoglicemia fino distress respiratorio (Laine et al., 2003; Jaiswal et al., 2003). Questi sintomi normalmente si manifestano entro i primi giorni di vita neonatale e generalmente scompaiono spontaneamente dai 5 giorni alle 6 settimane; talvolta la gravità è tale da richiedere trattamento farmacologico che dipende dai protocolli utilizzati (per esempio, clorpromazina). La frequenza di tale complicanza è diversa a seconda dello studio e varia tra il 22% (Costei et al., 2002) ed il 31.5% (Chambers et al., 1996).

Studi pre-clinici condotti nell'animale indicano che l'utilizzo di dosi terapeutiche di antidepressivi SSRI non si associa ad un significativo incremento del rischio di malformazioni. In particolare:

- con Citalopram sono state segnalate malformazioni cardiovascolari e anomalie scheletriche in ratti trattati con dosi di 18 volte superiori alla massima dose raccomandata (MRD) (Briggs et al., 2002);
- con Fluoxetina non è stata riportata nessuna malformazione in ratti e conigli trattati con dosi fino a 10 volte l'MRD (Byrd et al., 1989; Briggs et al., 2002);
- con Fluvoxamina non è stata riportata nessuna malformazione in ratti e conigli trattati con dosi fino a 2 volte l' MRD (Briggs et al., 2002);
- con Sertralina non è stata riportata nessuna malformazione in ratti e conigli trattati con dosi fino a 4 volte l'MRD; è stato segnalato un certo ritardo nella calcificazione dello scheletro a dosi che determinavano anche tossicità materna (Davies & Kluwe, 1998);
- con Paroxetina non è stata riportata nessuna malformazione in ratti e conigli trattati rispettivamente con dosi fino a 9 e 2 volte superiori l'MRD (Baldwin et al., 1989).

FARMACI ANTIEPILETTICI

Per quanto riguarda l'epilessia, la patologia (crisi generalizzate tonico-cloniche e crisi parziali) compare nello 0.5-1% delle donne gravide (Russel et al., 1996), che nell'80% dei casi sono trattate con farmaci antiepilettici. E' da sottolineare che in tale condizione è necessario aumentare la dose, sia per un possibile abbassamento della soglia epilettogena, sia per le

modificazioni farmacocinetiche proprie dello stato di gravidanza: alterato assorbimento per rallentamento della motilità gastrointestinale, aumento del volume di distribuzione per ipoalbuminemia, che comporta un aumento della quota libera dei farmaci, aumento del metabolismo epatico per induzione enzimatica ormonale, aumento della filtrazione glomerulare e quindi accelerata eliminazione urinaria (Bologa et al., 1991).

In gravidanza il rischio di convulsioni subisce un incremento del 17-37%, raddoppia il rischio di eclampsia e, di conseguenza, di parto prematuro (Byrne B, 1997). Numerosi sono i meccanismi responsabili, tra cui l'instaurarsi di uno stato d'ansia e soprattutto gli elevati livelli di estrogeni, per i quali recentemente sono stati dimostrati effetti pro-convulsivanti, per contro il progesterone ha effetti anti-convulsivanti (Zupanc ML, 2006). Questi risultati sono in contrasto con altri precedentemente ottenuti, i quali non solo non segnalavano tali effetti per gli estrogeni (Velisek et al., 1999) ma addirittura ne evidenziavano effetti anti-convulsivanti e neuro-protettivi (Veliskova et al., 2000). L'epilessia è sicuramente correlabile ad un aumento di rischio di aborto spontaneo o morte fetale, a ritardo dello sviluppo, ad emorragia (7%), a dismorfismo, cioè alterato posizionamento degli organi (10%), mentre l'incidenza di malformazioni maggiori è dell'ordine del 4-6% (Yerby MS, 2003).

Numerosi studi, sia epidemiologici che sperimentali su animali, hanno dimostrato che i farmaci antiepilettici presentano un alto potere teratogeno. Dall'altra parte sono farmaci indispensabili poichè in caso di mancato trattamento aumenta sia il rischio di mortalità materna che di morte intrauterina fetale, che può essere causata dallo stato ipossico che si determina in presenza di convulsioni. Tuttavia, è da sottolineare che a tuttoggi non è ancora chiaro se i reali responsabili degli effetti teratogeni (spina bifida, malformazioni cardiache, palatoschisi, ipospadia, microcefalia, ano imperforato, ritardo della crescita intrauterina) siano effettivamente i farmaci antiepilettici oppure siano riconducibili alla patologia di per sé.

Già dal 1963 è sotto attento controllo la correlazione tra uso di farmaci antiepilettici durante la gravidanza e la comparsa di malformazioni congenite (Mueller-Kueppers M, 1963). Moltissimi autori hanno segnalato un significativo incremento dell'incidenza di malformazioni, dell'ordine di 3.4-3.8% (Jick & Terris, 1997; Kaaja et al., 2003) ma anche del 5.3-9% (Kaneko et al., 1992; Canger et al., 1999), in seguito a trattamento materno, mentre altri non hanno evidenziato aumento in assenza di trattamento farmacologico (Fried et al., 2004). Una *meta-analisi* complessiva ha evidenziato che la malattia di per sé non rappresenta un rischio di teratogenesi (Fried et al., 2004).

E' importante ricordare che per una corretta valutazione numerosi sono i parametri che devono essere presi in considerazione: età materna, tipo di epilessia e frequenza delle crisi,

storia familiare per difetti congeniti, esposizione ad altri agenti di con-causa, deficit di acido folico (Ogawa et al., 1991).

L'incidenza di malformazioni congenite imputabili a farmaci antiepilettici è compresa tra 4 e l'8%, approssimativamente 2-3 volte superiore all'incidenza rilevabile nella normale popolazione ostetrica (Yerbi M, 1994) ed è correlata al numero farmaci anticonvulsivanti usati, alla dose, al periodo della gravidanza ed anche a fattori genetici materni:

- aumenta con il numero dei farmaci: 5.5% con due farmaci, 11% con tre, 23% con quattro (Malone & D'Alton, 1997);
- all'aumentare della dosi aumenta il rischio;
- cruciale è fase della gravidanza in cui vengono assunti: 21°-28° giorno per difetti del tubo neurale, 35°-70° giorno per labio-palatoschisi, entro il 42° giorno per difetti cardiaci;
- fattori genetici quali deficit dell'enzima detossificante epossido-idrolasi (Strickler et al., 1985) e aumento di radicali liberi dal metabolismo degli antiepilettici (Wells & Winn, 1996), possono aumentare il rischio di eventi teratogeni.
- la somministrazione dell'acido folico riduce significativamente il rischio di malformazioni del sistema nervoso centrale (Hernandez-Diaz et al., 2000).

Non deve essere dimenticato che i farmaci antiepilettici, oltre ad una marcata influenza sul metabolismo dei folati, hanno azione inibitoria verso la vitamina K che può provocare la comparsa di fenomeni emorragici nel neonato. Indicata è quindi l'integrazione di vitamina K (10 mg e.v. di vitamina K₁) nelle ultime settimane di gravidanza oppure all'inizio del travaglio (Bruno & Harden, 2002).

Studi pre-clinici sui singoli farmaci - Gli studi condotti nell'animale da esperimento indicano che l'utilizzo di dosi terapeutiche di antiepilettici è correlato alla comparsa di serie malformazioni. In particolare:

1. Derivati Idantoina

- *fenitoina*: studi condotti su topi, ratti e conigli hanno evidenziato rischio incrementato di palatoschisi, microcefalia, difetti renali e idrocefalo (Schardein JL, 2000; Finnell et al., 1989; Danielsson et al., 1995).

2. Derivati Acidi Grassi

- *acido valproico*: nel topo sono stati segnalati difetti di chiusura del tubo neurale ed occasionalmente malformazioni agli arti, indipendentemente dalla dose somministrata (Nau et al., 1991); nella scimmia difetti scheletrici, craniofacciali e spina bifida aperta a dosi di 20-600 mg/kg (Hendrickx et al. 1988; Ehlers et al. 1992).

- *vigabatrina*: riscontrate anomalie scheletriche e palatoschisi nel topo a dosi di 300-450 mg (Abdulrazzaq et al., 1997).

- *tiagabina*: a dosi tossiche per l'animale da esperimento (ratti), cioè 16 volte superiori alla massima dose raccomandata umana, sono state segnalate malformazioni craniofacciali e viscerali (Cephalon, 2003).

3. *Derivati Carbossamide*

- *carbamazepina*: anomalie del sistema nervoso centrale sono state osservate nel topo a dosi 5-100 volte superiori a quelle terapeutiche (Finnell & Dansky, 1991).

- *oxcarbamazepina*: lo studio di Bennett e coll. non ha evidenziato alcuna anomalia in topi trattati con dosi 20-46 volte la dose umana (Bennett et al., 1996), mentre gli studi pre-clinici dell'Azienda produttrice dimostravano un incrementato del rischio di malformazioni scheletriche, cranio-facciali e cardiovascolari.

4. *Derivati Succimide*

- *etosuccimide*: nel topo, ratto, hamsters e coniglio determina incremento delle malformazioni congenite, per lo più scheletriche, ma anche a carico del sistema nervoso centrale, dell'occhio e degli arti (Schardein JL. 2000).

5. *Ossazolidindioni*

- *trimetadione*: alta incidenza di malformazioni viscerali e scheletriche, somministrando nel topo dosi di 543 - 858 mg/ kg (Brown et al., 1979).

6. *Benzodiazepine*

- *clonazepam*: nessuna evidenza di teratogenesi in topi e ratti trattati con dosi 4-20 volte superiori alla massima dose usata nell'uomo (20 mg/die) per il controllo delle convulsioni (Saito et al., 1984).

7. *Barbiturici*

- *primidone*: aumento dell'incidenza di malformazioni in topi e ratti a dosi di 0.7-17.5 volte la dose umana (Sullivan & McElhatton, 1975).

- *fenobarbital*: nell'animale da esperimento (ratto e topo) è stata osservata elevata incidenza di malformazioni facciali, cardiovascolari, genitali e del sistema nervoso centrale (Finnell & Dansky, 1991).

8. *Altri Antiepilettici*

- *gabapentin*: nessun aumento della frequenza di malformazioni è stata rilevata in topi, ratti e conigli a dosi rispettivamente di 7-22, 1-21 e 1-4 volte la dose umana (Petrere & Anderson, 1994).

- *topiramato*: un incremento di rischio è stato osservato in topi, ratti e conigli a dosi di 0.2-5 volte la dose umana; nel ratto e nel coniglio le dosi teratogene hanno determinato anche effetto tossico materno (Ortho-McNeil Pharmaceutical, 2003).

- *felbamato*: nessun rischio teratogeno osservato in ratti e conigli a dosi rispettivamente di 13.9 e 4.2 volte superiori alla massima dose umana (Wallace Laboratories, 2000).

- *levetiracetam*: (isomero S del etiracetam) nel ratto a dosi sovrapponibili a quelle umane sono segnalate anomalie scheletriche minori; analogamente nel coniglio a dosi di 600 mg/kg/die (Isoherranen et al., 2003).

- *lamotrigina*: gli studi preclinici condotti dal produttore in topi, ratti e conigli a dosi rispettivamente di 10, 3 e 4 volte quella massima umana non hanno evidenziato malformazioni (Glaxo Wellcome, 1997), mentre studi più recenti hanno evidenziato alterazioni scheletriche e del tubo neurale a dosi di 9-27 volte superiori a quella umana (Padmanabhan et al., 2003) e anomalie morfologiche encefaliche in topi trattati con dosi analoghe a quelle umane (Marchi et al., 2001).

Studi epidemiologici - Segnalazioni di malformazioni indotte da antiepilettici sono molto numerose in letteratura e riguardano sia la classe in generale che i singoli farmaci.

Fenitoina – Può provocare la comparsa di un particolare fenotipo denominato *sindrome fetale da difenilidantoina* caratterizzato da malformazioni oro-facciali, labiopalatoschisi, malformazioni cardiache, ipoplasia delle falangi distali e delle unghie, ritardo nello sviluppo intellettuale. Circa il 10% di neonati esposti durante la gravidanza a fenitoina (Adams et al., 1990), o ad altri anti-convulsivanti (Holmes et al., 2001) presentano questa sindrome tipica.

Carbamazepina – Il rischio di malformazioni maggiori è dell'ordine del 5.7% (Kaneko et al., 1999), mentre quello per la spina bifida è compreso tra lo 0.5 e l'1% (Rosa FW, 1991). Altre alterazioni fetali, che possono presentarsi anche con una frequenza del 20%, sono microcefalia e altri difetti craniofacciali (11%), sofferenza fetale cronica (IUGR), ipoplasia delle unghie, anomalie cardiache e ritardo dello sviluppo psicomotorio (Iqbal et al., 2001). È stato proposto di definire questo quadro caratteristico come *sindrome fetale da carbamazepina* (Jones et al., 1989; Ornoy & Cohen, 1996).

Oxcarbamazepina - Pochi e non definitivi studi epidemiologici sono stati pubblicati per questo farmaco (Meischenguiser et al., 2004; Montouris G, 2005), il suo utilizzo non sembra ricollegarsi a manifestazioni negative ma sono sicuramente necessari ulteriori prove.

Acido valproico - Il rischio di malformazioni è di circa 5 volte (11%) superiore alla norma (Kaneko et al., 1999). Può indurre spina bifida in circa 1-5% dei neonati esposti (Lindhout & Meinardi, 1984), rispetto ad un'incidenza dello 0.03% rilevabile nella popolazione normale

(Omtzigt et al., 1992). Significativo, fino al 70% dei casi, il rischio di anomalie scheletriche e degli arti, sofferenza fetale cronica e ritardo dello sviluppo (Ardinger et al., 1988; Kozma C, 2001; Schorry et al., 2005). Anche in questo caso è stato proposto di definire una *sindrome fetale da acido valproico* (DiLiberti et al., 1984) caratterizzata da microcefalia, ipoplasia dell'emifaccia, naso corto, labbra inferiori e superiori sottili, sviluppo ritardato; più recentemente a questo quadro sono state associate manifestazioni autistiche ed altri difetti cognitivi (Williams et al., 2001).

Vigabatrina - I dati epidemiologici disponibili per una corretta valutazione sono estremamente pochi, da segnalare tuttavia aumentata incidenza di plagiocefalia (Wilton et al., 1998).

Tiagabina – Anche in questo caso i dati epidemiologici disponibili sono troppo pochi per associare il suo utilizzo ad un incrementato rischio di malformazioni (Morrell, MJ, 1996; Leppik et al., 1999).

Etosuccimide – Le uniche manifestazioni riconducibili ad una sua esposizione sono comparsa di per metatarso varo e piede equino nel 3.5% dei casi (Lindhout et al., 1992).

Trimetadione – La *Sindrome fetale da trimetadione* è caratterizzata da ritardo dell'accrescimento, sopracciglia a “V”, bassa inserzione delle orecchie, palato arcuato, irregolarità dei denti, possibile aumento di microcefalia e malformazioni cardiache (Rosen & Lightner, 1978).

Primidone - Diversi studi epidemiologici segnalano un aumento del rischio di malformazioni, soprattutto labio-palatoschisi, con frequenza che varia tra il 3-9% (Samren et al., 1997; Canger et al., 1999; Samren et al., 1999) ed il 13-14% (Kaneko et al., 1999). La *sindrome fetale da primidone* è caratterizzata da difetti cardiaci, ipoplasia delle unghie, irsutismo della fronte, philtrum lungo, ritardato sviluppo mentale (Golabi et al., 1985).

Fenobarbital – In monoterapia sembra essere responsabile del 10-20% delle malformazioni, per lo più palatoschisi, ipoplasia dell'emifaccia, difetti cardiaci (Holmes et al., 2001; Arpino et al., 2000). E' stata descritta la *sindrome di dismorfismo facciale*, anche se non si ritiene debba essere classificata come una sindrome separata, in quanto descritta anche per esposizione prenatale a fenitoina ed etanolo (Seip M, 1976).

Barbexalone – La letteratura riporta un solo case report in cui una paziente ha usato il farmaco fino l'ottava settimana di gravidanza senza comparsa di alcuna manifestazione embrio-fetale (Yaris et al., 2004).

Gabapentin - Valutato in pochi studi epidemiologici. In associazioni con la carbamazepina, è stato descritto un caso di oloprosencefalia ciclopica (Rosa F, 1995). Da segnalare tuttavia che i

primi risultati del “Gabapentin Pregnancy Registry” indicano un non significativo rischio di teratogenesi (Montouris G, 2003).

Topiramato - Recenti case-reports hanno descritto la possibile comparsa di malformazioni (Vila Ceren et al., 2005), anche non è stata confermata la correlazione con l’ipospadia osservata da altri autori (Morrell MJ, 1996). Dalla sua biotrasformazione non induce produzione di metaboliti epossidici, che, nel caso di acido valproico, carbamazepina e fenitoina, sembrano essere direttamente associati all’aumentato rischio di malformazioni. Questo farmaco potrebbe quindi essere caratterizzato da basso rischio di teratogenicità (Morrell MJ, 1996).

Levetiracetam - Pochi e non definitivi studi epidemiologici sono stati pubblicati per questo farmaco (Long L, 2003; Ten Berg et al., 2005; French et al., 2001).

Lamotrigina - Gli studi di Cunnington & Tennis, (Tennis & Eldridge, 2002; Cunnington & Tennis 2005) riportano un basso rischio (2.9%) di difetti maggiori nelle pazienti in monoterapia con la lamotrigina, in netto contrasto con quanto segnalato nel caso di co-trattamento con altri antiepilettici: 5.9% (International Lamotrigine Pregnancy Registry, 2004), Dati analoghi sono riportati da altri studi effettuati nel Regno Unito (Morrow et al., 2006) e in Danimarca (Sabers et al., 2004): 2.1% di malformazioni, mentre lo studio condotto in Australia non ha evidenziato alcuna malformazione (Vajda et al., 2006). Recentemente è stato pubblicato un report che segnala rischio di palatoschisi nella prole di pazienti in monoterapia con lamotrigina e che analizza globalmente l’impatto di embriotossicità di questo farmaco: il rischio complessivo di malformazioni risulta del 2.7% rispetto all’1.6% del gruppo di controllo, ma l’incidenza specifica di palatoschisi era dell’ordine di 8.9‰ rispetto allo 0.16‰ del gruppo di controllo (Holmes et al., 2006).

VITAMINA A E RETINOIDI

Il potere teratogeno della vitamina A (retinolo) è ben noto da più di cinquant’anni (Cohlan, 1954). Tali effetti comprendono malformazioni del viso, degli arti, del cuore, del sistema nervoso centrale e dello scheletro. Analoghe malformazioni sono state segnalate nel topo (Kochhar, 1967) e nell’hamster (Shenefelt, 1972) dopo somministrazione di acido retinico. Anomalie congenite essere la conseguenza di un trattamento orale con 7.5-12 mg/die di retinolo durante il primo trimestre di gravidanza (Bernhardt & Dorsey, 1974).

Nei primi mesi del 1982, il 13-*cis*-acido retinico, derivato della vitamina A, è stato ampiamente usato per il trattamento dell’acne cistica, nonostante le ripetute segnalazioni della

pericolosità in gravidanza. Purtroppo dall'anno successivo la letteratura riporta numerose segnalazioni di malformazioni di vari organi: orecchie, cuore, cervello e timo (Rosa, 1983; Lammer et al., 1985).

In natura le fonti di vitamina A sono essenzialmente due: il *retinolo* (vitamina A₁) di origine animale, il 3-deidroretinolo (vitamina A₂) di origine vegetale, sempre da vegetali e i *carotenoidi*, che sono pro-vitamine ossia precursori della vitamina A.

- Il retinolo si trova nel tuorlo dell'uovo, nel fegato di pesce e di alcuni mammiferi; i carotenoidi, di cui principale è il *beta-carotene*, sono particolarmente presenti nelle carote, ma anche nelle verdure verdi come la bietola, gli spinaci e la verza come risulta dal database di ARS (Agricultural Research Service).

Le forme metabolicamente attive sono il 9-cis acido retinoico, il 13-cis acido retinoico e il tutto-trans acido retinoico nei tessuti extra-oculari e l'11-cis retinale nell'occhio. Il β -carotene viene scisso dalla mucosa intestinale in due molecole dell'aldeide corrispondente, il retinale, che a sua volta viene ridotto in tutto-trans-retinolo (figura 1).

Oltre il 90% del retinolo introdotto con la dieta è sotto forma di esteri, per la maggior parte retinolo-palmitato, che vengono idrolizzati in retinolo ad opera delle lipasi pancreatiche e delle fosfolipasi intestinali. Oltre ai suoi effetti sulla vista, la vitamina A è necessaria per la normale crescita e differenziazione del tessuto epiteliale, per la crescita ossea e lo sviluppo embrionale; inoltre, insieme ai carotenoidi, aumenta le risposte immunitarie e probabilmente interferisce su promozione e progressione della carcinogenesi. In particolare, proliferazione e differenziamento avvengono mediante la regolazione dell'espressione di specifici geni, il ruolo giocato dall'acido retinico è stato riconosciuto nel 1987 (Petkovich et al. 1987). In particolare, l'acido trans-retinoico e l'acido 9-cis-retinoico sono due forme attive che regolano l'espressione genica per interazione con due specifiche famiglie di recettori nucleari: i retinoic acid receptor o RAR e i retinoic X receptor o RXR, appartenenti alla stessa superfamiglia dei recettori nucleari che comprende anche i recettori per gli ormoni steroidei e tiroidei. In particolare, l'acido 9-cis-retinoico interagisce con i recettori RAR, mentre il trans-retinoico con i recettori di tipo RXR (Poggenberg et al., 2005).

I retinoidi e i loro analoghi vengono impiegati in varie patologie cutanee quali acne, disordini della cheratinizzazione, neoplasie cutanee e condizioni pre-cancerogene, *lichen planus*, *acanthosis nigricans*, psoriasi, ecc. Effetto benefico è stato dimostrato anche nelle alterazioni cutanee da prolungata esposizione solare e come trattamento anti-età per contrastare le rughe e l'aumento dello spessore epidermico.

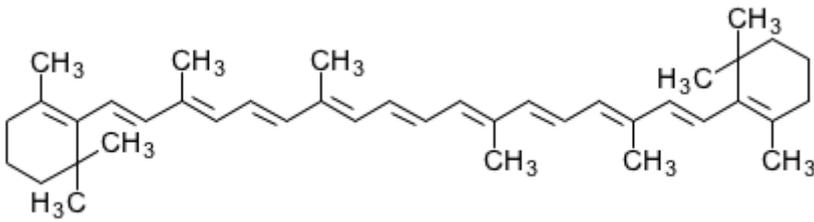
L'apporto giornaliero di vitamina A, la cosiddetta RDA (dose giornaliera raccomandata) è riportato in tabella 6 come equivalenti di retinolo (RE) che corrispondono a 1 µg di all-trans-retinolo o a 6 µg di β-carotene o a 12 µg di altri A carotenoidi pro-vitamina. Poiché l'RDA per la vitamina A in gravidanza è di 2700 UI (800 RE), il Dipartimento della Salute nel Regno Unito ha raccomandato di evitare il consumo di fegato nel 1° trimestre della gravidanza, poiché il suo contenuto in vitamina A è molto elevato, fino 4300 UI/gr (Health Council, Netherlands).

Tabella 1. Dose giornaliera raccomandata (RDA) di Vitamina A				
	Età	Peso (kg)	Altezza (cm)	vitamina A (µg RE)*
Infanzia	0-6 mesi	6	60	375
	6-12 mesi	9	71	375
	1-3 anni	13	90	400
	4-6	20	112	500
	7-10	28	132	700
Maschi	11-14	45	157	1000
	15-18	66	176	1000
	19-24	72	177	1000
	25-50	79	176	1000
	oltre 50	77	173	1000
Femmine	11-14	46	157	800
	15-18	55	163	800
	19-24	52	164	800
	25-50	63	163	800
	oltre 50	65	160	800
Gravidanza Allattamento				800
	primi 6 mesi			1300
	6-12 mesi			1200

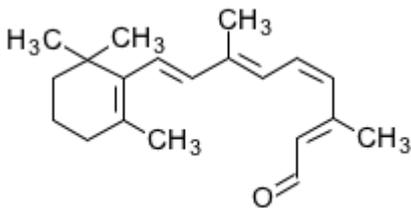
* 1 RE = 1 µg di retinolo (3.3 UI) o 6 µg di β-carotene (10 UI)

Secondo la FAO (Food and Agriculture Organization) l'assunzione pro capite media di vitamina A da alimenti varia da 599 µg di RE (2021 UI) in Sud America a 920 µg di RE (3105 UI) nel Nord e Centro America. Alcuni autori hanno rivisto e corretto queste stime in quanto esistono forti evidenze che la conversione dei carotenoidi in vitamina A è più bassa (rapporto: 1:12-1:24) rispetto a quanto stimato precedentemente (rapporto 1:6), quindi l'assunzione media di vitamina A è di circa 372 µg di RE in Sud America (1255 UI) e 581 µg di RE (1960 UI) nel Nord e Centro America (West CE, 2000).

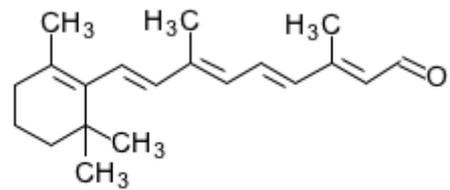
Figura 1. Struttura della famiglia della Vitamin A e beta-carotene



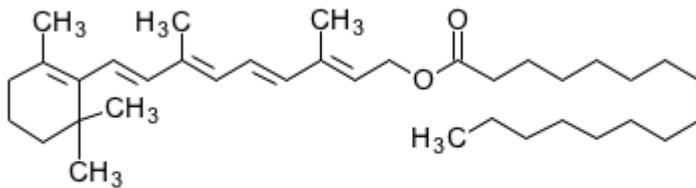
All-trans-retinol



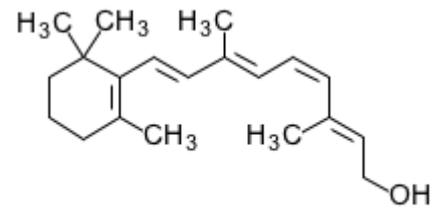
11-cis-retinal



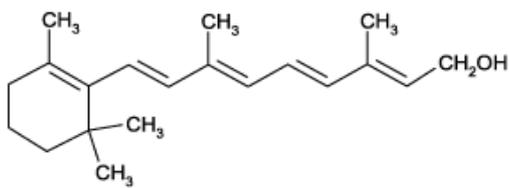
All-trans-retinal



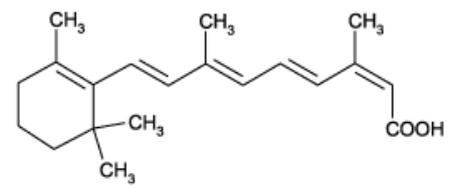
Retinyl palmitate



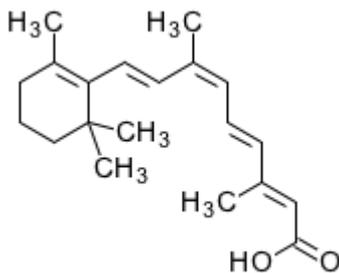
11-cis-retinol



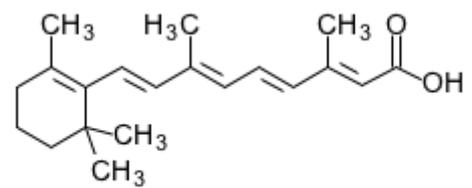
β -carotene



13-cis-retinoic acid



9-cis-retinoic acid



All-trans-retinoic acid

Analoghe valutazioni sono state riportate anche per i paesi europei: in Olanda l'assunzione media di vitamina A risulta di 1.1-0.9 mg RE/die (3663-2997 UI rispettivamente nei maschi e nelle femmine) e deriva essenzialmente da carne (35%), grassi e oli (24%), vegetali in genere (16%) e prodotti caseari (16%), mentre l'assunzione di β -carotene è di circa 3 mg/die cioè 5000 UI (Goldbohm et al., 1998); in Finlandia l'assunzione è di 970-1200 RE/die di vitamina A (3230-3996 UI) che raggiunge i 3000 RE/die (9990 UI) se si considera un consumo di fegato di circa 3.7 g/die, mentre quello di β -carotene è circa di 1700-2100 μ g/die (2833-3500 UI) (Heinonen M, 1991); in Spagna si assumono circa 736-739.28 RE/die, cioè 2450-2461 UI (Capita & Alonso-Calleja, 2003); in Irlanda risulta circa 598-530 μ g/die rispettivamente nei maschi e nelle femmine, cioè 1991-1765 UI (O'Brien et al., 2001); in Gran Bretagna l'assunzione media di retinolo (compreso β -carotene) è di 1815 μ g RE/die cioè 6044 UI (range 1124 - 2699 μ g RE/die) con RDA di 750 μ g RE/die (Schofield et al, 1989). In Italia, secondo i dati ottenuti dall'indagine sui consumi alimentari delle famiglie relativa al periodo 1980-84, il consumo medio di vitamina A è di circa 1400 RE/die, cioè 4662 UI (Saba et al., 1990). In Italia così come negli altri paesi d' Europa, si fa riferimento alle raccomandazioni CEE, che si basano su rilevamenti di consumi in popolazioni utilizzate come campioni di riferimento (Commission of the European Communities, 1993). In gravidanza, considerando le maggiori necessità di vitamina A per la crescita e lo sviluppo del feto, si raccomanda un l'apporto di 100 RE/die, cioè un apporto totale di 620 RE (2064.6 UI), che dovrebbero essere sufficienti per garantire adeguate riserve.

Gli effetti teratogeni dovuti ad un eccesso di vitamina A sono ben noti, ma non tutti gli autori sono d'accordo sulla dose-limite al di sopra della quale il rischio teratogeno risulta significativamente incrementato. A questa incertezza contribuiscono anche le non esaurienti conoscenze relative all'assorbimento cutaneo di prodotti a base di retinolo o suoi derivati, e quelle relative alla biotrasformazione dei carotenoidi (pro-vitamina A) in vitamina A.

L'embriopatia da acido retinoico o la sindrome fetale da retinoidi sono caratterizzate da un insieme di malformazioni a carico del sistema nervoso centrale, del sistema cardiovascolare, difetti craniofacciali e del timo. Probabilmente il meccanismo alla base dell'effetto teratogeno è una iniziale interruzione della differenziazione e migrazione delle cellule della *cresta neurale* (Lammer et al., 1985):

- *difetti del sistema nervoso centrale*: idrocefalo (idrocefalo comunicante, oloprosencefalia, ostruzione del 4° ventricolo), microcefalia, ipoplasia o agenesia del verme cerebellare, megacisterna magna, agenesia della corteccia cerebellare, calcificazioni, cecità corticale, ipoplasia nervo ottico;

- *difetti del sistema cardio-vascolare*: soprattutto di tipo cono-truncali (trasposizione dei grossi vasi, tetralogia di Fallot, tronco arterioso comune, difetti setto ventricolare, ventricolo destro a doppia uscita) e ipoplasia arco aortica;
- *difetti craniofacciali*: riguardano soprattutto le orecchie (anotia o microtia) e le ossa del cranio (micrognatia, suture parietali accessorie, palatoschisi, asimmetria facciale, dismorfismi facciali);
- *difetto carico del timo*: ectopia, ipoplasia o aplasia con immunodeficienza

Sono state segnalate anche altre malformazioni, quali difetti del tubo neurale (spina bifida, anencefalia, encefalocele); muscolo-scheletrici e ipo-agenesia degli arti, difetti urogenitali, gastrointestinali, ipoplasia polmonare e anomalie della milza (Rothman et al., 1995).

Studi pre-clinici - Incremento della frequenza di malformazioni è stato osservato in topi, ratti, hamster e gatti trattati durante la gravidanza con retinolo o acido retinico a dosi comprese tra le 750 volte a migliaia di volte superiori alla dose umana (Kochhar & Satre, 1993; Freytag & Morris, 1997; Mulder et al., 2000; Arnhold et al., 2002). Malformazioni sono state segnalate in conigli trattati con dosi 18-35 volte l'RDA (Tzimas et al., 1996); in scimmie trattate con 80000 UI/kg/die si sono ottenute malformazioni analoghe all'embriopatia da isotretinoina, mentre a dosi decisamente inferiori (7500 e 20000 UI/kg/die) non si è osservato alcun effetto (Hendrickx et al., 2000).

Tipo e incidenza delle malformazioni dipendono dalla dose, dall'epoca gestazionale e dalla sensibilità dell'animale, molti degli effetti teratogeni osservati sono analoghi a quelli riportati dagli studi epidemiologici (Shenefelt RE, 1972) e riguardano i seguenti organi ed apparati:

- *encefalo*: anencefalia;
- *midollo spinale*: spina bifida;
- *faccia*: palatoschisi, labioschisi, micrognatia;
- *occhio*: microftalmia;
- *orecchio*: alterazione padiglione auricolare, orecchio esterno, medio e interno;
- *denti*;
- *ghiandole salivari*;
- *cuore*: difetti setto ventricolare;
- *polmoni*;
- *apparato gastrointestinale*: onfalocele, ano imperforato;
- *fegato e cistifellea*;

- sistema *urogenitale*: agenesia renale, idronefrosi, rene policistico;
- *ghiandole* (timo, ipofisi, tiroide);
- *scheletro*: alterazioni cranio, vertebre, coste; alterazioni *arti*: focomelia, malformazioni digitali.

Anomalie del comportamento sono state evidenziate in ratti fenotipicamente normali dopo trattamento con dosi di retinolo superiori a 1500 volte l'RDA (Mooney et al., 1981). Altri autori hanno dimostrato tali alterazioni in età adulta, dopo somministrazione di dosi di 90000 UI durante il 17° e 18° giorno della gestazione, nonostante l'apparente risoluzione del danno citologico neuronale (Vacca & Hutchings, 1977).

Utilizzo dei Retinoidi

Vi sono retinoidi naturali o di sintesi (Figura 2) che sono fundamentalmente classificabili in tre gruppi distinti: retinoidi di *1^a generazione* cioè tretinoina (all-trans-retinoic acid), isotretinoina (13-cis-retinoic acid) e alitretinoina (9-cis-retinoic acid); di *2^a generazione* cioè etretinate e il suo metabolita acitretina; di *3^a generazione*, molecole poliaromatiche dette arotenoidi, cioè tazarotene e bexarotene. Da segnalare inoltre un derivato dell'acido naftoico, l'adapalene, che ha attività sovrapponibile a quella dei retinoidi ma chimicamente non appartiene a nessuna di queste tre categorie. I retinoidi possono essere utilizzati per via topica (isotretinoina, tretinoina, tazarotene e adapalene) o per via orale (isotretinoina e acitretina).

Isotretinoina – E' l'isomero *cis*- dell'acido retinico, cioè ha la stessa struttura chimica ma con diversa geometria molecolare. Dopo trattamento cronico per via orale la concentrazione plasmatica di isotretinoina è di circa 100 ng/ml, raggiunge lo steady-state in 5-7 giorni, viene eliminata sia per via renale (65%) che per via fecale (83%). Il suo maggior metabolita, la 4-oxo-isotretinoina, si accumula nel sangue dopo continua somministrazione orale, ha un'emivita di 17-50 ore ed attività farmacologica molto più bassa.

Tabella 2. Teratogenicità della vitamina A su animali da esperimento	
<i>Dose</i>	<i>Condizioni ed effetti</i>
Hamster Tutto-trans-retinilidene metil nitrone (50, 75, 100 mg/kg) (Willhite & Balogh-Nair, 1984)	Esoftalmo, ano imperforato, spina bifida, aplasia unghie
Scimmia Acido retinoico (7.5-10 mg/kg) in 20°-44° giorno gestazione (Yip et al., 1980)	Anomalie craniofacciali, alterazioni simili alla sindrome Treacher-Collins nell'uomo
Topo Tutto-trans-retinolo (75 mg/kg) o tutto-trans-retinilidene metil nitrone (75 mg/kg) per gavage in 7°-11° giorno gestazione (Willhite & Balogh-Nair, 1985)	Malformazioni cranio nei giorni 7-9 di trattamento; malformazioni arti nel 11° giorno; il retinolo è stato associato con più alta incidenza di malformazioni
Tutto-trans-ac.retinoico o 13-cis-ac. retinoico (100 mg/kg) nel 11°-12° giorno di gestazione (Kochhar et al., 1984)	Dose singola orale ha provocato malformazioni degli arti e palatoschisi nel 90% dei casi; simili dosi di 13-cis-acido retinoico non ha evidenziato effetti teratogeni
Acido retinoico (5-10-15-20-40-60-80 mg/kg) nel 8° giorno di gestazione (Seller & Adinolfi, 1981)	Difetti tubo neurale con incidenza aumentata nell'incremento della dose
Retinolo palmitato (1.62 mg/kg) durante neurulazione (10°-11° giorno) (Theodosis & Fraser, 1978)	Esoencefalia; le alterazioni neuronali erano evidenti poche dopo il trattamento
Ratto Vitamina A palmitato (0.55-5.5-22 mg/animale) in gavage nel 6°-15° giorno di gestazione (Hayes et al., 1981)	Tossicità materna con 22 mg e malformazioni nei feti sopravvissuti: esoencefalia, microftalmia, palatoschisi, anoftalmia, idronefrosi, brachignatia, anomalie cardiache.
Vitamina A (30-45 mg) nel 8°-14° giorno di gestazione (Padmanabhan et al., 1981)	Feti raccolti nel 21° giorno, presentavano anomalie oculari, più presenti in animali trattati nei giorni 8°-9° di gestazione
Retinil acetato (55 mg) durante l'ultimo terzo della gravidanza (Armenti & Johnson, 1979)	Alterazione della maturità polmonare
Retinil acetato (41.3 mg) nel 15° giorno di gestazione (Lorrente & Miller, 1978)	Palatoschisi nel 90% dei casi
Vitamina A palmitato (44 mg) nel 5°-7°; 8°-10°; 11°-13°; 14°-16°; 17-19° giorno di gestazione (Vorhees et al., 1978)	Anomalie comportamentali
Vitamina A (28.5 mg) nel 17°-18° giorno di gestazione (Hutchings & Gaston, 1974)	Anomalie comportamentali

Studi pre-clinici - Molti studi hanno dimostrato l'alto potere teratogeno del farmaco nell'animale, con tipica relazione dose-effetto e dipendenza dalla fase di embriogenesi nell'hamster, nel coniglio e nel topo (Kochhar & Penner, 1987; Kwasigroch & Bullen, 1991; Yuschak & Gautieri, 1993). Le prime segnalazioni di effetti teratogeni dell'isotretinoina risalgono al lontano 1967, con segnalazione degli stessi effetti negativi ottenuti trattando topi e ratti con dosi particolarmente elevate di retinil-acetato (Kochhar DM, 1967). Nel 1971, esperimenti su scimmie rhesus hanno evidenziato malformazioni facciali, auricolari e idrocefalia dopo somministrazione di 40 mg/kg tra il 23° ed il 25° giorno di gestazione (Wilson JG, 1971).

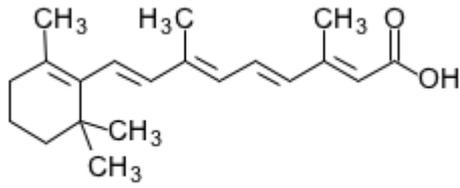
Tabella 3. Associazione tra assunzione di vitamina A e malformazioni

	N° cases/N° controls	Dose	Durata	Effetti	Analisi statistica OR (95% CI)	Commenti e limitazioni
Case reports						
▪ Mounoud et al, 1995	(1 caso)	500000 UI	dose singola, 2° mese	malformazioni oculari		
▪ Von Lennep., 1995	(1 caso)	150000 UI	fino 2°-3° mese	difetti uretere		
▪ Bernhard et al., 1974	(1 caso)	25000-50000 UI	0-13 ^w (25000 UI) e 14-40 ^w (50000 UI)	dimorfismo faccia, rachide lombare, assenza genitali, ano imperforato, difetti cardiaci e renali		
▪ Rosa et al., 1986	(18 casi)	18000-100000 UI	1° trimestre	dimorfismo faccia, cranio, occhi e orecchie, palatoschisi, difetti cardiaci e app. urinario		casi riportati alla FDA (25000-100000 UI) e NY Birth Defect Reg. (18000-25000 UI)
▪ Evans et al, 1991	(1 caso)	25000 UI	1° trimestre	malformazioni oculari		supplementi + fegato
▪ Morrison et al., 2005	(2 casi – isotretinoina)	20-50 mg/die	4-7 ^w	dimorfismo faccia o oculari		
Case Controls						
▪ Nelson et al., 1971	175 / 911 (major) 283 / 911 (minor)	non precisate le dosi	1° trimestre		2.0 (0.4-9.5)	4 casi (1 major) vs 4 casi dei controlli
▪ Martines-Fias et al., 1990	113 / 11193	64000 UI/die (10 casi) 40000 UI/die (11 casi) 16000 UI/die (6 casi)			9.9 (1.4-430.1) - (10 casi) 2.7 (0.8- 11.7) - (11 casi) 0.5 (0.2- 1.3) - (6 casi)	possibili bias (anomalie SNC e cardiache non diagnosticate)
▪ Botto et al., 1996	548 / 573	> 8000 UI/die (da supplementi) > 10000 UI (da alimenti e supplementi)		valutati solo difetti del tubo neurale	0.91 (0.31-3.68) per NTD 1.05 (0.51-2.18) tutti difetti 0.73 (0.40-1.53) per NTD 0.92 (0.40-2.11) tutti difetti	solo difetti NTD; Vitam. A da alimenti e supplem.
▪ Werler et al., 1990	2658 / 2609	no data	durante 1° mese durante 1° mese durante 1° mese		2.5 (1.0-6.2) 2.3 (0.9-5.8) 1.6 (0.6-4.5)	nessuna informazione su dose

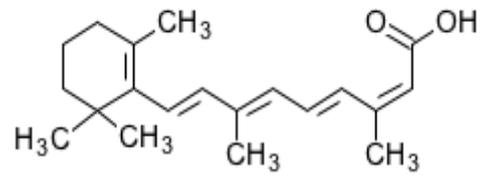
Tabella 3. Associazione tra assunzione di vitamina A e malformazioni (continua)						
	N° cases/N° controls	Dose	Durata	Effetti	Analisi statistica OR (95% CI)	Commenti e limitazioni
Case Controls (continua)						
▪ Botto et al., 2001	126 / 679	< 10000 UI da supplementi 118 casi / 668 controlli > 10000 UI da supplementi 8 casi / 11 controlli	12 mesi prima del concepimento	valutate solo le cardiopatie troncoconali	4.1 (1.7-9.8) – 8 casi	cardiopatie troncoconali; differenza significativa per trasposizione grossi vasi (OR 9.2) ma non per tetralogia di Fallot (1.1; 1.4-8.1; 1 caso)
▪ Khoury et al., 1996	35 / 29	probabilmente < 8000 UI	4 ^w prima concepimento fino 12 ^w gravidanza	valutati difetti della cresta cranio-neurale	0.54 (0.22-1.33) - NS	difetti CNCND (17 casi); altri (18 casi)
▪ Mastroiacovo et al., 1999	311 / 116-1° gruppo 311 / 679-2° gruppo	10000 UI - 300000 UI/d	prime 9 ^w gravidanza	nessuna malformazione tipica di embriopatia da retinoidi	0.28 (0.06-1.23) - NS vs il 1° gruppo 0.50 (0.14-1.76) - NS vs il 2° gruppo	1° gruppo controllo: intake vit. A dopo 9 ^w 2° gruppo controllo: non farmaci teratogeni
▪ Mills et al., 1997	548 casi di NTD -2% con > 10000 UI 387 casi di altri difetti (1.6% con > 10000 UI) 573 casi di controllo (2.1% con > 10000 UI)	> 8000 UI da supplementi > 8000 UI da supplementi e alimenti > 10000 UI da supplementi e alimenti	30 g prima UM fino 45 g dopo UM	nessuna malformazione tipica di embriopatia da retinoidi	1.05 (0.51-2.18) tutti difetti 0.91 (0.46-1.81) per NTD 1.06 (0.31-3.6) per CNCND 0.79 (0.40-1.53) tutti difetti 0.70 (0.38-1.28) per NTD 0.76 (0.22-4.9) per CNCND 0.73 (0.27-1.96) tutti difetti 0.92 (0.40-2.11) per NTD 1.09 (0.24-4.9) per CNCND	vitamina A da cereali fortificati e supplementi.
▪ Shaw et al., 1996	731 / 734 uso vit. A 194 / 137 non uso vit. A 207/481 uso vit. A 47 / 86 no uso vit. A	probabilmente > 10000 UI	4 ^w prima concepimento fino 12 ^w gravidanza	valutate solo labio-palato-schisi e le cardiopatie troncoconali	0.55 (0.21-1.5) per schisi orofacciale 0.0 (0-2.2) per cardiopatie troncoconali	

Tabella 3. Associazione tra assunzione di vitamina A e malformazioni (continua)						
	N° cases/N° controls	Dose	Durata	Effetti	Analisi statistica OR (95% CI)	Commenti e limitazioni
Prospective studies						
▪ Rothman et al., 1995	22748 casi di cui 121 bambini con malformazioni di origine della cresta neurale	fino 5000 UI/die fino 10000 UI/die fino 15000 UI/die > 15000 UI/die > 10000 UI/die solo da supplementi > 10000 UI/die solo da alimenti	2 ^w prima concepimento fino 4 ^w gravidanza	7 casi con malformazioni tipo CNCD (non specificate)	86 (1.3%) 196 (1.5%) 42 (1.3%) - 1.2 (1.0-2.1) = (20 casi) 15 (3.0%) - 3.5 (1.7-7.3) = (7 casi) 2.4 (1.3-4.4) 4.8 (2.2-10.5) per CNCD 1.8 (0.8-4.3) 2.0 (unstable) per CNCD	vitamina A da alimenti e supplementi: studio criticato per classificazione dei difetti scorretta, mancata descrizione fenotipo, altri bias.
▪ Zuber et al., 1987	21 casi di follow-up	25000-150000 UI/die	4-6 ^w gravidanza	14 casi senza malformaz. 4 IVG e 3 AS)		pubblicato come abstract
Clinical trials						
▪ Dudas et al., 1992	1203 casi	4000-6000 UI	1° trimestre			(insieme a 0.8 mg acido folico)
▪ Conway et al., 1958	59 casi	12500 UI	periconcezionale fino 12 ^w gravidanza	nessun caso di schisi orofacciale		(insieme ad altre vitamine)

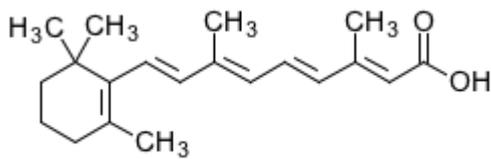
Figura 2. Struttura dei retinoidi



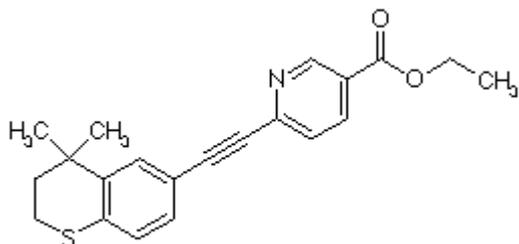
Tretinoina



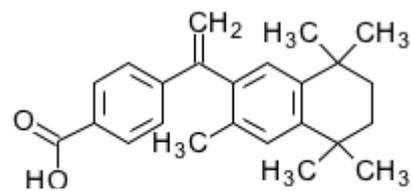
Isotretinoina



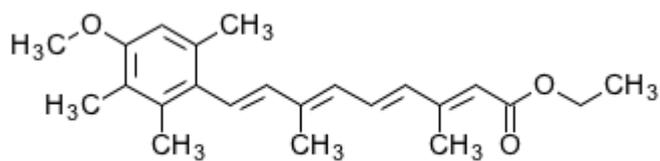
Alitretinoina



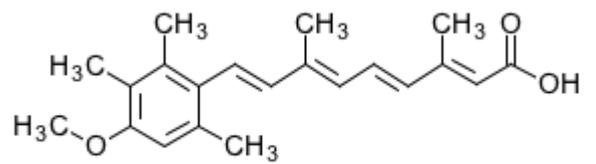
Tazarotene



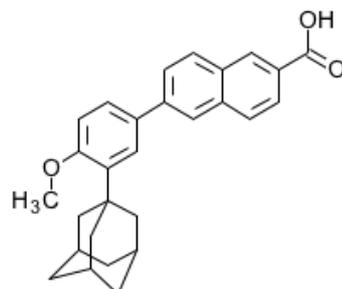
Bexarotene



Etretinate



Acitretin



Adapalene

Nei primi 16 mesi dalla sua immissione sul mercato americano nel 1983, l'isotretinoina è stata utilizzata da oltre 120.000 donne e subito sono stati segnalati alla FDA (Rosa F, 1983). o all'ADRRS (Adverse Drug Reaction Reporting System) i primi dati allarmanti sulla sua influenza se usata in gravidanze: l'83% di donne trattate, 29 donne su 35, sono andate incontro ad aborto spontaneo o malformazioni (Stern et al., 1984).

L'effetto teratogeno dell'isotretinoina (a dosi di 0.5-1.5 mg/kg/die) è stato confermato da numerosi autori, con un'incidenza di malformazioni compresa tra il 23% (Lammer et al., 1985) e il 28% (Dai et al., 1992). Il periodo di maggiore sensibilità sembra essere quello tra la 2^a e la 5^a settimane di gestazione. Occasionalmente sono state osservate anche alterazioni degli arti (Rizzo et al., 1991). Alcuni studi riportano che il rischio può essere limitato se il trattamento viene sospeso nei giorni precedenti il concepimento, fatto questo che può trovare giustificazione nella breve emivita (10-12 ore) del farmaco (Dai et al., 1989; Kallen B, 1999).

In uno studio prospettico recentissimo eseguito in Quebec (Berard et al., 2007) basato su dati relativi a ospedalizzazioni, nascite, morti e prescrizioni, ha evidenziato come su 90 donne che sono rimaste incinta durante trattamento con isotretinoina, 76, cioè l'84%, hanno interrotto volontariamente la gravidanza, 3, cioè il 3%, hanno avuto aborto spontaneo, in 2 casi si è avuta morte neonatale da cause traumatiche, dei 9 bambini nati a termine (10%) 1 (cioè l'11%) presentava malformazioni. Gli effetti negativi possono manifestarsi anche a distanza di tempo, infatti lo studio di Adams evidenzia che il 52% dei bambini esposti all'isotretinoina durante i primi 60 giorni di gestazione presentava, all'età di 5 anni, quoziente intellettivo inferiore alla media (QI < 85) ed un terzo di questi presentava anche difetti congeniti maggiori (Adams J, 1993).

Già nel 1983 negli Stati Uniti è stato istituito il primo programma di prevenzione (Pregnancy Prevention Program), che, purtroppo non ha dato i risultati sperati (Atanackovic & Koren, 1999; Chan et al., 1996; Autret et al., 1997). Nel periodo 1989- 1999 le prescrizioni di isotretinoina in età riproduttiva sono triplicate, passando da 70.000/anno a 210.000/anno. Nel 2000, l'FDA Advisory Committee ha raccomandato più drastiche restrizioni ed ha promosso un programma di gestione del rischio teratogeno associato all'uso di retinoidi (Lowenstein EJ, 2002) con due obiettivi: 1) nessun trattamento durante la gravidanza; 2) nessuna gravidanza durante il trattamento. Contemporaneamente, a sostegno di questa iniziativa Hoffmann-LaRoche Inc, produttrice di Accutane, specialità a base di isotretinoina,, ha istituito un proprio programma di sensibilizzazione alla gestione del rischio teratogeno associato all'impiego del farmaco (SMART - Manage Accutane-Related Teratogenicity), mediante adesivi da allegare

alle prescrizioni, in cui era chiaramente evidenziata la necessità di test negativo di gravidanza prima si assumere il farmaco.

Il programma combinato di gestione del rischio prevedeva:

1. isotretinoina può essere prescritto solo per le forme di acne nodulare gravi che non rispondono altri trattamenti;
2. i medici devono studiare il manuale prodotto dalla Roche “SMART (System to Manage Accutane-Related Teratogenicity) – Guide to Best Practice”, firmare una lettera di “comprensione del materiale” e rispedirlo all’Azienda;
3. i medici sono incoraggiati dalla FDA a seguire un corso ECM di mezza giornata tenuto da Roche, al termine del quale ricevono un adesivo da apporre sulla prescrizione per indicare al farmacista che la paziente è risultata negativa al test di gravidanza, è stata adeguatamente informata sulla necessità di adottare un valido metodo anticoncezionale e di eseguire una volta al mese il test di gravidanza;
4. la prescrizione non può avere una durata maggiore di un mese;
5. le pazienti devono seguire le indicazioni del medico, iscegliere il metodo anticoncezionale più adeguato, eseguire mensilmente il test di gravidanza, firmare il consenso informato ed avere la possibilità di essere inserite nel programma di monitoraggio;
6. i farmacisti devono fornire adeguate informazioni alla paziente, consegnare il farmaco solo in seguito a presentazione di prescrizioni contenente l’adesivo.

In Italia analogo programma di prevenzione della gravidanza per le donne in terapia con isotretinoina è partito nel 2005 (Bollettino d’Informazione sui Farmaci n°4 2005 pag 167)

Il programma prevede tre obiettivi:

1. Programma informativo:

- migliorare la consapevolezza del rischio teratogeno nelle pazienti e nei medici;
- informare e sensibilizzare ulteriormente le pazienti e ricercarne l’approvazione.

2. Gestione della terapia:

- fornire ai prescrittori materiale informativo adeguato da consegnare alle pazienti;
- esecuzione, sotto supervisione del medico, di test di gravidanza prima, durante e fino a cinque settimane dopo il trattamento;
- adozione, prima dell’inizio della terapia, di almeno un metodo contraccettivo efficace o preferibilmente due forme complementari di contraccezione, ivi compreso un metodo di barriera.

3. Controllo della distribuzione:

- limitazione di vendita
- quantità di farmaco sufficiente per 30 giorni
- ricetta valida per 7 giorni.

Inoltre, prima di prescrivere un trattamento con isotretinoina orale ad una paziente in età fertile, il medico deve assicurarsi che vengano soddisfatti tutti i criteri di seguito riportati:

1. correttezza dell'indicazione d'uso (forme gravi di acne, quali acne nodulo cistica o conglobata o acne con rischio di formazione di cicatrici permanenti, resistenti ad adeguati cicli di terapia standard con antibatterici ad uso sistemico e a trattamento topico);
2. assenza delle seguenti controindicazioni: gravidanza o allattamento al seno; donne in età fertile, salvo che non siano soddisfatte tutte le condizioni previste dal programma di prevenzione della gravidanza; insufficienza epatica; iperlipidemia; ipervitaminosi A; ipersensibilità all'isotretinoina; trattamento concomitante con tetracicline;
3. la paziente è stata informata e ha compreso il rischio teratogeno correlato al trattamento con isotretinoina;
4. la paziente ha compreso la necessità di effettuare visite di controllo ad intervalli di 28 giorni sia per la limitazione relativa alla quantità di farmaco prescrivibile, che può coprire una terapia di massimo 30 giorni, che per l'effettuazione di un test di gravidanza;
5. la paziente ha compreso e accettato la necessità di una contraccezione efficace ed ininterrotta da almeno 1 mese prima l'inizio del trattamento, per tutta la durata del trattamento e per almeno 1 mese dopo la fine del trattamento, anche nel caso in cui non sia sessualmente attiva.
6. la paziente con amenorrea deve comunque seguire tutte le indicazioni relative ad una contraccezione efficace;
7. la paziente è in grado di osservare le misure contraccettive scelte;
8. la paziente è stata informata e ha compreso le potenziali conseguenze di una gravidanza ed è al corrente del fatto che, se nonostante le precauzioni prese si dovesse verificare una gravidanza in corso di trattamento, la terapia deve essere immediatamente interrotta, e la paziente deve discutere con un esperto in teratogenesi l'opportunità di continuare la gravidanza. Lo stesso vale se la gravidanza si dovesse verificare nel mese successivo l'interruzione del trattamento;

9. la paziente ha compreso la necessità e ha accettato di sottoporsi a test di gravidanza prima, durante e cinque settimane dopo la fine del trattamento. Un test negativo di gravidanza, con una sensibilità minima di 25miu/ml, da effettuarsi sotto controllo medico nel corso dei primi tre giorni del ciclo mestruale è il pre-requisito per iniziare il trattamento con isotretinoina;
10. la paziente, dopo aver ricevuto tutte le informazioni necessarie, a voce e per iscritto (*Guida alla terapia per il paziente, Guida alla contraccezione*), dichiara di aver compreso i rischi e le precauzioni alle quali attenersi in corso di terapia con isotretinoina firmando il *Modulo di informazione e Consenso Informato*.

L'isotretinoina ha un assorbimento cutaneo minimo. I dati forniti dal produttore (Roche Laboratories, NJ) indicano che nel coniglio dopo applicazione topica di dosi fino a 60 volte la dose umana, non sono stati osservati effetti teratogeni anche se sono stati segnalati ritardi della calcificazione.

Non sono stati finora pubblicati studi epidemiologici che riportano casi di malformazioni dopo uso topico del farmaco. La presenza di livelli ematici di isotretinoina e 4-oxo-isotretinoina al di sotto di quelli osservati dopo somministrazione orale di vitamina A alle dosi giornaliere raccomandate, fornisce ragionevolmente l'evidenza della mancanza di un potenziale teratogeno (Chen et al., 1997).

Tretinoina - Efficace sia per via orale che per via topica, presenta basso assorbimento cutaneo, circa 5-7% (Nau 1993, van Hoogdalem, 1998), che determina ridotti livelli ematici del farmaco e quindi basso potenziale teratogeno (Jick, 1993).

Studi pre-clinici – I risultati degli studi condotti nell'animale per somministrazione applicazione topica sono contrastanti. Alcuni autori non riportano rischio teratogeno (Garcia-Fernandez et al., 2000; Johnson EM, 1997), mentre altri segnalano una potenziale fetotossicità con riduzione del peso fetale, aumento dell'incidenza di aborti spontanei (Christian et al., 1997) e della frequenza di palatoschisi (Caldwell & Seegmiller, 1991).

Studi epidemiologici – Contraddittori sono anche i risultati degli studi epidemiologici. In alcuni non c'è rischio di malformazioni dopo esposizione a tretinoina per via cutanea (Jick et al., 1993; Loureiro et al., 2005; Shapiro et al., 1997), mentre altri autori hanno descritto la comparsa di malformazioni da attribuirsi all'uso di tretinoina topica (0.05%) per il trattamento dell'acne: ipoplasia dei padiglioni auricolari e atresia del canale meato uditivo esterno (Camera & Pregliasco, 1992); difetti degli arti e cardiaci (Lipson et al., 1993); coartazione dell'aorta, ipoplasia delle mani, ipertelorismo (Navarre-Belhassen et al., 1998); difetti del sistema nervoso centrale (Selcen et al., 2000).

Tazarotene – E' sostanzialmente un profarmaco, viene infatti rapidamente metabolizzato dalle esterasi nel suo metabolita attivo l'acido tazarotenico, che a sua volta viene ossidato a sulfone e sulfoxide, derivati di cui non è nota l'attività. La sua escrezione avviene principalmente per via biliare. Il *tazarotene*, utilizzato per il trattamento topico della psoriasi, è assorbito per circa il 6%

Studi pre-clinici – Tazarotene per via topica non sembra essere caratterizzato da potere teratogeno (Chandraratna RA, 1997). Dati forniti dal produttore (Allergan Pharmaceuticals Inc. Irvine, CA), indicano possibili alterazioni scheletriche anche se non chiari effetti teratogeni.

Studi epidemiologici - In letteratura non sono riportati studi epidemiologici relativi ad anomalie congenite riconducibili a tazarotene. Nei trials clinici sono stati riportati 6 casi di neonati normali dopo esposizione al farmaco durante la gravidanza (Menter A, 2000).

Adapalene - Farmaco indicato per il trattamento topico dell'acne vulgaris. E' un composto simile ai retinoidi e si lega come la tretinoina a specifici recettori nucleari, ma a differenza della tretinoina, non alle proteine citosoliche (Asselineau et al., 1992). Il suo assorbimento cutaneo è basso, viene metabolizzato per O-demetilazione, idrossilazione e coniugazione ed eliminato principalmente per via biliare.

Studi pre-clinici: Utilizzato nel ratto e nel coniglio per via topica a dosi superiori a 6 mg/kg/die, non ha influenzato l'incidenza di malformazioni (Galderma Laboratories, Fort Worth, TX).

Studi epidemiologici - Dopo uso prolungato del farmaco per via topica, è stata segnalata la possibilità di malformazioni come anoftalmia e agenesia del chiasma ottico (Autret et al., 1997).

Acitretina - E' il metabolita attivo dell'etretinato, ha un'emivita media di 50, mentre quella del suo principale metabolita, la cis-acitretina è di 60 ore. Oltre il 99% della sostanza viene escreta entro 36 giorni dall'ultima somministrazione. L'assunzione contemporanea di acitretina e alcol determina la formazione di etretinato che ha un'emivita di eliminazione di 120 giorni circa (Roche 2000). L'etretinato, precursore dell'acitretina, determina una malformazioni congenite caratterizzate da mielomeningocele, sinostosi multiple, dismorfismo facciale, sindattilia, alterazioni del cranio e delle vertebre cervicali (Roche 1986). Quindi la co-assunzione di alcol, aumenta il rischio teratogeno. La ditta produttrice raccomanda l'astensione da bevande alcoliche per 2 mesi dopo il trattamento con acitretina. Sono state riscontrate concentrazioni di acitretina e/o etretinato nel plasma e nel grasso sottocutaneo di donne che avevano interrotto la terapia 29 mesi prima (Sturkenboom et al 1994). La ditta produttrice raccomanda di continuare la contraccezione per 3 anni dopo la sospensione del farmaco (Roche 2000).

Studi pre-clinici: Il farmaco risulta decisamente teratogeno in animali da esperimento trattati con dosi analoghe o superiori alla massima dose umana. Sono state osservate malformazioni cranio-

facciali e degli arti in topi, ratti e conigli trattati rispettivamente con 2-267, 10-33, oppure <1-1.3 volte la massima dose umana (Kistler & Hummler, 1985; Kochhar et al., 1989; Lofberg et al., 1990; Turton et al., 1992).

Studi epidemiologici: Sono state pubblicate numerose segnalazioni di malformazioni in seguito a trattamento di donne gravide, relative sia ad anomalie tipiche dell'embriopatia da acido retinoico che caratteristiche dell'acitretina, come difetti a carico degli arti (Barbero et al., 2004; de Die-Smulders et al., 1995).

Tabella 4. Teratogenicità dei retinoidi per via topica: Evidenze sperimentali ed epidemiologiche		
	<i>Dati sperimentali</i>	<i>Dati epidemiologici</i>
Isotretinoina	Non evidenziate malformazioni (dati dal produttore)	Non pubblicate malformazioni
Tretinoina	Dati contrastanti	Non evidenziate malformazioni (Jick, 1993; Loureiro 2005) 5 case reports*
Adapalene	Non evidenziate malformazioni (dati dal produttore)	Non pubblicate malformazioni 1 case report (non correlato?）**
Tazarotene	Non evidenziate malformazioni (dati dal produttore)	Non evidenziate malformazioni (Menter A, 2000)

- * 1. Camera & Pregliasco, 1992: ipoplasia padiglioni auricolari e atresia canale meato uditivo esterno
 2. Lipson et al., 1993: difetti degli arti e cardiaci
 3. Navarre-Belhassen et al., 1998: coartazione aorta, ipoplasia mani, ipertelorismo
 4. Selcen et al., 2000: difetti del sistema nervoso centrale e auricolari
 5. Colley et al., 1998 : difetti cranio-facciali e del sistema nervoso centrale

- ** 1. Autret et al., 1997: anoftalmia e agenesia chiasma ottico

In uno studio multicentrico elaborato dal TIS di Losanna su 237 donne che hanno usato retinoidi per via topica durante il primo trimestre di gravidanza, i risultati ottenuti indicano che il rischio di malformazioni è del 4.1% con intervallo di confidenza (CI) 95% e odds ratio (OR) 1.3-6.9 (18th annual ENTIS meeting, Helsinki, 2007), mentre l'incidenza degli aborti spontanei del 8.5%

Tabella 5. Teratogenicità dei retinoidi per via orale: evidenze sperimentali ed epidemiologiche

<i>Dati sperimentali</i>	<i>Dati epidemiologici</i>
<p>Retinoidi per via orale</p> <p>Isotretinoina (scimmie) 2.5 mg/kg/die dal 10-25°g e 2x2.5 mg/kg/die dal 26-27°g → malformazioni orecchie, timo, cuore (Hummler et al., 1990)</p> <p>Isotretinoina (conigli) 10 mg/kg/die dal 6-18° g è dose min di teratogenesi (Tzimas et al., 1994)</p> <p>Isotretinoina (ratto) 1500 ng/ml nel sacco amniotico → dismorfogenesi (Kraft et al., 1992)</p> <p>Isotretinoina (CF-1 topo) 10, 100, 200, o 400 mg/kg in 11°-12°-13°g → palatoschisi e difetti arti (Yuschak et al., 1993)</p> <p>Etretinato (ratto) dose 10 mg/kg nel 8-9°g → difetti craniofacciali (Granstrom et al., 1990)</p> <p>Etretinato (topo) 60 mg/kg in 7-10°g → difetti craniofacciali, anorettali, urogenitali (Kubota et al., 2000)</p> <p>Etretinato (coniglio) 0.6 mg/kg → dose min di malformazioni (Kistler et al., 1985)</p> <p>Etretinato (Syrian golden hamster) 2.8-88 mg/kg all'inizio della gravidanza → major malformations dose dipendente con max effetto > 44 mg/kg (Williams et al., 1984)</p>	<p>Retinoidi per via orale</p> <p>Isotretinoina</p> <p>Lammer et al., 1987 (11 casi su 48; 23%)</p> <p>Dai et al., 1989 (26 casi su 94; 28%)</p> <p>Dai et al., 1992 (2 casi su 48, entro 1 mese dalla fine trattamento; 4%)</p> <p>Rizzo et al, 1991 (2 casi di malformazioni)</p> <p>Acitretina ed Etretinato</p> <p>Rosa et al, 1986 (7 casi riportati)</p> <p>Grote et al, 1985 (1 caso/11 sani dopo sospensione 1-6 mesi)</p> <p>De Die-Smulders et al, 1995 (1 caso nato morto, esposto nel 1° trimestre)</p> <p>Barbero et al, 2004 (1 caso; terapia 10 mg/die fino 10^w)</p> <p>Geiger et al, 1994 (11 casi su 43 nati - 26%)</p> <p>Maradit et al, 1999 (0-2 anni prima del concepimento → 1 caso su 44 nati (testicoli indiscesi)</p>

PARTE SPERIMENTALE

SCOPO DELLO STUDIO

Per la valutazione del rischio teratogeno in seguito ad uso in gravidanza sono state considerate tre importanti classi di farmaci: antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina, antiepilettici, vitamina A e retinoidi.

1. Gli antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina rientrano a pieno titolo in una ricerca di questo genere, sia perché rappresentano la classe di farmaci per la quale il Centro Antiveleni di Bergamo ha avuto il maggior numero di richieste di informazioni, sia per l'importanza che la patologia depressiva ha in gravidanza. In particolare, per paroxetina, uno dei farmaci più usati, la letteratura riporta dati discordanti relativi alla possibilità di induzione di malformazioni. Alla brusca sospensione della terapia hanno contribuito anche i comunicati da parte della ditta produttrice relativi alla possibilità di aumento del rischio teratogeno.
2. Gli antiepilettici sono farmaci indispensabili per il trattamento dell'epilessia in gravidanza nonostante siano associati ad elevato rischio teratogeno, infatti l'incidenza di malformazioni congenite imputabili all'uso di antiepilettici in gravidanza risulta in media del 4-8%, cioè approssimativamente 2-3 volte superiore all'incidenza generalmente osservabile nella popolazione ostetrica. Da sottolineare inoltre che negli ultimi anni questi farmaci vengono prescritti anche come stabilizzatori dell'umore.
3. la vitamina A e i retinoidi, secondo dati sperimentali ed epidemiologici recentemente pubblicati, sono associati ad altissimo rischio di malformazioni. Quest'ultimo aspetto della ricerca risulta particolarmente interessante per verificare sia il possibile rischio teratogeno per uso topico di retinoidi, che quello correlato all'uso di elevatodosi di vitamina A per via orale.

DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio è stato eseguito presso il Centro Antiveleni – Unità di Tossicologia Clinica degli Ospedali Riuniti di Bergamo - Servizio di Informazione Teratologica.

Sono state incluse nello studio tutte le pazienti gravide esposte a farmaci antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina e a farmaci antiepilettici rispettivamente durante l'anno 2004 e 2005, ed a vitamina A o derivati (retinoidi) durante il periodo 2004-2006.

- ***Pazienti***

I dati essenziali relativi alle pazienti sono stati:

- identificazione (nome e cognome) ed età
- ultima mestruazione
- nullipara o pluripara
- aborti spontanei o interruzioni volontarie di gravidanza
- abitudini (fumo, alcool) e assunzione di acido folico

Controlli

Quale confronto è stato assunto un gruppo di 156 donne, età media 31 anni (range 22 - 45 anni) esposte a farmaci non ritenuti teratogeni (paracetamolo, penicilline e cefalosporine) e che avevano richiesto la consulenza del Centro.

- ***Esposizione al farmaco***

Particolare attenzione è stata posta al periodo della gravidanza in cui la paziente è stata esposta e al trattamento, nonché alla durata dell'esposizione.

- ***Indagini Diagnostiche***

Per ogni paziente sono state riportate le indagini diagnostiche consigliate ed i referti di tali esami (ad esempio, ecografia morfologica o amniocentesi, funicolocentesi, ecc.).

- **Esito**

Il follow-up è stato eseguito tramite contatto telefonico con la paziente stessa o con uno stretto familiare o con il medico (ginecologo, neurologo o psichiatra) che inizialmente aveva richiesto informazioni. Le domande poste riguardavano l'esito della gravidanza (bambino nato vivo, aborto spontaneo, interruzione volontaria della gravidanza), complicanze del parto, modalità del parto (cesareo o vaginale), epoca della gravidanza (definendo gravidanza a termine tra la 37^a - 41^a settimana, protratta dopo la 42^a settimana o pretermine prima della 37^a settimana), patologie presenti al momento del parto, peso del bambino (normale tra 2800-4000 g), allattamento al seno o artificiale.

- **Indagine statistica**

Nel confrontare i risultati è stato usato il test Fisher exact poiché alcune frequenze in questo studio risultano inferiori a 5. Quindi per i risultati di numero superiore a 5, è stato ricontrollato il risultato con il test chi quadrato ed il test chi quadrato corretto Yates. Si ritiene risultato significativo se $p < 0.05$.

RISULTATI

Durante il periodo 2004-2006 il Centro Antiveleni di Bergamo ha ricevuto 12.053 richieste di informazioni sull'uso di farmaci in gravidanza e allattamento, cioè il 56% del totale delle consulenze erogate dal Centro Antiveleni (Report annuale 2007).

In particolare, 9.487 richieste di consulenza riguardavano l'uso di farmaci in gravidanza, cioè il 78.7%, così distribuite: 3.144 (26.8%) nel 2004, 3.017 (25%) nel 2005 e 3.326 (27.6%) nel 2006); mentre 2.566, cioè il 21.3%, riguardavano l'uso di farmaci durante l'allattamento, ed erano così distribuite: 599 (5%) nel 2004, 905 (7.5%) nel 2005 e 1.062 (8.8%) nel 2006). Altre richieste di informazioni inerenti casi clinici e consulenza tossicologica erano 2.809 nel 2004, 3.012 nel 2005 e 3.757 nel 2006.

Il 93.6% delle richieste di informazioni relative a problemi che si possono evidenziare in gravidanza, riguardava l'uso di farmaci, 1.2% le infezioni virali, lo 0.2% la gametogenesi, il 2% le radiazioni e il 3% altre informazioni. Tra le classi di farmaci il maggior numero di informazioni riguardano gli agenti del sistema nervoso centrale (28.5%), gli antibiotici e antimicotici (16.5%), gli antiasmatici (11%), i farmaci per le patologie gastrointestinali (10.5%), FANS (9%), farmaci per le patologie cardiovascolari (4.5%) e altri (20%).

FARMACI ANTIDEPRESSIVI INIBITORI DEL RE-UPTAKE DELLA SEROTONINA

Durante il triennio 2004-2006, tra i farmaci del SNC, gli antidepressivi rappresentano la classe maggiormente coinvolta: 303 pazienti (41.9%) ne hanno fatto uso per lo più nel primo trimestre di gravidanza. Tra le altre classi sono da ricordare: gli ansiolitici (30.2%), gli antiepilettici (14.8%), gli antipsicotici (11.7%) e altri (1.4%).

Tra gli antidepressivi, il gruppo di pazienti in terapia con SSRI è risultato quello più rappresentativo, infatti ben il 72% delle pazienti affette da sindrome depressiva hanno utilizzato SSRI in monoterapia o in associazione con benzodiazepine o altri psicotropi. È stato eseguito il follow-up in 221 donne di età media 33 anni (range 19-41 anni). Delle 221 pazienti valutate, 19 (8.6%) hanno interrotto volontariamente la gravidanza. La massima incidenza di interruzione volontaria della gravidanza è stata osservata nel gruppo delle pazienti che erano in terapia con SSRI associati ad altri farmaci antidepressivi (20.5%). Delle rimanenti 202 pazienti, 173 hanno portato a termine normalmente la gravidanza con neonati vivi, a termine e

senza alcuna complicanza, mentre in 4 casi è stata riscontrata sindrome di astinenza neonatale. Venticinque pazienti (11.3%) sono andate incontro ad aborto spontaneo.

Le pazienti sono state suddivise in 3 gruppi:

- pazienti in terapia con solo farmaci SSRI (79 casi)
- pazienti in terapia con SSRI ed altri farmaci antidepressivi (39 casi)
- pazienti in terapia con SSRI ed altri farmaci incluse le benzodiazepine (103 casi).

L'incidenza dell'aborto spontaneo è risultata aumentata nel gruppo delle pazienti in politerapia con farmaci antidepressivi (15%) mentre è del tutto sovrapponibile negli altri due gruppi: 10% nel primo gruppo (soli SSRI) e 10.6% nel terzo gruppo.

Malformazioni maggiori a carico del prodotto del concepimento sono state osservate in 6 occasioni (2.7%). In particolare, è stato osservato 1 caso (1.2%) di atresia esofagea nel 1° gruppo in cui la madre era in terapia con sertralina; 2 casi (5%) nel 2° gruppo: 1 caso di focomelia delle falangi in cui la madre era in terapia con fluoxetina e aloperidolo e un altro con fistola tracheo-esofagea in cui la madre era in terapia con paroxetina e quetiapina; 3 casi (2.9%) nel 3° gruppo: 1 caso con malformazioni cardiache e displasia polmonare in cui la madre era in terapia con fluoxetina e alprazolam, un caso con malformazioni dell'uretra, coartazione aortica e palatoschisi in cui la madre era in terapia con sertralina e alprazolam ed 1 caso con prematura chiusura del dotto di Botallo in seguito ad esposizione prenatale a citalopram ed enoxaparina (Tabella 6).

FARMACI ANTIEPILETTICI IN GRAVIDANZA

Anche durante l'anno 2005 le classi di farmaci per le quali maggiore è stata la richiesta di informazioni sono quelle relative alle molecole attive sul sistema nervoso centrale. Durante questo periodo le pazienti in trattamento con antiepilettici erano 90, cioè il 10.5% del totale delle pazienti che utilizzavano farmaci del sistema nervoso centrale. Di questo gruppo di 90 pazienti in 49 casi, cioè nel 54.5%, gli antiepilettici erano usati per il trattamento dell'epilessia, in 32, cioè nel 35.5% dei casi per la terapia della sindrome depressiva, mentre in 9 casi, cioè nel 10%, per il trattamento dell'emicrania o della nevralgia del trigemino. Delle 90 pazienti che hanno richiesto informazioni, 20 avevano intenzione di rimanere gravide, 2 hanno deciso di non usare antiepilettici, mentre in 2 casi l'assunzione non era diretta ma riguardava il partner. Purtroppo il follow-up non è stato possibile in 17 casi o per mancanza di dati completi o per l'impossibilità di rintracciare le pazienti. Lo studio è stato quindi condotto su 49 pazienti con età media di 31 anni (range 18-42 anni). Da sottolineare che di queste 49 pazienti 9 (cioè il 18.3%) hanno deciso di interrompere la gravidanza; di queste il 15.4% era affetta da epilessia

mentre il 38.5% da patologia depressiva. Delle rimanenti 40 pazienti, 34 (85%) hanno portato a termine normalmente la gravidanza con neonati vivi e senza evidenti malformazioni, in un caso (2.5%), in cui la madre era in terapia con acido valproico in associazione con delorazepam e citalopram, si è evidenziata idronefrosi, mentre 5 pazienti (12.5%) sono andate incontro ad aborto spontaneo (Tabella7).

Considerando lo schema di terapia farmacologica risulta che:

- 27 pazienti erano trattate con uno solo principio attivo, cioè in regime di monoterapia;
- 9 pazienti erano trattate con due o più farmaci antiepilettici, cioè in politerapia;
- 13 pazienti erano trattate con farmaci antiepilettici associati ad altri farmaci, per lo più antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina e benzodiazepine.

Correlando ora gli aborti spontanei con lo schema di terapia farmacologica si ottiene:

- 2 pazienti in monoterapia: lamotrigina in un caso, gabapentin nel secondo per la terapia dell'emicrania;
- 2 pazienti in politerapia: oxcarbamazepina, topiramato e lamotrigina in un caso; acido valproico e lamotrigina nel secondo caso;
- 1 paziente in politerapia con acido valproico e citalopram per sindrome depressiva.

Da segnalare un caso di acidosi metabolica neonatale conseguente ad episodio convulsivo materno durante il parto, ed un caso di sindrome d'astinenza neonatale come conseguenza del trattamento della madre con carbamazepina associata a paroxetina e risperidone.

Delle 49 pazienti epilettiche considerate, 9 (18.5%) avevano iniziato l'assunzione di acido folico prima della gravidanza, 13 (26.5%) dopo aver saputo della gravidanza, mentre in 27 casi (55%) al momento della consultazione non avevano ancora iniziato la supplementazione nonostante età gestazionale compresa tra la 4^a e l'11^a settimana.

VITAMINA A E RETINOIDI

Durante tutto il triennio dello studio, periodo 2004-2006, solo 102 pazienti hanno richiesto informazioni per quanto concerne assunzione di vitamina A e dei retinoidi, in particolare, 38 pazienti nel 2004, 24 nel 2005 e 40 durante il 2006. Questo gruppo rappresenta quindi appena lo 0.8% del totale delle richieste di consulenza.

Di queste 102 richieste d'informazione, 5 riguardavano donne che avevano intenzione di rimanere gravide, 3 richieste riguardavano farmaci assunti dai rispettivi partners.

Purtroppo, il follow-up non è stato possibile in 23 casi, cioè nel 22.5%), rispettivamente 12 casi (31.5%) nel 2004, 6 casi (25%) nel 2005 e 5 casi (12.5%) nel 2006. Questo notevole limite era dovuto o alla mancanza di dati completi o all'impossibilità di

rintracciare le pazienti, o ancora dal rifiuto delle pazienti stesse di essere richiamate dopo il parto.

Quindi lo studio ha riguardato 71 donne, di età media 31 anni (range 17-43 anni) che, durante il primo trimestre di gravidanza o il mese prima del concepimento (10 casi) avevano assunto vitamina A o retinoidi (Tabella 8).

Considerando lo schema di terapia farmacologica risulta che:

- la vitamina A, a dosi considerate non pericolose per il feto (< 30000 UI/die), era stata assunta da 19 pazienti: 11 di queste avevano assunto vitamina A come integratore (dose giornaliera da 3300 a 8330 UI); 6 avevano assunto beta-carotene a dosi corrispondenti a 3.333-9000 UI di retinolo; mentre 2 pazienti erano in terapia con 25.000 UI/die di retinolo;
- la vitamina A in dosi potenzialmente teratogene (> 30.000 UI/die) era stata assunta da 15 pazienti: 30000 UI/die in 8 casi, 50000-60000 UI/die in 5 casi e di 150000 UI/die in 2 casi;
- con retinoidi per via topica sono state trattate 28 pazienti: 16 hanno usato tretinoina, 6 isotretinoina, 5 adapalene ed una paziente aveva utilizzato una lozione di retinoidi non ben identificata;
- con retinoidi per via orale sono state trattate 9 pazienti di cui 5 avevano assunto isotretinoina e 4 acitretina.

Delle 71 pazienti esaminate, 9 (12%) hanno interrotto volontariamente la gravidanza, 8 cioè l'11% sono andate incontro ad aborto spontaneo tra la 4^a e la 13^a settimana di gestazione, mentre 54 (cioè il 76%) hanno portato normalmente a termine la gravidanza con neonati vivi e senza evidenti malformazioni.

La maggiore incidenza di interruzione volontaria della gravidanza è stata osservata nel gruppo delle pazienti trattate con retinoidi per via orale (33.3%), seguito dal gruppo delle pazienti in terapia con vitamina A ad alte dosi (20%).

L'incidenza di aborto spontaneo era del tutto sovrapponibile nei due gruppi di retinoidi, indipendentemente dall'utilizzo per via topica o orale (11%). Sorprendentemente l'incidenza di aborto spontaneo era maggiore nel gruppo trattato con dosi terapeutiche inferiori a 30000 UI di vitamina A rispetto al gruppo in terapia con dosi potenzialmente embriotossiche; 16% *versus* 7%.

Nella maggior parte dei casi il parto è avvenuto a termine, si sono infatti verificati solo 2 parti pre-termine (4%); in 30 casi (60%) è avvenuto per via vaginale, mentre in 20 pazienti

(40%) si è reso necessario il taglio cesareo. Alla nascita i neonati, 31 femmine e 19 maschi erano tutti di peso normale e non manifestavano alcuna malformazione.

Quindi, correlando l'esito della gravidanza con il farmaco assunto si ottiene:

- vitamina A a dosi considerate non pericolose per il feto: il 79% delle pazienti ha partorito bimbi sani, il 16% ha abortito spontaneamente, mentre 5% ha scelto di interrompere volontariamente la gravidanza;
- vitamina A a dosi superiori a 30.000 UI/die considerate potenzialmente teratogene: il 73% delle pazienti ha partorito bimbi sani; il 7% ha abortito spontaneamente, mentre 20% ha scelto di interrompere volontariamente la gravidanza;
- retinoidi per via topica: l'82% delle pazienti ha partorito bimbi sani, l'11% ha abortito spontaneamente, mentre il 7% ha scelto di interrompere volontariamente la gravidanza;
- retinoidi per via orale: il 56% delle pazienti ha partorito bimbi sani (da sottolineare che nel 60% dei casi i farmaci erano stati assunti prima della gravidanza), l'11% ha abortito spontaneamente, mentre il 33% ha scelto di interrompere volontariamente la gravidanza.

Per quanto riguarda il gruppo di controllo, 156 donne esposte a farmaci non ritenuti teratogeni (paracetamolo, penicilline e cefalosporine, una paziente (0.6%) ha interrotto volontariamente la gravidanza, 11 hanno abortito spontaneamente (7%). Da sottolineare 2 casi (1.3%) di malformazioni maggiori: labioschisi in un caso e malformazioni artero-venose vasi cerebrali con presenza di trombi e conseguenti crisi convulsive nell'altro, ed un caso (0.6%) di malformazioni minori cioè di angioma nasale.

Il confronto statistico non ha evidenziato nessuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'incidenza delle malformazioni o di aborti spontanei nei gruppi delle pazienti trattate rispetto al gruppo di controllo. Una differenza significativa rispetto al controllo è stata osservata per quanto riguarda l'incidenza degli aborti spontanei con il gruppo di pazienti che hanno usato *citalopram*, tale differenza significativa si verifica anche confrontando quest'ultimo gruppo alle pazienti che hanno usato altri SSRI ($p < 0.05$, OR 3.84).

Tabella 6. Esito gravidanza in 221 donne dopo assunzione di farmaci inibitori del re-uptake della serotonina							
<i>Inibitori del re-uptake della serotonina</i>							
	N° pazienti		Sindrome di astinenza neonatale	Esito gravidanza (malformazioni)	Esito gravidanza (IVG)	Esito gravidanza (AS)	Esito gravidanza (nati vivi)
▪ Citalopram	9		--	--	1	2	6
▪ Escitalopram	5		--	--	1	--	4
▪ Fluoxetina	6		--	--	--	1	5
▪ Fluvoxamina	2		--	--	--	--	2
▪ Paroxetina	40		2	--	2	2	36
▪ Sertralina	17		--	atresia esofagea	--	3	14
TOTALE	79		2	1	4	8	67
<i>Inibitori del re-uptake della serotonina in associazione con altri farmaci antidepressivi e/o antipsicotici</i>							
	N° pazienti	Altri farmaci	Sindrome di astinenza neonatale	Esito gravidanza (malformazioni)	Esito gravidanza (IVG)	Esito gravidanza (AS)	Esito gravidanza (nati vivi)
▪ Citalopram	6	--	1 (+ aloperidolo)	--	1	2	3
▪ Escitalopram	2	--	--	--	--	--	2
▪ Fluoxetina	8	aloperidolo	--	focomelia falangi	2	1	5
▪ Fluvoxamina	--	--	--	--	--	--	--
▪ Paroxetina	13	--	1 (+ quetiapina)	--	3	1	9
▪ Sertralina	10	diosmectite	--	fistola tracheo - esofagea	2	2	6
TOTALE	39		2	2	8	6	25
<i>Inibitori del re-uptake della serotonina in associazione con altri farmaci incluse le benzodiazepine</i>							
	N° pazienti	Altri farmaci	Sindrome di astinenza neonatale	Esito gravidanza (malformazioni)	Esito gravidanza (IVG)	Esito gravidanza (AS)	Esito gravidanza (nati vivi)
▪ Citalopram	16	enoxaparina	--	chiusura Botallo	2	3	11
▪ Escitalopram	7	--	--	--	--	--	7
▪ Fluoxetina	13	alprazolam	--	malformaz. cuore	1	--	12
▪ Fluvoxamina	2	--	--	--	--	--	2
▪ Paroxetina	45	delorazepam	--	malformaz. uretra	4	4	37
▪ Sertralina	20	alprazolam	--	coartazione aorta + palatoschisi	--	4	16
TOTALE	103		-----	3	7	11	85

AS = aborto spontaneo, IVG = interruzione volontaria della gravidanza

Tabella 7. Esito gravidanza in 49 donne dopo assunzione farmaci anti-epilettici nel 1° trimestre di gravidanza						
<i>Farmaci antiepilettici in monoterapia</i>						
	N° pazienti (27)		Esito gravidanza (malformazioni)	Esito gravidanza (IVG)	Esito gravidanza (AS)	Esito gravidanza (nati vivi)
▪ Acido valproico	3		--	--	--	3
▪ Carbamazepina	5		--	--	--	5
▪ Clonazepam	1		--	--	--	1
▪ Fenobarbital	4		--	--	--	4
▪ Gabapentin	2		--	--	1	1
▪ Lamotrigina	8		--	--	1	7
▪ Oxcarbamazepina	3		--	1	--	2
▪ Topiramato	1		--	1	--	--
TOTALE	27		-----	2	2	23
<i>Farmaci antiepilettici in politerapia con altri farmaci antidepressivi</i>						
	N° pazienti (13)	Altri farmaci assunti	Esito gravidanza (malformazioni)	Esito gravidanza (IVG)	Esito gravidanza (AS)	Esito gravidanza (nati vivi)
▪ Acido valproico	6	SSRI (Citalopram)	1	2	1	3
▪ Carbamazepina	2	SSRI (1 caso) e Olanzapina (1 caso)	--	1	--	1
▪ Clonazepam	3	SSRI	--	--	--	3
▪ Gabapentin	1	SSRI	--	1	--	--
▪ Lamotrigina	1	SSRI	--	1	--	--
TOTALE	13		1	5	1	7
<i>Farmaci antiepilettici in politerapia con altri farmaci antiepilettici</i>						
	N° pazienti (9)	Altri farmaci assunti	Esito gravidanza (malformazioni)	Esito gravidanza (IVG)	Esito gravidanza (AS)	Esito gravidanza (nati vivi)
▪ Acido valproico	1	Lamotrigina	--	--	1	--
▪ Carbamazepina	4	Vaporato -Topiramato - Fenobarbital - Fenobarbital	--	2	--	2
▪ Oxcarbamazepina	3	Topiramato - Lamotrigina - Carbamazepina	--	--	1	2
▪ Topiramato	1	Fenitoina	--	--	--	1
TOTALE	9		-----	2	2	5

AS = aborto spontaneo, IVG = interruzione volontaria della gravidanza

Tabella 8. Esito gravidanza in 71 donne dopo assunzione di vitamina A e retinoidi							
<i>Retinolo e beta-carotene</i>							
	N° pazienti	Periodo esposizione (prima del concepimento)	Periodo esposizione (1° trimestre)	Esito gravidanza (malformazioni)	Esito gravidanza (IVG)	Esito gravidanza (AS)	Esito gravidanza (nati vivi)
Dose < 30.000UI	19	-----	19	-----	1	3	15
▪ supplemento vitaminico	(13)	--	13	--	1	2	10
▪ β-carotene	(6)	--	6	--	--	1	5
Dose > 30.000UI	15	-----	15	-----	3	1	11
▪ 30.000UI	(8)	--	8	--	1	1	6
▪ 50.000-60.000UI	(5)	--	5	--	1	--	4
▪ 150.000UI	(2)	--	2	--	1	--	1
<i>Retinoidi</i>							
	N° pazienti	Periodo esposizione (prima del concepimento)	Periodo esposizione (1° trimestre)	Esito gravidanza (malformazioni)	Esito gravidanza (IVG)	Esito gravidanza (AS)	Esito gravidanza (nati vivi)
Via Topica	28	5	23	-----	2	3	23
▪ Tretinoina	(16)	--	16	--	1	2	13
▪ Isotretinoina	(6)	1	5	--	--	1	5 (1**)
▪ Adapalene	(5)	3	2	--	1	--	4 (3**)
▪ Lozione con retinoidi	(1)	1	--	--	--	--	1 (1**)
Via Orale	9	5	4	-----	3	1	5
▪ Isotretinojna	(5)	2	3	--	--	1	4 (2**)
▪ Acitretina	(4)	3	1	--	3 (2**)	--	1 (1**)

AS = aborto spontaneo, IVG = interruzione volontaria della gravidanza

** esposizione prima del concepimento

DISCUSSIONE

Molto numerosi sono gli studi epidemiologici riportati dalla letteratura che confermano la sicurezza dell'uso dei farmaci antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina (SSRI) in gravidanza (Tabella 9). Nessun aumento significativo del rischio di malformazione è stato evidenziato in *studi prospettici controllati* condotti con paroxetina, sertralina, fluvoxamina (Kulin et al., 1998) e per fluoxetina (Pastuszak et al 1993, Nulman et al., 1997, Chambers et al., 1996) anche se recentemente è stato rilevato un certo rischio di malformazioni minori (Ericson et al., 1999; Simon et al., 2002; Zeskind et al., 2004; Hallberg e al., 2005).

Studi *prospettici non controllati* per gli SSRI in generale (Hendrick et al., 2003) e *studi retrospettivi* specifici per fluoxetina (Goldestein et al., 1995; Goldestein et al., 1997) non hanno evidenziato alcun incremento del rischio di malformazioni

Tabella 9. Studi epidemiologici sull'uso di farmaci SSRI in gravidanza

Nessun incremento di rischio di malformazioni identificato in studi prospettici e controllati:

- Kulin et al., 1998: (Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina)
- Pastuszak et al 1993: (Fluoxetina)
- Nulman et al., 1997: (Fluoxetina)
- Chambers et al., 1996: (Fluoxetina):osservato rischio incrementato di malformazioni minori
- Ericson et al., 1999: dati dal Swedish Medical Birth Registry: (SRI e altri antidepressivi)
- Simon et al., 2002: (SRI e altri antidepressivi)
- Zeskind et al., 2004: (SRI)
- Hallberg e al., 2005: (SRI)

Nessun incremento di rischio di malformazioni identificato in studi prospettici non controllati:

- Hendrick et al., 2003: (SRI e altri antidepressivi)

Nessun incremento di rischio di malformazioni identificato in studi retrospettivi:

- Goldestein et al., 1995: (Fluoxetina)
- Goldestein et al., 1997: (Fluoxetina)

Nessun incremento di rischio di malformazioni identificato in meta-analisi e review:

- Addis e Koren, 2000: (Fluoxetina)
- Wisner et al., 1999: (Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina)
- Cohen et al., 2000: (Fluoxetina)
- Einarson A., 2005: (SRI)

A sostegno dell'assenza di rischio di malformazioni congenite indotte SSRI vi sono inoltre sia valutazioni di *meta-analisi* che numerose review (Addis & Koren, 2000; Wisner et al., 1999; Cohen et al., 2000; Einarson, 2005). Tuttavia, durante il 2005 sono comparse in letteratura segnalazioni di rischio di malformazioni cardiovascolari (Diav-Citrin et al., 2005) e di onfalocele (Alwan et al., 2005) correlate ad esposizione a paroxetina.

In un comunicato dell'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) dell'11 novembre 2005 viene riportato che *“GlaxoSmithKline ha recentemente condotto uno studio epidemiologico retrospettivo sulle malformazioni congenite maggiori nei bambini nati da donne che assumevano antidepressivi durante il 1° trimestre di gravidanza. I risultati preliminari suggeriscono un possibile aumento del rischio di anomalie alla nascita, più comuni di natura cardiovascolare (difetti settali ventricolari)”*.

Nel febbraio 2006 un altro comunicato dell'AIFA indicava che *“I dati indicano che il rischio di partorire un neonato con un difetto cardiovascolare, a seguito dell'esposizione materna alla paroxetina, sia inferiore al 2/100, a fronte del rischio atteso, pari a circa 1/100 per tali difetti nella popolazione generale. I dati disponibili non indicano un aumento del rischio complessivo di malformazioni congenite.”*

Recentemente lo studio di Chambers e Coll. (Chambers et al., 2006) ha evidenziato la possibilità di rischio di ipertensione polmonare neonatale persistente in seguito ad esposizione a SSRI dopo la 20^a settimana di gestazione, con un'incidenza del 6-12‰ rispetto al normale 1-2‰. A sostegno di questi dati anche una recentissima meta-analisi (Bellantuono et al, 2007) relativa all'uso degli SSRI in gravidanza, che se da un lato ha evidenziato come il rischio di malformazioni dopo esposizione a fluoxetina, venlafaxina, citalopram e sertralina non sia aumentato, sconsiglia dall'altro l'uso di paroxetina in gravidanza non è prudente.

Sempre nel 2007 è stato pubblicato il lavoro di Bèrard e Coll., il quale ha evidenziato un significativo aumento del rischio di malformazioni cardiache in seguito ad esposizione a dosi superiori a 25 mg/die di paroxetina durante il 1° trimestre della gravidanza (Bèrard et al., 2007).

I risultati dello studio oggetto di questa tesi sono complessivamente in accordo con i dati finora pubblicati, indicano infatti la mancanza di un significativo incremento del rischio di malformazioni in bambini nati da donne trattate con SSRI durante la gravidanza.

Anche per quanto concerne l'aumento dell'incidenza di aborti spontanei, i risultati sono in linea con quanto riportato in letteratura (Tabella 10). Come già evidenziato da altri autori, non è facile individuare la reale causa dell'incremento osservato passando dal gruppo di controllo (7%) al gruppo delle pazienti trattate (11%). Tale incremento potrebbe essere parimenti ricondotto sia alla patologia di base, sia al trattamento con gli SSRI, che alla concomitante terapia con altri farmaci psicotropi.

Da sottolineare tuttavia come l'incidenza degli aborti spontanei riscontrata nelle pazienti in trattamento con citalopram risulta significativamente maggiore sia rispetto al

controllo (22.5% rispetto al 7%; $p < 0.05$, OR 3.84), sia rispetto a quanto ottenuto nelle pazienti trattate con altri SSRI (9.5%).

Tabella 10. Incidenza di aborto spontaneo in relazione a terapia con SSRI in gravidanza

- Kulin et al., 1998 - (Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina): 11.2% vs 7.8% dei controlli
- Pastuszak et al 1993 - (Fluoxetina) : 14.8% vs 7.8% dei controlli
- Wilton et al., 1998 - (Fluoxetina): 15% (non presenti controlli)
- Chambers et al., 1996 - (Fluoxetina): 13.6% vs 8.6% dei controlli
- Hemels et al., 2005 - (SRI meta analisi): 12.4% vs 8.7% dei controlli ($P < 0.005$ 95% CI 1.17-1.98)
- Rahimi et al., 2006 - (SRI meta analisi): 12.3% vs 7.5% dei controlli ($P = 0.0003$ 95% CI 1.28-2.24)
- Einarson A., 2001 - (SRI): 10.6% vs 7% dei controlli
- Diav-Citrin et al., 2002 - (paroxetina): 12% vs 7% dei controlli

Questo risultato è particolarmente importante, poiché i numerosi lavori riportati in letteratura relativi all'utilizzo di citalopram durante la gravidanza sono essenzialmente focalizzati verso l'incidenza delle malformazioni, trascurando invece il significato dell'incidenza di aborto spontaneo. A questo proposito deve essere segnalata una recente valutazione prospettica comparativa (Sivojelezova et al., 2005) che ha evidenziato una sostanziale sovrapposibilità tra l'incidenza degli aborti spontanei valutata nel gruppo di controllo (10%) rispetto al trattamento con citalopram (11%) o con altri SSRI (10%).

Il trattamento con SSRI durante la gravidanza, anche se non scevro da rischi, sembra quindi essere relativamente sicuro, tuttavia alla luce delle segnalazioni di possibili malformazioni cardiache e onfalocele dopo esposizione a paroxetina, è sicuramente da raccomandare tra la 18^a e la 20^a settimana di gravidanza una valutazione ecografica di secondo livello e un'ecocardiografia fetale.

Numerosi studi, sia epidemiologici che sperimentali su animali, hanno dimostrato che i farmaci antiepilettici presentano un alto potere teratogeno. Tuttavia, è da sottolineare che a tutt'oggi non è ancora chiaro se i reali responsabili degli effetti teratogeni (spina bifida, malformazioni cardiache, palatoschisi, ipospadia, microcefalia, ano imperforato, ritardo della crescita intrauterina) siano effettivamente i farmaci antiepilettici oppure siano riconducibili alla patologia di per sé.

Già dal 1963 è sotto attento controllo la correlazione tra uso di farmaci antiepilettici durante la gravidanza e la comparsa di malformazioni congenite (Mueller-Kueppers M, 1963). Moltissimi autori hanno segnalato un significativo incremento dell'incidenza di malformazioni, dell'ordine di 3.4-3.8% (Jick & Terris, 1997; Kaaja et al., 2003) ma anche del 5.3-9% (Kaneko et al., 1992; Canger et al., 1999), in seguito a trattamento materno, mentre

altri non hanno evidenziato aumento in assenza di trattamento farmacologico (Fried et al., 2004). Una *meta-analisi* complessiva ha evidenziato che la malattia di per sé non rappresenta un rischio di teratogenesi (Fried et al., 2004).

I risultati ottenuti in questo studio differiscono dai dati finora pubblicati e indicano la mancanza di un significativo incremento del rischio di malformazioni in bambini nati da donne trattate con farmaci anticonvulsivanti durante la gravidanza. Dall'altra parte deve essere subito sottolineato che il numero delle pazienti esaminate non è sufficiente per una corretta e significativa valutazione epidemiologica.

L'*idronefrosi neonatale* osservata nel caso di esposizione a terapia con acido valproico associato a clomipramina, delorazepam e citalopram, potrebbe essere attribuita all'acido valproico, poichè tale malformazione dopo esposizione in gravidanza è stata riportata sia negli animali (Vorhees CV, 1987) che in case-reports (Huot et al., 1987), anche se nei casi riportati in letteratura all'idronefrosi erano associate altre malformazioni. Inoltre non deve essere dimenticato che tale dilatazione del bacinetto e dei calici renali potrebbero essere dovute ad altre cause non riconducibili alla farmaco-esposizione, quali, ad esempio, infezioni, reflusso vescico-ureterale, disturbi neurologici della minzione, o ancora a cause congenite quali atresia o stenosi dell'uretra, torsioni, valvole o stenosi dell'uretere, vasi anomali che comprimono l'uretere o il giunto pieloureterico e aplasia neuromuscolare.

In accordo con altri autori (Yerby MS, 1994; Annegers et al., 1988), i risultati indicano che il trattamento con farmaci antiepilettici in gravidanza non è correlato ad un aumento statisticamente significativo del rischio di aborto spontaneo: 12.5% nel gruppo esposto *versus* 7% nel gruppo di controllo.

Particolarmente importante è sottolineare che solo il 15.4% delle pazienti che hanno interrotto volontariamente la gravidanza era affetta da epilessia, mentre ben il 38.5% soffriva di patologia depressiva. Questo risultato indica chiaramente come tale patologia sia associata ad un aumento della predisposizione all'interruzione volontaria della gravidanza.

Negli ultimi 30 anni sono stati pubblicati moltissimi reports relativi a malformazioni dopo esposizione in gravidanza a vitamina A, così come numerosi studi caso-controllo sia retrospettivi (Martinez-Frias & Salvador, 1988; Werler et al., 1990; Botto et al., 1996; Mills et al., 1997; Shaw et al., 1997) che prospettici (Rothman et al., 1995). Generalmente, la frequenza di malformazioni non risulta aumentata per dosi di esposizione comprese tra i 6000 UI/die (Dudas & Czeizel, 1992) ed i 10000 UI/die (Martinez-Frias & Salvador, 1988; Mills et al., 1997; Shaw et al., 1997; Czeizel & Rockenbauer, 1998). Per dosi superiori alle 10000 UI/d alcuni autori segnalano trasposizione dei grossi vasi (Botto et al., 2001) ed altre anomalie

genetiche derivanti almeno in parte dalla cresta neurale (Rothman et al, 1995). Tale rischio aumenta di 3.5-5 volte la vitamina A viene assunta a dosi superiori alle 15.000 U/die (Rothman et al, 1995; Martinez-Frias & Salvador, 1988) con incidenza compresa tra il 15 ed il 45% (Heckel et al., 1993). Per fronte, altri autori non hanno evidenziato alcuna associazione statisticamente significativa tra somministrazione di alte dosi di vitamina A (25000-50000 UI/die, Mastroiacovo et al., 1999) e rischio di malformazioni indipendentemente anche dal periodo della gravidanza (Bonatti e al., 1995; Zuber et al., 1987).

Anche i risultati ottenuti in questo studio indicano la mancanza di un significativo incremento del rischio di malformazioni in bambini nati da donne trattate con la vitamina A o retinoidi durante la gravidanza. Purtoppo però anche in questo caso il numero delle pazienti esaminate risulta inferiore rispetto quello necessario per una corretta valutazione epidemiologica.

L'incidenza di aborto spontaneo per assunzione di vitamina A a dosi non teratogene, risulta decisamente aumentata, anche se non in maniera statisticamente significativa: 16.6% rispetto ad un 7%) osservato nei dei controlli. Inoltre, l'incidenza di aborti spontanei per l'assunzione di vitamina A in dosi superiori ai 30000 UI/die è risultata del 8.3%, del tutto sovrapponibile a quanto valutato controlli e a quanto riportato in altri studi (Mastroiacovo et al., 1999; Zuber et al., 1987)

Per quanto riguarda l'utilizzo di isotretinoina per via orale è stato valutato un rischio di aborto spontaneo nell'ordine del 16.6%, inferiore, anche se non di molto da quanto riportato da Heckel, rischio del 20-30% (Heckel et al., 1993) o da altri autori che segnalano un'incidenza 20-45% (Lammer et al., 1985 ; Honein et al., 2001; Berard et al., 2007; Dai et al., 1992).

Bassa incidenza di aborto spontaneo è riportato in letteratura per esposizione a retinoidi per via topica invece: 6.6% rispetto al 8.5% dei controlli (Loureiro et al., 2001). I risultati ottenuti indicano una maggiore incidenza, 11.5%, che però non è statisticamente significativa rispetto al controllo.

CONCLUSIONI

La farmacovigilanza in gravidanza è uno strumento indispensabile per una corretta valutazione del rischio teratologico ed una ponderata stima del rapporto rischio/beneficio. In gravidanza più che in altre situazioni, diventa fondamentale un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio tra trattamento farmacologico e rischi connessi ad una patologia non adeguatamente trattata. Nel caso dei farmaci antidepressivi ad esempio, il medico curante o lo psichiatra deve valutare sia le gravi conseguenze che possono conseguire dal non trattamento della patologia depressiva, che la possibilità di malformazioni indotte nel prodotto del concepimento, come la comparsa di sindrome di astinenza neonatale o di manifestazioni di tossicità fetale ben più gravi quali, ad esempio, sequele neuro-comportamentali che si possono manifestare anche a lungo termine

Per ragioni etiche, le donne gravide sono escluse dai clinical trials pre-marketing, mentre donne in età fertile possono essere incluse in sperimentazioni cliniche solo con test di gravidanza negativo.

La sperimentazione sugli animali è di indubbia utilità, ma presenta notevoli limiti, come la difficile estrapolazione all'uomo dei risultati ottenuti. Inoltre, le dosi utilizzate sono molto spesso di gran lunga superiori a quelle usate nell'uomo e vengono generalmente somministrate per vie non corrispondenti. Ad esempio, per l'induzione degli effetti teratogeni della vitamina A sono necessarie dosi di 83000-166000 UI/kg/die nel rato e topo, dosi di 50000 UI/kg/die nell'hamster, di 16000 UI/kg/die nel coniglio e di 53000 UI/kg/die nella scimmia, dosi che corrisponderebbero a 3.7-4.6 milioni UI di vitamina A nell'uomo (Monga M, 1997).

Uno dei maggiori limiti di questo lavoro, che però lo accomuna alla maggioranza degli studi epidemiologici di questo tipo, è il basso numero di pazienti valutate. In effetti, il numero delle pazienti che si rivolgono per informazioni ad ogni Servizio di Informazione Teratologica, poco si accorda con i numeri necessari per una corretta valutazione del reale rischio di malformazione o, più in generale, di effetti fetali e/o neonatali avversi. Risulta quindi evidente la necessità di programmare studi multicentrici, con tutte le difficoltà che ne conseguono. Una soluzione potrebbe essere quella di organizzare un sistema nazionale di farmacovigilanza in gravidanza, che elabori tutti i dati forniti dai vari Servizi di Informazione Teratologica, coordinando e ottimizzando i rapporti tra i vari centri.

Per la valutazione del rischio teratogeno in seguito ad uso in gravidanza, in questo studio sono state considerate tre importanti classi di farmaci: antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina, antiepilettici, vitamina A e retinoidi.

In particolare, gli antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina rientrano a pieno titolo in una ricerca di questo genere, sia perché rappresentano la classe di farmaci per la quale il Centro Antiveleni di Bergamo ha avuto il maggior numero di richieste di informazioni, sia per l'importanza che la patologia depressiva ha in gravidanza.

I risultati riportati in questo studio, complessivamente in accordo con i dati finora pubblicati, indicano la mancanza di un significativo incremento del rischio di malformazioni in bambini nati da donne trattate con SSRI durante la gravidanza.

La valutazione statistica tra i diversi gruppi di trattamento, evidenzia una differenza significativa dell'incidenza di aborto spontaneo per il gruppo di pazienti trattate con citalopram, sia in monoterapia che in associazione con altri farmaci. Tale differenza rimane significativa anche verso le pazienti che assumevano altri SSRI o antiepilettici o retinoidi, tanto da poter ragionevolmente essere ascritta alla molecola stessa.

Gli antiepilettici sono farmaci indispensabili per il trattamento dell'epilessia in gravidanza nonostante siano associati ad elevato rischio teratogeno, infatti l'incidenza di malformazioni congenite imputabili al loro uso in gravidanza risulta in media del 4-8%, cioè approssimativamente 2-3 volte superiore all'incidenza generalmente osservabile nella popolazione ostetrica. Da sottolineare inoltre che negli ultimi anni questi farmaci vengono prescritti anche come stabilizzatori dell'umore.

I dati ottenuti sono sostanzialmente in accordo con quanto noto in letteratura sul corretto uso di farmaci anticonvulsivanti durante la gravidanza (Delgado-Escueta & Janz, 1992) e permettono di trarre qualche utile indicazione:

1. rinviare la gravidanza finché il controllo delle convulsioni non sia ottimale;
2. considerare la possibilità di una sospensione della terapia superiore ai tre mesi se la paziente non ha manifestato crisi negli ultimi 2 anni;
3. valutare attentamente il farmaco di prima scelta per il tipo di epilessia;
4. usare monoterapia alla più bassa dose efficace;
5. evitare acido valproico e carbamazepina in pazienti con storia familiare di difetti del tubo neurale;
6. evitare politerapia, soprattutto combinazioni di acido valproico, carbamazepina e fenobarbital;
7. monitorare frequentemente i livelli plasmatici del farmaco;

8. consigliare la somministrazione giornaliera di acido folico prima del concepimento;
9. nel caso di utilizzo di acido valproico, evitare di raggiungere elevati livelli plasmatici dividendo le dosi in 3-4 somministrazioni: dosi fino 1000 mg/die con livelli plasmatici di 70 µg/ml non sono stati associati ad aumento dell'incidenza di malformazioni (Kaneko et al., 1999).
10. nel caso di utilizzo di acido valproico o carbamazepina, eseguire amniocentesi nella 16^a settimana per la ricerca di α fetoproteina ed ecografia morfologica tra la 18^a e la 19^a settimana per evidenziare eventuali difetti del tubo neurale; eseguire ecografia tra la 22^a e la 24^a settimana per la ricerca di anomalie cardiache e labio-palatoschisi.

Secondo dati sperimentali ed epidemiologici recentemente pubblicati, la vitamina A e i retinoidi, sono associati ad altissimo rischio di malformazioni. Quest'ultimo aspetto della ricerca risulta particolarmente interessante per verificare sia il possibile rischio teratogeno per uso topico di retinoidi, che quello correlato all'uso di elevatodosi di vitamina A per via orale.

Anche in questo caso i risultati ottenuti indicano la mancanza di un significativo incremento del rischio di malformazioni in bambini nati da donne trattate con la vitamina A o retinoidi durante la gravidanza. L'incidenza di aborto spontaneo per assunzione di vitamina A a dosi non teratogene, risulta decisamente aumentata, anche se non in maniera statisticamente significativa. Inoltre, l'incidenza di aborti spontanei per l'assunzione di vitamina A in dosi superiori ai 30000 UI/die è risultata del 8.3%, del tutto sovrapponibile a quanto valutato controlli e a quanto riportato in altri studi (Mastroiacovo et al., 1999; Zuber et al., 1987)

Bassa incidenza di aborto spontaneo è riportato in letteratura per esposizione a retinoidi per via topica. I risultati ottenuti indicano una maggiore incidenza che però non è statisticamente significativa rispetto al controllo.

In generale quindi, se da un lato è consigliabile evitare l'uso di alte dosi di vitamina A in gravidanza, è necessario evitare l'uso di isotretinoina. A questo proposito i risultati ottenuti sono in pieno accordo con quanto riportato nelle linee guida per la cura pre-concezionale delle donne, pubblicata negli Stati Uniti nel Marzo del 2007 ad opera del Centres for Disease Control and Prevention (CDC).

Sequenza di Pierre Robin: È caratterizzata da una triade di anomalie della morfologia oro-facciale: retrognazia, glossoptosi e schisi della parte mediale posteriore del palato molle. Si tratta di una sequenza, dato che la schisi del palato molle è secondaria ad un difetto dello sviluppo della mandibola. L'ipoplasia mandibolare nelle prime settimane di vita fetale obbliga la lingua ad una posizione sollevata nel cavo orale, che ostacola la fusione delle lamine palatine. Nella maggior parte dei casi la malformazione della mandibola è secondaria alla ipomobilità oro-facciale fetale, generalmente correlata ad un difetto funzionale del romboencefalo.

Sindrome di Prader-Willi: È una malattia rara dovuta a una microdelezione o a una disomia cromosomica, la cui frequenza varia tra 1/10.000 e 1/30.000. Il quadro clinico è caratterizzato da grave ipotonia e difficoltà di alimentazione nel periodo neonatale, seguito, dopo i 2 anni, dalla comparsa di iperfagia, obesità e ritardo mentale. Il ritardo cognitivo può essere più o meno grave e consiste in disturbi comportamentali e del linguaggio. Di solito è presente anche bassa statura e ritardo puberale.

Sindrome di Williams: È un'anomalia dello sviluppo che associa dismorfismi del viso, cardiopatia (70% dei casi), ritardo mentale (IQ tra 55 e 60) e comportamento molto caratteristico. I sintomi clinici più evidenti sono la fronte ampia, le guance prominenti, la bocca larga, con labbro inferiore anteverso, la punta del naso globosa e l'ipoplasia mascellare. Le cardiopatie più frequenti sono la stenosi sopravvalvolare aortica e la stenosi polmonare periferica. La diagnosi della sindrome è di solito facile e l'incidenza è stimata in 1/25.000 nati.

Sindrome di Apert: È una malformazione maggiore (prevalenza 1/50.000 nati) che associa facio-craniostenosi, sindattilie ossee e cutanee alle mani e ai piedi. La craniostenosi, che è presente alla nascita, è sempre bicornale e salvaguarda il sistema longitudinale (suture metopiche e sagittali). La mascella è molto ipoplasica, con inversione dell'articolazione dentaria, il viso è largo, con naso a becco, con costante aumento di distanza tra le orbite, che sono notevolmente prominenti. La sindattilia a livello delle dita della mano e del piede è completa (aspetto "a manopola" delle estremità), oppure esclude il pollice e/o il quinto dito. L'interessamento mentale è molto frequente e grave, spesso associato a malformazioni cerebrali. Il rischio di ipertensione intracranica è elevato (circa 50% dei casi).

Sindrome di Ellis van Creveld: È caratterizzata da costole corte, polidattilia, ritardo di crescita, ipoplasia delle unghie e anomalie ectodermiche. Sono stati descritti circa 150 casi (52 di questi casi sono stati osservati in una comunità Amish). Il 60% dei casi presenta cardiopatie, spesso difetti del setto interatriale. Sono state osservate alterazioni orali (malocclusione, ipertrofia gengivale, dentizione precoce) e radiologiche (ritardo della maturazione ossea,

fusione dell'osso uncinato e dell'osso capitato del polso, cubito valgo). Lo sviluppo psicomotorio è normale.

Oromandibular-Limb Hypogenesis Spectrum detta anche Hypoglossia-Hypodactyly Syndrome, Aglossia-Adactyly Syndrome, Facial-Limb Disruptive Spectrum: eziologia ignota, spesso si presenta con difetti agli arti, ipoglossia, micrognatia, anomalie della lingua, labio-palatoschisi, difetti del sistema nervoso centrale.

Sindrome di Smith-Lemli-Opitz: Associa dismorfismi facciali: microcefalia (costante), micro-retrognazia, basso impianto delle orecchie, anomalie del filtro e palatoschisi; anomalie cerebrali (disturbi della mielinizzazione, agenesia del corpo calloso, oloprosencefalia di grado da moderato a grave); ritardo di crescita (costante); disturbi alimentari; ritardo psicomotorio (costante); sviluppo incompleto dei genitali maschili (da ipospadia ad ambiguità dei genitali esterni) e sindattilia del 2° e 3° dito dei piedi (costante). La prevalenza è di 1/30.000 a 1/10.000. È diagnostico un grande accumulo di metaboliti anomali degli steroli che derivano da precursori del colesterolo (7-deidrocolesterolo, 8-deidrocolesterolo, nor-colestatrienolo).

Sindrome di Goltz o ipoplasia focale del derma: E' caratterizzata da una anomalia cutanea polimorfa e da difetti molto variabili a carico degli occhi, dei denti, dello scheletro, del sistema nervoso centrale e degli apparati urinario, gastrointestinale e cardiovascolare. Il quadro clinico è dominato dalle aree di atrofia cutanea e dai papillomi periorificali, soprattutto attorno alla bocca, ai genitali e/o all'ano. Quando le piccole aree atrofiche confluiscono, il tessuto adiposo sottocutaneo può erniare. Altri segni caratteristici sono la distrofia ungueale e l'alopecia cicatriziale. Alla nascita sono presenti difetti scheletrici, associati a sindattilia, ectodattilia e/o aplasia delle dita delle mani e dei piedi. I difetti ossei comprendono la scoliosi, l'ipoplasia delle coste e delle clavicole e la deformità del torace. Di solito sono presenti alterazioni dei denti. A livello degli occhi è frequente il coloboma dell'iride, la microftalmia e/o lo strabismo. Può anche essere presente un ritardo psicomotorio.

Sindrome di Coffin-Lowry: I maschi presentano un ritardo della crescita, un ritardo psicomotorio, un'ipotonìa e delle deformazioni scheletriche progressive. Le caratterizzazioni fisiche sono di solito molto leggere durante l'infanzia; includono una dismorfia facciale caratteristica (ipertelorismo, naso a bulbo, bocca larga e aperta con protusione linguale, labbra piene cadenti e denti piccoli, irregolari o mancanti), mani grandi, molli con una pelle floscia e anomalie digitali caratteristiche che costituiscono criteri diagnostici. Alcuni pazienti presentano inoltre una sordità neurosensoriale (30%), epilessia (30%), episodi di drop attack (10-20%), problemi cardiaci, agenesi del corpo calloso e/o una dilatazione ventricolare ed una mielopatia.

Sindrome di Klippel-Feil: E' caratterizzata da segmentazione anomala della regione cervicale, che provoca la fusione congenita delle vertebre cervicali. La prevalenza è stimata in 1:50.000. Spesso si associa a tre sintomi clinici caratteristici: bassa attaccatura dei capelli sulla nuca, collo corto e limitazione dei movimenti del collo (34-74% dei casi). L'espressione fenotipica della sindrome di Klippel-Feil è variabile, presentandosi con o senza sintomi extrascheletrici o altre anomalie vertebrali. La sindrome è dovuta a un'anomalia della segmentazione cervicale durante i primi stadi della gravidanza. L'eziologia e la modalità di trasmissione non sono note.

Sindrome di Wolfram: Caratterizzata da diabete insipido, diabete mellito, atrofia ottica e sordità. Elementi fondamentali sono il diabete mellito e l'atrofia ottica. Spesso presenti altri sintomi neurologici, psichiatrici ed endocrinologici. Alcuni casi sono autosomici, altri associati a mutazioni del mt-DNA. Possono essere presenti: anemia megaloblastica e/o sideroblastica, neutropenia e piastrinopenia.

Sindrome del cri du chat (delezione 5p-): Descritta per la prima volta nel 1963 da Lejeune, è una malattia genetica cromosomica dovuta alla delezione di una porzione variabile (5-40 Mb) del braccio corto del cromosoma 5 (5p-). I segni clinici principali comprendono il pianto acuto monotono (da cui origina il nome della sindrome del "pianto del gatto"), la microcefalia, la sella nasale ampia, l'epicanto, la micrognazia, le anomalie dei dermatoglifi e il grave ritardo psicomotorio e mentale. L'incidenza varia tra 1/15.000 e 1/50.000 nati vivi.

Sindrome di Wolf-Hirschhorn (WHS): Caratterizzata dall'associazione tra un fenotipo cranio-facciale peculiare (microcefalia, ipertelorismo oculare, glabella prominente, naso largo e/o "a becco", filtro corto, micrognazia, angoli della bocca rivolti verso il basso, orecchie displastiche, appendici preauricolari) e ritardo mentale con convulsioni, cardiopatia congenita, anomalie dei genitali e dei reni. La prevalenza stimata nella popolazione generale è di 1/50.000. La sindrome è causata dalla delezione della banda 4p16.3, che può essere submicroscopica. Nel 5-13% dei soggetti la delezione origina dalla malsegregazione di una traslocazione parentale. Gli altri casi presentano delezioni *de novo*, di solito del cromosoma 4 paterno, o traslocazioni *de novo* (1,6%).

Sindrome di Turner: Legata all'assenza totale o parziale del cromosoma X. Nel 50% circa dei casi, il cromosoma X è assente e il cariotipo è 45,X. In oltre il 20% dei casi, la sindrome di Turner è a mosaico, ossia esistono contemporaneamente cellule 45,X e cellule normali 46,XX. Infine, nel 30% circa dei casi, esistono due cromosomi X, ma uno dei due è strutturalmente alterato. Queste anomalie sono sporadiche. La prevalenza della sindrome di Turner è stimata in 1/2.500 neonati di sesso femminile. Esiste una notevole variabilità

fenotipica, ma due sono le caratteristiche che si presentano molto frequentemente: bassa statura e disgenesia gonadica. Gli altri sintomi non sono costanti: linfedema alle mani e ai piedi alla nascita, pterigium colli, attaccatura bassa dei capelli, nevi. L'aspetto del viso non è sempre molto evocatore (rima palpebrale antimongoloide, micrognazia). L'individuazione dei difetti cardiaci e renali può avvenire nel periodo prenatale o alla nascita. Durante l'infanzia si possono osservare ipo o ipertiroidismo e otiti recidivanti che conducono all'ipoacusia. Lo sviluppo mentale è di solito normale.

Sindrome di Potter: Caratterizzata da anomalie della faccia caratterizzata da occhi distanziati, naso appiattito ed allargato, padiglioni auricolari abbassati, spiccato epicanto; ipoplasia polmonare, deformità degli arti e ipoplasia o agenesia renale. L'agenesia renale bilaterale è rara ed incompatibile con la vita. Si associano spesso anche agenesia o ipoplasia della vescica, dell'uretra e degli ureteri e altre malformazioni. Si ritiene la sindrome sia causata dall'oligoidramnios secondario alla mancata produzione di urina intrauterina.

Sindrome di Down (trisomia 21): E' l'anomalia cromosomica più frequente, in Europa la prevalenza media registrata è 18,93/10.000 nati (inclusi i nati vivi, i nati morti e le interruzioni di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale). Il quadro clinico è caratterizzato da una sindrome dismorfica (il viso è di solito molto evocatore), ipotonia e ritardo mentale di gravità variabile. Di solito, il cromosoma in soprannumero origina da non-disgiunzione meiotica; in alcuni casi esiste la ricorrenza familiare, correlata ad una traslocazione di un cromosoma 21 su un altro cromosoma (più spesso 13, 14 o 15). In una percentuale importante di casi sono presenti malformazioni viscerali, soprattutto cardiopatie. L'evoluzione è considerevolmente migliorata soprattutto dopo la presa in carico precoce dei pazienti e ricorrendo ad interventi di psicomotricità, chinesiterapia, ortofonia. Una scolarizzazione adeguata consente, nella maggior parte dei casi, acquisizioni idonee al raggiungimento di una sufficiente autonomia e ad una integrazione sociale. La frequenza della sindrome aumenta con l'età materna (1/1.500 a 20 anni, 1/100 a 40 anni).

Sindrome di Treacher Collins: E' una patologia mendeliana, cioè legata a mutazioni a carico di un singolo gene, ereditata con modello autosomico dominante, a penetranza praticamente completa ed ad espressività variabile, sia intra che intergenerazioni. Le caratteristiche cliniche più importanti sono ipoplasia malare e mandibolare, rime palpebrali inclinate verso il basso, coloboma della palpebra inferiore, e difetti auricolari talvolta accompagnati da sordità di tipo trasmissiva. La frequenza della sindrome è stimata di circa 1 affetto ogni 50000 nati. Lo sviluppo psichico è di solito normale.

BIBLIOGRAFIA

- Abdulrazzaq YM, Bastaki SM, Padmanabhan R: Teratogenic effects of vigabatrin in TO mouse fetuses. *Teratology*. 1997;55(3):165-76.
- ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Technical Bulletin N° 182: Depression in women: *Int J Gynecol Obstet* 1993; 43:203-11.
- Adams J, Vorhees CV, Middaugh LD: Developmental neurotoxicity of anticonvulsants: human and animal evidence on phenytoin. *Neurotoxicol Teratol*. 1990;12(3):203-14.
- Adams J: Structure-activity and dose-response relationships in the neural and behavioral teratogenesis of retinoids. *Neurotoxicol Teratol*. 1993;15(3):193-202.
- Addis A, Bonati M, Schüler L, Moretti ME, Koren G. Teratogen information services around the world. In: Koren G ed. *Maternal-fetal toxicology*. 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 2001. pag 733-45.
- Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med*. 2000;30(1):89-94.
- AIFA 2005: Ministero della salute. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Farmaci e gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia. Roma: AIFA; 2005.
- Almond S, Logan RFL: Carotenemia. *Br Med J* 1942;2:239.
- Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, Ross RW: Treatment of depression in women: summary of the expert consensus guidelines. *J Psych Pract*. 2001;7(3):185-208.
- Alwan A, Reefhuis J, Rasmussen S, Olney R, Friedman JM: Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk for birth defects. 45th annual conference of the Teratology Society meeting, St Pete Beach, Florida, June 25-30, 2005. [Abstract].
- Annegers JF, Baumgartner KB, Hauser WA, Kurland LT: Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of spontaneous abortion. *Epilepsia*. 1988;29(4):451-8.
- Ardingher HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, Flannery DB, Pellock JM, Harrod MJ, Lammer EJ, Majewski F, Schinzel A, Toriello HV, Hanson JW: Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet*. 1988;29(1):171-85.
- Armenti VT, Johnson EM: Effects of maternal hypervitaminosis A on perinatal rat lung histology. *Biol Neonate*. 1979;36(5-6):305-10.
- Arnhold T, Elmazar MMA, Nau H: Prevention of vitamin A teratogenesis by phytol or phytanic acid results from reduced metabolism of retinol to the teratogenic metabolite, all-trans-retinoic acid. *Toxicol Sci* 2002;6(2):274-282.
- Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, de Vigan C, Lancaster PA, Merlob P, Sumiyoshi Y, Zampino G, Renzi C, Rosano A, Mastroiacovo P: Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia*. 2000;41(11):1436-43.

- ARS (Agricultural Research Service): Overview of the 2005 U.S. Dietary Guidelines for Americans. September 22, 2005. Department of Health and Human Services (HHS) and Department of Agriculture (USDA). Dietary Guidelines Advisory Committee (DGAC) report 2005.
- Asselineau D, Cavey MT, Shroot B, Darmon M. Control of epidermal differentiation by a retinoid analogue unable to bind to cytosolic retinoic acid-binding proteins (CRABP). *J Invest Dermatol.* 1992;98(2):128-34.
- Atanackovic G, Koren G: Fetal exposure to oral isotretinoin: failure to comply with the Pregnancy Prevention Program. *CMAJ.* 1999;160(12):1719-20.
- Auckland G: A case of carotinemia. *Br Med J* 1952;2:267.
- Auerbach JG, Hans SL, Marcus J, Maeir S: Maternal psychotropic medication and neonatal behavior. *Neurotoxicol Teratol.* 1992;14(6):399-406.
- Autret E, Berjot M, Jonville-Bera AP, Aubry MC, Moraine C: Anophthalmia and agenesis of optic chiasma associated with adapalene gel in early pregnancy. *Lancet.* 1997;350(9074):339.
- Autret E, Radal M, Jonville-Bera AP, Goehrs JM: Isotretinoin (Roaccutane) in women of childbearing age: failure of following prescription guidelines. *Ann Dermatol Venereol.* 1997;124(8):518-22.
- Baldwin, J.A., Davidson E.J., Pritchard A.L, Ridings, J.E: The reproductive toxicology of paroxetine. *Acta Psychiatr. Scand.* 1989 ;80 (37):39.
- Barbero P, Lotersztejn V, Bronberg R, Perez M, Alba L: Acitretin embryopathy: A case report. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(10):831-833.
- Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967; 71(2):159-63.
- Bauernfeind JC. The safe use of vitamin A. A report of the International Vitamin A Consultative Group (IVACG). Washington, DC: The Nutrition Foundation, 1982.
- Bellantuono C, Migliarese G, Gentile S: Serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of major malformations: a systematic review. *Hum Psychopharmacol.* 2007;22(3):121-8.
- Ben David S, Einarson T, Ben David Y, Nulman I, Pastuszak A, Koren G. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol.* 1995;9(5):503-7.
- Bennett GD, Amore BM, Finnell RH, Wlodarczyk B, Kalhorn TF, Skiles GL, Nelson SD, Slattery JT: Teratogenicity of carbamazepine-10, 11-epoxide and oxcarbazepine in the SWV mouse. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;279(3):1237-42.
- Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D: Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(2):196-205.
- Bérard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-André M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2007;80(1):18-27

- Bernhardt IB, Dorsey DJ. Hypervitaminosis A and congenital renal anomalies in a human infant. *Obstet Gynecol.* 1974; 43(5):750-5.
- Bociolone L, Parazzini F. L'epidemiologia dell'aborto spontaneo: una revisione della letteratura. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* 1989;CX:323-34.
- Bologna M, Tang B, Klein J, Tesoro A, Koren G. Pregnancy-induced changes in drug metabolism in epileptic women. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991 May;257(2):735-40.
- Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G: Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry.* 2004;49(11):726-35.
- Bonati M, Nannini S, Addis A: Vitamin A supplementation during pregnancy in developed countries. *Lancet* 1995; 345 (8951):736-7.
- Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J, Erickson JD: Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case-control study. *Pediatrics.* 1996;98(5): 911-7.
- Botto LD, Loffredo C, Scanlon KS, Ferencz C, Khoury MJ, Wilson PD, Correa A: Vitamin A and cardiac outflow tract defects. *Epidemiology* 2001;12(5):491-496.
- Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol.* 1990;76(3 Pt 2):552-7.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in pregnancy and lactation* 6th Edition. Philadelphia, PA; Lippincot Williams & Wilkins eds. 2002;
- Brown NA, Shull G, Fabro S. Assessment of the teratogenic potential of trimethadione in the CD-1 mouse. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1979;51(1):59-71.
- Bruno MK, Harden CL: Epilepsy in Pregnant Women. *Curr Treat Options Neurol.* 2002;4(1):31-40.
- Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(2 Pt 1):525-9.
- Byrd, R.A., Brophy, GT, Markham, JK: Developmental toxicology studies of fluoxetine hydrochloride (I) administered orally to rats and rabbits. *Teratology* 1989; 39:P67.
- Byrne B. Epilepsy and pregnancy. *Ir Med J.* 1997;90(5):172.
- Caldwell AP, Seegmiller RE: Evaluation of the teratogenic potential of topically applied all-trans retinoic acid (RA) in mice. *Teratology* 1991; 43(5):443.
- Camera G, Pregliasco P: Ear malformation in baby born to mother using tretinoin cream. (letter) *Lancet* 1992;339(8794):687.
- Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A, Mamoli D, Palmieri C, Molteni F, Granata T, Hassibi P, Zamperini P, Pardi G, Avanzini G. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999; 40(9):1231-1236.
- Cantu JM, Garcia-Cruz D. Midline facial defect as a teratogenic effect of metronidazole. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1982;18(3 Pt A):85-8.

- Capita R, Alonso-Calleja C: Intake of nutrients associated with an increased risk of cardiovascular disease in a Spanish population. *Int J Food Sci Nutr.* 2003 Jan;54(1):57-75.
- Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, Martin-Arias LH, Alvarez Requejo A, Rodriguez Pinilla E. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;44(2):179-82.
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 2006; 354(6):579-87.
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1010-5.
- Chan A, Hanna M, Abbott M, Keane RJ: Oral retinoids and pregnancy. *Med J Aust.* 1996;165(3):164-7.
- Chandraratna RA. Tazarotene: the first receptor- selective topical retinoid for the treatment of psoriasis. *Am Acad Dermatol* 1997;37(2 Pt 3):S12-7.
- Chen C, Jensen BK, Mistry G, Wyss R, Zultak M, Patel IH, Rakhit AK: Negligible systemic absorption of topical isotretinoin cream: implications for teratogenicity. *J Clin Pharmacol* 1997; 37(4):279-84.
- Christian MS, Mitala JJ, Powers WJ Jr, McKenzie BE, Latriano L: A developmental toxicity study of tretinoin emollient cream (Renova) applied topically to New Zealand white rabbits. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(3 Pt 2):S67-76.
- Clark KE, Harrington DJ: Effect of prostacyclin synthetase inhibitor tranylcypromine on uterine blood flow in pregnancy. *Prostaglandins* 1982;23(2):227-36.
- Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, Suri R, Burt VK, Hendrick V, Reminick AM, Loughhead A, Vitonis AF, Stowe ZN. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA.* 2006;295(5):499-507.
- Cohen LS, Heller VL, Bailey JW, Grush L, Ablon JS, Bouffard SM. Birth outcomes following prenatal exposure to fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2000; 48(10):996-1000.
- Cohlant SQ. Congenital anomalies in the rat produced by excessive intake of vitamin A during pregnancy. *Pediatrics.* 1954;13(6):556-67.
- Colley SM, Walpole I, Fabian VA, Kakulas BA: Topical tretinoin and fetal malformations. *Med J Aust.* 1998;168(9):467.
- Commission of the European Communities: Nutrient and energy intakes for the European Community, Reports of the Scientific Committee for Food, thirty first series, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1993.
- Costei AM, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156 (11): 1129-1132.
- Cunnington M, Tennis P; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory

Committee: Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*. 2005;64(6):955-60.

- Czeizel A, Racz J. Evaluation of drug intake during pregnancy in the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies. *Teratology*. 1990;42(5):505-12.
- Czeizel A. Lack of evidence of teratogenicity of benzodiazepine drugs in Hungary. *Reprod Toxicol*. 1987-1988;1(3):183-8.
- Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(3):322-7.
- Czeizel AE, Rockenbauer M: Prevention of congenital abnormalities of vitamin A. *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68(4): 219-31.
- Dagadu M, Gillman J: Hypercarotenaemia in Ghanaians. *Lancet*. 1963;1:531-2.
- Dai WS, Hsu MA, Itri LM: Safety of pregnancy after discontinuation of isotretinoin. *Arch Dermatol*. 1989;125(3):362-5.
- Dai WS, LaBraico JM, Stern RS: Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(4):599-606.
- Danielsson BR, Danielson K, Tomson T. Phenytoin causes phalangeal hypoplasia in the rabbit fetus at clinically relevant free plasma concentrations. *Teratology*. 1995;52(5):252-9.
- Davies TS, Kluwe WM: Preclinical toxicological evaluation of sertraline hydrochloride. *Drug Chem Toxicol*, 1998; 21(4):521-537.
- De Die-Smulders CEM, Sturkenboom MCJM, Veraart J, van Katwijk C, Sastrowijoto P, van der Linden E: Severe limb defects and craniofacial anomalies in a fetus conceived during acitretin therapy. *Teratology* 1995;52:215-219.
- De Wals P, Bloch D, Calabro A, Calzolari E, Cornel MC, Johnson Z, Ligutic I, Nevin N, Pexieder T, Stoll C, Tenconi R, Tilmont P. Association between holoprosencephaly and exposure to topical retinoids: results of the EUROCAT survey. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1991;5:445-447.
- DeBuys LR: Some clinical experience with carotenemia. *Trans Mississippi State Med Assoc* 1923;56:133.
- Delgado-Escueta AV, Janz D: Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology*. 1992;42(4 Suppl 5):149-60.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, Clementi M, Ornoy A: Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(3):317-22.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Arnon J, Di Gianantonio E, Clementi M, Ornoy A: Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. 16th annual conference of the ENTIS meeting, Haarlem, September 3-7, 2005. [Abstract].
- DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ: The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet*. 1984; 19(3):473-81.

- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998;317(7162):839-43.
- Dudas I, Czeizel AE: Use of 6,000 IU vitamin A during early pregnancy without teratogenic effect. *Teratology* 1992;45:335-336.
- Ehlers K, Sturje H, Merker HJ, Nau H: Valproic acid-induced spina bifida: a mouse model. *Teratology*. 1992;45(2):145-54.
- Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;
- ENTIS: 18th annual ENTIS meeting, Helsinki, 8-10th June, 2007.
- Ericson A, Kallen B, Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55(7):503-8.
- Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J: A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;101(2):147-54.
- Evans K, Hickey-Dwyer MU: Cleft anterior segment with maternal hypervitaminosis A. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(11):691-2.
- FAO/WHO Joint Expert Consultation. Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. FAO Food and Nutrition series N° 23, 1988. FAO, Rome Italy.
- Finnell RH, Abbott LC, Taylor SM. The fetal hydantoin syndrome: answers from a mouse model. *Reprod Toxicol*. 1989;3(2):127-33.
- Finnell RH, Dansky LV. Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: epidemiologic and experimental findings spanning three decades; 1: Animal studies. *Reprod Toxicol*. 1991;5(4):281-99.
- Fiorino F. "FA.VI.G.": proposta di un sistema nazionale di farmacovigilanza in gravidanza. *Atti del LXXI Congresso Nazionale S.I.G.O. Palermo, CoFeSe Edizioni, 1995, 181-188.*
- Fonda Allen JF, Rosenbaum KN: Counseling after exposure to excessive amounts of beta-carotene in the first trimester: a case report. *Teratology*. 1992;45(5):459-460.
- French J, Edrich P, Cramer JA: A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res*. 2001;47(1-2):77-90.
- Freytag TL, Morris JG: Chronic administration of excess vitamin A in the domestic cat results in low teratogenicity. *FASEB J* 1997;11(3):A412.
- Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf*. 2004;27(3):197-202.
- Garcia-Fernandez RA, Perez-Martinez C, Escudero-Diez A, Garcia-Iglesias MJ: Effects of retinoic acid exposure in utero on mouse vibrissal follicle development. *Anat Histol Embryol*. 2000;29(4):207-10.

- Geiger JM, Baudin M, Saurat JH: Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. *Dermatology*. 1994;189(2):109-16.
- Golabi M, Hall B D, Clericuzio C, Johnston K: Fetal primidone syndrome: a distinct pattern of malformations. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 1985; 37: A54.
- Goldbohm RA, Brants HA, Hulshof KF, van den Brandt PA: The contribution of various foods to intake of vitamin A and carotenoids in The Netherlands. *Int J Vitam Nutr Res.* 1998;68(6):378-83.
- Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL. Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol.* 1997;89(5 Pt 1):713-8.
- Goldstein DJ. Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn. *J Clin Psychopharmacol.* 1995; 15(6):417-20.
- Gracia CR, Sammel MD, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A, Barnhart KT. Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first-trimester pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):993-9.
- Granstrom G, Kullaa-Mikkonen A: Experimental craniofacial malformations induced by retinoids and resembling branchial arch syndromes. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1990;24(1):3-12.
- Gregg NM: Congenital cataract following German Measles in the mother. *Transactions of the ophthalmological Society of Australia* 1941; 3: 35-46.
- Grote W, Harms D, Janig U, Kietzmann H, Ravens U, Schwarze I: Malformation of fetus conceived 4 months after termination of maternal etretinate treatment. *Lancet.* 1985;1(8440):1276.
- Hale F: The Relation of Vitamin A to the Eye Development in the Pig. *Am. Soc. Anim. Prod.* 1935:126-128.
- Hallberg P, Sjoblom V: The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25(1):59-73.
- Hatch EE, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Kaufman RH, Mittendorf R, Robboy SJ, Hyer M, Cowan CM, Adam E, Colton T, Hartge P, Hoover RN. Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *JAMA.* 1998;280(7):630-4.
- Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL: Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(2):183-202.
- Hauser WA, Tomson T: Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology.* 2006;66 (1):153-4.
- Hayes WC, Cobel-Geard SR, Hanley TR Jr, Murray JS, Freshour NL, Rao KS, John JA: Teratogenic effects of vitamin A palmitate in Fischer 344 rats. *Drug Chem Toxicol.* 1981;4:283-95.
- Health Council/Food and Nutrition Council: Vitamin A and teratogenicity. The Hague, The Netherlands, 1994.
- Heckel S, Favre R, Weber P, Dellenbach P. Teratogenicity of retinoids. A case and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1993;22(1):43-7.

- Heckel S, Favre R, Weber P, Dellenbach P: Teratogenicity of retinoids. A case and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1993;22(1):43-7.
- Heinonen M: Food groups as the source of retinoids, carotenoids, and vitamin A in Finland. *Int J Vitam Nutr Res*. 1991;61(1):3-9.
- Hemels ME, Einarson A, Koren G, Lanctot KL, Einarson TR. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2005;39(5):803-9.
- Hendrick V, Smith LM, Suri R, Hwang S, Haynes D, Altshuler L. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188(3):812-5.
- Hendrickx AG, Nau H, Binkerd P, Rowland JM, Rowland JR, Cukierski MJ, Cukierski MA. Valproic acid developmental toxicity and pharmacokinetics in the rhesus monkey: an interspecies comparison. *Teratology*. 1988;38(4):329-45.
- Hendrickx AG, Peterson P, Hartmann D, Hummler H: Vitamin A teratogenicity and risk assessment in the macaque retinoid model. *Reprod Toxicol* 2000;14(4):311-23.
- Herbst AL. Behavior of estrogen-associated female genital tract cancer and its relation to neoplasia following intrauterine exposure to diethylstilbestrol (DES). *Gynecol Oncol*. 2000;76(2):147-56.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA: Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1608-14.
- Heywood R, Palmer AK, Gregson RL, Hummler H: The toxicity of beta-carotene. *Toxicology*. 1985;36(2-3):91-100.
- Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM: The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. 2001;344(15):1132-8.
- Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Habecker E, Glassman LH, Smith CR: Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstract). *Teratology Society, 46th Annual Meeting, June 24-29, 2006, Tucson, Arizona*.
- Hummler H, Korte R, Hendrickx AG: Induction of malformations in the cynomolgus monkey with 13-cis retinoic acid. *Teratology*. 1990;42(3):263-72.
- Huot C, Gauthier M, Lebel M, Larbrisseau A: Congenital malformations associated with maternal use of valproic acid. *Can J Neurol Sci*. 1987;14(3):290-3.
- Hutchings DE, Gaston J: The effects of vitamin A excess administered during the mid-fetal period on learning and development in rat offspring. *Dev Psychobiol*. 1974;7(3):225-33.
- Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T, Passman TE: Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J*. 2001;94(3):304-22.
- Isoherranen N, Spiegelstein O, Bialer M, Zhang J, Merriweather M, Yagen B, Roeder M, Triplett AA, Schurig V, Finnell RH. Developmental outcome of levetiracetam, its major metabolite in humans, 2-pyrrolidinone N-butyric acid, and its enantiomer ®-alpha-ethyl-oxo-pyrrolidine acetamide in a mouse model of teratogenicity. *Epilepsia*. 2003;44(10):1280-8.
- Jaiswal S, Coombs RC, Isbister GK: Paroxetine withdrawal in a neonate with historical and

laboratory confirmation. *Eur J Pediatr* 2003;162(10):723-724.

- Jick SS, Terris BZ, Jick H: First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet*. 1993;341(8854):1181-2.
- Jick SS, Terris BZ: Anticonvulsants and congenital malformations. *Pharmacotherapy*. 1997;17(3):561-4.
- Johnson EM: A risk assessment of topical tretinoin as a potential human developmental toxin based on animal and comparative human data. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(3 Pt 2):S86-90.
- Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J: Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*. 1989;320(25):1661-6.
- Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V: Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology*. 2003;60 (4):575-9.
- Kallen B: Restriction of the use of drugs with teratogenic properties: Swedish experiences with isotretinoin. *Teratology* 1999;60:53.
- Kalousek DK, Barrett IJ, Gartner AB. Spontaneous abortion and confined chromosomal mosaicism. *Hum Genet*. 1992;88(6):642-6.
- Kalra S, Born L, Sarkar M, Einarsonrn A: The safety of antidepressant use in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(2):273-84.
- Kamm JJ: Toxicology, carcinogenicity, and teratogenicity of some orally administered retinoids. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6(4 Pt 2 Suppl):652-9.
- Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Ogawa Y, Avanzini G, Fumarola C, Granata T, Molteni F, Pardi G, Minotti L, Canger R, Dansky L, Oguni M, Lopes-Cendas I, Sherwin A, Andermann F, Seni MH, Okada M, Teranishi T. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 1999;33(2-3):145-58.
- Kaneko S, Otani K, Kondo T, Fukushima Y, Nakamura Y, Ogawa Y et al: Malformation in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology*. 1992; 42 (4 Suppl 5):68-74.
- Kapoor S, Kapoor M. Congenital ocular anomalies in Pondicherry. *J Pediatr Ophthalmol*. 1977;14(6):382-9.
- Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Levy DL, Medoff D, Lajonchere CM, Radford-Paregol M: Obstetrical complications in patients with bipolar disorder and their siblings. *Psychiatry Res*. 1993;48(1):47-56.
- Kistler A, Hummler H: Teratogenesis and reproductive safety evaluation of the retinoid etretin (Ro 10-1670). *Arch Toxicol* 1985;58(1):50-6.
- Klemetti A, Saxen L: Prospective versus retrospective approach in the search for environmental causes of malformations. *Am J Public Health* 1967; 57(12): 2071-2075.
- Koch S, Gopfert-Geyer I, Jager-Roman E, Jakob S, Huth H, Hartmann A, Rating D, Helge H. Anti-epileptic agents during pregnancy. A prospective study on the course of pregnancy, malformations and child development. *Dtsch Med Wochenschr*. 1983;108(7):250-7.

- Kochhar DM, Penner JD, Minutella LM: Biotransformation of etretinate and developmental toxicity of etretin and other aromatic retinoids in teratogenesis bioassays. *Drug Metab Dispos* 1989;17(6):618-624.
- Kochhar DM, Penner JD, Tellone CI: Comparative teratogenic activities of two retinoids: effects on palate and limb development. *Teratog Carcinog Mutagen*. 1984;4(4):377-87.
- Kochhar DM, Penner JD: Developmental effects of isotretinoin and 4 oxo-isotretinoin: the role of metabolism in teratogenicity. *Teratology* 1987;36:67-75.
- Kochhar DM, Satre MA: Retinoids and fetal malformations. In: Sharma RP (ed). *Dietary Factors and Birth Defects*. San Francisco, Calif.: Pacific Division AAAS, 1993, pp 134-229.
- Kochhar DM. Teratogenic activity of retinoic acid. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1967;70:398-404.
- Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2006;40(5):824-9.
- Kozma C: Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet*. 2001;98(2):168-75.
- Kraft JC, Bui T, Juchau MR: Elevated levels of all-trans-retinoic acid in cultured rat embryos 1.5 hr after intraamniotic microinjections with 13-cis-retinoic acid or retinol and correlations with dysmorphogenesis. *Biochem Pharmacol*. 1991;42(12):R21-4.
- Kubota Y, Shimotake T, Iwai N: Congenital anomalies in mice induced by etretinate. *Eur J Pediatr Surg*. 2000;10(4):248-51.
- Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schechman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G: Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA*. 1998; 279(8):609-10.
- Kwasiogoch TE, Bullen M: Effects of isotretinoin (13-cis-retinoic acid) on the development of mouse limbs in vivo and in vitro. *Teratology* 1991;44:605-616.
- Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P: Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):720-726.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW Jr, Lott IT, Richard JM, Sun SC. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*. 1985;313(14):837-41.
- Lammer EJ, Hayes AM, Schunior A, Holmes LB. Risk for major malformation among human fetuses exposed to isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Teratology* 1987;35:68A.
- Lenz W, Knapp K: Thalidomide embryopathy. *Arch Environ Health*. 1962;5:100-5.
- Leppik IE, Gram L, Deaton R, Sommerville KW: Safety of tiagabine: summary of 53 trials. *Epilepsy Res*. 1999;33(2-3):235-46.

- Lindhout D, Meinardi H, Meijer S.J.A, Nau H: Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: Changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992; 42(Suppl 5):94-110.
- Lindhout D, Meinardi H: Spina bifida and in-utero exposure to valproate. *Lancet*. 1984;2(8399):396.
- Lipson AH, Collins F, Webster WS: Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoin. *Lancet* 1993;341(8856):1352-3.
- Little AB: There's many a slip 'twixt implantation and the crib. *N Engl J Med*. 1988;319(4):241-2.
- Ljunger E, Cnattingius S, Lundin C, Anneren G: Chromosomal anomalies in first-trimester miscarriages. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(11):1103-7.
- Lofberg B, Chahoud I, Bochert G, Nau H: Teratogenicity of the 13-cis and all-trans-isomers of the aromatic retinoid etretin: correlation to transplacental pharmacokinetics in mice during organogenesis after a single oral dose. *Teratology* 1990;41:707-716.
- Long L: Levetiracetam monotherapy during pregnancy. *Epilepsy Behav*. 2003;4(4):447-8.
- Lorente CA, Miller SA: Vitamin A induction of cleft palate. *Cleft Palate J*. 1978;15(4):378-85.
- Loureiro KD, Kao KK, Jones KL, Alvarado S, Chavez C, Dick L, Felix R, Johnson D, Chambers CD: Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. *Am J Med Genet A*. 2005;136 (2):117-21.
- Lowenstein EJ: Isotretinoin made S.M.A.R.T. and simple. *Cutis*. 2002;70(2):115-20.
- Majewski F, Steger M, Richter B, Gill J, Rabe F. The teratogenicity of hydantoins and barbiturates in humans, with considerations on the etiology of malformations and cerebral disturbances in the children of epileptic parents. *Int J Biol Res Pregnancy*. 1981;2(1):37-45.
- Malone FD, D'Alton ME: Drugs in pregnancy: anticonvulsants. *Semin Perinatol*. 1997;21:114-23.
- Maradit H, Geiger JM: Potential risk of birth defects after acitretin discontinuation. *Dermatology*. 1999;198(1):3-4.
- Marchi NS, Azoubel R, Tognola WA. Teratogenic effects of lamotrigine on rat fetal brain: a morphometric study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(2-B):362-4.
- Marcus SM, Barry KL, Flynn HA, Tandon R, Greden JF. Treatment guidelines for depression in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;72(1):61-70.
- Marshall H, Studer M, Popperl H, Aparicio S, Kuroiwa A, Brenner S, Krumlauf R: A conserved retinoic acid response element required for early expression of the homeobox gene Hoxb-1. *Nature*. 1994;370 (6490):567-71.
- Martinez-Frias ML, Salvador J: Epidemiological aspects of prenatal exposure to high doses of vitamin A in Spain. *Eur J Epidemiol*. 1990;6(2):118-23.
- Martinez-Frias ML, Salvador J: Megadose vitamin A and teratogenicity. *Lancet*. 1988;1(8579):236.
- Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A, Elephant E, Carlier P, Vial T, Garbis H, Robert E, Bonati

- M, Ornoy A, Finardi A, Schaffer C, Caramelli L, Rodriguez-Pinilla E, Clementi M: High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology*. 1999;59(1):7-11.
- Mastroiacovo, P; Botto, LD & Castilla, E: I registri delle malformazioni congenite: una valutazione critica. *Prospettive in pediatria* 1994; 24:227-233.
 - Mathews-Roth MM: Lack of genotoxicity with beta-carotene. *Toxicol Lett*. 1988;41(3):185-91.
 - McConaghy RMS: Carotenaemia. *Lancet* 1952; 2:714.
 - McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, Vial T, Bellemin B, Mastroiacovo P, Arnon J, Rodriguez-Pinilla E, Schaefer C, Pexieder T, Merlob P, Dal Verme S: The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol*. 1996;10(4):285-94.
 - Meischenguiser R, D'Giano CH, Ferraro SM: Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav*. 2004;5(2):163-7.
 - Menter A: Pharmacokinetics and safety of tazarotene. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(2 Pt 3):S31-S35.
 - Merks JH, van Karnebeek CD, Caron HN, Hennekam RC. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet A*. 2003;123(3):211-30.
 - Miller RK, Hendrickx AG, Mills JL, Hummler H, Wiegand UW: Periconceptional vitamin A use: how much is teratogenic? *Reprod-Toxicol*. 1998; 12(1): 75-88
 - Mills JL, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Rhoads GG: Vitamin A and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):31-36.
 - Monga M: Vitamin A and its congeners. *Semin Perinatol*. 1997;21(2):135-42.
 - Montouris G: Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav*. 2003;4(3):310-7.
 - Montouris G: Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(5):693-701.
 - Mooney MP, Hoyenga KT, Hoyenga KB, Morton JRC: Prenatal hypervitaminosis A and postnatal behavioral development in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1981;3(1):1-4.
 - Morinobu T, Tamai H, Murata T, Manago M, Takenaka H, Hayashi K, Mino M: Changes in beta-carotene levels by long-term administration of natural beta-carotene derived from *Dunaliella bardawil* in humans. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1994;40(5):421-30.
 - Morrell MJ: The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome. *Epilepsia*. 1996;37 Suppl 6:S34-44.
 - Morrison DG, Elsas FJ, Descartes M: Congenital oculomotor nerve synkinesis associated with fetal retinoid syndrome. *J AAPOS*. 2005;9(2):166-8.
 - Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J: Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study

- from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):193-8.
- Mounoud RL, Klein D, Weber F: A case of Goldenhar syndrome: acute vitamin A intoxication in the mother during pregnancy. *J Genet Hum*. 1975;23(2):135-54.
 - MRC Vitamin Study Research Group (1991). Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study (1991). *The Lancet*, 1991;338(8760):131-7.
 - Mueller-Kueppers M. On the problem of fetal damage during pregnancy caused by intake of anticonvulsants. *Acta Paedopsychiatr*. 1963;30:401-5.
 - Mulder EJ, Robles de Medina PG, Huizink AC, Van den Bergh BR, Buitelaar JK, Visser GH: Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the child. *Early Hum Dev*. 2002;70(1-2):3-14.
 - Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, Maggio Price L: Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derived structures: a neonatal and embryologic study. *Teratology* 2000;62:214-226.
 - Nau H, Hauck RS, Ehlers K: Valproic acid-induced neural tube defects in mouse and human: aspects of chirality, alternative drug development, pharmacokinetics and possible mechanisms. *Pharmacol Toxicol*. 1991;69(5):310-21.
 - Nau H: Embryotoxicity and teratogenicity of topical retinoic acid. *Skin Pharmacol*. 1993;(6):35-44.
 - Navarre-Belhassen C, Blanche P, Hillaire-Buys D, Sarda P, Blayac J-P: Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin. *Ann Pharmacother*. 1998;32(4):505-6.
 - Nelson MM, Forfar JO: Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J*. 1971;1(5748):523-7.
 - Newman CG: Teratogen update: clinical aspects of thalidomide embryopathy: a continuing preoccupation. *Teratology*. 1985;32(1):133-44.
 - Newman CG: The thalidomide syndrome: risks of exposure and spectrum of malformations. *Clin Perinatol*. 1986;13(3):555-73.
 - Nora JJ, Nora AH, Blu J, Ingram J, Fountain A, Peterson M, Lortscher RH, Kimberling WJ. Exogenous progestogen and estrogen implicated in birth defects. *JAMA*. 1978;240(9):837-43.
 - Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, Kulin N, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med*. 1997;336(4):258-62.
 - Nulman I, Scolnik D, Chitayat D, Farkas LD, Koren G: Findings in children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy: independent effects of epilepsy and medications. *Am J Med Genet*. 1997;68(1):18-24.
 - O'Brien MM, Kiely M, Harrington KE, Robson PJ, Strain JJ, Flynn A: The North/South Ireland Food Consumption Survey: vitamin intakes in 18-64-year-old adults. *Public Health Nutr*. 2001;4(5A):1069-79.
 - Ogawa Y, Kaneko S, Otani K, Fukushima Y: Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relation-ship to congenital malformations. *Epilepsy Res*. 1991;8(1):75-8.

- Olsen J, Basso O: Reproductive Epidemiology. *In*: Ahrens W, Pigeot J (eds.): Handbook of Epidemiology; 2005, XII: 1043-1111. Springer Verlag.
- Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H, Stewart PA, Gaillard HL, Sachs ES, Wladimiroff JW, Lindhout D: The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology*. 1992;42(4 Suppl 5):119-25.
- Ornoy A, Cohen E: Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child*. 1996;75(6):517-20.
- Osborn JF, Cattaruzza MS, Spinelli A: Risk of spontaneous abortion in Italy, 1978-1995, and the effect of maternal age, gravidity, marital status, and education. *Am J Epidemiol*. 2000;151(1):98-105.
- Padmanabhan R, Abdulrazzaq YM, Bastaki SM, Shafiullah M, Chandranath SI. Experimental studies on reproductive toxicologic effects of lamotrigine in mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2003; 68 (5):428-38.
- Padmanabhan R, Singh G, Singh S: Malformations of the eye resulting from maternal hypervitaminosis A during gestation in the rat. *Acta Anat (Basel)*. 1981;110(4):291-8.
- Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F, Brunoni D, Schwarz IV, Larrandaburu M, Safattle H, Meloni VF, Koren G: Use of misoprostol during pregnancy and Mobius' syndrome in infants. *N Engl J Med*. 1998;338(26):1881-5.
- Petkovich M, Brand NJ, Krust A, Chambon P. human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature*. 1987;330(6147):444-50.
- Petrere JA, Anderson JA. Developmental toxicity studies in mice, rats, and rabbits with the anticonvulsant gabapentin. *Fundam Appl Toxicol*. 1994;23(4):585-9.
- Pogenberg V, Guichou JF, Vivat-Hannah V, Kammerer S, Pérez E, Germain P, de Lera AR, Gronemeyer H, Royer CA, Bourguet W. Characterization of the interaction between retinoic acid receptor/retinoid X receptor (RAR/RXR) heterodimers and transcriptional coactivators through structural and fluorescence anisotropy studies *J Biol Chem*. 2005;280(2):1625-33.
- Polifka JE, Dolan CR, Donlan MA, Friedman JM. Clinical teratology counseling and consultation report: high dose beta-carotene use during early pregnancy. *Teratology*. 1996;54(2):103-7.
- Preti A, Cardascia L, Zen T, Pellizzari P, Marchetti M, Favaretto G, Miotto P: Obstetric complications in patients with depression. A population-based case-control study. *J Affect Disord*. 2000;61(1-2):101-6.
- Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol*. 2006;22(4):571-5.
- Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995;85(1):141-9.
- Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 2000;14: 839-54.

- Rizzo R, Lammer EJ, Parano E, Pavone L, Argyle JC: Limb reduction defects in humans associated with prenatal isotretinoin exposure. *Teratology* 1991;44:599-604.
- Robboy SJ, Young RH, Welch WR, Truslow GY, Prat J, Herbst AL, Scully RE. Atypical vaginal adenosis and cervical ectropion. Association with clear cell adenocarcinoma in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Cancer*. 1984;54(5):869-75.
- Roche Laboratories, Nutley, NJ, 2000: Product Information: Accutane(R), Isotretinoin.
- Ronsmans C, Campbell O, Collumbien M: Effect of supplementation with vitamin A or beta carotene on mortality related to pregnancy. Slight modifications in definitions could alter interpretation of results. *BMJ*. 1999;319(7218):1202-3.
- Rosa F: Holoprosencephaly and antiepileptic exposures. *Teratology*. 1995;51(4):230.
- Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO: Teratogen update: vitamin A congeners. *Teratology*. 1986;33(3):355-64.
- Rosa FW. Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet*. 1983;2(8348):513.
- Rosa FW: Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991;324(10):674-677.
- Rosen RC, Lightner ES. Phenotypic malformations in association with maternal trimethadione therapy. *J Pediatr*. 1978;92(2):240-4.
- Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL, Pashayan H, Louik C, Shapiro S. Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med*. 1983;309(21):1282-5.
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A: Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med*. 1995;333(21):1369-73.
- Rubin JD, Ferencz C, Loffredo C. Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(6):581-9.
- Russell AJ, Macpherson H, Cairnie V, Brodie MJ: The care of pregnant women with epilepsy: a survey of obstetricians in Scotland. *Seizure*. 1996;5(4):271-7.
- Saba A, Turrini A, Mistura G, Cialfa E & Vichi M: Indagine nazionale sui consumi alimentari delle famiglie 1980-84 - alcuni principali risultati. *Riv. Soc. It. Sci. Alim*. 1990; 19 (4): 53-65.
- Sabers A, Dam M, A-Rogvi-Hansen B, Boas J, Sidenius P, Laue Friis M, Alving J, Dahl M, Ankerhus J, Mouritzen Dam A: Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand*. 2004; 109(1):9-13.
- Sachdev HP: Effect of supplementation with vitamin A or beta carotene on mortality related to pregnancy. No magic pills exist for reducing mortality related to pregnancy. *BMJ*. 1999;319(7218):1202.
- Sacker A, Done DJ, Crow TJ: Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Psychol Med*. 1996;26 (2):279-87.
- Saito H, Kobayashi H, Takeno S, Sakai T. Fetal toxicity of benzodiazepines in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1984;46(3):437-47.

- Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol.* 1999;46(5):739-46.
- Samren EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, Mannagetta GB, Deichl AW, Gaily E, Granstrom ML, Meinardi H, Grobbee DE, Hofman A, Janz D, Lindhout D. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia.* 1997;38(9):981-90.
- Saxen I, Saxen L. Letter: Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet.* 1975;2(7933):498.
- Schardein JL. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. *Teratology.* 1980;22(3):251-70.
- Schardein JL: *Chemically Induced Birth Defects*, 3rd ed. New York, MarcDekker, Inc, 2000 p. 184
- Schmidt D, Kramer G: The new anticonvulsant drugs. Implications for avoidance of adverse effects. *Drug Saf.* 1994;11(6):422-31.
- Schofield C, Stewart J, Wheeler E: The diets of pregnant and post-pregnant women in different social groups in London and Edinburgh: calcium, iron, retinol, ascorbic acid and folic acid. *Br J Nutr.* 1989;62(2):363-77.
- Schorry EK, Oppenheimer SG, Saal HM: Valproate embryopathy: clinical and cognitive profile in 5 siblings. *Am J Med Genet A.* 2005; 133(2):202-6.
- Seip M: Growth retardation, dysmorphic facies and minor malformations following massive exposure to phenobarbitone in utero. *Acta Paediatr Scand.* 1976; 65(5):617-21.
- Selcen D, Seidman S, Nigro MA: Otocerebral anomalies associated with topical tretinoin use. *Brain Dev* 2000;22(4):218-20.
- Seller MJ, Adinolfi M: The curly-tail mouse: an experimental model for human neural tube defects. *Life Sci.* 1981;29(16):1607-15.
- Shapiro L, Pastuszak A, Curto G, Koren G: Safety of first-trimester exposure to topical tretinoin: prspective cohort study. *Lancet* 1997;350(9085): 1143-1144.
- Shaw GM, Velie EM, Schaffer D, Lammer EJ: Periconceptional intake of vitamin A among women and risk of neural tube defect-affected pregnancies. *Teratology* 1997;55:132-133.
- Shenefelt RE: Gross congenital malformations. Animal model: treatment of various species with a large dose of vitamin A at known stages in pregnancy. *Am J Pathol.* 1972;66(3):589-92.
- Shenefelt, R.E.: Morphogenesis of malformations in hamsters caused by retinoic acid. Relation to dose and stage of treatment. *Teratology* 1972;5(1):103-18.
- Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry.* 2002;159 (12):2055-61.
- Simpson JL, Mills JL, Morey A, Metzger BE, Knopp RH, Holmes LB, Jovanovic-Peterson L, Aarons JH, Brown Z, Van Allen M, Elias S: Drug ingestion during pregnancy: infrequent exposure

- in a contemporary United States sample. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study Group. *Am J Perinatol.* 1989;6(2):244-51.
- Simpson JL: Incidence and timing of pregnancy losses: relevance to evaluating safety of early prenatal diagnosis. *Am J Med Genet.* 1990;35(2):165-73.
 - Singh JD: Palm oil induced congenital anomalies in rats. *Senten Ijo* 1980; 20:139-142.
 - Smithells RW: Epidemiology of malformations: inspiration and perspiration. *Teratology.* 1974;10(3):217-20.
 - Solomons NW, Bulux J: Effects of nutritional status on carotene uptake and bioconversion. *Ann NY Acad Sci.* 1993;691:96-109.
 - Stephens TD, Fillmore BJ: Hypothesis: thalidomide embryopathy-proposed mechanism of action. *Teratology.* 2000;61(3):189-95.
 - Stephens TD: Proposed mechanisms of action in thalidomide embryopathy. *Teratology.* 1988;38(3):229-39.
 - Stern RS, Rosa F, Baum C: Isotretinoin and pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(5 Pt 1):851-4.
 - Stockard, CR. Developmental rate and structural expression. *Am. Jour. Anat* 1921;28: 115-277.
 - Strickler SM, Dansky LV, Miller MA, Seni MH, Andermann E, Spielberg SP: Genetic predisposition to phenytoin-induced birth defects. *Lancet.* 1985;2 (8458): 746-9.
 - Studer M, Popperl H, Marshall H, Kuroiwa A, Krumlauf R: Role of a conserved retinoic acid response element in rhombomere restriction of Hoxb-1. *Science.* 1994;265(5179):1728-32.
 - Sturkenboom MC, de Jong-Van Den Berg LT, van Voorst-Vader PC, Cornel MC, Stricker BH, Wesseling H: Inability to detect plasma etretinate and acitretin is a poor predictor of the absence of these teratogens in tissue after stopping acitretin treatment. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;38:229-35.
 - Sulik KK, Cook CS, Webster WS. Teratogens and craniofacial malformations: relationships to cell death. *Development.* 1988;103 Suppl:213-31.
 - Sulik KK, Dehart DB: Retinoic-acid-induced limb malformations resulting from apical ectodermal ridge cell death. *Teratology.* 1988;37(6):527-37.
 - Sullivan FM, McElhatton PR. Teratogenic activity of the antiepileptic drugs phenobarbital, phenytoin, and primidone in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1975;34(2):271-82.
 - ten Berg K, Samren EB, van Oppen AC, Engelsman M, Lindhout D: Levetiracetam use and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol.* 2005;20(1):175-8.
 - Tennis P, Eldridge RR: International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee: Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia.* 2002;43(10):1161-7.
 - Teratology Society. Position paper: Recommendations for vitamin A use during pregnancy. *Teratology* 1987; 35:269-75.
 - Theodosis DT, Fraser FC: Early changes in the mouse neuroepithelium preceding exencephaly

- induced by hypervitaminosis A. *Teratology*. 1978;18(2):219-32.
- Turton JA, Willars GB, Haselden JN, Ward SJ, Steele CE, Hicks RM.: Comparative teratogenicity of nine retinoids in the rat. *Int J Exp Pathol* 1992; 73(5):551-63.
 - Tzimas G, Burgin H, Collins MD, Hummler H, Nau H: The high sensitivity of the rabbit to the teratogenic effects of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) is a consequence of prolonged exposure of the embryo to 13-cis-retinoic acid and 13-cis-4-oxo-retinoic acid, and not of isomerization to all-trans-retinoic acid. *Arch Toxicol*. 1994;68(2):119-28.
 - Tzimas G, Collins MD, Burgin H, Hummler H, Nau H: Embryotoxic doses of vitamin A to rabbits result in low plasma but high embryonic concentrations of all-trans-retinoic acid: risk of vitamin A exposure in humans. *J Nutr* 1996;126:2159-2171.
 - Vacca L, Hutchings DE: Effect of maternal vitamin A excess on S-100 in neonatal rat cerebellum: a preliminary study. *Dev Psychobiol*. 1977;10(2):171-6.
 - Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ: Foetal malformations and seizure control: data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol*. 2006;13(6):645-54.
 - Van Hoogdalem EJ: Transdermal absorption of topical anti-acne agents in man; review of clinical pharmacokinetic data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;11 Suppl 1:S13-9.
 - Vandrie DM, Puri S, Upton RT, DeMeester LJ: Adenosquamous carcinoma of the cervix in a woman exposed to diethylstilbestrol in utero. *Obstet Gynecol*. 1983;61(3 Suppl):84S-87S.
 - Velisek L, Veliskova J, Etgen AM, Stanton PK, Moshe SL: Region-specific modulation of limbic seizure susceptibility by ovarian steroids. *Brain Res*. 1999;842(1):132-8.
 - Veliskova J, Velisek L, Galanopoulou AS, Sperber EF: Neuroprotective effects of estrogens on hippocampal cells in adult female rats after status epilepticus. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 6:S30-5.
 - Vila Ceren C, Demestre Guasch X, Raspall Torrent F, Elizari Saco MJ, Sala Castellvi P, Martinez Nadal S: Topiramate and pregnancy. Neonate with bone anomalies. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63(4):363-5.
 - Von Lennep E, El Khazen N, De Pierreux G, Amy JJ, Rodesch F, Van Regemorter N: A case of partial sirenomelia and possible vitamin A teratogenesis. *Prenat Diagn*. 1985;5(1):35-40.
 - Vorhees CV, Brunner RL, McDaniel CR, Butcher RE: The relationship of gestational age to vitamin A induced postnatal dysfunction. *Teratology*. 1978;17(3):271-5.
 - Vorhees CV: Teratogenicity and developmental toxicity of valproic acid in rats. *Teratology*. 1987; 35(2):195-202.
 - Wagner CL, Katikaneni LD, Cox TH, Ryan RM.: The impact of prenatal drug exposure on the neonate. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998;25(1):169-94.
 - Weinstock M: Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol*. 2001;65(5):427-51
 - Wells PG, Winn LM: Biochemical toxicology of chemi-cal teratogenesis. *Crit Rev Biochem Mol*

Biol. 1996;31 (1):1-40.

- Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA: Maternal vitamin A supplementation in relation to selected birth defects. *Teratology* 1990;42:497-503.
- Werler, MM, Lammer EJ, Mitchell AA: Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med.* 1996; 334(18):1195-6.
- West CE: Meeting requirements for vitamin A. *Nutr Rev* 2000; 58 (11): 341-345.
- West KP Jr, Katz J, Khatry SK, LeClerq SC, Pradhan EK, Shrestha SR, Connor PB, Dali SM, Christian P, Pokhrel RP, Sommer a: Double blind, cluster randomised trial of low dose supplementation with vitamin A or β -carotene on mortality related to pregnancy in Nepal. *BMJ.* 1999;318(7183):570-5.
- Wiegand W, Chou RC: Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:8-12.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC: Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988;319(4):189-94.
- Willhite CC, Balogh-Nair V: Developmental toxicology of retinylidene methyl nitron in the golden hamster. *Toxicology.* 1984;33(3-4):331-40.
- Willhite CC, Balogh-Nair V: Teratogenic profile of retinylidene methyl nitron and retinol in Swiss-Webster mice. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1985;5(5):355-63.
- Willhite CC, Sharma RP, Allen PV, Berry DL: Percutaneous retinoid absorption and embryotoxicity. *J Invest Dermatol* 1990;95(5):523- 9.
- Williams G, King J, Cunningham M, Stephan M, Kerr B, Hersh JH: Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(3):202-6.
- Williams KJ, Ferm VH, Willhite CC: Teratogenic dose-response relationships of etretinate in the golden hamster. *Fundam Appl Toxicol.* 1984;4(6):977-82.
- Wilson JG, Roth CB, Warkany J: An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. *Am J Anat.* 1953;92(2):189-217.
- Wilson JG: Use of primates in teratological research and testing. In: *Malformations Congenitales Des Mammiferes.* H. Tuchmann-Duplessis (ed.), Paris: Masson, 1971; 277-280.
- Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD: The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(8): 882-9.
- Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA.* 1999;282(13):1264-9.
- Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, Appelbaum PS, Gelenberg AJ, Leonard HL, Frank E. Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry.* 2000;157(12):1933-40.
- Woutersen RA, Wolterbeek AP, Appel MJ, van den Berg H, Goldbohm RA, Feron VJ: Safety

evaluation of synthetic beta-carotene. *Crit Rev Toxicol*. 1999;29(6):515-42.

- Yaris F, Kadioglu M, Kesim M, Ulku C, Yaris E, Kalyoncu NI, Unsal M: Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series. *Reprod Toxicol*. 2004;19(2):235-8.
- Yaris F, Kadioglu M, Kesim M, Ulku C, Yaris E, Kalyoncu NI: Barbexalone use in pregnancy. *Saudi Med J*. 2004;25(2):245-6.
- Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology*. 2003;61(6 Suppl 2):S23-6.
- Yerby MS. Pregnancy, teratogenesis, and epilepsy. *Neurol Clin*. 1994;12(4):749-71.
- Yip JE, Kokich VG, Shepard TH: The effect of high doses of retinoic acid on prenatal craniofacial development in *Macaca nemestrina*. *Teratology*. 1980;21(1):29-38.
- Yuschak MM, Gautieri RF: Teratogenicity of 13-cis retinoic acid and phenobarbital sodium in CF-1 mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993;82(3):259-278.
- Zeskind PS, Stephens LE. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics*. 2004;113(2):368-75.
- Zuber C, Librizzi RJ, Vogt BL: Outcomes of pregnancies exposed to high dose vitamin A. *Teratology* 1987;35(2):42A.
- Zuckerman B, Amaro H, Bauchner H, Cabral H. Depressive symptoms during pregnancy: relationship to poor health behaviors. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(5 Pt 1):1107-11.
- Zupanc ML. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. *Neurology*. 2006; 66(6 Suppl 3):S37-45.