

PARACETAMOLO E SINTESI DEL TESTOSTERONE NEL FETO MASCHIO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Diversi studi pubblicati di recente su *Human Reproduction* pongono l'attenzione sulle conseguenze dell'esposizione al paracetamolo e ad alcuni FANS definiti "mild" (ibuprofene e acido acetil-salicilico) nelle gravide durante le prime settimane di gestazione con possibili ripercussioni sullo sviluppo dei genitali e del comportamento sessuale nella prole di sesso maschile.

Per assicurare la successiva normale differenziazione e crescita degli organi dell'apparato riproduttivo maschile, è necessaria una sufficiente esposizione fetale agli androgeni. La distanza ano-genitale (AGD) è considerata un bio-marcatore alternativo della funzione testicolare fetale, capace di riflettere l'azione degli androgeni. Un AGD più breve è stato associato nei maschi a criptorchidismo, ipospadia, comportamento meno mascolino, qualità spermatica inferiore, testicoli più piccoli e basso livello di testosterone in età adulta.

Lo studio di Fischer (1) ha indagato la relazione tra l'assunzione di paracetamolo nelle prime 8-14 settimane di gestazione, fase definita "finestra di programmazione della mascolinizzazione", e AGD. Si è trattato di uno **studio prospettico di coorte**, in cui tra il 2001 e il 2009 sono state reclutate 1640 donne, di cui 676 hanno partorito un neonato maschio, che hanno completato, nella fase perinatale, un questionario sull'uso di farmaci durante la gravidanza, in particolare di paracetamolo in tre periodi: prima dell'8° settimana di gestazione, tra l'8° e la 14° e dopo la 14°. Sui neonati veniva eseguita, ai tempi 0, 3, 12, 18 e 24 mesi, la misurazione di AGD, della lunghezza del pene e si valutava la discesa dei testicoli.

Il 33% dei nati maschi era stato **esposto al paracetamolo**, ¼ dei quali proprio **tra l'8° e la 14° settimana**. La dose totale assunta durante la gravidanza era stata in media di 3 grammi. L'esposizione in questa fase (e non in altre) è risultata **correlata ad AGD più breve di 0.28 SD** (IC95% 0.06-0.49, P = 0.012), fino al 2° anno di vita; non si trovavano, invece, correlazioni con la lunghezza del pene e la discesa dei testicoli.

Il paracetamolo è una molecola particolare, con azione anti-infiammatoria debole a causa della scarsa capacità di inibizione delle COX-2 periferiche, rispetto a quella ben più efficace di tipo antalgico e anti-piretico derivante dall'inibizione delle COX-3 encefaliche. La via biochimica responsabile degli effetti sull'AGD, dimostrata in vitro nei testicoli dei feti di ratto esposti a paracetamolo ad alto dosaggio, sembra la capacità di ridurre l'attività degli enzimi della steroidogenesi, CYP11A1 e CYP17A1, proprio durante la fase di programmazione della mascolinizzazione. Pare, comunque, che questi effetti, per manifestarsi, richiedano la presenza di altro co-attori (inquinanti?), in grado di determinare un effetto di sommazione che danneggia il delicato tessuto testicolare.

I risultati di questo studio si sommano ad altri, che dimostrano come nelle fasi sensibili di differenziazione del sesso l'esposizione a "interferenti endocrini", inquinanti ambientali o farmaci, possa condizionare l'instaurarsi di alterazioni dello sviluppo sessuale fino a quadri sindromici, come la "sindrome da disgenesia testicolare", ove, sulla base di una predisposizione genetica, la sovra-esposizione a opportuni stimoli ambientali può portare a modificazioni fenotipiche, caratterizzate da alterazioni nella discesa testicolare, disordini della fertilità e tendenza allo sviluppo di tumori testicolari.

Molti sono i *bias* di questo studio, ammessi dagli stessi autori, che non ne inficiano comunque il messaggio principale: **tutti abbiamo consigliato serenamente l'uso del paracetamolo alle donne gravide, reputandolo sicuro, quando invece esso, aggiunto alle altre migliaia di sostanze chimiche cui il feto è oggi esposto, potrebbe essere la classica "goccia che fa traboccare il vaso"**.

Bibliografia

1. Fisher BG, et al. Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Hum Reprod* [2016, 31: 2642-50](#).
2. Lind DV, et al. Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: a cohort study of 1027 mother-child pairs. *Human Reprod* [2017, 32: 223-31](#).
3. Van Den Driesche S, et al. Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model. *Sci Transl Med* [2015, 7: 288ra80](#).



Agostino Specchio (agostinospecchio@libero.it) & Commissione Farmaci AME

Agostino Paoletta (Coordinatore) (scandiffo@libero.it)

Enrica Ciccarelli, Alfonso Massimiliano Ferrara, Angelo Gasparre, Vincenzo Novizio, Barbara Pirali