

Alterazioni nell'aspetto somatico

Pelvi e apparato genitale

Estrofia della vescica e della cloaca

Considerazioni generali

Definizione

L'estrofia della vescica rappresenta la forma più comune di un gruppo di malformazioni della porzione caudale e anteriore fetale che variano dalla più complessa estrofia della cloaca alla più lieve epispadia in uno spettro continuo di gravità. Per tale motivo tali anomalie vengono comunemente chiamate *complesso estrofico vescicale*.

Il complesso estrofico vescicale costituisce senza dubbio una delle più importanti malformazioni congenite dell'apparato urogenitale, non tanto per la sua incidenza alla nascita, quanto per la peculiarità delle problematiche cliniche, chirurgico-ricostruttive e riabilitativo-psicologiche che si rendono necessarie per restituire il neonato affetto da complesso estrofico vescicale ad una vita socialmente valida. I problemi chirurgico-ricostruttivi non si limitano alla chiusura della placca vescicale estrofica e alla riparazione della parete addominale, ma sono legati soprattutto alla difficoltà di raggiungere una continenza urinaria socialmente valida e una vita sessuale normale con genitali ben ricostruiti. È infatti soprattutto il sesso maschile a pagare il costo maggiore in termini di impegno chirurgico ricostruttivo e psicologico. Tuttavia, è da sottolineare che i recenti progressi nella comprensione anatomico-fisiologica del perineo e dei genitali maschili, così come nelle tecniche ricostruttive, permettono oggi di ottenere risultati sempre più validi.

Quadri clinici

Il **complesso estrofia-epispadia (CEE)** rappre-

senta un difetto dello sviluppo embrionario di quel segmento della parete addominale compreso tra il mesogastrio e il perineo con coinvolgimento del basso apparato urinario (vescica, collo vescicale e uretra); viene chiamato complesso in quanto si caratterizza per differenti livelli di compromissione anatomica e possibili varianti, riconducibili tuttavia a tre quadri clinici principali.

Epispadia. Coinvolge i genitali esterni (pene, corpi cavernosi ed uretra), con tre gradazioni di impegno anatomico fino all'interessamento del collo vescicale e della sinfisi pubica (*Fig. 12.1*).

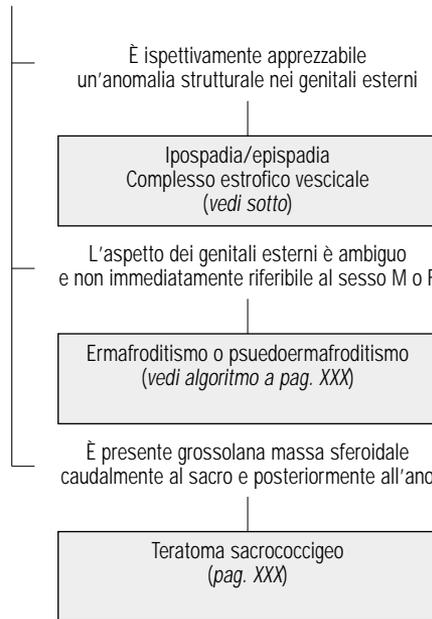
Estrofia della vescica. È la malformazione più frequente nel complesso; nella forma classica coinvolge la vescica *in toto*, talora con alcune varianti ana-



Fig. 12.1 Epispadia maschile peno-pubica (III grado). L'asta, piuttosto corta e con recurvatum dorsale, presenta glande e uretra aperti dorsalmente, a doccia, fino a interessare il collo vescicale. Le ossa pubiche sono diastosate e si associa incontinenza urinaria (di grado variabile) da deficit strutturale del meccanismo sfinterouretrale.

Algoritmo diagnostico differenziale

QUAL È L'ALTERAZIONE NELL'ASPETTO SOMATICO MAGGIORMENTE EVIDENTE A LIVELLO DELLA PELVI E DELL'APPARATO GENITALE?



Anomalia strutturale nei genitali esterni

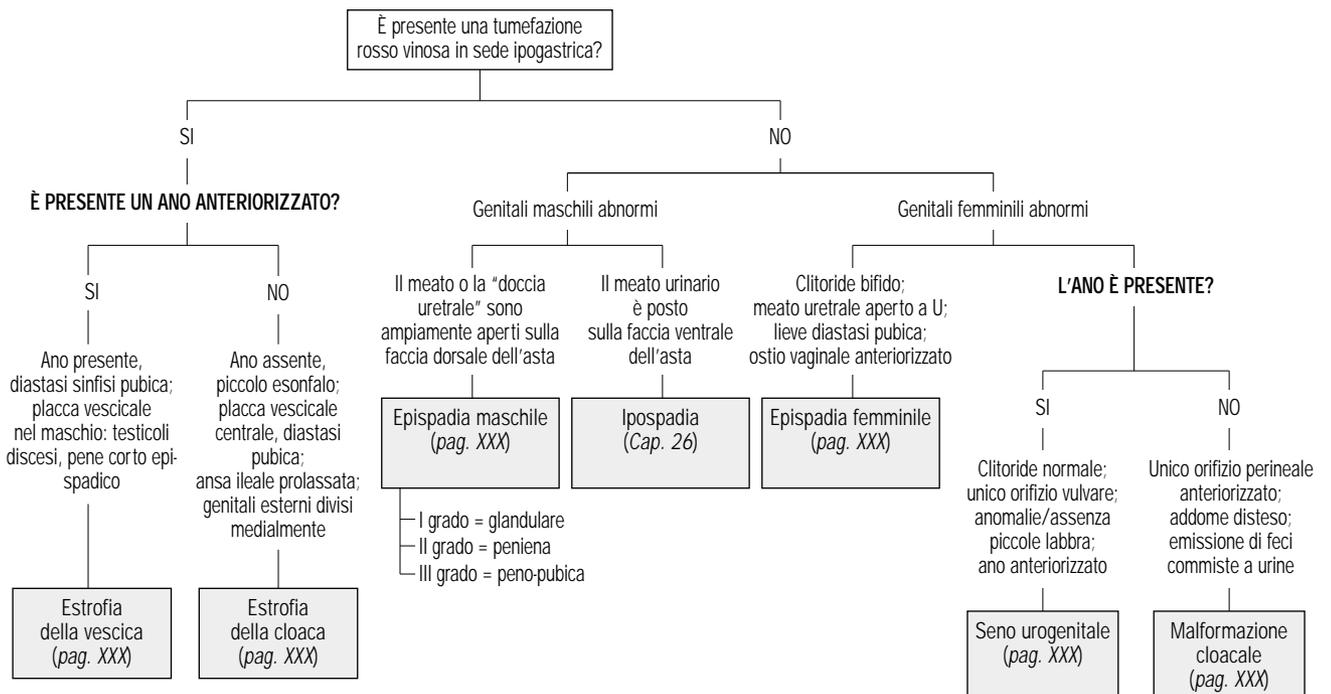




Fig. 12.2 Estrofia vescicale. (a) Nel sesso maschile: la placca vescicale, di piccole dimensioni, presenta numerose formazioni pseudopolipoidi, fra le quali si nascondono gli sbocchi ureterali. L'asta è corta, epispadica, con notevole recurvatum dorsale. (b) Nel sesso femminile: l'aspetto della placca vescicale estrofica è simile, l'uretra è molto breve e aperta dorsalmente, superficiale. Anche clitoride e piccole labbra sono separate ai due lati.

tomiche (ad es., duplicazione vescicale, con estrofia della più anteriore) (Fig. 12.2).

Estrofia della cloaca. Rappresenta il quadro malformativo più grave e anche più raro, oggi con incidenza molto ridotta nelle nazioni con diagnosi prenatale ben sviluppata e conseguente interruzione di gravidanza. L'estrofia della cloaca si pone all'estremo dello spettro del complesso estrofico, con un maggior coinvolgimento della parete addominale (*esonfalo*) e dell'apparato gastroenterico (*malformazione ano-rettale* con apertura del tubo enterico sulle due emivesciche estrofiche). Non sono rare anomalie spinali, con riscontro di meningocele lombare anteriore (Fig. 12.3).

Epidemiologia e fattori genetici

L'estrofia vescicale, nella sua forma più classica, ha un'incidenza di 1:30.000-40.000 nati vivi, con poche differenze razziali. La diagnosi prenatale non è del tutto agevole, anche se recentemente l'accuratezza dell'ecografia fetale e l'esperienza clinica stanno aumentando il riconoscimento in utero. La mancata visualizzazione della vescica a osservazioni fetali prolungate, la presenza di una "placca" iperecogena in sede ipogastrica e anomalie di conformazione dell'asta fetale sono i reperti ecografici di sospetto diagnostico prenatale. In molte nazioni occidentali la frequenza del complesso estrofico vescicale appare in lieve regressione, indipendentemente dall'effetto della diagnosi prenatale (fattori esogeni ambientali o alimentari?).

La distribuzione fra i due sessi è piuttosto sbilanciata su quello maschile, con rapporto maschi/femmine pari a 1,5-2,3:1. È stato descritto un certo gra-

do di *familiarità*, con un rischio di ricorrenza dell'estrofia vescicale pari a 1:100 in una stessa famiglia. Sono descritti casi in fratelli, anche gemelli, o in cugini di 1° grado, ma mai in figli di genitori affetti. Nonostante tali elementi epidemiologici, il tipo di *ereditarietà del complesso estrofico vescicale* non è stato a tutt'oggi stabilito. Pertanto, appare difficile fornire dati certi e consigli genetici a una giovane



Fig. 12.3 Estrofia cloacale. Si osserva un ampio laparocoele, dislocato distalmente, con placca vescicale e intestino terminale estrofico. Ampia diastasi delle ossa pubiche, con arti inferiori molto divaricati. Si associa malformazione ano-rettale.

coppia, in cui uno dei due ebbe un'estrofia-epispadia corretta da bambino: è tuttavia probabile che il rischio di ricorrenza nella prole si mantenga basso, intorno a 1:300 gravidanze.

Embriologia

Il fenomeno disembrionogenetico iniziale del complesso estrofia-epispadia è fatto risalire a un'*insufficiente migrazione del mesoderma embrionario* che circonda la primitiva membrana cloacale. Si determinerebbe pertanto una precoce *rottura della membrana cloacale* alla fine della 4^a settimana di gestazione, nell'embrione di 5 mm, da cui conseguirebbe una fissurazione della membrana cloacale nella parete sottombelicale dell'embrione.

Nel normale sviluppo intrauterino, la parete addominale inferiore antistante la cavità allantoidea o vescica primitiva si sviluppa a opera del mesoderma derivato dal cordone primitivo, che migra intorno alla membrana cloacale. Quando tale processo di migrazione mesodermica non si conclude, si verifica una rottura della membrana cloacale che si estende cranialmente oltre la norma: tale evento provoca il determinarsi dell'*ectopia vescicale* al di fuori della parete addominale. La vescica stessa non riesce a chiudersi anteriormente e quindi parete posteriore, trigono, collo e uretra risultano esteriorizzati, con impedimento all'avvicinamento anteriore della sinfisi pubica.

Se la rottura della membrana cloacale avviene più precocemente (4^a-5^a settimana di età gestazionale), cioè prima della discesa del setto urorettale che normalmente separa il retto dalla vescica, si determina un'*estrofia della cloaca*. In tal caso viene coinvolto anche l'intestino (colon), estroflesso nella porzione centrale del difetto, ai due lati del quale si riscontrano due emivesciche, con duplicazione e separazione anche dei tubercoli genitali maschili e degli abbozzi dei genitali femminili (duplicità uterina e vaginale). Si associa un ampio difetto della parete addominale, con esonfalo e talora anche schisi ventrale del tubo neurale con meningocele anteriore.

Quadri anatomico-clinici

Le caratteristiche anatomico-strutturali presenti nell'estrofia vescicale costituiscono un insieme peculiare, che influenza in modo significativo la fisiopatologia dell'apparato genito-urinario, con importanti risvolti per la ricostruzione funzionale chirurgica e per il follow-up di questi pazienti, sotto l'aspetto urologico, andrologico e psicosessuale.

■ Alterazioni delle vie urinarie

Si caratterizzano essenzialmente per la completa protrusione della parete vescicale posteriore all'esterno della regione ipogastrica. La mucosa vescicale esposta si presenta rosso vinosa e facilmente sanguinante, ipersensibile agli stimoli tattili e dolorifici, con frequenti aree pseudopolipoidi.

Con il tempo, le alterazioni secondarie si accentuano, con ampie aree di metaplasia squamosa e cistite cistica della "placca vescicale" esposta all'esterno, che è di dimensioni ridotte rispetto alla norma.

Gli sbocchi ureterali sono visibili all'esterno, agli angoli di un'area trigonale di dimensioni molto ridotte e prossimi al collo vescicale e all'uretra, anch'essi aperti anteriormente ed esteriorizzati (vedi Fig. 12.2). Tutta l'area è bagnata da continuo sgocciolio di urina dagli osti ureterali esposti.

La parete della placca vescicale estrofica è ispessita e poco elastica, con alterazioni della componente muscolare e della matrice collagene dimostrabili istologicamente.

L'alto apparato urinario è spesso normale, tuttavia gli ureteri possono essere dilatati, con giunzioni refluenti e dislocate molto distalmente verso il collo. I reni, abitualmente normali alla nascita, possono venire danneggiati secondariamente, dai reflussi vescico-ureterali o da ostruzione delle giunzioni uretero-vescicali, in seguito all'elevato regime pressorio intravesicale conseguente alla chiusura della piccola placca vescicale estrofica e anelastica, alla ricostruzione del collo e dell'uretra, specie con le tecniche chirurgiche "tradizionali".

■ Alterazioni dei genitali esterni

Nel **Sesso maschile**, le anomalie genitali sono particolarmente significative e rappresentano uno dei punti critici della ricostruzione anatomico-funzionale che il chirurgo deve affrontare per la correzione dell'estrofia vescicale (vedi Figg. 12.1 e 12.2a).

Sebbene i singoli corpi cavernosi siano in genere di calibro normale, l'asta risulta grossolanamente *accorciata* e ricurva dorsalmente.

La *doccia uretrale* è aperta sulla superficie dorsale, il glande è totalmente spatolato posteriormente e slargato. Il *veru montanum* è esposto all'esterno, a livello della porzione posteriore dell'uretra (Fig. 12.4).

Gran parte dell'accorciamento deriva dalla *separazione delle inserzioni crurali dei corpi cavernosi* al di sotto delle branche pubiche fortemente diastatate. I corpi cavernosi, con importante recurvatum dorsale, possono essere asimmetrici o bilate-



Fig. 12.4 Particolare dei genitali esterni e del perineo nella estrofia. (a) Nel sesso maschile: il veru montanum con lo sbocco della ghiandola prostatica è esposto all'esterno, al di sotto del collo vescicale aperto e superficializzato. (b) Nel sesso femminile: si notano piccole e grandi labbra e clitoride divisi in due metà ampiamente diastate, con ostio vaginale stenotico e anteriorizzato, subito sotto la placca vescicale estrofica.

ralmente ipoplasici, aggravando in tal caso le problematiche di una ricostruzione andrologica adeguata.

Nell'*estrofia cloacale*, il difetto dei genitali esterni è ancora più severo: il fallo è separato in due metà, ognuna con un solo corpo cavernoso, spesso associato a ipoplasia marcata di una o entrambe le parti. Non raramente la situazione anatomica dei due emifalli è così compromessa da rendere necessaria la ricostruzione in senso femminile dei genitali esterni, con conseguente assegnazione del sesso anagrafico al femminile.

Nel **sesso femminile**, le alterazioni dei genitali sono costanti, ma meno complesse: l'uretra è aperta dorsalmente e accorciata. Anche la vagina è più breve e slargata, con ostio spesso stenotico e dislocato anteriormente. Il clitoride è sdoppiato, con piccole labbra e mons Veneris divaricati lateralmente, al di sopra delle branche orizzontali pubiche, ampiamente diastate (vedi Fig. 12.2b).

Il **corredo gonadico** e l'assetto cromosomico sono normali nel complesso estrofico vescicale, così come i genitali interni maschili e femminili.

■ Difetti muscoloscheletrici

La **diastasi delle ossa pubiche** è l'elemento più evidente delle anomalie muscoloscheletriche nel complesso estrofico vescicale (Figg. 12.5 e 12.6).

L'elemento caratterizzante è costituito da una rotazione esterna delle ossa innominate sulle articolazioni sacroiliache, con associata rotazione esterna delle ossa pubiche.



Fig. 12.5 Diastasi delle ossa pubiche nell'estrofia vescicale. Separazione delle ossa pubiche, palpabili dopo chiusura vescicale senza osteotomia posteriore.



Fig. 12.6 Quadro radiologico del caso della Fig. 12.5 (cistografia dopo 3 mesi dalla chiusura): evidenti la diastasi di circa 4 cm e la rotazione esterna delle ossa pubiche e ischiatiche.

Nelle forme più severe, come nelle estrofie cloacali, si aggiunge una separazione verso l'esterno delle ossa innominate ischiatiche.

Se è poco importante dal punto di vista ortopedico, l'approssimazione delle ossa pubiche sulla linea mediana offre un importante contributo in termini urologici nella ricostruzione funzionale del complesso estrofico, sia per favorire la chiusura della placca vescicale estrofica e della parete addominale, sia per il conseguimento della continenza urinaria attraverso l'avvicinamento della linea mediana dei muscoli del pavimento pelvico.

La parete addominale ipogastrica presenta un ampio difetto triangolare, con apice al mesogastrio e muscoli retti divaricati sulle branche pubiche diastasate. Il moncone ombelicale è in posizione più distale, sul bordo della placca vescicale estrofica. Non sono rare le ernie inguinali.

■ Alterazioni dell'apparato digestivo

L'ano risulta sempre anteriorizzato, posizionato subito posteriormente al diaframma urogenitale, in corrispondenza del limite posteriore del difetto muscolofasciale della parete addominale. Tale difetto assume una *conformazione romboidale*, con apici sulla linea mediana, rispettivamente a livello del mesogastrio e dell'ano, ed estremi laterali a livello delle branche pubiche diastasate.

Nell'*estrofia cloacale* il coinvolgimento del tratto intestinale è più importante, costituito da una **atresia ano-rettale "alta"** (vedi Cap. 4) con apertura dell'intestino sulla porzione mediana fra le due emivesciche estrofiche.

Non sono rare altre anomalie digestive associate, quali intestino breve, duplicazione del colon e persistenza del diverticolo di Meckel.

Estrofia della cloaca: caratteristiche anatomiche peculiari

Il quadro anatomico classico è caratterizzato da un'area centrale costituita da intestino estrofico, affiancato da due emivesciche e in genere sormontata da un onfalocele. L'area centrale intestinale è costi-

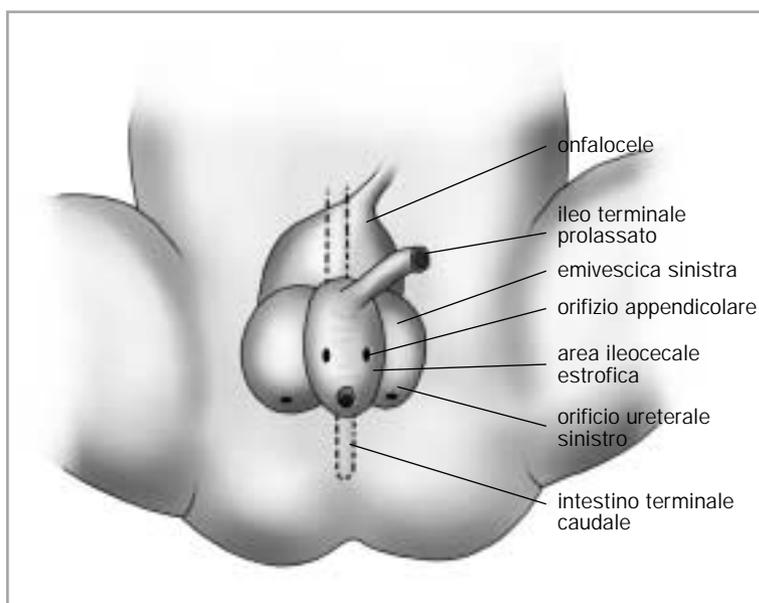


Fig. 12.7 Rappresentazione schematica dell'estrofia cloacale classica.

tuita dal tratto ileocecale, con 3 o 4 orifizi. L'orifizio prossimale conduce all'ileo terminale, che spesso prolassa, determinando un quadro paragonabile alla proboscide dell'elefante. L'orifizio distale comunica con un breve segmento colico terminante a fondo cieco (intestino caudale). Uno o due orifizi appendicolari possono essere presenti (Fig. 12.7). L'ano è imperforato. L'insieme della deformità esterna raffigura spesso un aspetto simile a una "testa di elefante". Le due emivesciche sono simmetricamente posizionate ai lati dell'area centrale intestinale, ma possono essere confluenti cranialmente e caudalmente all'area intestinale estrofica. Non raramente le due emivesciche possono essere distribuite in modo molto asimmetrico, con ipoplasia di uno e dell'altro lato o con altre varianti anatomiche.

Diagnosi

Un'accurata **ispezione** è sufficiente alla diagnosi.

Ecografia renale. È consigliata per lo screening di uropatie alte.

Ecografia della colonna vertebrale. È utile per escludere meningocele o altre patologie spinali.

Terapia

L'approccio chirurgico del complesso estrofico vescicale è orientato verso un recupero anatomico-funzionale degli organi e delle strutture compromesse dalla disembriopatia.

Gli interventi di **cistectomia con derivazione urinaria** permanente esterna (ureterocutaneostomie o condotti ileali e colici) sono stati abbandonati, per il rischio di complicanze e di danno renale e soprattutto per la grave compromissione dell'integrità del-

l'immagine corporea dei pazienti.

Le **derivazioni urinarie interne**, quali la *ureterosigmoidostomia* (Coffey o Heitz-Boyer e Hoverlaque) comportano rischi per la funzione renale definitiva e per la cancerizzazione della mucosa coloretale (commistione urine/feci): tuttavia ancora oggi hanno un certo utilizzo specie nel sesso femminile, nei centri dell'area germanica.

La **ricostruzione funzionale del complesso estrofico vescicale** presuppone la riabilitazione della vescica e del basso apparato urinario e sembra garantire un maggior margine di successo a lungo termine.

Il successo terapeutico nel complesso estrofico vescicale dipende dal rigore con cui questa patologia è affrontata fin dal primo momento della sua storia chirurgica.

Tecniche chirurgiche

La strategia chirurgica classica prevedeva tre tappe nella ricostruzione funzionale:

1. chiusura della placca estrofica e dell'addome;
2. plastica del collo vescicale e reimpianto vescico-ureterale antireflusso;
3. ricostruzione dei genitali esterni e correzione dell'epispadia maschile.

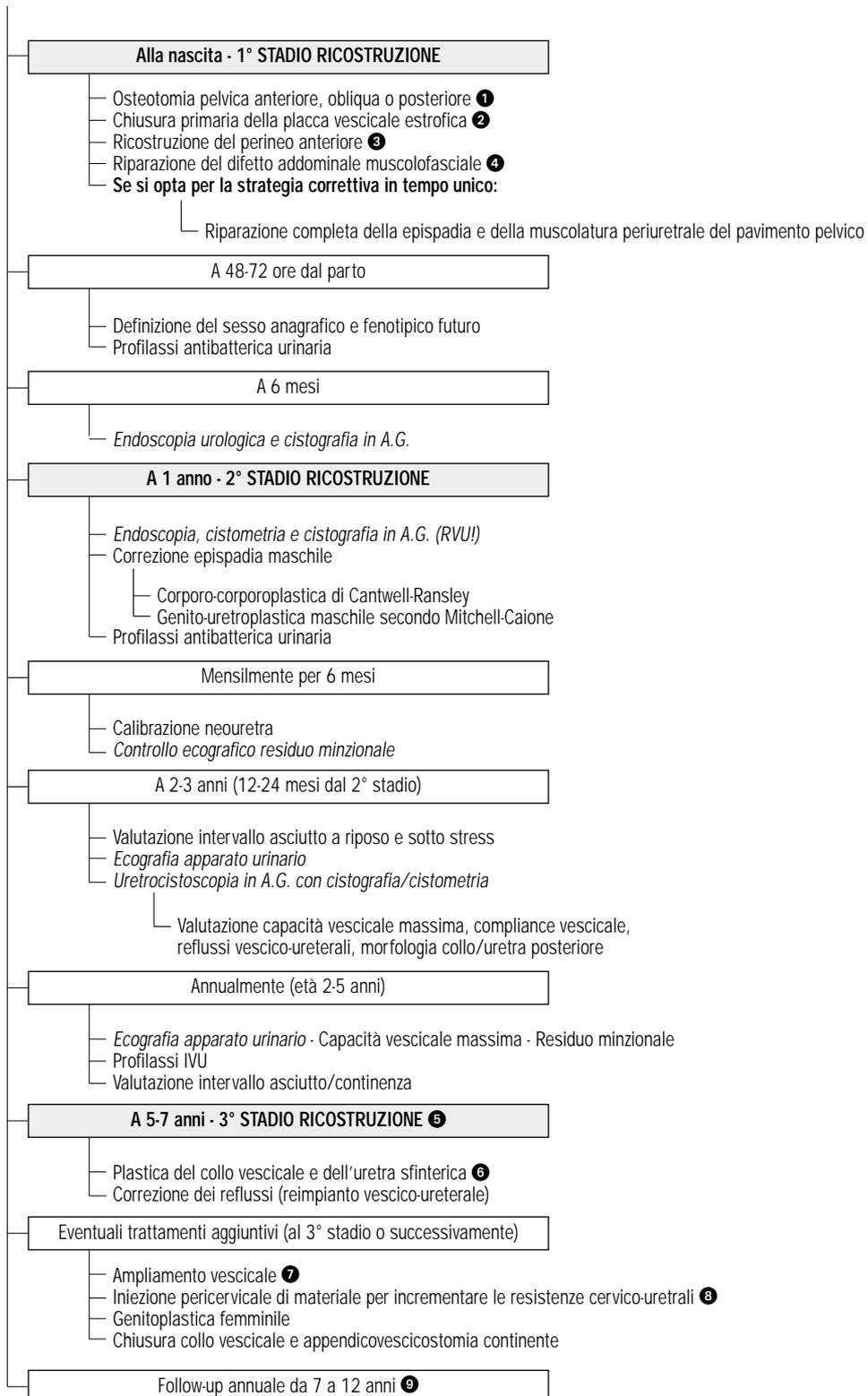
Un approccio più moderno ha modificato fasi della ricostruzione, anticipando la correzione dei genitali esterni e la ricostruzione dell'uretra epispadica rispetto alla plastica del collo vescicale per la continenza.

Recentemente è stata proposta una strategia correttiva **in tempo unico** (*single stage reconstruction*), con ricomposizione anatomica degli elementi costitutivi il basso apparato urogenitale e soprattutto con reintegrazione dei rapporti topografici fra strutture urogenitali (collo vescicale e uretra posteriore) ed elementi muscolari costitutivi il pavimento pelvico del perineo anteriore. Tale correzione anatomico-funzionale in tempo unico, che esclude l'utilizzo di tessuti non propri dell'apparato urogenitale, può essere realizzata in epoca neonatale, stimolando l'attività vescicale ciclica e quindi un maggior recupero della dinamica vescico-sfinterica e perineale. L'intervento ricostruttivo, da una sede prevalentemente addominale, trasporta il principio della ricostruzione anatomico-funzionale chirurgica alla muscolatura del perineo anteriore (*anterior perineal muscular complex*), evitando la "plastica" del collo vescicale (vedi oltre Fig. 12.8).

Obiettivi principali della ricostruzione chirurgica

- * Ottenere una solida *chiusura della parete addominale*
- * Ricostruire una efficace *dinamica del serbatoio urinario*
- * Raggiungere una *continenza urinaria* socialmente accettabile, con preservazione della funzione renale
- * Ricostruire i *genitali esterni*, validi sotto l'aspetto estetico e funzionale per una vita sessuale attiva, specie nel maschio.

Algoritmo terapeutico del complesso estrofico



>>> Seguito

❶ L'osteotomia può essere evitata solo se l'intervento di chiusura della placca vescicale è realizzato entro le prime 48 ore di vita e se il difetto non è eccessivo. Oltre questa età, l'osteotomia comporta sicuri vantaggi sulla chiusura della breccia addominale anteriore, riducendone la tensione, e sulla statica del complesso uretra-collo vescicale, permettendo un loro posizionamento profondo retropubico all'interno del pavimento pelvico; migliorerebbe infine il controllo della minzione, riapprossimando il piano muscolare del pavimento pelvico e dell'elevatore dell'ano all'uretra posteriore ricostruita (Fig. 12.8). È preferibile l'osteotomia iliaca posteriore bilaterale, che a differenza delle altre non richiede l'utilizzo postoperatorio di fissatori ortopedici esterni (Figg. 12.9 e 12.10).

❷ La chiusura della placca vescicale estrofica è realizzata in posizione supina, con gli ureteri incanalati, attraverso una incisione a "V" rovesciata con apice in regione

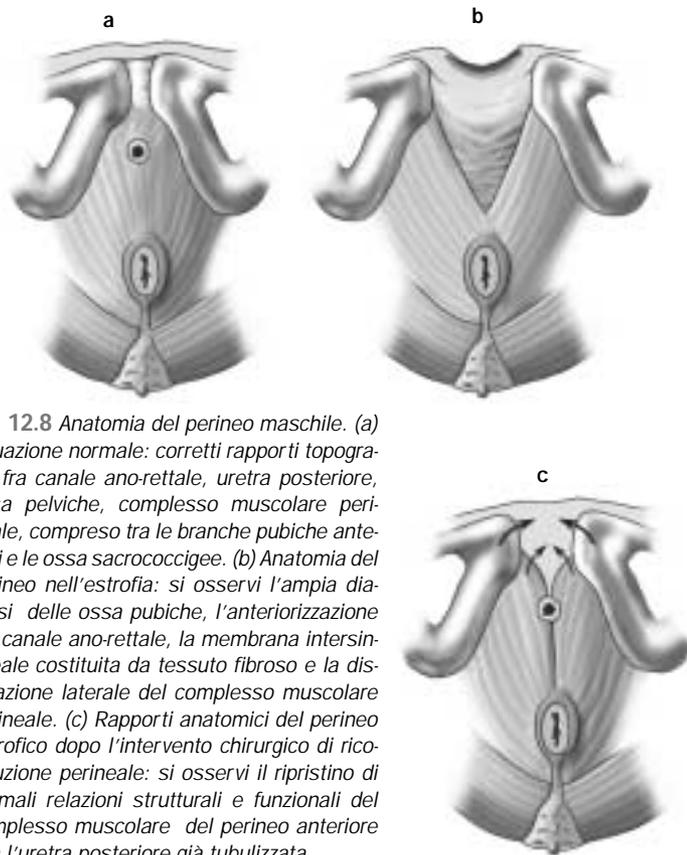


Fig. 12.8 Anatomia del perineo maschile. (a) Situazione normale: corretti rapporti topografici fra canale ano-rettale, uretra posteriore, ossa pelviche, complesso muscolare perineale, compreso tra le branche pubiche anteriori e le ossa sacrococcigee. (b) Anatomia del perineo nell'estrofia: si osservi l'ampia diastasi delle ossa pubiche, l'anteriorizzazione del canale ano-rettale, la membrana intersinfiseale costituita da tessuto fibroso e la dislocazione laterale del complesso muscolare perineale. (c) Rapporti anatomici del perineo estrofico dopo l'intervento chirurgico di ricostruzione perineale: si osservi il ripristino di normali relazioni strutturali e funzionali del complesso muscolare del perineo anteriore con l'uretra posteriore già tubulizzata.

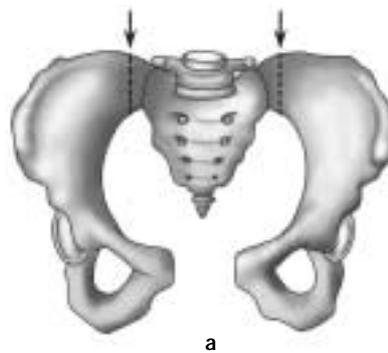


Fig. 12.10 (a) Linee di incisione ossee nella osteotomia iliaca posteriore bilaterale "a legno verde". (b) Linee di incisione ossee nella osteotomia innominata anteriore bilaterale.

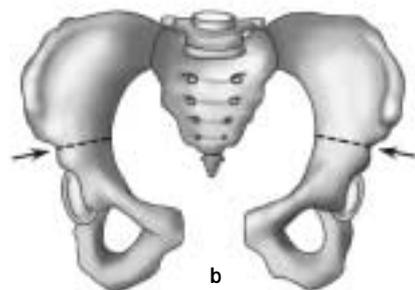


Fig. 12.9 Osteotomia pelvica. Linee di incisione cutanea nella osteotomia bisiliaca posteriore.

Segue >>>

>>> Seguito

mesogastrica, prolungata distalmente ai lati della doccia uretrale. La dissezione delle pareti postero-laterali della placca vescicale prosegue lungo la riflessione peritoneale su un preciso piano di clivaggio fino a identificare la muscolatura del diaframma urogenitale e del complesso muscolare del perineo anteriore. In tale tempo, è realizzata una incisione mediana approfondita sul piano sagittale della membrana intersinfisale ed è essenziale l'uso dello stimolatore elettrico per identificare lateralmente le delicate strutture muscolari del perineo anteriore. Si ottiene un arretramento della base vescicale, del collo e dell'uretra posteriore, che vengono posizionati in profondità nello scavo pelvico.

③ La **ricostruzione del perineo anteriore** viene completata dopo la chiusura della placca vescicale, riavvicinando sulla linea mediana il muscular complex perineale anteriore (m. bulbo-cavernoso, ischio-cavernoso, branche anteriori del m. elevatore dell'ano), riapprossimando tali strutture a "U" intorno all'uretra prostatica.

④ La **riparazione del difetto addominale muscolofasciale** è favorita dall'accostamento completo sulla linea mediana delle due branche orizzontali delle ossa pubiche (Vicryl 1/0), senza eccessiva tensione. Una plastica a *Z multipla* della giunzione addomino-peniene permette di allungare adeguatamente i piani cutanei della regione ipogastrica.

⑤ Il 3° stadio della ricostruzione è necessario sempre nell'estrofia della cloaca, spesso nell'estrofia della vescica, raramente nell'epispadia pura.

⑥ La **plastica del collo vescicale** non è sempre necessaria dopo la ricostruzione completa con riapprossimazione del complesso muscolare del perineo anteriore. Nel 35-50% dei pazienti si ottiene infatti una continenza accettabile dopo la ricostruzione primaria completa prima descritta; negli altri casi, in età scolare è richiesta una chirurgia sul collo vescicale e sulle giunzioni uretero-vescicali refluenti. **Condizioni permissivi** sono una capacità vescicale di almeno 60-100 ml alla pressione non superiore a 30 cm di acqua e una buona collaborazione del piccolo paziente con una motivazione a ottenere la continenza (usualmente ottenibile intorno ai 4-7 anni). La tecnica era quella di Young-Dees classica, oggi modificata, ad esempio mediante la sospensione retropubica del collo vescicale ricostruito e plastica riduttiva della muscolatura cervicale.

⑦ Se la capacità vescicale e la compliance parietale non sono sufficienti per la funzione di serbatoio urinario, si deve ricorrere a interventi di **ampliamento** (ileocistoplastica, colcistoplastica o gastrocistoplastica) o **sostituzione vescicale** (Indiana Pouch ileocecale, Kock Pouch ileale, neovescica ileale), con eventuale creazione di **derivazione urinaria esterna continente** e cateterizzabile (appendicovesicostomia continente secondo Mitrofanoff con eventuale chiusura del collo, ileo tubulizzato secondo Monti, colon).

⑧ Non raramente, al termine della ricostruzione vescicale e cervico-uretrale, può persistere un certo grado di **incontinenza diurna e notturna da stress** (deficit di resistenze cervico-uretrali), pur in presenza di una capacità vescicale sufficiente. Questa può essere trattata per **via endoscopica** mediante iniezione di 3-6 ml di materiale inerte – silicone, dextranmero; no PTFE (politetrafluoroetilene) o collagene – in sede pericervicale sottomucosa, in modo da creare pomfi che aumentino le resistenze allo svuotamento vescicale. Non sempre la tecnica è agevole ed efficace, anche per la presenza di tessuto cicatriziale, esito dei pregressi interventi.

⑨ In età peripuberale, in base ai risultati del follow-up, può porsi indicazione nel maschio a estrinsecazione dell'asta e a correzione di eventuale recurvatum residuo; nella femmina a vulvo-perineoplastica (aditus vaginalis e mons Veneris) e correzione del prolasso vaginale; in entrambi i sessi a verifica della fertilità e della capacità riproduttiva.

Terapia postoperatoria

Si attua dopo intervento al 1° stadio o correzione in tempo unico.

È opportuno un ricovero in terapia subintensiva pediatrica per alcuni giorni, con trattamento analgesico.

Gli arti inferiori sono immobilizzati in posizione

“allo zenith”, con trazione cutanea adesiva alle cosce, per 3 settimane.

I cateteri ureterali sono mantenuti per 10-14 giorni e la sonda epicistostomica per 15-20 giorni.

Una profilassi antibatterica urinaria a basso dosaggio è utile per prevenire infezioni da reflussi in

una vescica in via di distensione, con sorveglianza periodica dell'alto apparato urinario e dello sviluppo vescicale (6-12 mesi).

Prescrizioni domiciliari - Prognosi

Dopo la chiusura della vescica è opportuno un preciso programma di follow-up urologico.

- Ecografia renale e apparato urinario superiore: sono necessari controlli periodici, per verificare eventuale dilatazione dell'alto tratto, con esami urine ripetuti.
- Valutazione della capacità vescicale, cistografia (in narcosi) e cistometria sono abitualmente effettuate ad intervalli di 1-2 anni (Fig. 12.11).
- Cistouretroscopia con calibrazione dell'uretra e del collo vescicale: è indicata prima di decidere del successivo tempo per la continenza urinaria definitiva: plastica del collo vescicale, reimpianto vescico-ureterale ed eventuale ampliamento vescicale, o semplice trattamento endoscopico per incrementare le resistenze cervico-uretrali allo svuotamento del serbatoio urinario.

La complessità della ricostruzione anatomica e funzionale del complesso estrofico vescicale richiede, oltre che una capacità ad affrontare le problematiche chirurgiche specifiche, nei vari aspetti descritti, anche la disponibilità a seguire negli anni questi pazienti, favorendo il loro inserimento nella vita socialmente attiva e guidandoli nel completo recupero degli aspetti psicologici, spesso particolarmente rilevanti nei pazienti estrofici specie durante l'età evolutiva.



Fig. 12.11 Cistografia in narcosi, a distanza di 12 mesi dalla chiusura vescicale con riparazione del pavimento pelvico e riappropriazione dei muscoli perineali: la capacità vescicale ha raggiunto 85 ml ed è presente reflusso vescico-ureterale sinistro di 2° grado.

Epispadia maschile e femminile

Considerazioni generali

Epidemiologia

L'epispadia maschile rappresenta uno degli aspetti più complessi della chirurgia ricostruttiva urologica dell'uretra e dei genitali, anche se piuttosto infrequente. Si presenta infatti come difetto isolato circa in 1:300.000 nati di sesso maschile; in realtà è da 10 a 20 volte più frequente come parte del complesso estrofico vescicale, raggiungendo una incidenza di 1:30.000-40.000 nati vivi.

Nel sesso femminile il difetto è molto raro e difficilmente riconoscibile: molto spesso si rivela solo a un'accurata ispezione dei genitali esterni della bambina.

Embriogenesi

Da un punto di vista embriogenetico il complesso estrofia-epispadia sembra derivare da un difetto di quel segmento della parete addominale compreso fra il mesogastrio e il perineo, coinvolgendo pienamente lo sviluppo embrionario del collo vescicale,

dell'uretra e del pavimento pelvico anteriore, compreso i corpi cavernosi dell'asta.

L'embriogenesi viene fatta risalire a una insufficiente migrazione del mesoderma circostante la primitiva membrana cloacale, con precoce rottura della stessa (fine della 4^a settimana di gestazione, embrione di 5 mm). In particolare, l'epispadia è considerata conseguenza di un prolungamento ventrale anormale della membrana cloacale oltre il tubercolo genitale, con successivo difetto di migrazione del mesoderma e rottura precoce della membrana cloacale.

Caratteristiche anatomiche

■ Nel sesso maschile

Le alterazioni dei genitali esterni nella epispadia sono particolarmente gravi nel sesso maschile e la loro perfetta conoscenza rappresenta uno dei punti critici per la ricostruzione chirurgica.

L'asta appare grossolanamente accorciata e francamente ricurva dorsalmente, con la doccia uretrale aperta a partire dal glande che è slargato ed ampiamente spatulato sulla sua superficie dorsale.

I corpi cavernosi sono in genere di calibro normale, ma talora asimmetrici, con una sproporzione fra faccia ventrale e faccia dorsale.

Il prepuzio è ipoplasico e presente solo ventralmente. Tale conformazione anatomica è analoga sia nell'epispadia associata ad estrofia vescicale che in quella isolata (Fig. 12.12).

La diastasi delle ossa pubiche sulla linea mediana comporta la separazione delle inserzioni crurali dei corpi cavernosi al di sotto delle branche pubiche, contribuendo all'accorciamento dell'asta con un aspetto slargato e tozzo alla base.

Talora l'incurvamento dorsale dell'asta è di tale entità che il glande si dispone appoggiato al veru montanum, che risulta ben visibile all'ispezione dall'esterno e facilmente irritabile dai microtraumi da contatto.

Nella forma più comune (epispadia penopubica o di 3° grado) è coinvolto lo sfintere uretrale e il collo vescicale, con conseguente incontinenza urinaria ed eiaculazione retrograda.

Il difetto scheletrico delle ossa pubiche, caratterizzato da diastasi della sinfisi e da rotazione esterna delle ossa innominate sulle articolazioni sacroiliache, è ben evidenziabile alle radiografie del bacino. Alle anomalie del cingolo pelvico si associa un difetto più o meno ampio della parete addominale ipogastrica nelle sue componenti muscolofasciali.

Tale difetto è responsabile anche delle frequenti ernie inguinali, di tipo indiretto obliquo esterno e



Fig. 12.12 Epispadia conseguente a chiusura di estrofia vescicale. Si noti come l'aspetto sia simile a quello della epispadia primitiva, come difetto isolato. È presente un maggiore interessamento delle ossa del cingolo pelvico e della muscolatura perineale.

anche diretto. I testicoli sono abitualmente nello scroto.

■ Nel sesso femminile

L'epispadia femminile, ben più rara, è riconoscibile solo attraverso un attento esame obiettivo dei genitali esterni (Fig. 12.13): divaricando le grandi e piccole



Fig. 12.13 Epispadia femminile. Divaricando le piccole labbra, si osserva l'uretra breve e conformata ad ampia "U" con mucosa dorsale visibile. Si associa coinvolgimento del collo vescicale e deficit del sistema sfinterico-uretrale, con conseguente incontinenza urinaria, di grado variabile. Il clitoride è spesso bifido.

le labbra vulvari, si riconosce l'uretra aperta dorsalmente a "U", con mucosa della parete dorsale visibile. L'uretra stessa appare slargata e breve, con diastasi della sinfisi pubica e interessamento del collo vescicale (alla cistouretroscopia) e del sistema sfinterico uretrale e periuretrale. Ne consegue una incontinenza urinaria di grado variabile, dalla "stress incontinenza" fra minzioni frequenti al completo "dribbling" di gocce di urina lungo le cosce quando la bambina è in stazione eretta o sotto i colpi di tosse.

Clinica

Obiettività

La diagnosi di epispadia è *ispettiva* ed è sufficiente un accurato esame obiettivo dei genitali esterni.

Nel sesso maschile, l'epispadia si presenta con l'asta corta e tozza, con importante recurvatum dorsale, schisi dorsale del glande e del prepuzio (a testa di cobra). L'ampia doccia uretrale è aperta dorsalmente fino a coinvolgere il collo vescicale, rendendo visibile la mucosa vescicale che tende a prolassare all'esterno (a volte il collo vescicale è così ampio che ammette il dito indice). La *diagnosi differenziale* si pone con l'**estrofia vescicale**, con cui tuttavia l'epispadia costituisce un unico "spettro" di patologia urinaria e perineale (vedi sopra). La differenziazione con la più comune **ipospadia** è agevole, grazie alla sede del meato uretrale, che nell'ipospadia è sempre sulla faccia ventrale dell'asta o nella regione scroto-perineale.

Nel sesso femminile, come già descritto, l'esame obiettivo accurato dei genitali esterni, specie in una bambina che presenta incontinenza urinaria diurna in un'età in cui dovrebbe avere raggiunto il controllo volontario della minzione, fornisce elementi sufficienti al riconoscimento della malformazione.

Non è raro trovare bambine in età scolare o prescolare trattate per anni per dermatiti ammoniacali perineali o infezioni urinarie, oppure con farmaci parasimpaticolitici (ossibutinina) per disturbi minzionali da presunta "instabilità detrusoriale": in questi casi, la conoscenza della possibile patologia malformativa uretro-perineale e un semplice ma accurato esame obiettivo dei genitali esterni sono sufficienti a evitare grossolani errori diagnostico-terapeutici.

Diagnosi

Dati di immagine

- Ecografia renale ed apparato urinario. Abitualmente i reni sono normali, la vescica è piccola o vuota.

- Cistografia. Viene eseguita con catetere Foley occludente il collo vescicale per ovviare al deficit anatomico cervico-sfinteriale, alla pressione massima di 30 cm H₂O. Si valuta la capacità vescicale massima (usualmente ridotta) e l'eventuale presenza di reflussi vescico-ureterali (nel 30-35% dei casi).

Procedure diagnostiche

- Cistouretroscopia. Permette di valutare la morfologia e l'impegno del collo vescicale. Eventualmente è possibile correggere i reflussi vescico-ureterali (con dextranometro in acido ialuronico) e incrementare le resistenze cervicali allo svuotamento vescicale, con iniezioni sottomucose pericervicali di materiale adatto (dextranometro), prima di procedere all'uretroplastica ricostruttiva.

Terapia

Gli obiettivi della correzione chirurgica dell'epispadia sono quelli di raggiungere una continenza urinaria socialmente accettabile e di ricostruire i genitali esterni funzionalmente ed esteticamente validi per una vita sessuale attiva nel maschio.

La **correzione dei genitali esterni maschili epispadici** rappresenta la seconda tappa della ricostruzione funzionale del complesso estrofico, da effettuarsi precocemente dopo la chiusura primaria della placca vescicale e della parete addominopelvica. L'età consigliata è quella di 1-2 anni, ma recentemente si propone sempre più l'intervento ricostruttivo **in tempo unico** vescico-uretrale.

Questa anticipazione dell'età permette non solo il miglioramento dell'immagine di sé da parte del piccolo paziente, come per tutta la chirurgia ricostruttiva sui genitali esterni, ma anche (e soprattutto nell'estrofia vescicale) garantisce una precoce attuazione di resistenze allo svuotamento vescicale, che risultano preziose a stimolare un sufficiente sviluppo della capacità del serbatoio vescicale, sempre ridotta nel complesso estrofia-epispadia.

Principi generali della correzione chirurgica dell'epispadia maschile

- Allungamento dell'asta, con ortoplastica per risoluzione dell'incurvamento (corda dorsale)
- Ricostruzione dell'uretra fino all'apice dell'asta
- Ricostruzione del glande (glanduloplastica)
- Confezione del cilindro cutaneo esterno dell'asta

Tecniche chirurgiche

Nell'ultimo secolo numerose tecniche chirurgiche si sono succedute per la correzione dell'epispadia maschile:

- Thiersch: uretroplastica con rotazione di lembi cutanei;
- Cantwell: trasposizione ventrale dell'uretra;
- Duckett: lembi prepuziali ventrali pedunculizzati a isola;
- Hendren, Horton-Devine: lembi liberi di mucosa vescicale o di cute, tubulizzati per sostituire l'uretra epispadica;
- Dessanti: mucosa buccale tubulizzata o *onlay*;
- Ransley: tecnica di Cantwell integrata con caverno-cavernostomia per allungamento e correzione del recurvatum dei corpi cavernosi.



Fig. 12.14 Esiti di interventi per epispadia in un adolescente con tecniche chirurgiche inappropriate. Si osserva come il collo vescicale sia ampiamente beante e superficializzato anteriormente, fra le branche pubiche diastatate: ogni possibilità di continenza urinaria è inficiata. L'aspetto estetico e il risultato funzionale dell'asta sono molto compromessi, con conseguenze psicologiche estremamente negative sull'autostima e sull'interessamento sociale del ragazzo.

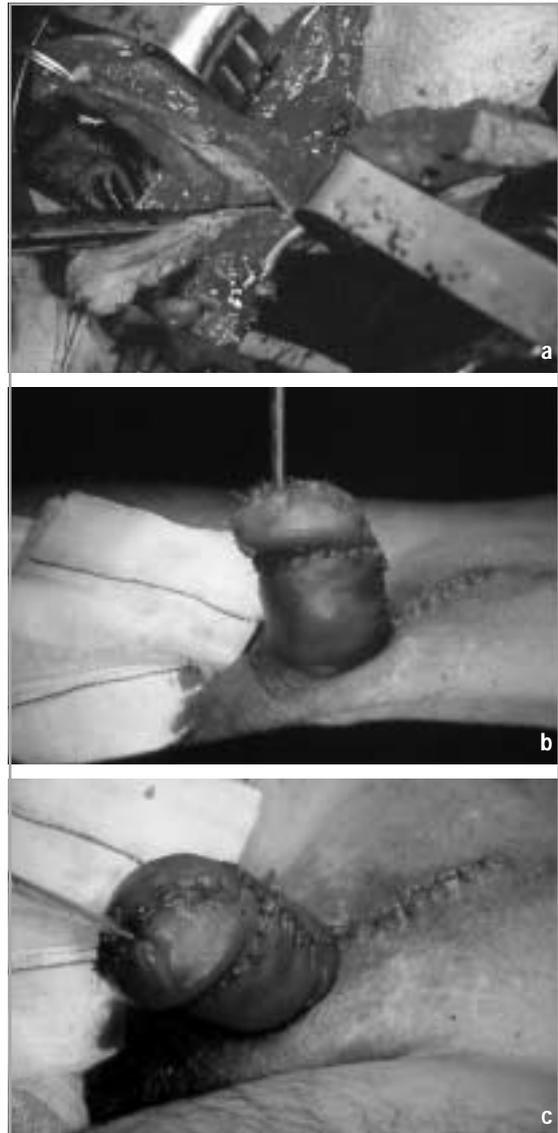


Fig. 12.15 Correzione del caso della Fig. 12.14. (a) Tempo della scomposizione dell'asta e iniziale ricostruzione cervico-perineale. (b) e (c). Risultato dopo l'intervento correttivo di CPD + MCR secondo Mitchell-Caione (vedi Fig. 12-16): si è ottenuto il recupero anatomico-funzionale dell'asta e il ragazzo ha ottenuto la continenza urinaria.

Tali tecniche, proprie degli anni '70 e '80, erano per la gran parte mutate dalle analoghe ricostruzioni uretrali utilizzate per riparare l'ipospadia. La ridotta disponibilità di cute peniena nei pazienti estrofici ed epispadici e la complessità della ricostruzione stessa richiedevano spesso numerosi reinterventi chirurgici, prima di ottenere risultati accettabili (Figg. 12.14 e 12.15). Tali tecniche, derivate dalla chirurgia per l'ipospadia, hanno tutte rivelato numerose com-

plicanze, principalmente fistole e stenosi uretrali, con risultati estetico-funzionali non soddisfacenti.

Un salto qualitativo notevole è stato ottenuto dall'avvento più recente della tecnica della **Complete Penile Disassembly (CPD)**, proposta da Mitchell nel 1996 ed estesa da Caione alla ricostruzione funzionale del **Complesso Muscolare Periuretrale**. La tecnica si basa sul presupposto per cui tutti gli elementi costitutivi la normale anatomia dell'asta sono presenti anche nell'epispadia, ma sono topograficamente mal posizionati (lateralizzati e non correttamente aggregati). Il chirurgo dovrebbe "solamente" scomporre le strutture affette nei loro componenti unitari e ricomporle in modo anatomico corretto, rispettando i normali rapporti topografici e i rispettivi peduncoli neurovascolari, senza necessità di integrazione con tessuti impropri sotto forma di lembi liberi o vascularizzati. (I particolari della tecnica sono illustrati alle *Figg. 12.16 e 12.17.*)

Assistenza postoperatoria

Una semplice medicazione semicompressiva, da rimuovere dopo 3 giorni, completa la procedura chirurgica. Il catetere transuretrale è rimosso dopo 7-10 giorni. Una copertura antibiotica è necessaria per questo periodo di tempo.

Risultati

La riparazione anatomico-funzionale della epispadia incontinente con la tecnica di Mitchell-Caione comporta una bassa incidenza di complicanze, buoni risultati estetici, con un pene di aspetto circoscritto pressoché normale, senza esiti chirurgici estetico-funzionali e senza residuo recurvatum dorsale. Anche il controllo volontario della continenza urinaria è risultato significativamente migliorato.

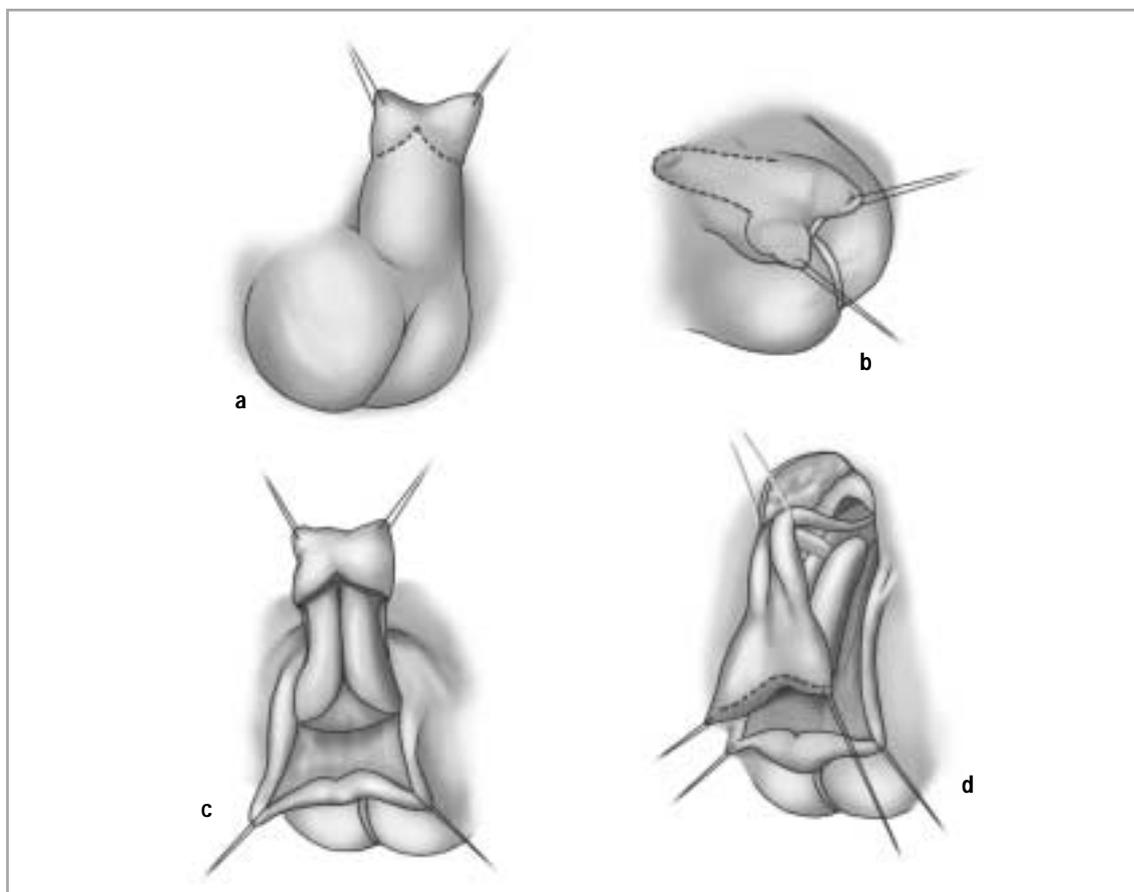


Fig. 12.16 *Tecnica della complete penile disassembly technique with periurethral muscular complex reassembly (CPD + MCR) secondo Mitchell-Caione. Linee di incisione ventrali (a) e dorsali (b), fino a circondare il collo vescicale. (c) "Degloving" dell'asta. (d) Mobilizzazione parziale del piatto uretrale dai sottostanti corpi cavernosi.*

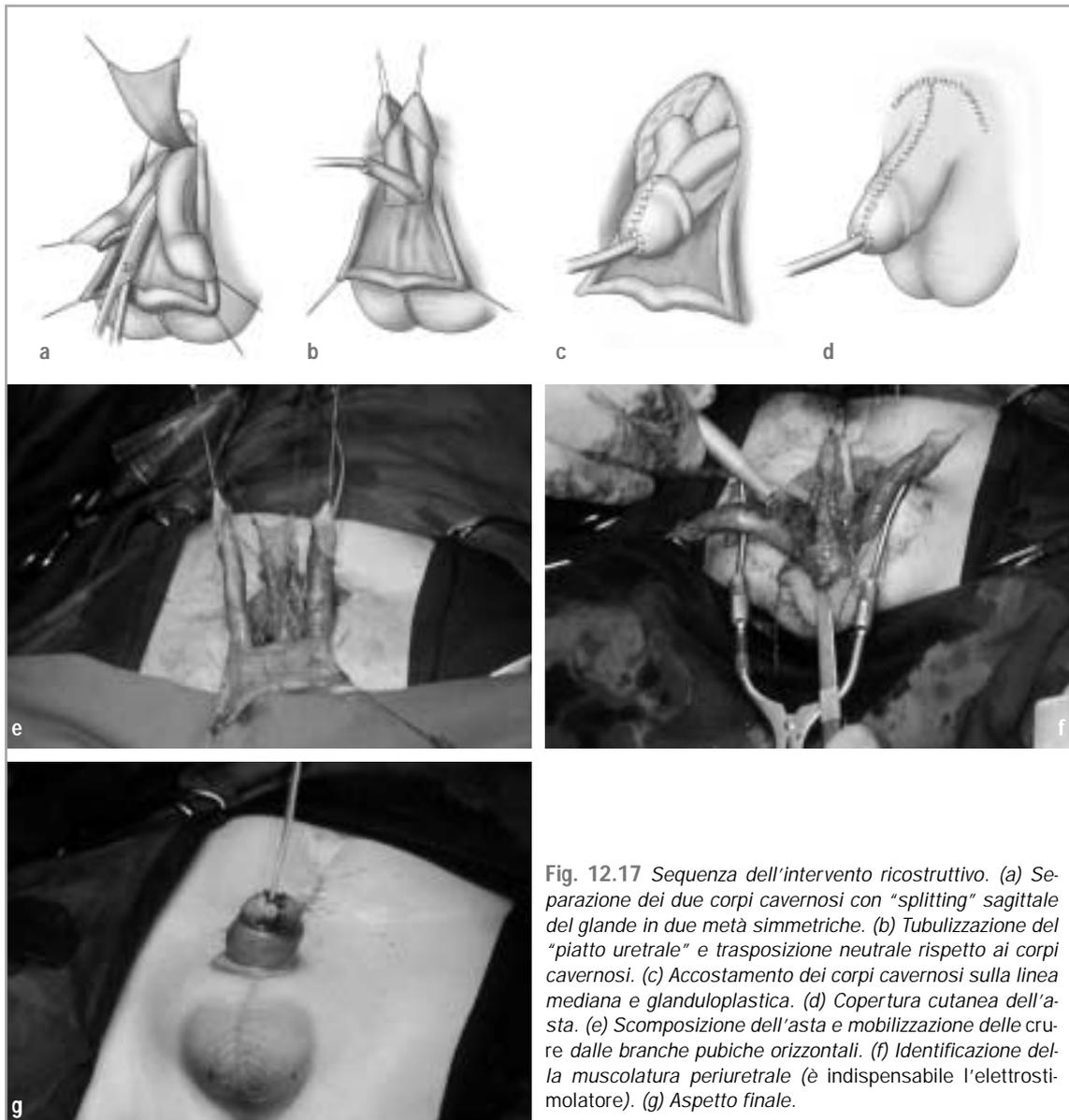
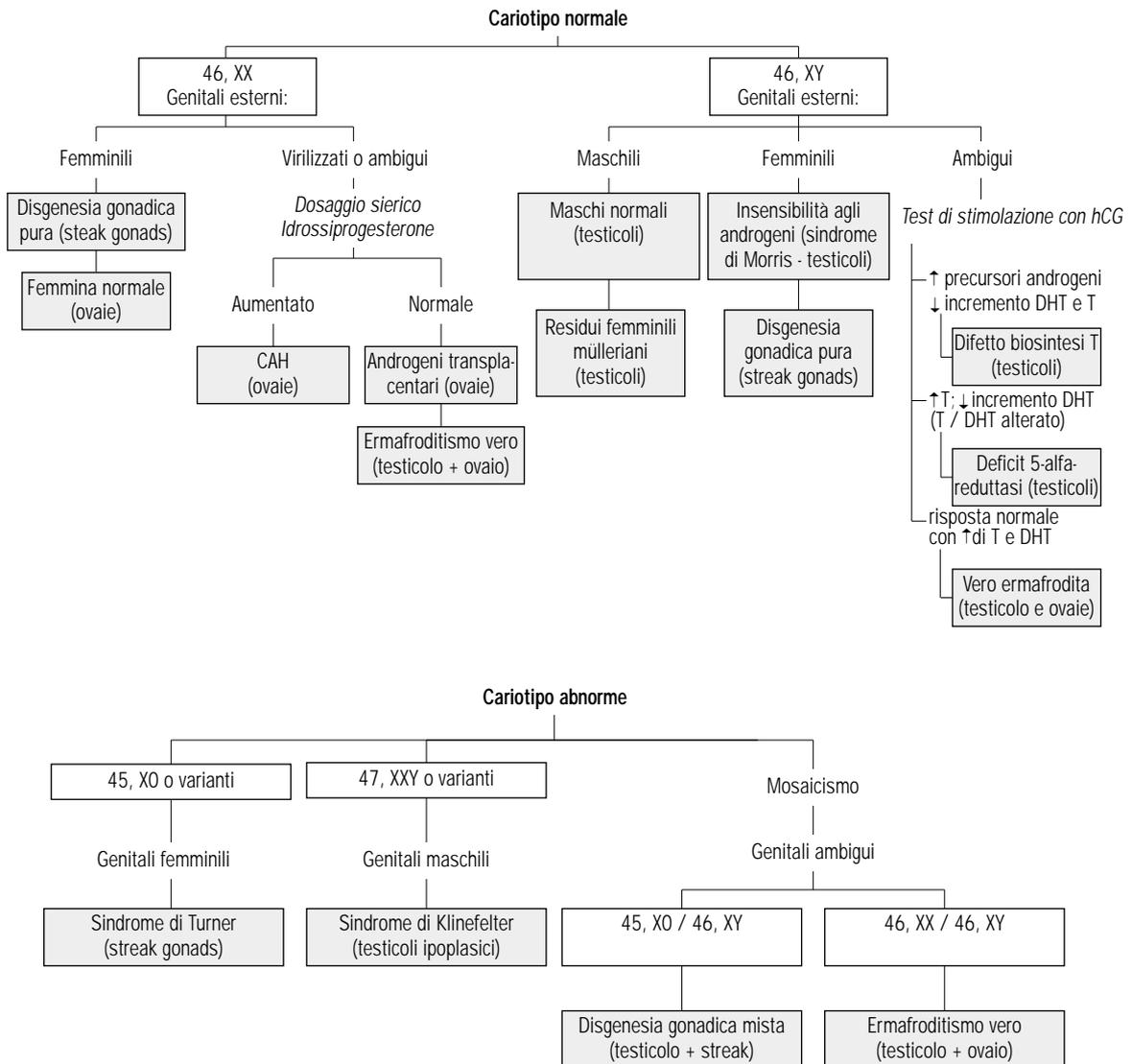


Fig. 12.17 Sequenza dell'intervento ricostruttivo. (a) Separazione dei due corpi cavernosi con "splitting" sagittale del glande in due metà simmetriche. (b) Tubulizzazione del "piatto uretrale" e trasposizione neutrale rispetto ai corpi cavernosi. (c) Accostamento dei corpi cavernosi sulla linea mediana e glanduloplastica. (d) Copertura cutanea dell'asta. (e) Scomposizione dell'asta e mobilizzazione delle crure dalle branche pubiche orizzontali. (f) Identificazione della muscolatura periuretrale (è indispensabile l'elettrostimolatore). (g) Aspetto finale.

Ermafroditismi e pseudoermafroditismi



Considerazioni generali

Definizione

Per **ermafroditismo** si intende la coesistenza di genitali interni ed esterni appartenenti ai due sessi; per **pseudoermafroditismo** si intende la presenza di caratteri sessuali secondari diversi dal sesso gonadico.

I "genitali ambigui" sono la manifestazione fenotipica di un difetto di sviluppo embrionario legato a

un problema a livello cromosomico, gonadico od ormonale, come ad esempio lo *pseudoermafroditismo femminile* (PEF), che rende dubbia l'assegnazione del genere sessuale di appartenenza (*gender role*).

Parlando di genitali ambigui, è tuttavia necessario prendere in considerazione l'esistenza di più tipi di differenziazione sessuale in ogni individuo, fra loro correlati ma non necessariamente coincidenti in occasione di anomalie della differenziazione.

Sesso cromosomico o genetico. È la codifica a livello cariotipico ed è dato dalla presenza del cromosoma X o Y. Il soggetto maschio è caratterizzato da cariotipo 46, XY; il soggetto femmina da cariotipo 46, XX.

Sesso gonadico. Consiste nella presenza di gonadi di tipo maschile (testicoli) o gonadi di tipo femminile (ovaia). Il sesso gonadico è dubbio nel caso di agenesia gonadica o di ovotestis bilaterale.

Sesso ormonale. È il pattern ormonale che regola lo sviluppo del sesso fenotipico. Se è di tipo androgenico indirizza lo sviluppo in senso maschile. L'assenza di ormoni prodotti dalle gonadi maschili indirizza lo sviluppo dei tratti sessuali secondari in senso femminile.

Sesso fenotipico. È la presentazione dei genitali esterni (pene-scroto-testicoli vs vulva).

Sesso legale o anagrafico. È il genere a cui si è stati iscritti all'anagrafe.

Sesso psicologico o identità di genere. È il genere in cui l'individuo si identifica, di cui si sente parte e di cui manifesta aspetti emotivi e comportamentali.

L'inquadramento diagnostico e il trattamento dei bambini con anomalie della differenziazione sessuale sono complessi, sia sotto l'aspetto medico che chirurgico, e dovrebbero essere lasciati a coloro che si specializzano in questi problemi, in accordo con R.H. Whitaker.

Embriologia

Gli embrioni umani maschili e femminili sono identici fino a circa 42 giorni di gestazione.

Il cammino di maturazione embrionale dei genitali esterni, in realtà, ha origine fin dalla 3^a settimana di vita endouterina, quando si verifica la migrazione di cellule mesenchimali intorno alla membrana cloacale per formare due pieghe lievemente rilevate dette pie-

ghe della cloaca ("stadio indifferente" embrionale).

Dall'unione delle pieghe nella parte craniale della membrana cloacale origina il *tubercolo genitale*. Alla 6^a settimana, con la formazione del setto uretrale, si ha la divisione della membrana cloacale in due porzioni: una craniale, la *membrana urogenitale* e una caudale, la *membrana anale*.

Allo stesso modo sono divise le pieghe cloacali: cranialmente le pieghe uretrali e posteriormente le pieghe anali. Contemporaneamente, a lato delle pieghe uretrali, si assiste alla formazione dei rigonfiamenti genitali, che diventeranno scroto nel maschio e grandi labbra nella femmina.

Lo stadio indifferente è una tappa comune sia al maschio che alla femmina in cui i genitali esterni hanno ancora aspetto identico. Questa fase dura fino alla fine della 6^a settimana (Fig. 12.18).

Alla 7^a settimana comincia la *differenziazione maturativa*, grazie allo stimolo ormonale della gonaide fetale matura. Tale processo, diverso in rapporto al corredo cromosomico e gonadico, porterà allo sviluppo dei genitali esterni maschili e femminili.

■ Nel maschio

Si verifica un rapido allungamento del tubercolo genitale da cui origina il pene. Le pieghe uretrali sono stirate in avanti a costituire le pareti del solco uretrale, che si forma dopo la scomparsa della membrana urogenitale e percorre tutto il fallo in senso cranio-caudale, senza però raggiungere l'estremità distale, che diventerà poi il glande. Il solco uretrale è rivestito da tessuto entodermico (placca uretrale) (Fig. 12.19a e b). Alla 13^a settimana origina il segmento penieno dell'uretra che si forma dalla chiusura delle due pieghe uretrali sopra la placca uretrale, senza però raggiungere ancora l'estremità del fallo, che è chiusa. Alla 16^a settimana si ha la penetrazione di cellule ectodermiche nel glande, a formare un corto cordone che poi si canalizza e forma la parte prossimale dell'uretra peniena (Fig. 12.19c). Dalla 15^a set-

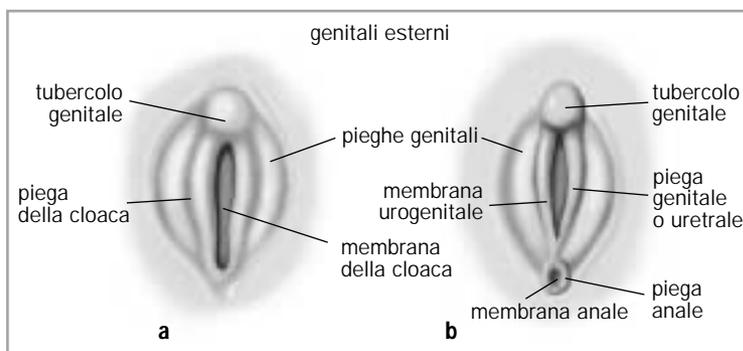


Fig. 12.18 Stadio indifferente dei genitali esterni. (a) A circa 4 settimane. (b) A circa 6 settimane.

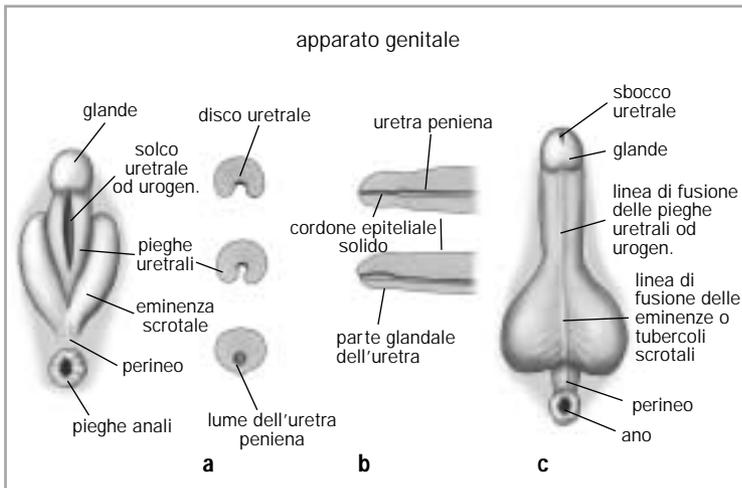


Fig. 12.19 Sviluppo dei genitali esterni in feto maschile. (a) Età gestazionale di 10 settimane. (b) Sviluppo dell'uretra dalle pieghe uretrali. (c) Canalizzazione dell'uretra glandulare. (d) Maturazione dei genitali esterni maschili.

timana si forma il prepuzio e dai rigonfiamenti genitali origina lo scroto (Fig. 12.19d).

■ Nella femmina

Si assiste a un numero di modificazioni più ridotto che nel maschio. Non si ha la fusione delle pieghe uretrali che restano divise a formare le piccole labbra, mentre dalla crescita dei rigonfiamenti genitali originano le grandi labbra. Il tubercolo genitale si allunga a formare il clitoride e il solco urogenitale forma il vestibolo vaginale (Fig. 12.20a e b).

Switch endocrino

Il sesso cromosomico determina il sesso gonadico, che determina a sua volta il sesso fenotipico. Il compimento di questi passaggi segna le varie tappe della differenziazione sessuale. È oggi ben noto che il testicolo fetale produca già in fase embrionaria precoce alcune secrezioni testicolari che inducono il fe-

notipo maschile, mentre il fenotipo femminile non è indotto da ormoni ovarici.

Secrezioni testicolari

Mullerian inhibitory factor (MIF) che fa regredire i dotti del Müller (9^a settimana) dando dissoluzione della membrana basale e condensando le cellule mesenchimali.

Testosterone e i suoi metaboliti: il testosterone è trasformato in un ormone più potente, il *diidrotestosterone* a opera della 5-alfa-reduttasi, che è il responsabile della formazione dei genitali esterni, virilizzando il dotto mesonefridico di Wolff e il seno urogenitale. In particolare il testosterone stimola lo sviluppo dell'epididimo dei dotti deferenti e delle vescicole seminali. Il diidrotestosterone virilizza i genitali esterni e modula la tubulizzazione uretrale.

I recettori per gli androgeni hanno un ruolo fondamentale nella differenziazione sessuale e una lo-

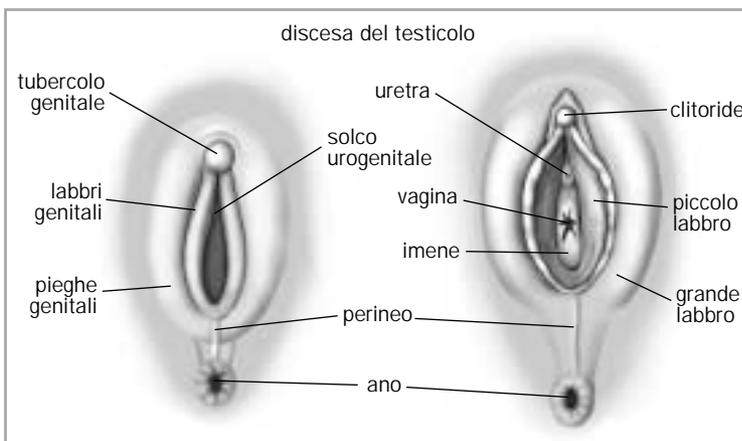


Fig. 12.20 Sviluppo dei genitali esterni in senso femminile.

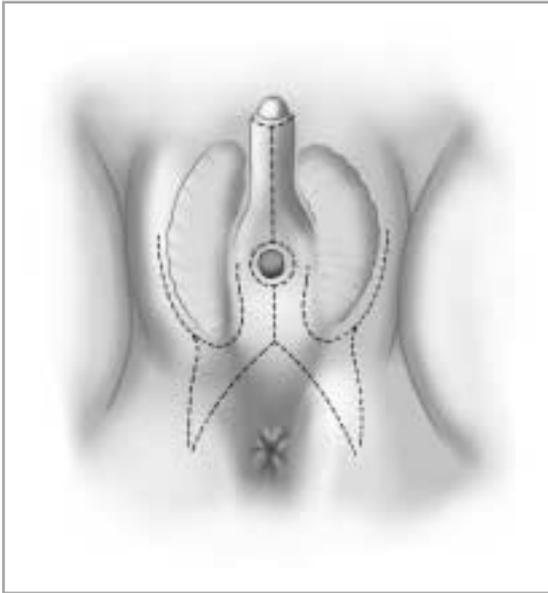


Fig. 12.21 (a) Quadro di virilizzazione dei genitali esterni femminili in uno pseudoermafroditismo femminile da iperplasia surrenalica congenita (CAH). (b) Aspetto dopo l'intervento chirurgico di genitoplastica femminilizzante.

ro disfunzione può essere causa di alterazioni della maturazione sessuale fetale, come ad esempio nella **sindrome della femminilizzazione testicolare** (TMF) chiamata anche **sindrome di Morris**. I recettori sono i medesimi nel maschio e nella femmina, infatti nell'iperplasia surrenalica congenita si ha virilizzazione dei genitali esterni in un feto con sesso cromosomico e gonadico femminile. La diversità tra i due sessi dipende dunque da stimoli ormonali diversi.

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi dei genitali ambigui è da ricondursi a disordini della differenziazione sessuale primaria (*ermafroditismo*) o secondaria (*pseudoermafroditismo*).

Le cause più frequenti di genitali ambigui sono:

- patologie surrenaliche con iperproduzione di androgeni in un feto femmina nella **sindrome adrenogenitale** o Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) che dà virilizzazione dei genitali esterni (**pseudoermafroditismo femminile**) (Fig. 12.21).
- anomalie cromosomiche che si manifestano con anomala differenziazione gonadica (ad es. **disgenesia gonadica mista**);
- deficit nella produzione o nell'azione degli androgeni o dei recettori degli androgeni in un feto maschio con femminilizzazione dei genitali esterni (**pseudoermafroditismo maschile**);
- coesistenza di tessuto ovarico e testicolare (**ermafroditismo vero**).

Incidenza

L'incidenza è relativamente bassa ed è più frequente nel sesso femminile (72% di tutte le ambiguità genitali) data la prevalenza dello pseudoermafroditismo femminile da iperplasia surrenalica congenita (CAH), o sindrome adrenogenitale femminile. L'incidenza della CAH è di 1:15.000 nate vive ed è causata nel 95% da deficit congenito di un enzima, la *21-beta-idrossilasi*, che trasforma il progesterone in desossicorticosterone precursore dell'aldosterone e il 17-OH progesterone in desossicortisolo precursore del cortisolo. La via metabolica viene così deviata verso la produzione di androstenedione. Questo ormone si accumula e viene poi trasformato in testosterone, che risulta così in eccesso (Fig. 12.22).

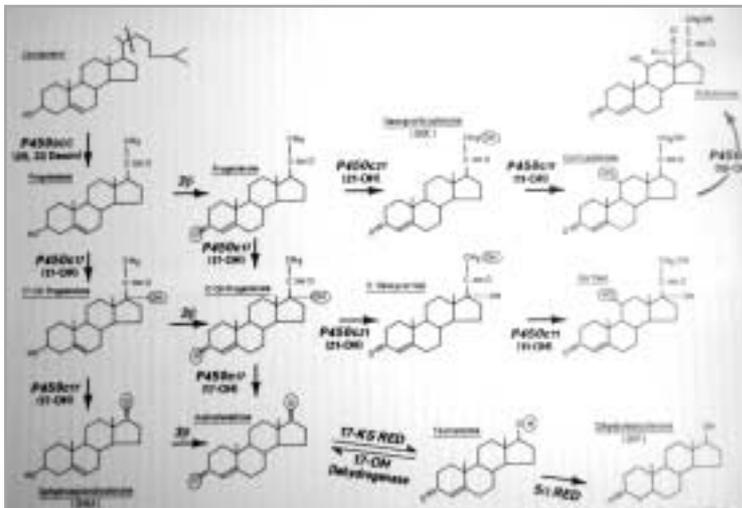


Fig. 12.22 Catena enzimatica che trasforma il colesterolo in ormoni steroidei. Un deficit dell'enzima 21-beta-idrossilasi impedisce la trasformazione del progesterone in desossicorticosterone, precursore dell'aldosterone, con deviazione verso gli androgeni (androstenedione e quindi testosterone).

Clinica

Anamnesi

La diagnostica ecografica prenatale dei genitali ambigui non ha ancora assunto un ruolo importante sia per la complessità dell'interpretazione delle anomalie anatomiche sia per l'oggettiva difficoltà di visualizzazione. La diagnosi è più facile nel caso in cui la madre sia stata sottoposta a *prelievo dei villi coriali* o ad *amniocentesi* e l'ecografia evidenzi reperti diversi da quelli attesi per il cariotipo o nel caso in cui in famiglia ci siano già casi di anomalie genitali.

L'attribuzione del sesso del neonato è una condizione essenziale per la registrazione anagrafica, che va compiuta entro il 10° giorno di vita. Il medico non può prescindere dall'esattezza della diagnosi che deve essere dunque precisa e precoce. È fondamentale perciò una **valutazione interdisciplinare** (neonatalogo, psichiatra, endocrinologo, chirurgo pediatra), che va effettuata precocemente ma senza reale fretta poiché sono possibili successive variazioni, così da poter assegnare il sesso anagrafico più congruo.

L'anamnesi familiare è importante poiché molti casi di genitali ambigui sono legati a disordini familiari ereditari spesso a trasmissione recessiva. Per questo bisogna indagare se vi siano in famiglia altri casi di anomalie genitali, di infertilità, di amenorrea primitiva, di morti improvvise (ad es. arresti cardiaci da iperpotassiemia nella CAH misconosciuta) ecc.

Obiettività

Alla nascita è importante un accurato esame obiettivo dei genitali esterni, valutando attentamente gli orifizi uretrali, vaginali e rettali. Nel bambino nato a termine il pene ha lunghezza media di 3,1-3,9 cm e diametro di 1-1,5 cm.

L'obiettività consente già di formulare alcune ipotesi diagnostiche: ad esempio, la presenza di un pene ampio lascia ipotizzare vi sia stato uno stimolo ormonale valido, quindi buoni livelli di testosterone; un'iperpigmentazione cutanea può far supporre un eccesso di ormone adrenocorticotropo; un'asimmetria scrotale può far pensare alla eventuale presenza di due tipologie di gonadi.

Diagnosi

Dati di laboratorio

- Valutazione del pattern ormonale. Sono esami atti a studiare la funzione dell'asse ipotalamo ipofisario, delle ghiandole surrenali e delle gonadi: FSH, LH, 17-idrossicorticoidi, 17-chetosteroidi, cortisolo, 17-

OH progesterone, aldosterone, renina, deidroepiandrosterone, $\delta 4$ androstenedione, test di stimolazione gonadica con HCG, valore plasmatico di MIF ecc.

- Valutazione ematochimica. È particolarmente importante nei casi di CHA dove si ha abbondante perdita di sali; permette di identificare e trattare l'iperpotassiemia, l'iposodiemia, l'acidosi metabolica, l'ipoglicemia ecc.
- Valutazione genetica. È fondamentale per l'identificazione del sesso genetico e prevede:
 - *cariotipo* per la valutazione dei cromosomi;
 - *striscio orale*, che ricerca, nelle cellule della mucosa orale, la *cromatina di Barr* presente nelle cellule femminili normali (46, XX) e assente nel maschio (46, XY) (Tab. 12.1).

Dati di immagine

- Ecografia addominale e pelvica. Viene effettuata per la valutazione e la ricerca degli organi genitali interni e di strutture interne come utero, vagina, tuba, ovaio ecc.
- Cistouretrografia minzionale e genitografia. È realizzata introducendo mezzo di contrasto per via retrograda dal meato perineale o genito-uretrale. È fondamentale poiché permette un accurato studio morfologico delle basse vie urinarie e permette di identificare la presenza di strutture genitali di tipo femminile eventualmente aggettanti nell'uretra maschile nella regione dell'utricolo prostatico. Permette di riconoscere la lunghezza del seno urogenitale, dei suoi rapporti, di eventuali duplicazioni vaginali e rapporti con il collo vescicale.
- Scintigrafia renale. Viene eseguita solo se si sospettano alterazioni a carico dei reni.
- Risonanza magnetica. Esame morfologico, permette una buona valutazione dei rapporti anatomici tra

Tab. 12.1 Screening rapido delle ambiguità genitali in base al risultato dello striscio orale

Cromatina di Barr	Simmetria delle gonadi	Diagnosi supposta
Presente	Simmetriche	Pseudoermafroditismo femminile
Presente	Asimmetriche*	Ermafroditismo vero
Assente	Simmetriche	Pseudoermafroditismo maschile
Assente	Asimmetriche*	Disgenesia gonadica mista

* Per asimmetria si intende anche una gonade che giaccia sopra ed una sotto l'anello inguinale interno

genitali, apparato urinario e apparato digestivo. Permette inoltre l'identificazione di eventuali residui mülleriani. È un esame fondamentale nei casi di pseudoermafroditismo maschile e femminile e fornisce una valutazione della muscolatura pelvica, degli organi endopelvici e della colonna lombosacrale.

Procedure diagnostiche

- Endoscopia urologica. È essenziale nel definire l'anatomia genito-urinaria; è generalmente il tempo preliminare della ricostruzione chirurgica.
- Laparoscopia. Metodica diagnostico-operativa, si riserva a casi selezionati e permette l'identificazione, la biopsia e l'ablazione di gonadi disgenetiche e di residui mülleriani. La biopsia consente la valutazione istologica del tipo di gonade presente.

Terapia

Recenti studi psicosociali hanno rimesso in gioco le variabili da valutare nella diagnosi differenziale delle ambiguità genitali e l'idea secondo cui la scelta chirurgica dovesse venire adottata precocemente.

Si è recentemente accertato che gli androgeni danno un *imprimatur* maschile al cervello, smen-

tendo la teoria della neutralità di genere alla nascita e la teoria della plasticità di genere, che attribuivano l'identità sessuale totalmente all'educazione ricevuta. È stato inoltre dimostrato che lo sviluppo psicosessuale dipende dall'apparenza dei genitali esterni, ma che questo fattore non è cruciale.

Altro fattore ostante la correzione chirurgica precoce emerge da studi, secondo cui la clitoridoplastica effettuata su ragazze sessualmente attive sembra essere causa di anedonia e per questo non è sempre ben accettata. L'intervento deve quindi essere individualizzato, mirato e concordato con il paziente: non sembra infatti facilmente prevedibile come una persona con intersessualità vorrà vivere e a che genere si sentirà di appartenere. Alla luce di ciò ci si sta indirizzando sempre più verso l'attesa chirurgica, contrariamente all'approccio immediato postnatale, fino a che il paziente non potrà dare un suo consenso, partecipando direttamente alla scelta terapeutica.

Ricostruzione chirurgica per l'assegnazione al genere femminile

Trova indicazione nei pazienti 46, XX femmine con pseudoermafroditismo, nei maschi pseudoermafroditi e nei casi di disgenesia gonadica mista o ermafroditismo.

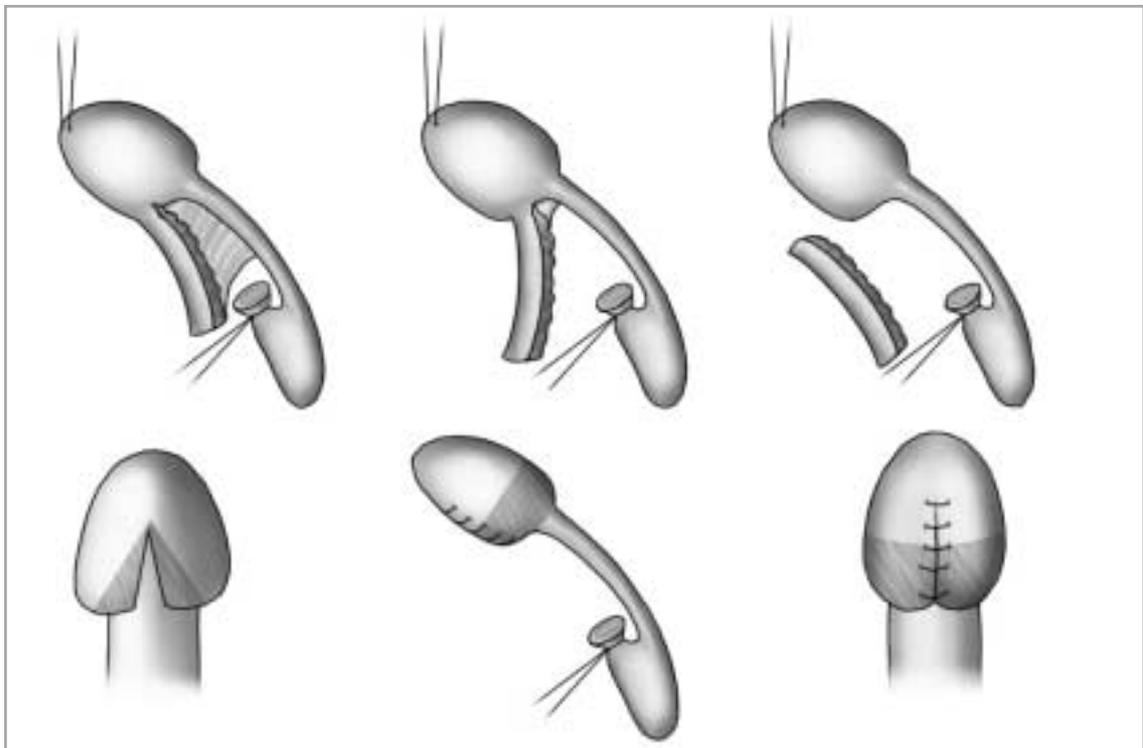


Fig. 12.23 Incisioni chirurgiche per la genitoplastica femminilizante.

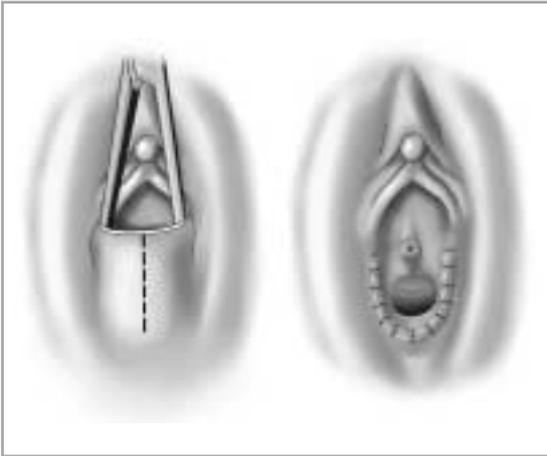


Fig. 12.24 *Tecnica chirurgica della clitoridoplastica riduttiva.*

■ Incisioni cutanee

Qualunque sia la procedura chirurgica per la femminilizzazione dei genitali, vengono utilizzate le medesime incisioni chirurgiche (Fig. 12.23): incisione a “U” invertita dal bordo inferiore del seno urogenitale, estesa inferiormente fino alle tuberosità ischiatiche, completata da incisione pericoronale e mediana sagittale. Due incisioni a “U” vengono simmetricamente realizzate intorno alla porzione inferiore delle labbra maggiori.

■ Plastica riduttiva del clitoride

Si pratica quando il clitoride è talmente ipertrofico da avere un aspetto assolutamente simile al membro maschile. L’obiettivo è la ricostruzione del clitoride preservandone la sensibilità e la capacità erettile; si può associare alla esteriorizzazione della vagina per correggere il difetto del seno urogenitale (difetto di migrazione della vagina in perineo). Il ricorso alla glanduloplastica riduttiva è spesso necessario, anche se attualmente controverso per la supposta ipocondia che ne deriva (Fig. 12.24).

■ Vaginoplastica perineale

Se la fusione labioscrotale del seno urogenitale è minima è sufficiente una semplice incisione lungo la linea mediana, tipo *cut-back* (Fig. 12.25). Se l’introito vaginale è stenotico, si può ampliare con un piccolo lembo cutaneo a “U” rovesciata, mobilizzato dalla porzione cutanea anteriore alla vagina, sulla linea mediana.

■ Ricostruzione vulvo-vaginale

Si applica nei casi di fistola vagino-uretrale sovrasfinterica, cioè nei casi in cui il seno urogenitale è

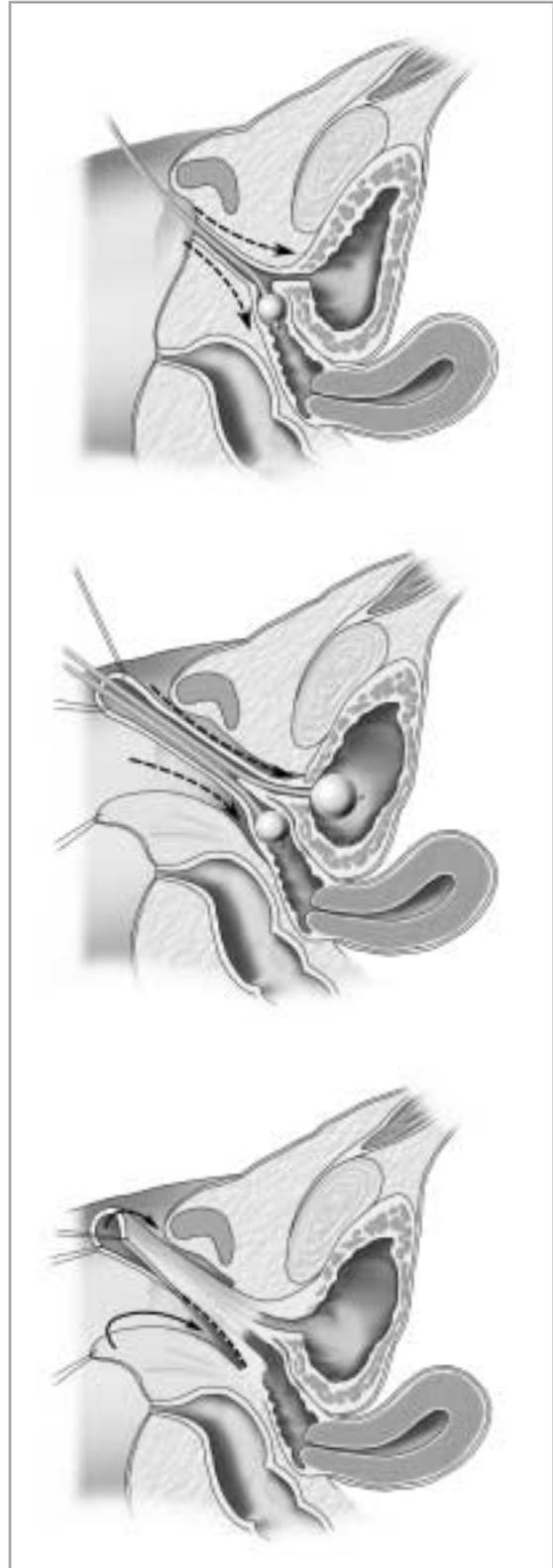


Fig. 12.25 *Tecnica della vaginoplastica perineale.*

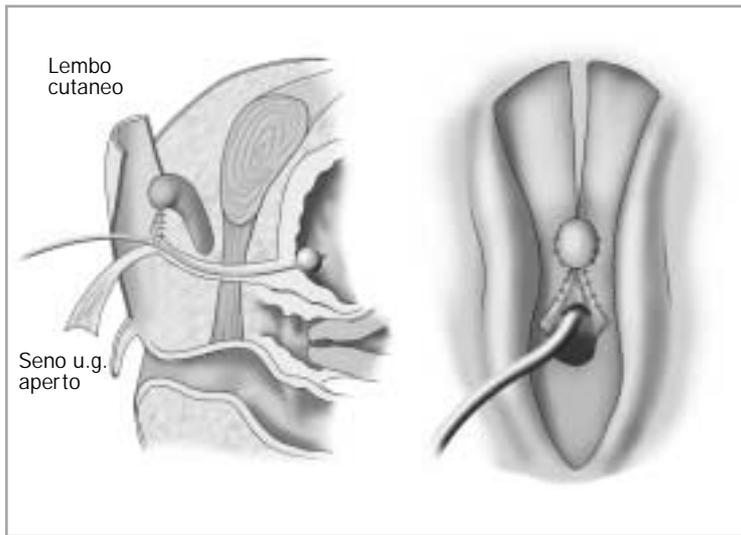


Fig. 12.26 Total urogenital mobilization (TUM). Il principio fondamentale è la mobilizzazione circonferenziale dell'intero seno urogenitale in blocco con la vescica, l'uretra fino al collo vescicale. Tempi successivi della mobilizzazione del seno urogenitale (a) e della successiva vulvo-perineoplastica (b).

lungo e la vagina entra nell'uretra a monte dello sfintere uretrale esterno.

La ricostruzione della vulva segue di norma la ricostruzione del clitoride e consiste nella creazione delle piccole labbra e nella ricostruzione delle grandi labbra con il rimodellamento delle pieghe labio-scrotali.

Altre tecniche di ricostruzione vulvo-vaginale sono rappresentate dalla *total urogenital mobilization* (Pena, 1997) (Fig. 12.26) e dalla *vaginoplastica per pull-through* di Passerini-Glazel (Fig. 12.27); nelle forme di seno urogenitale "alto" cioè con distanze dal perineo superiori a 1,5 cm, si può utilizzare anche un approccio perineale transrettale ante-

riore (ASTRA) (Fig. 12.28). Rare sono le forme in cui si debba procedere a sostituzione vaginale con costruzioni di vagina *ex novo* e vanno da tecniche di dilatazione di piccoli forami vaginali alla creazione di neovagine utilizzando l'intestino (abituamente un segmento di sigma di 20 cm) come nei casi di soggetti maschi in cui si debba procedere ad una ri-attribuzione del sesso in senso femminile.

Ricostruzione chirurgica per l'assegnazione del genere maschile

In pazienti con deficit di produzione di testosterone, di 5-alfa-reduttasi o di insensibilità agli androgeni si può avere una alterazione del perineo che pare poco

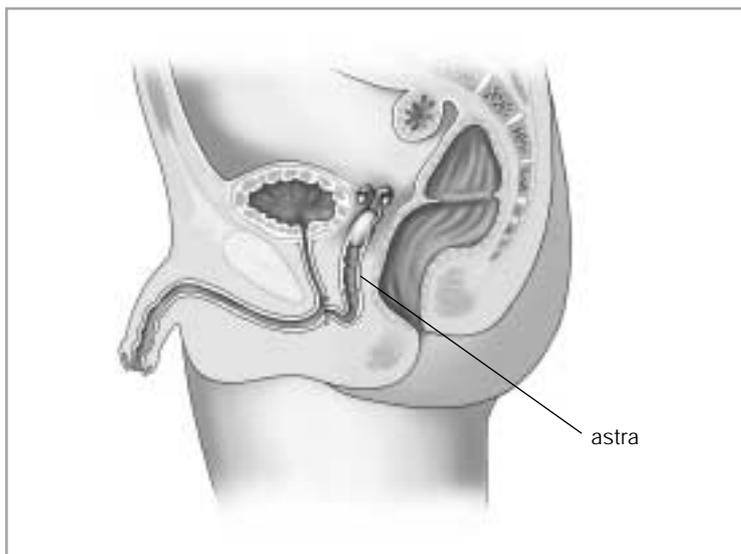


Fig. 12.27 Tecnica di genitoplastica femminizzante per pull-through secondo Passerini-Glazel, particolarmente utile per la genitoplastica femminizzante nel caso di pseudoermafroditismo femminile da CAH con importante virilizzazione dei genitali esterni. Il seno urogenitale è aperto dorsalmente sulla linea mediana e i lembi laterali contribuiranno a formare l'area vulvare e le piccole labbra con mucosa genitale, simile a quella normalmente presente.

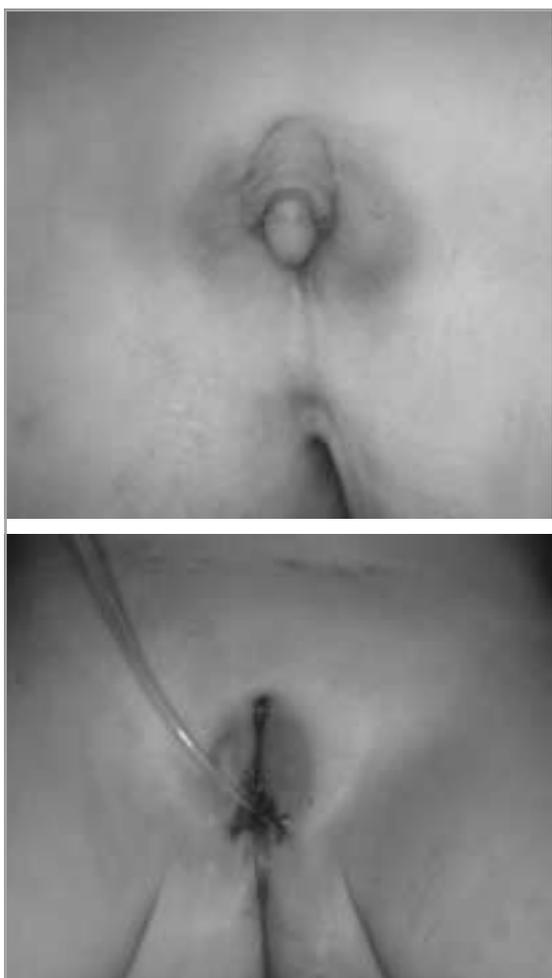


Fig. 12.28 Approccio transanale anteriore (ASTRA) per il seno urogenitale "alto".

sviluppato in senso maschile. Di solito si associano anche micropene con severa corda penis, ipospadia prossimale e scroto bifido, con prepuzio dorsale ridondante e ritenzione testicolare.

Spesso prima della riparazione chirurgica si somministra terapia ormonale (nei casi in cui si abbia risposta al testosterone) per aumentare la dimensione del pene.

Le fasi chirurgiche della ricostruzione in senso maschile sono:

- **ortoplastica peniena** (raddrizzamento ed estrinsecazione dei corpi cavernosi);
- **uretroplastica** (correzione dell'ipospadia);
- correzione della **bifidità scrotale** (plastica scrotale, suturando gli emisroti sulla linea mediana con eventuale trasposizione penienoscrotale);
- eventuale asportazione **residui mülleriani** (per via laparoscopica o mediante ASTRA).

Terapia medica

Nei soggetti di sesso maschile che si decide di trasformare in sesso femminile, si inizia **terapia estrogenica** prima della pubertà.

Nei soggetti di sesso femminile o con disgenesia gonadica mista che devono essere allevati come maschi si somministra **testosterone** dall'inizio della pubertà.

Nell'ipertrofia corticosurrenalica congenita (CAH) si somministra **cortisone** per inibire la secrezione di androgeni ed eventualmente mineralcorticoidi in caso di eccessiva perdita di sali. Inoltre è importante l'attento controllo dell'equilibrio idroelettrolitico con pronta reidratazione e correzione degli squilibri, di solito costituiti da iponatriemia e iperpotassiemia.

Teratoma sacrococcigeo

Considerazioni generali

Definizione

Il teratoma sacrococcigeo (TSC) è il più frequente tumore neonatale e rappresenta più del 70% di tutti i teratomi, neoplasie che a loro volta costituiscono il 50% circa dei tumori a cellule germinali (vedi Cap. 28).

I teratomi sono espressione di una proliferazione abnorme di tessuti embrionari: possono essere caratterizzati dalla presenza di tessuto maturo, istologicamente a derivazione da tutti e tre i foglietti

embrionari ecto-, meso- ed endodermici (*teratomi maturi*), oppure presentare una più o meno spiccata componente gliale o neuroepiteliale (*teratomi immaturi*). La sede sacrococcigea del teratoma appare la preferita, pari al 46% delle forme mature e al 30% di quelle immature: in questa sede risulta quindi prevalente la forma benigna della neoplasia.

L'incidenza è di 1 caso ogni 40.000 nati vivi circa.

Classificazione anatomico-patologica

La massa – solida, multicistica o formata da tessuto

disposto attorno a un'unica grossa cisti – nella forma più comune si presenta a estrinsecazione esclusivamente esterna, sacrococcigea; possibili varianti di sede sono rappresentate dalle forme retrococchigee, che tendono a invadere lo spazio retroperitoneale o più caudalmente lo spazio retrorettale. La classificazione di Altman (1973) propone i seguenti tipi di teratomi sacrococcigei (Fig. 12.29), cui corrisponde una diversa incidenza di diffusione metastatica alla diagnosi:

- **tipo I** (46% del totale; 0% metastatico alla diagnosi) forme esterne con una minima componente presacrale;
- **tipo II** (35%; 6% metastatico alla diagnosi) significativa estensione pelvica;

- **tipo III** (9%; 20% metastatico alla diagnosi) estensione intrapelvica della maggior parte della massa;
- **tipo IV** (10%; 8% metastatico alla diagnosi), estrinsecazione esclusivamente intrapelvica presacrale.

Triade di Currarino

Caratterizzata da teratoma presacrale, deformità del sacro e stenosi anale. Forse legata a una trasmissione familiare da gene autosomico dominante, è rarissima con un'incidenza del 9% circa tra tutte le forme teratomatose sacrococcigee. Vi si possono associare anche meningocele e cisti enteriche a causa di rimaneggiamenti tra gli elementi enterici e neuroectodermici da un lato e quelli mesodermici dall'altro.

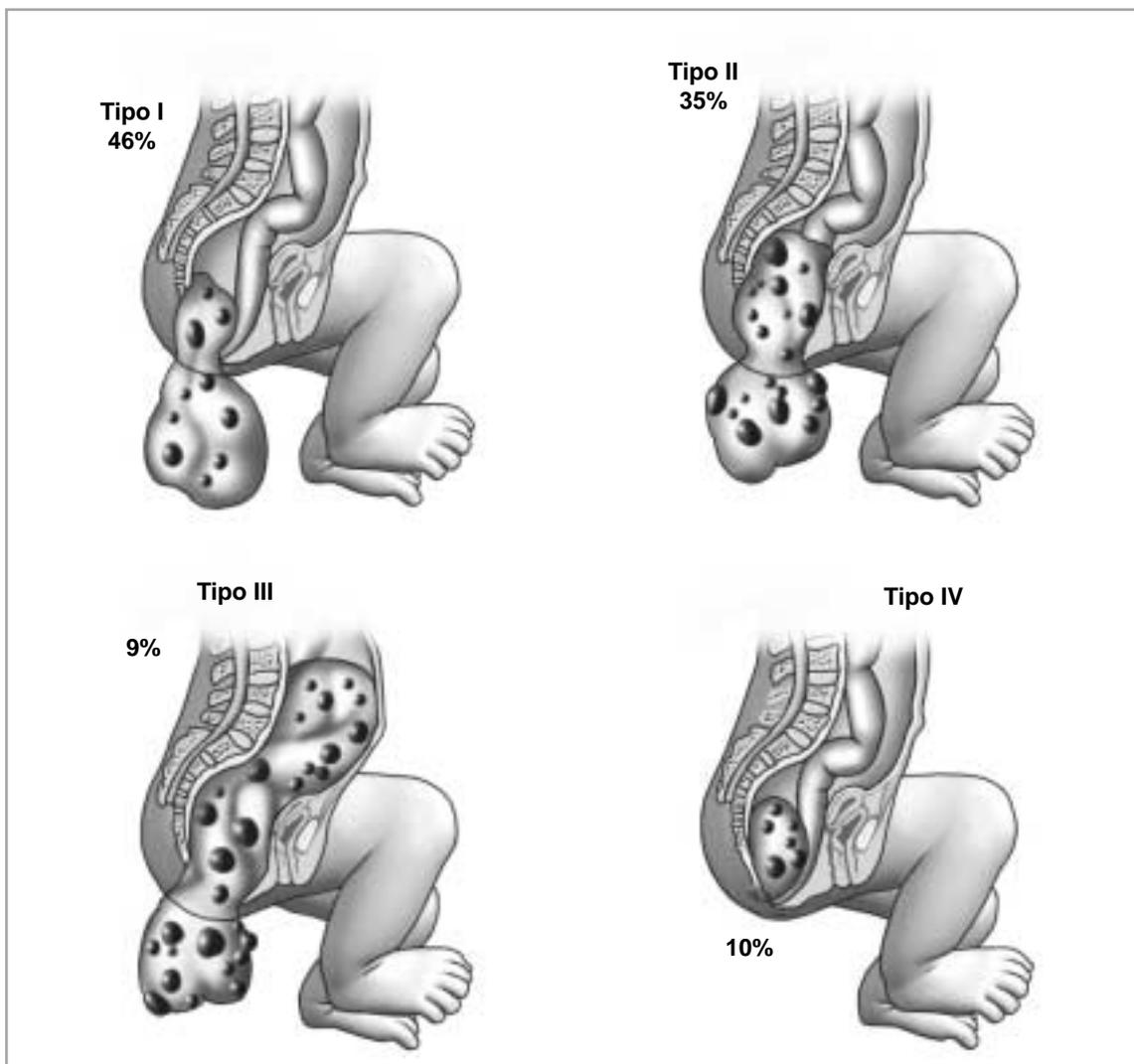


Fig. 12.29 Classificazione dei teratomi sacrococcigei secondo Altman.

Fig. 12.30 *Teratoma sacrococcigeo.*Fig. 12.31 *Teratoma sacrococcigeo ulcerato.*

Clinica

Le forme a diagnosi prenatale sono sempre più frequenti. Nelle forme classiche (tipo I) la diagnosi è immediatamente evidente alla nascita: il neonato presenta in sede sacrococcigea una tumefazione, dalle dimensioni variabili da pochi centimetri a quelle del paziente stesso (Fig. 12.30), che determina alterazione del profilo dei muscoli glutei, distesi e schiacciati, mentre l'ano può presentare segni da compressione e/o dislocazione. La consistenza della massa può essere molle, elastica o dura a seconda dell'entità della componente cistica; la superficie può presentare ulcerazioni (Fig. 12.31).

Nelle forme molto voluminose a componente sia esterna che interna (tipo II e III) possono essere presenti anche segni da compressione degli organi pelvici: stipsi, alterazione della diuresi e segni neurologici periferici. Si possono inoltre associare lesioni neurologiche da alterazioni del tubo neurale distale.

Nelle forme presacrali (tipo IV) la diagnosi è spesso più tardiva, ed è sospettata in seguito alla

comparsa dei sintomi da compressione sull'ultimo tratto dell'apparato digerente e delle vie urinarie.

Diagnosi

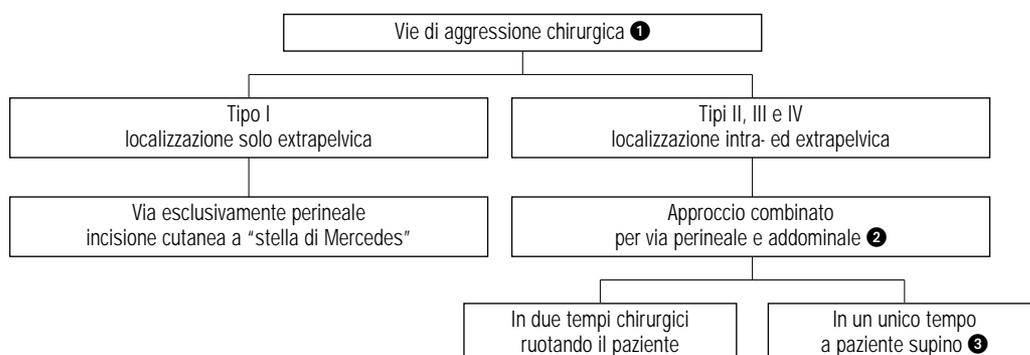
Dati di laboratorio

- Dosaggio dei marker per i tumori germinali maligni (vedi Cap. 28): consente di evidenziare l'eventuale presenza di cellularità maligna inclusa nella massa (forme immature o miste).

Dati di immagine

- Ecografia. Chiarisce le componenti, cistiche e non, della tumefazione e i suoi rapporti con le strutture vicine.
- Studio radiografico del rachide. In due proiezioni, evidenzia le calcificazioni tipiche del teratoma ed eventuali lesioni del sacro e del coccige, che, se presenti, devono essere ulteriormente indagate con la TC.
- TC. È necessaria per la valutazione dello spazio presacrale retrorettale e nelle forme a clessidra.

Terapia chirurgica



Segue >>>

>>> Seguito

❶ Il trattamento del teratoma sacrococcigeo è essenzialmente chirurgico, con exeresi radicale della massa unitamente al coccige, eseguita il più precocemente possibile, tenuto conto della possibile evoluzione istologica maligna delle sue componenti tissutali. La radicalità chirurgica deve essere confermata sempre dalla negatività delle biopsie effettuate alla periferia del letto tumorale.

❷ L'approccio addominale combinato è necessario per mobilizzare la massa delle strutture pelviche: è opportuno ricordare come quasi sempre queste forme contraggano strette aderenze con la parete del retto, a causa delle intime connessioni embriologiche tra endoderma, lamina neuroectodermale e mesoderma primitivo.

❸ Per evitare le complicanze legate alle diverse posizioni dell'approccio combinato (addominale prima e perineale dopo o viceversa) è stata recentemente introdotta una nuova tecnica, che consente al chirurgo di non perdere mai di vista il campo operatorio. L'accorgimento è semplice: invece di ruotare

il neonato e di effettuare i due approcci in tempi diversi, si mantiene la posizione supina e si aggredisce il perineo sollevando gli arti inferiori (racchiusi tra due teli adesivi sterili), permettendo al chirurgo di mobilizzare il teratoma con il controllo contemporaneo dei due campi (pelvico transaddominale e perineale) (Fig. 12.32).



Fig. 12.32 Teratoma sacrococcigeo: tecnica di mobilizzazione del paziente sul letto operatorio.

Terapia medica adiuvante

Il 45% dei TSC maturi sottoposti ad exeresi non radicale (residui sul retto) va incontro a viraggio istologico, con recidive sotto forma di teratomi immaturi o di vere e proprie forme maligne. Il loro trattamento è tuttora un problema irrisolto, a causa della mancata risposta a ogni altra terapia (chemio e/o radioterapica).

L'impiego della chemioterapia nei teratomi immaturi è previsto, dopo l'exeresi radicale, soltanto per le forme istologicamente di grado II e III: l'uso combinato di vincristina, actinomicina-D e ciclofosfamide ha consentito di evitare nel 70% circa dei casi la recidiva, altrimenti frequentissima.

Sono riportati casi di "bottoni" rettali residui di forme maligne che si sono rivelati, dopo la chemioterapia, focolai di necrosi-fibrosi o veri e propri teratomi maturi.

Complicanze

La resezione di teratomi di grandi dimensioni può comportare rischio di sanguinamento anche imponente; per prevenirlo è stata proposta la legatura previa dell'arteria sacrale media, anche per via laparoscopica.

Gli intimi rapporti contratti dal teratoma con le strutture pelviche spiegano i documentati possibili danni dopo exeresi chirurgica, quali incontinenza vescicale e rettale, lesioni neurologiche al plesso pudendo ecc.

Prognosi

È legata da un lato al rischio intraoperatorio, dall'altro alla presenza o meno di tessuto immaturo e quindi alla malignità potenziale o espressa della tumefazione. Si rinvia al Cap. 28 per ulteriori dettagli.

Lettere consigliate

- Caione P, Capozza N, Lais A et al: Female genito-urethroplasty and submucosal periurethral collagen injection as adjunctive procedures for continence in the exstrophy-epispadias complex. *Br J Urol* 1993; 71: 350-4.
- Caione P, Capozza N, Lais A, Matarazzo E. Periurethral muscle complex reassembly for exstrophy-epispadias repair. *J Urol* 2000; 164: 2062-6.
- Caione P, Capozza N. Evolution of male epispadias repair: 16-year experience. *J Urol* 2001; 165: 2410-3.
- Caione P, Lais A. The endoscopic treatment of incontinence in children. *Current Urology* 2002; Report 3: 121-4.
- Manzoni GM, Ransley PG, Hurwitz RS. Cloacal exstrophy and cloacal exstrophy variants: a proposed system of classification. *J Urol* 1987; 138, 1065.
- Mitchell ME, Baghi DJ. Complete penile disassembly for epispadias repair. The Mitchell technique. *J Urol* 1996; 155: 300-4.

Ermafroditismi e pseudoermafroditismi

- Domini R, Ceccarelli PL, Domenichelli V, Centonze N. *Chirurgia delle malformazioni urinarie e genitali*. Padova, Piccin 1998: 541-82.
- Spencer S, Aaronson JA, Meyer-Bahlburg FL, Kessler S et

- al. Intersex gender identification, outcomes and controversies. *Dialogues in Pediatric Urology* 2002; June 25 6.
- Lee P. Should we change our approach to ambiguous genitalia. *Endocrinologist* 2001; 11: 118-123.
- Passerini-Glazel G. A new one-stage procedure for clitorovaginoplasty in severely masculinized female pseudohermaphrodites. *J Urol* 1989; 142: 565.

Teratoma sacrococcigeo

- De Backer A, Erpicum P. Sacrococcygeal teratoma: results of a retrospective multicentric study in Belgium and Luxemburg. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 3: 182-184.
- Huddart SN, Mann JR et al. Sacrococcygeal teratomas: the UK Childre.s Cancer Study Group's experience. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 47-51.
- Kamata S, Imura K. Operative managment for sacrococcygeal teratoma diagnosed in utero. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 4: 545-549.
- Siracusa F, Cecchetto G. et al. Il teratoma ed il chirurgo pediatra. Considerazioni sull'approccio e valutazione della casistica nazionale "TCG 91". *Rass It Chir Pediatr* 1996; 38: 87-88.
- Siracusa F. Il teratoma sacrococcigeo. *Il Chirurgo Pediatrica e le neoplasie del bambino*. Cofese Ed., 2003: 10.