Eredità iatrogena (ipospadia) del dietilstilbestrolo?

Data 30 maggio 2002
Categoria urologia

L'ipospadia caratterizzata dalla apertura del meato uretrale sulla superficie ventrale del pene o addirittura sul perineo invece che al vertice del glande è una delle più comuni malformazioni nei ragazzi. Sebbene essa non sia gravata da un incremento di mortalità, presenta una importante morbilità per la necessità di ripetuti interventi di correzione chirurgica e per le conseguenze psico-sociali legate alla malformazione genitale.
Poco si conosce sulle cause dell'ipospadia. Si ipotizza che la formazione del meato uretrale sia principalmente controllata dagli androgeni e si ritiene, pertanto, che farmaci ad azione antiandrogenica o estrogenica possano aumentare il rischio di ipospadia.
Il dietilstilbestrolo, il primo estrogeno attivo per os sintetizzato, fu usato fin dal 1940 per prevenire l'aborto e il parto pretermine. Sebbene un tial randomizzato del 1950-52 avesse dimostrato che non offriva alcun effetto protettivo, circa 4 milioni di donne nel mondo furono trattate negli anni 50 e 60 con il dietilstilbestrolo. Negli anni 70 fu identificata una vera e propria epidemia di adenocarcinomi a cellule chiare della vagina nelle figli di donne trattate con dietilstilbestrolo durante la gravidanza. Nel 1971 il dietilstilbestrolo fu proibito per per l'uso in gravidanza negli USA ma in Europa fu usato fino al 1978.
Recentemente le figlie di donne trattate con dietilstilbestrolo sono stati identificate come pazienti a più alto rischio per parto pretermine, aborto e infertilità causate da problemi tubarici o uterini.
Il dietilstilbestrolo sembra colpire anche i figli maschi esposti nella vita intrauterina producendo anomalie urogenitali, criptorchidismo, ipoplasia testicolare, ipospadia, cisti dell'epididimo, micropene. Simili effetti sono stati osservati nei topi esposti in utero al farmaco.
La teratogenesi è legata in genere all'esposizione durante il periodo organogenitico, e le anomalie strutturali sono più frequenti trai figli delle donne esposte nel I trimestre di gravidanza. In teoria, però, le malformazioni congenite possono essere il risultato non soltanto di un danno diretto dell'embrione, ma anche il prodotto di un danno genetico prima del concepimento. Quest'ultimo meccanismo può interessare non solo la generazione esposta in utero ma anche la sua discendenza per un effetto transgenerazionale.
Gli studi sugli animali suggeriscono che che il dietilstilbestrolo può aumentare la suscettibilità transgenerazionale ai tumori maligni del tratto genitale femminile, presumibilmente attraverso un danno delle cellule della linea germinale . Negli esseri umani, basandoci su studi condotti sugli animali, l'esposizione al dietilstilbestrolo potrebbe provocare cellule germinali permanentemente alterate e un liquido seminale anormale.
Nell'articolo pubblicato su Lancet il 30 Marzo 2002 per la prima volta si ipotizza questo effetto transgenerazionale.
Helen Klip e colleghi hanno riscontrato un aumentata prevalenza di ipospadia , particolarmente delle forme severe, nei figli maschi di donne esposte in utero al dietilstilbestrolo.
La possibile spiegazione di queste osservazioni può essere in mutazioni genetiche o epigenetiche delle cellule germinali delle donne esposte in utero.
I risultati dell'articolo debbono essere osservati con cautela dato il piccolo numero di casi e dato il fatto che le informazioni sull'uso del dietilstilbestrolo erano retrospettive e per la presenza di fattori confondenti. Ciononostante l'ipotesi è intrigante anche se non stabilisce definitivamente che l'esposizione della nonna al farmaco risulta in una malformazione del nipote. Ma qualora l'ipotesi fosse fondata l'eredità iatrogenica del farmaco colpirebbe i nipoti delle donne esposte. Sebbene il dietilastilbestrolo non sia più in uso le ricerche su questo farmaco potrebbero essere rilevanti per le possibili ripercussioni dell'uso di estrogeni deboli come quelli sintetici usati nei contraccettivi orali, nei fitoestrogeni, nella dieta, o in certi pesticidi o solventi. Le conoscenze acquiste con il dietilstilbestrolo potrebberoguidare i ricercatori nella ricerca dei possibili rischi associati con gli estrogeni in uso presso le correnti generazioni.

Fonte: The Lancet 359:1081-1082.30.03.2002