

## Interferenza della flutamide sulla differenziazione sessuale di un feto maschio. Descrizione di un caso

A. PIZZO, I. BORRIELLI, E. RAFFONE, A. VAIARELLI, N.C. STELLA

**RIASSUNTO:** Interferenza della flutamide sulla differenziazione sessuale di un feto maschio. Descrizione di un caso.

A. PIZZO, I. BORRIELLI, E. RAFFONE, A. VAIARELLI, N.C. STELLA

*Gli Autori descrivono un caso, da loro osservato, in cui l'assunzione dell'antiandrogeno flutamide da parte di una donna nelle prime settimane di gravidanza ha interferito sulla differenziazione sessuale di un feto geneticamente maschio abortito alla 15<sup>a</sup> settimana di gestazione.*

**SUMMARY:** The interference of the flutamide on the sexual differentiation of a male fetus. Case report.

A. PIZZO, I. BORRIELLI, E. RAFFONE, A. VAIARELLI, N.C. STELLA

*Authors describe a case that they observed, where the assumption of an antiandrogen as flutamide, by a woman in the first weeks of pregnancy, interfered on the sexual differentiation of a genetically male fetus that was aborted in the 15<sup>th</sup> week.*

KEY WORDS: Differenziazione sessuale - Flutamide.  
Sexual differentiation - Flutamide.

### Introduzione

La flutamide è un antiandrogeno non steroideo; agisce bloccando gli effetti biologici degli androgeni inibendo, con meccanismo competitivo, il legame androgeno-recettore a livello degli organi bersaglio.

La Flutamide e i suoi metaboliti inibiscono il legame del DHT al recettore per gli androgeni sito a livello molecolare e citoplasmatico (1).

Questo farmaco è usato nel carcinoma prostatico ma negli ultimi anni è stato impiegato con successo in diversi protocolli di trattamento in donne affette da irsutismo e altri segni di iperandrogenismo di origine ovarica o idiopatica.

Il dosaggio del farmaco utilizzato per il trattamento dell'iperandrogenismo è compreso tra 500 e 62,5 mg/die (2-7).

È stato dimostrato, attraverso studi condotti sui ratti (8-11), che la flutamide interagisce con la diffe-

renziamento sessuale dei feti maschi durante lo sviluppo in utero.

In particolare è emerso che il peso delle vescichette seminali, dei testicoli e della prostata dei feti di ratto alla cui madre durante la gestazione era stata somministrata flutamide a vari dosaggi (da 6 mg/Kg/die fino a 50 mg/Kg/die) era diminuito rispetto ai controlli; addirittura la prostata risultava assente all'aumentare della dose (da 24 mg/Kg/die); inoltre sono stati riscontrati criptorchidismo e ipospadia.

Fino ad oggi in letteratura non sono stati riportati casi di feti umani che mostrano alterazioni che possono essere attribuite all'assunzione di flutamide da parte delle madri durante la gravidanza.

### Caso clinico

Una donna di 24 anni si è presentata alla nostra osservazione con un dosaggio plasmatico di  $\beta$ -HCG che dimostrava uno stato di gravidanza.

La paziente riferiva un ritmo mestruale oligomenorrico fin dal menarca, accompagnato da acne ed irsutismo, per curare i quali aveva assunto negli ultimi due mesi, su consiglio di un dermatologo, flutamide al dosaggio di 700 mg/die.

La gravidanza, datata ultrasonograficamente, è risultata essere nel corso della 13<sup>a</sup> settimana.

La paziente è stata informata che l'assunzione di farmaci durante le prime settimane di gestazione, che sono cruciali per l'embriogenesi, può interferire negativamente sullo sviluppo del feto; in particolare la flutamide, essendo un antiandrogeno, può avere effetti molto gravi sulla differenziazione sessuale di un feto maschio. Per tali motivi la ragazza è stata invitata a sottoporsi ad amniocentesi con lo scopo di individuare il sesso genetico del feto.

La gravidanza indesiderata e le notizie sui possibili danni al feto causati dall'assunzione del farmaco hanno prodotto sulla paziente una sintomatologia depressiva con andamento inaggravante in pochi giorni.

È stato consultato uno psichiatra il quale, visitando la paziente, ha riscontrato un disturbo depressivo di grado marcato a carattere reattivo, in relazione al quale riteneva il proseguimento della gravidanza un rischio per la ragazza.

La paziente ha chiesto di interrompere la gravidanza senza aspettare di effettuare l'amniocentesi.

Anche se il periodo consentito dalla legge per l'interruzione volontaria della gravidanza era trascorso, considerato il grave stato di prostrazione della donna e sentito il parere dello psichiatra, si è ritenuta urgente ed indifferibile l'interruzione della gravidanza, ed è stato praticato l'aborto terapeutico in base alle norme della legge 194 della Repubblica Italiana (12).

Il feto espulso era alla 15<sup>a</sup> settimana di gestazione secondo la datazione ultrasonografica (BDP=30mm, Femore=20mm, CA=9,4mm), pesava 110g, la lunghezza era di 17cm e il peso placentare era di 85 g.

È stato eseguito il cariotipo che si è dimostrato di tipo maschile.

All'esame autoptico è stata dimostrata ipospadia e criptorchidismo (Figg. 1-3).

## Discussione e conclusioni

Lo sviluppo della gonade maschile in un feto geneticamente maschio inizia alla 7<sup>a</sup> settimana di gestazione, quando inizia la proliferazione dei cordoni primitivi dai quali deriveranno i tubuli seminiferi costituiti dalle cellule di Sertoli e dagli spermatogoni, quindi la formazione della tunica albuginea e della rete testis.

All'inizio dell'8<sup>a</sup> settimana le cellule mesenchimali proliferano e si differenziano in cellule di Leydig, le quali tra la 9<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> settimana di vita embrionale incominceranno a produrre testosterone che determinerà l'ulteriore sviluppo del testicolo embrionale. Successivamente gli androgeni prodotti dal testicolo influenzano i dotti di Wolff che si differenziano in epididimo, dotto deferente, vescichetta seminale e dotto



Fig. 1 - Genitali esterni ipoplasici.

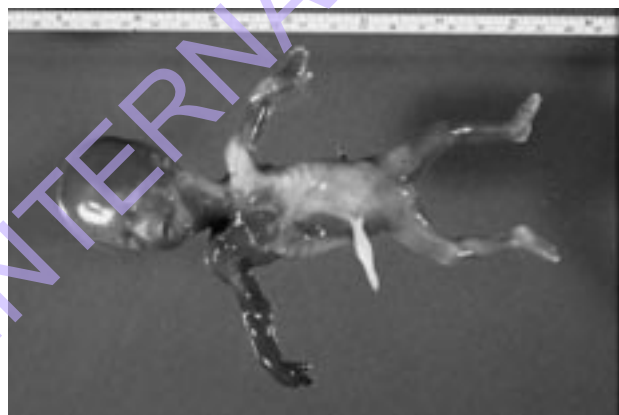


Fig. 2 - Visione d'insieme del feto.

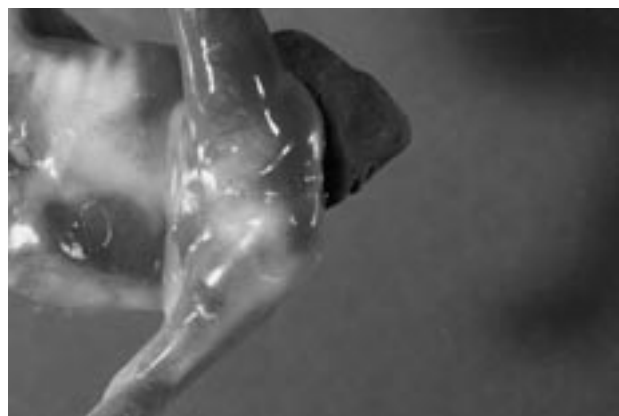


Fig. 3 - Genitali esterni ipoplasici.

eiaculatore; contemporaneamente il fattore anti-mulleriano (AMH), secreto dalle cellule di Sertoli, inibisce lo sviluppo dei genitali femminili.

Alla 13<sup>a</sup> settimana, sempre sotto l'influenza degli androgeni, dal seno urogenitale deriverà l'uretra e dal

tubercolo genitale prenderà origine il pene.

In assenza di androgeni dal seno urogenitale deriveranno le piccole labbra e la vagina, dal tubercolo genitale il clitoride.

L'antigene H-Y è responsabile della differenziazione in senso maschile della gonade primordiale indifferenziata; si tratta di una glicoproteina prodotta precocemente dalle cellule di Sertoli, la cui espressione è sotto il controllo di una sequenza genica localizzata all'estremità del braccio corto del cromosoma Y (gene SRY).

L'antigene H-Y si lega ad un recettore presente sulle cellule gonadiche inducendo la differenziazione in senso maschile (13).

Noi ipotizziamo che nel caso preso in esame la flutamide assunta dalla madre abbia inibito l'azione androgenica tramite un blocco dei recettori del feto e ciò abbia fatto sì che le gonadi, e conseguentemente le vie e gli organi genitali, non si sviluppassero in senso maschile sotto l'influenza di androgeni regolarmente prodotti.

Abbiamo ritenuto utile presentare questo caso per-

ché ci sembra che esso possa suscitare interessanti riflessioni su come una gestione medica superficiale possa produrre problemi difficilmente superabili nei pazienti.

Pensiamo infatti che una corretta informazione all'atto della prescrizione del farmaco flutamide, con l'indicazione di utilizzare una copertura contraccettiva per tutto il periodo di assunzione e nei mesi immediatamente successivi, sarebbe stata una precauzione doverosa, semplice ed efficace che avrebbe evitato alla paziente il dramma vissuto che l'aborto terapeutico ha solo superficialmente risolto.

Inoltre riteniamo che il caso in esame sia interessante anche dal punto di vista scientifico; infatti è la prima volta che viene dimostrato sull'uomo ciò che, intuibile dal punto di vista speculativo, era stato dimostrato su animali da esperimento: farmaci che interferiscono con la sensibilità recettoriale agli ormoni androgeni, se assunti dalla madre durante le prime fasi della gravidanza, possono influenzare negativamente la differenziazione sessuale di un feto maschio.

## Bibliografia

1. Sinard J, Luthy I, Guay J, Belanger A, Labrie F. *Characteristics of interaction of the antiandrogen flutamide with the receptor in various target tissues*. Mol Cell Endocrinol 44,261, 1986.
2. Pizzo A, Borrielli I, Mastroeni MT, Fattori A, Dugo C, Dugo N, Dinatale A. *Low-dose flutamide in the treatment of hyperandrogenism in adolescents*. Minerva Pediatr. 2008 Dec; 60(6): 1357-66.
3. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, del Rio L, Enriquez G, Valls C, de Zhegher F. *Combina Low-dose pioglitazone, flutamide and metformin for women with androgen excess*. J Clin Endocrinol Metab 2007 May; 92(5): 1710-4.
4. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciar M, Morselli-Labate AM, Cavatta C. et al. *Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study*. J Clin endocrinol Metab 2006 Oct; 41(10): 3970-80.
5. Ibanez L, de Zhegher F. *Low-dose Flutamide-Metformin Therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non obese adolescents and womens*. Hum Reprod Update 2006 May-Jun; 12(3): 243-52.
6. Inal MM, Yldrın Y, Taner C. *Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus Diane 35 in the treatment of idiopathic hirsutism: a randomized controlled study*. Fertil Steril 2005 Dec; 84(6): 1693-7.
7. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, Morselli-Labate AM, Pasquali R. *Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome*. Clin Endocr Oxf 60 Feb 2004.
8. Scott HM, Hutchison GR, Mahood IK, Hallmark N, Welsh M, De Gendt K, Verhoeven G, O'Shaughnessy P, Sharpe RM. *Role of androgens in fetal testis development and dysgenesis*. Endocrinology 2007 May; 148(5):2027-36 EPUB 2007 FEB 8.
9. Barthold JS, Mahler HR, Sziszak TJ, Newton BW. *Lack of feminization of the cremaster nucleus by prenatal flutamide administration in the rat and pig*. J Urol 1996 Aug; 156(2PT): 767-71.
10. van der Schoot P. *Disturbed testicular descent in the rat after prenatal exposure to the antiandrogen flutamide*. J Reprod Fertil. 1992 Nov; 96(2): 483-96.
11. Imperato-McGinley J, Sanchez RS, Spencer JR, Yee B, Vaughan ED. *Comparison of the effect of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride and the antiandrogen flutamide on prostate and genital differentiation: dose-response studies*. Endocrinology 1992 Sept; 131(3): 1149-56.
12. *Legge n°194/78 art. 6 G.U. n°140 del 22 Maggio 1978*.
13. Rosati P, De Simone I, Guidotti L, Maraldi NM, Miani A, Millo R, Motta P, Tessitore V. *Embriologia generale*. Edizioni Ermes 1993 pag.104-111.

**Adriano Bompiani**

# **I GRANDI PREMATURI**

**Considerazioni cliniche,  
bioetiche e giuridiche**

**NOVITÀ  
EDITORIALE**

**Presentazione  
di Sergio Nordio**



**Volume brossurato  
di 192 pagine  
f.to cm 21x29  
€ 50,00**

**per acquisti on line:  
[www.gruppocic.com](http://www.gruppocic.com)**

 **CIC** Edizioni Internazionali