

## G03 Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale

Gli Estrogeni e i Progestinici sono ormoni endogeni che possiedono numerose azioni fisiologiche. Queste sostanze vengono utilizzate, principalmente come :

- **contraccettivi orali** attualmente in commercio consistono in una associazione estro-progestinica, ma sono in commercio anche contraccettivi costituiti da soli progestinici. L'estrogeno presente nei contraccettivi orali è l'etinilestradiolo in dosaggi variabili da 0.02 a 0.05 mg; i progestinici presenti sono levonorgestrel (da 0.05 a 0.25 mg), gestodene (da 0.05 a 0.1 mg), desogestrel (0.15 mg), drospirenone (3 mg), ciproterone (2mg). I "vecchi" contraccettivi orali contenevano come progestinico norgestrel o noretisterone dotati di possibile attività androgena;
- **test ormonali di gravidanza** (in passato), con somministrazione per via intramuscolare o per via orale di progesterone da solo (20 mg/im/2 somministrazioni), o in combinazione con estrogeno (10-50 mg etisterone + 0.1-0.5 mg etinilestradiolo; 12.5-50 mg progesterone + 2-3 mg estradiolo; 5-10 mg noretisterone/noretindrone + 0.1-0.2 mg etinilestradiolo; 10 mg dimetisterone + 0.5 mg etinilestradiolo);
- **terapia dell'aborto abituale o nella minaccia di aborto** (50-100 mg progesterone, 250-375 mg idrossiprogesterone), sebbene non sia stata provata la loro efficacia nell'uso routinario (eccetto probabilmente nel sottogruppo di donne con 3 o più aborti trattate con progesterone) (Organizzazione Mondiale della Sanità 1981, Oates-Whitehead 2003). In passato venivano utilizzati vari progestinici: allilestrenolo, noretisterone, didrogesterone, medrossiprogesterone, e il dietilstilbestrolo (DES);

**Tabella riassuntiva degli ormoni sessuali femminili**

	Eventuale associazione	ATC	Uso terapeutico
<b>Estrogeni</b>	+ progestinici	G03AA G03AB	Contraccettivi orali a dosi fisse Contraccettivi orali sequenziali
	_____	G03CA	Terapia ormonale sostitutiva postmenopausale - Disgenesi gonadica – Patologie della mestruazione
	<b>Progestinici</b>	+ estrogeni	G03AA G03AB
	_____	G03AC	Contraccettivi orali ad unica componente progestinica (desogestrel)
	_____	G03AC	Contraccettivi orali post coitali (levonorgestrel)
	+ estrogeni	G03FA G03FB	Terapia ormonale sostitutiva postmenopausale
	_____	G03DA02	Terapia ormonale sostitutiva postmenopausale – Menometrorragia – Amenorrea – Carcinoma mammario
	_____	G03DA03 G03DA04	Sterilità da insufficienza luteinica – Minaccia d'aborto
	_____	G03DB03 G03DB04	Minaccia d'aborto – Patologie della mestruazione – Infertilità
	_____	G03DC02	Patologie della mestruazione – Endometriosi – Carcinoma mammario
	_____	G03DC05	Terapia ormonale sostitutiva postmenopausale

La valutazione del rischio teratogeno associato ai vari ormoni sessuali femminili è complessa per tre principali motivi:

- (a) i dosaggi utilizzati sono spesso imprecisati e variano nel tempo e nei gruppi di donne studiate;

- (b) la valutazione dei progestinici è difficile poiché spesso non sono chiari i motivi per cui vengono assunti, infatti sotto la generica indicazione “minaccia di aborto” si nascondono condizioni di varia natura come: minacce di aborto in precedenti gravidanze, incompetenza cervicale, difficoltà a concepire, perdite ematiche di natura più varia, dolori addominali, e condizioni di reale insufficienza di progesterone; ne deriva l'impossibilità di chiarire il ruolo confondente della condizione che ha richiesto l'impiego del farmaco;
- (c) carenza di valutazioni per specifiche molecole.

Infine va tenuto presente che molti degli studi effettuati sugli ormoni sessuali femminili sono di vecchia data e si basano su sostanze oggi non più utilizzate, come molti progestinici dotati di elevata attività androgena (noretinodrel, noretisterone o noretindrone, etinodiolo, linestrenolo, norgestrel, allilestrenolo ecc.) o su associazioni estroprogestiniche a dosaggi molto più elevati di quelli attualmente in commercio.

## Studi su ormoni femminili in generale

### Revisione sistematica

- Raman-Wilms et al (1995): revisione sistematica effettuata per eseguire una meta-analisi della dimensione del rischio di *malformazioni esterne dei genitali* (es.: *ipospadia*, *criptorchidismo*, *genitali ambigui*, *ipertrofia clitoridea*) associato all'esposizione dei vari ormoni femminili nel primo trimestre di gravidanza (eccetto DES) ed utilizzati come contraccettivi orali, test ormonali di gravidanza, trattamento della minaccia di aborto. Gli autori dopo una ricerca su Medline e altre fonti (es.: revisioni, articoli originali, libri, monografie) hanno:
  - identificato 186 studi pubblicati tra il 1962 e il 1992 (Agosto);
  - valutato 23 studi, che soddisfacevano i criteri di inclusione: studi controllati che consentivano calcolo del rischio (esclusi per mancanza di informazioni sufficienti al calcolo del rischio o di altre informazioni essenziali: Cosgrove 1977, Czeizel et al 1979, Janerich et al 1980, Kallen e Winberg 1982, Depue 1984, Resseguie 1985, Calzolari et al 1986, Stoll et al 1990).
  - utilizzato per la meta-analisi 14 studi (7 studi caso controllo: Jacobson 1962, Sweet et al 1974, Monteleone et al 1981, Polednak e Janerich 1983, Beard et al 1984, Kallen 1988, Kallen et al 1991, Mc Bride et al 1991, 7 studi di coorte: Harlap et al 1975, Harlap e Heldor 1980, Mau 1981, Katz et al 1985, Harlap et al 1985, Yovich et al 1988).
  - calcolato la odds ratio cumulativa per tutti gli studi e per sottogruppi di studi (vedi tabella).
  - concluso che non esiste evidenza per un aumento di rischio per anomalie dei genitali per i più comuni ormoni sessuali, eccetto che per il noretindrone associato ad un rischio di ipertrofia clitoridea ed altri segni di virilizzazione nelle femmine.

Tipo di studio	Esposti	Controlli	Odds ratio cumulativa (IC 95%)
Totale (14)	5.755	59.812	1.1 (0.9-1.3)
Caso – controllo (7)	1.731	2.365	1.0 (0.3-3.7)
Coorte (7)	4.030	57.447	1.2 (0.2-8.9)
Solo per esposizione a CO (5)	1.931	42.660	1.0 (0.2-3.9)
Solo maschi (8)	2.259	5.398	1.1 (0.0 – 29.2)
Solo femmine (1) §	59	99	29.9 (3.8-234.2)

Tra parentesi numero studi utilizzati per il calcolo del rischio relativo cumulativo. CO = contraccettivi orali

§ studio su esposizione ad elevate dosi di noretindrone 10-40 mg/die per periodo prolungato per minaccia di aborto.

### Studi su casi, con controlli inappropriati o senza controlli

- Nora et al (1978): si tratta di uno studio che gli autori ritengono conclusivo e di conferma di alcune osservazioni cliniche effettuate in precedenza dagli stessi autori. Si tratta di una casistica di 30 pazienti con associazione *VACTERL* (V, vertebral; A, anal; C, cardiac, T, tracheal; E, esophageal; R, renal; L, limb) che presentavano almeno tre dei sette difetti della

sindrome completa. Non è specificata la metodologia di raccolta dei dati, si sa soltanto che le madri erano intervistate al momento della diagnosi del difetto, a distanza variabile dalla nascita. Tredici nati (43%) erano stati esposti nel primo trimestre ad ormoni femminili per test ormonali di gravidanza (7 casi) o minaccia di aborto (5 casi). Gli autori in questo stesso articolo riferiscono anche un altro studio (con due tipi di controlli, definito dagli autori come studio caso-controllo 2 e 3) su 236 cardiopatie congenite di vario tipo. Attraverso un procedimento di identificazione dei controlli non sufficientemente descritto emerge che il 21% delle cardiopatie risultava esposto a vari tipi di ormoni usati come test ormonali di gravidanza o trattamento della minaccia di aborto, oppure facevano seguito di fallimento della pillola. Alcune pazienti erano state trattate con clomifene, quindi erano subfertili. La stima di prevalenza di esposizione tra i controlli fornita in questo studio è dell'8%. Gli autori concludono per un'associazione tra ormoni e cardiopatie, in particolare con la sindrome di VACTERL. Per quanto la qualità metodologica delle osservazioni riferite in questo articolo possa essere giudicata povera, tuttavia l'ipotesi di una possibile associazione, anche con rischio relativo modesto, della VACTERL con specifici ormoni (e/o specifiche condizioni che richiedono il trattamento) non è stata trascurata ma testata con un appropriato studio (vedi in seguito).

- Aarskog et al (1979): su 130 soggetti con *ipospadia* 11 erano stati esposti nel primo trimestre a progestinici per minaccia di aborto o a estroprogestinici come test di gravidanza. Questo studio rivelatosi utile per generare l'ipotesi, non fornisce alcuna prova per mancanza di controlli.

#### **Studi caso-controllo aspecifici**

- Martinez-Frias et al (1998), ECEMC: studio caso-controllo per valutare il rischio di malformazioni in generale associato a varie categorie di ormoni sessuali femminili. Casi: 20.388 nati con difetti congeniti (escluse sindrome genetiche o da teratogeni noti); controlli: 19.981 nati sani. Esposizione valutata con interviste routinarie dopo la nascita: ormoni sessuali femminili di vario tipo e per varie indicazioni nel primo trimestre (più comunemente combinazioni di progestinici per minaccia di aborto: 440 esposti tra i casi vs 381 tra i controlli, e contraccettivi orali: 123 esposti tra i casi vs 89 controlli). Analisi effettuata con modello logistico multivariato con controllo dei principali fattori confondenti per specifiche categorie di malformazioni. Risultato: nessun tipo di categoria di ormoni femminili presentava un rischio elevato di malformazioni; evidenziato rischio elevato di atresia esofagea nelle donne che avevano avuto minaccia d'aborto (perdite ematiche vaginali). Questo studio dimostra chiaramente l'effetto del fattore confondente "minaccia d'aborto" nella valutazione del rischio da ormoni femminili. Interessante l'associazione tra minaccia di aborto e atresia esofagea (vedi in seguito).

#### **Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

- Hemminki et al (1999): studio effettuato per valutare rischio di tumori (ed anche di anomalie maggiori o minori), negli esposti ad ormoni femminili condotto su cartelle cliniche dei nati accumulate durante le visite prenatali (85% di tutti i nati in Finlandia), tra il 1954 e il 1963. Coorte esposti: campione sistematico di tutti i nati esposti nel primo trimestre ad estrogeni o progestinici per motivi vari (in particolare minaccia di aborto); coorte dei controlli: campione sistematico di tutti i nati non esposti ad ormoni in gravidanza. Accertamento dell'esito con record linkage a cartelle cliniche, follow up fino a 34-43 anni. Risultati: 76 nati con difetti congeniti di vario tipo (17 di gravità sconosciuta) tra 1.963 esposti vs 40 tra i 2.108 controlli. RR per difetti maggiori (non precisati) = 2.3 (IC 95%: 1.0-5.0), per difetti minori (non precisati) = 1.8 (IC 95%: 1.0 - 3.0), inoltre 6 anomalie dei genitali tra esposti (2 ipospadie, 2 idroceli, 2 interventi allo scroto) vs nessuna anomalia tra i controlli. RR per tumori maschili = 1.4 (IC 95%: 0.5-3.8), per tumori femminili = 0.7 (IC 95%: 0.3-1.5). Questo studio, di notevole interesse per i tumori a distanza, mostra alcune importanti carenze nell'analisi delle anomalie congenite.

#### **Studi di coorte prospettivi con controlli interni**

- Heinonen et al (1977), CPP: 1.042 esposti nelle prime 16 settimane a terapia con vari ormoni femminili, 19 nati con cardiopatia congenita vs 385 nati con cardiopatia su 49.240 nati non esposti, ARR = 2.3 (IC 95%: 1.5-3.7). Nel sottogruppo di nati esposti a contraccettivi orali 6

cardiopatie su 278 con ARR = 2.7 (IC 95%: 1.2-6.0). Questo studio è stato in seguito rivalutato da:

- Wiseman e Dodds-Smith (1984): dopo aver controllato le caratteristiche dell'esposizione [dei 19 casi riportati nei quali vi era associazione tra esposizione a ormoni e cardiopatie, 2 non erano risultati esposti a preparati ormonali, 5 erano stati esposti in periodo posteriore all'organogenesi cardiaca (19°-50° giorno di gravidanza), 2 erano stati assunti in periodo ben anteriore all'organogenesi e 2 erano affetti da sindrome Down] concludevano per una debole associazione statisticamente non significativa, senza tuttavia riportare il dato.
- Hook (1994): ha ricalcolato il RR per cardiopatie congenite tenendo conto delle considerazioni di Wiseman e Doods-Simith ma concludendo per un ARR = 2.5 (p<0.05).

### Studi caso-controllo specifici

- Ferencz et al (1980): 110 nati con *malformazioni cardiache conotronicali*, 110 controlli sani appaiati, 186 controlli casuali e 20 controlli patologici con sindrome ipoplasica del cuore sinistro. Vedi tabella. Nessuna associazione con i vari tipi di ormoni.

Ferencz et al 1980 Uso di ormoni sessuali nel 1° trimestre	Casi 110	Controlli appaiati 110	Controlli casuali 186	Controlli patologici 20
Contraccettivi orali	5.5 %	4.8 %	5.5 %	0
Test gravidanza	3.6 %	5.9 %	4.5 %	0
Induttori ovulazione	1.8 %	1.1 %	0	0
Gestageni	4.5 %	3.2 %	6.4 %	5.5 %
Totale	15.5 %	14 %	16.4 %	5.5 %
Uso nel mese precedente e nel 1° trimestre di gravidanza di contraccettivi orali	13.6 %	12.9 %	8.2 %	0

- Milia et al (1982): 64 nati con *ipospadia*, esposti a progestinici nel primo trimestre 19 vs 15 su 128 controlli (OR = 3.2; IC 95%: 1.4-7.3). Non considerato da Raman Wilms perché in Italiano.
- Depue et al (1983): 108 casi con *tumore testicolare* in uomini di età inferiore ai 30 anni ed altrettanto controlli sani della stessa età. Rischio otto volte più elevato per esposizione a estrogeni durante la gravidanza. Bias di memoria molto elevato.
- Lammer e Cordero (1986): studio caso controllo "a rotazione" (vedi dizionario) su 1.091 nati con 12 malformazioni gravi e di diagnosi agevole (es.: *spina bifida, atresia esofagea, labioschisi, atresia anale, sindrome Down*), per valutare rischio associato all' esposizione ad ormoni femminili. Per ogni categoria di malformazioni i nati con altre malformazioni fungevano da controllo. Tra le 12 malformazioni studiate solo l'atresia esofagea (36 casi in totale) presentava una OR elevata = 2.8 (IC 95% 1.5-5.3) non modificata da alcuni fattori confondenti esaminati (ma non la minaccia di aborto !). L'associazione era confinata all'uso di ormoni come test ormonale di gravidanza o progestinici per la minaccia di aborto (risultati non distinti per le due esposizioni), ma non ai contraccettivi orali (scarse esposizioni –totale 28- e scarsa potenza dell'analisi per sottogruppo). Questo studio non è stato considerato da Raman-Wilms nella sua revisione sistematica perché inappropriato a definire la dimensione del rischio di esposizione dato il tipo di controlli utilizzati.
- Lammer e Cordero (1986): per testare l'ipotesi di un'associazione tra sindrome VACTERL e ormoni femminili sollevata da Nora et al e da un precedente studio degli stessi autori sono stati studiati 34 casi di sindrome VACTERL e 1,024 nati con altre malformazioni compresa la sindrome Down (come controlli) senza trovare conferma all'ipotesi testata. OR per sindrome VACTERL = 0.98 (IC 90% 0.4-2.4). Questo studio aveva un'adeguata potenza statistica per identificare rischi di 2.8 o più elevati.

### **Studi su ormoni femminili utilizzati principalmente come test ormonali di gravidanza**

#### **Revisione narrativa**

- Organizzazione Mondiale della Sanità (1981): Revisione di studi controllati su esposizione a test ormonali di gravidanza.

Studi caso-controllo	Difetto	Casi esposti n (% difetti)	Controlli esposti n (% difetti)	OR	Commenti
Laurence et al 1971	DTN, Anencefalia	293 (20.1)	345 (23.9)	1.3 §	Le madri dei casi avevano avuto precedenti nati con DTN
Gal et al 1972	Spina bifida	100 (19)	100 (4)	5.6 **	Possibile bias di memoria, criteri di scelta non riferiti, differenze di età materna, scelta geografica dei casi incorretta
Oakley et al 1973	Tutti	361 (8.3)	72 (11.1)	1.3 §	Casi raccolti da registri, controlli con anomalie cromosomiche, insufficiente controllo dei fattori confondenti
Greenberg et al 1975	Tutti	836 (11.1)	836 (6.6)	2.1 **	Studio ben condotto
Rothman et al 1979	Cardiopatie	390 (3.7)	1.254 (2.4)	1.3 §	Possibile bias di memoria
	RVPA	9 (22)	335 (3.6)	11.0 *	

Studi di coorte	Difetto	Esposti n (% difetti)	Non esposti n (% difetti)	RR	Commenti
Haller 1974	Tutti	617 (2.6)	2.917 (2.1)	1.2 §	Non controllo dei fattori confondenti
Torfs et al 1981	Tutti	203 (4.4 maggiori), (15.3 minori)	1.021 (3.8 maggiori) (12.4 minori)	1.2 § 1.2 §	Scarso numero esposti, il controllo dei fattori confondenti non modifica i risultati
	Tratto GU maschile	109 (5.5)	490 2.5	2.3 §	

§ = non statisticamente significativo \* =  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; RVPA = ritorno venoso polmonare anomalo

### Studi di coorte prospettici non considerati nella revisione OMS

- Kullander e Kallen (1976): Coorte di 5.753 nati di cui 128 esposti a test ormonale di gravidanza (etinilestradiolo + noretindrone), accertati con questionari riempiti durante la gravidanza. Tra gli esposti 4 nati con malformazioni "maggiori": RR = 0.9 (IC 95%: 0.4-2.5) e 16 "minori": RR = 1.3 (IC 95%: 0.8-2.1).

**Conclusioni:** Il possibile rischio di malformazioni in seguito ad esposizione di ormoni femminili è stato estensivamente studiato. Non emerge un reale rischio se non per segni di virilizzazione dei genitali nei nati di sesso femminile (ipertrofia clitoridea con o senza fusione labioscrotale) esposti a dosi elevate di progesterone e di altri progestinici di sintesi in particolare per i derivati dell'estrene (es.: noretisterone o noretindrone) in genere utilizzati per patologie ginecologiche come ad esempio l'endometriosi. Il rischio di tali difetti è relativamente basso, inferiore a 1% eccetto che per il noretisterone per il quale è stato stimato un rischio fino a 18.3% (Jacobson 1962). L'effetto mascolinizante dei progestinici è dose-dipendente ed il basso quantitativo della sostanza presente nelle preparazioni contraccettive orali, in caso di loro fallimento e quindi di esposizione fetale, non determina virilizzazione. Il periodo prenatale di maggiore sensibilità è anteriore alla 10° settimana, più precisamente intorno alla 8° settimana di gestazione.

Le ipotesi di incremento di rischio per malformazioni in generale – in particolare per ipospadia, cardiopatie congenite, ipo-agenesie degli arti, sindrome VACTERL, sindrome camptomelica formulate soprattutto in studi degli anni 60-70 – non hanno trovato chiare conferme in ulteriori studi (o rianalisi di studi iniziali), non sono state oggetto di ulteriori segnalazioni (es.: sindrome camptomelica) o sono state più correttamente interpretate come effetto del fattore confondente minaccia di aborto. Ciò tuttavia non esclude completamente un'assenza di rischio modesto, in particolare per assunzione di ormoni femminili a dosaggi elevati e/o prolungati come quelli che si ottenevano nei test ormonali di gravidanza, oggi abbandonati, o come quelli utilizzati senza una dimostrata efficacia, per il trattamento routinario della minaccia di aborto.

In conclusione: (a) l'uso di contraccettivi orali prima del concepimento o in caso di esposizione nelle prime settimane di gravidanza per un loro fallimento non è associato ad un aumentato rischio riproduttivo; (b) l'uso routinario di ormoni femminili nella minaccia di aborto è sconsigliabile non solo per la mancata efficacia terapeutica ma anche per un possibile minimo rischio malformativo ad essi associato; (c) i progestinici ad azione androgena sono associati ad un rischio specifico di virilizzazione dei feti di sesso femminile seppure la dimensione del rischio sia molto bassa e dose dipendente.

### **Bibliografia**

- Aarskog D. Maternal progestins as a possible cause of hypospadias. *N Engl J Med* 1979;300:75.
- Depue RH. Maternal and gestational factors affecting the risk of cryptorchidism and inguinal hernia. *Int J Epidemiol* 1984;13:311-318.
- Ferencz C, Matanoski GM, Wilson PD et al. Maternal Hormone therapy and congenital heart disease. *Teratology* 1980;21:225-239.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S: *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, Publishing Sciences Group, 1977.
- Hemminki E, Gissler M, Toukoma H. Exposure to female hormone drugs during pregnancy: effect on malformations and cancer. *Br J Cancer* 1999;80:1092-1097.
- Hook EB. Cardiovascular birth defects and prenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of data reanalysis from a large prospective study. *Teratology* 1994;49:162-166.
- Kullander S, Kallen B. A prospective study of drugs and pregnancy. *Hormones. Acta Obstet Gynecol Scand* 1976;55:221-224.
- Lammer EJ, Cordero JF. Exogenous sex hormone exposure and the risk for major malformations. *JAMA* 1986;255:3128-3132.
- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto. Oral contraceptives and estrogen combinations (excluding progestogens) during the first trimester-clearly increased the risk of overall birth defects. *Teratology* 1998;58:29.
- Milia S, Firinu C, Piras G et al. Assunzione di estroprogestinici in gravidanza e ipospadia. *Min Gin* 1982;34:1023-1027.
- Nora AH, Nora JJ. Maternal exposure to exogenous progestogen/estrogen as a potential cause of birth defects. *Adv Plan Parent* 1978;12:156-169.
- Organizzazione Mondiale della Sanità: *Serie de Rapports Techniques, No 657: Effect des hormones sexuelles sur le developpement du foetus et a la sante' de l'enfant*. Geneve, 1981.
- Wiseman RA, Dodds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. *Teratology* 1984;30:359-370.

Rivisto – aprile 2005