

Is hypospadias a genetic, endocrine or environmental disease, or still an unexplained malformation?

Int J Andrology 2009; 32:187-197; DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00899.x

NICOLAS KALFA (1), PASCAL PHILIBERT (1) AND CHARLES SULTAN (1,2)

(1) Service d'Endocrinologie, Hôpital Lapeyronie, Service de Chirurgie Pédiatrique, Hôpital Lapeyronie and
(2) Unité d'Endocrinologie Gynécologie Pédiatrique, Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU Montpellier, France

Correspondance to: Charles Sultan, Unité d'Endocrinologie Gynécologie Pédiatrique, Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, 275 Av Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France. E-mail: c-sultan@chu-montpellier.fr

Hypospadias is one of the most frequent genital malformations in the male newborn and results from an abnormal penile and urethral development. This process requires a correct genetic programme, time and space adapted cellular differentiation, complex tissue interactions, and hormonal mediation through enzymatic activities and hormonal transduction signals. Any disturbance in these regulations may induce a defect in the virilization of the external genitalia and hypospadias. This malformation thus appears to be at the crossroads of various mechanisms implicating genetic and environmental factors. The genes of penile development (HOX, FGF, Shh) and testicular determination (WT1, SRY) and those regulating the synthesis (luteinizing hormone - LH - receptor) and action of androgen (5 α -reductase, androgen receptor) can cause hypospadias if altered. Several chromosomal abnormalities and malformative syndromes include hypospadias, from anterior to penoscrotal forms. More recently, CXorf6 and ATF3 have been reported to be involved. Besides these genomic and hormonal factors, multiple substances found in the environment can also potentially interfere with male genital development because of their similarity to hormones. The proportion of hypospadias cases for which an aetiology is detected varies with the authors but it nevertheless remains low, especially for less severe cases. An interaction between genetic background and environment is likely.

L'ipospadia è una malattia genetica, endocrina o ambientale oppure è ancora una malformazione inspiegabile?

L'ipospadia è una delle più frequenti malformazioni nei neonati maschili e deriva dall'anormale sviluppo del pene e dell'uretra. Questo processo richiede un corretto programma genetico, una differenziazione cellulare spazio-temporale adatta, complesse interazioni tissutali e la mediazione ormonale tramite le attività enzimatiche e la transduzione dei segnali ormonali. Qualunque disturbo in tali regolazioni può indurre un difetto nella virilizzazione dei genitali esterni e l'ipospadia. Questa malformazione pertanto appare essere all'incrocio di vari meccanismi che implicano fattori genetici e ambientali. I geni per lo sviluppo penieno (HOX, FGF, Shh) e la determinazione testicolare (WT1, SRY) e quelli regolanti la sintesi (recettore per l'ormone luteinizzante - LH) e l'azione degli androgeni (5 α -reduttasi, recettori androgeni), se alterati, possono causare l'ipospadia. Numerose anomalie cromosomiche e sindromi malformative includono l'ipospadia, dalla forma anteriore alla penoscrotale. Più recentemente, è stato riportato il coinvolgimento dei geni CXorf6 e ATF3. Oltre a questi fattori genetici e ormonali, un'ampia quantità di sostanze trovate nell'ambiente possono potenzialmente interferire con lo sviluppo genitale maschile a causa della loro similarità con gli ormoni. La proporzione dei casi di ipospadia per i quali è stata rilevata una eziologia varia con gli autori ma tuttavia rimane bassa, specialmente per i casi meno gravi. E' plausibile una interazione tra la composizione genetica e l'ambiente.

Il commento - Dopo molti anni un lavoro di revisione e sintesi delle ricerche sulle ragioni dell'ipospadia è certamente utile. Fortunatamente è una malformazione relativamente poco frequente (in media 6 casi su mille neonati) e prevalentemente caratterizzata da forme moderate o lievi: le forme anteriori o alla base del glande possono anche essere non corrette non dando luogo a fastidi importanti neanche nell'attività sessuale, fatto salvo l'aspetto estetico che rappresenta la ragione principale della correzione in età adulta più o meno giovane. Per tali forme peraltro possiamo segnalare che danno buoni risultati estetici la tecnica di ricostruzione uretro-glandulare proposta nel 2003 da Perovic. La revisione dei lavori di ricerca svolta dallo studio riesce a determinare diversi dei fattori in gioco, sia genetici, sia regolativi che soprattutto ambientali. Mentre di fronte ai fattori di alterata attività dei geni ancora molto lontana è la possibilità di intervento, così come per la correzione di alcuni fattori regolativi per i quali potremmo intervenire ma attualmente diventa poco praticabile tale intervento sia per la possibilità della diagnosi che per la terapia correttiva che dovrebbero essere fatte in utero sull'embrione di poche settimane. Diversa è la questione della correzione degli aspetti ambientali, comportamentali e nutrizionali: molti sono i fattori in gioco che si sono rivelati forti nell'alterare lo sviluppo della struttura genitale maschile. Tra questi molti pesticidi e insetticidi, molti ritardanti di fiamma e additivi plastici, i vari fitoestrogeni assunti farmacologicamente (integratori ad alto contenuto per controllare il colesterolo o i trigliceridi) o per via alimentare (eccesso di uso della soia e dei

suoi derivati, eccesso di alimentazione vegetale), le terapie antiandrogeniche impiegate per curare aspetti estetici, e ultimo ma non meno importante il fumo con i suoi prodotti tossici. Si ricordi, come è già stato anche qui proposto in altri lavori, che tali sostanze agiscono come interferenti nell'equilibrio endocrino a bassissimo dosaggio (nanogrammi per litro) e come appare da alcune ricerche anche dando luogo a alterazioni predisponenti alla patologia nella generazione successiva a quella esposta. La questione dell'ipospadia rimane un fatto complesso, talvolta associato ad altre alterazioni della struttura genitale di cui l'ipospadia è un segnale forte, e solo prevenibile con il recupero dell'equilibrio ambientale, comportamentale e nutrizionale. Fortunatamente le tecniche chirurgiche correttive ben eseguite e effettuate precocemente (entro il 2^o anno di vita) danno luogo a ottimi risultati funzionali e estetici e in caso contrario, le più recenti tecniche ricostruttive consentono la buona soluzione dei residui malformativi e/o la correzione delle forme più lievi sinora trascurate.