

# UROLOGIA

L'urologia si occupa dello studio e del trattamento delle malattie dell'apparato urinario e degli organi genitali dell'uomo. Abbraccia tutte le fasce d'età e entrambi i sessi, con una prevalenza del sesso maschile (70-75%); è prevalentemente chirurgica ma anche medica (basse vie urinarie).

Comprende molte discipline:

- urologia *generale*
- urologia *pediatrica*
- urologia *ginecologica* (durante la gravidanza, incontinenza, fistole vescico-vaginali, prolapsi,...)
- urologia *oncologica* (il carcinoma prostatico è il secondo per frequenza in Italia e il primo negli USA; il carcinoma dell'urotelio è il quarto nel maschio e l'ottavo nella donna: complessivamente l'urologia abbraccia gran parte della patologia neoplastica)
- *neurourologia e neurourochirurgia*
- *urodinamica*
- *nefrologia chirurgica*
- urologia *ricostruttiva*
- *andrologia e infertilità*
- *endourologia*
- urologia *riabilitativa*
- urologia *sperimentale*

Qual è l'impatto delle malattie urologiche sulla popolazione?

- Quanti urologi ci sono in Italia? Circa 1000
- Quanti reparti ci sono in Italia? 330 reparti
- In Italia: 1 urologo ogni 60000 abitanti
- IPB è una delle patologie più comuni che interessa >50% della popolazione maschile tra 60-69 anni
- Qual è l'incidenza del Carcinoma prostatico? 30 casi/100000 abitanti
- Ogni anno, in Piemonte, vengono diagnosticati più di 3300 casi di carcinoma prostatico; oltre 1800 ricoveri per chirurgia radicale

## **PROGRAMMA**

- Semeiotica urologica: semeiotica fisica (anamnesi familiare e fisiologica, anamnesi patologica remota, anamnesi patologica prossima, esame obiettivo, segni e sintomi), semeiotica di laboratorio e strumentale (esami di funzionalità renale, esame delle urine, urocoltura, spermocoltura, tampone uretrale, citologia urinaria, marcatori tumorali, urodinamica, esami radiologici, esami endoscopici)
- Infezioni delle vie urinarie e del parenchima renale (definizione, classificazione, epidemiologia, eziologia, patogenesi, condizioni predisponenti. Quadri clinici, sintomatologia, diagnostica e terapia delle seguenti infezioni: cistite acuta, pielonefrite acuta, pielonefrosi, ascesso renale)

- Prostatiti ed orchiepididimiti (eziopatogenesi, quadro clinico, diagnosi e terapia)
- Tubercolosi urogenitale (eziologia, modalità di insediamento renale, vie di propagazione, evoluzione, cistite tubercolare, insediamento genitale, quadro clinico, diagnosi e terapia)
- Infezioni sessualmente trasmesse (uretrite gonococcica e non gonococcica, sifilide primaria, condilomi acuminati)
- Calcolosi urinaria (definizione, epidemiologia, eziologia, aspetti fisiopatologici, tipologia dei calcoli, sintomatologia, complicanze, diagnosi, terapia della colica, terapia medica, endoscopica, percutanea ed extracorporea della calcolosi e profilassi delle recidive)
- Malformazioni congenite urogenitali (cenni alle principali malformazioni)
- Idronefrosi (definizione, cause principali, iter diagnostico)
- Stenosi dell'uretra (eziologia, quadro clinico, complicanze, diagnosi, terapia)
- Iperplasia prostatica (epidemiologia, fattori implicati nella genesi dell'iperplasia prostatica con particolare riguardo a testosterone, estrogeni e fattori di crescita, meccanismi meccanici e dinamici dell'ostruzione, conseguenze dell'ostruzione, evoluzione, sintomatologia, iter diagnostico, terapia)
- Carcinoma della prostata (epidemiologia, genetica, Neoplasia Prostatica Intraepiteliale, carcinoma latente e clinicamente manifesto, PSA, prevenzione primaria e secondaria, quadro clinico, diagnosi, fattori che guidano alla terapia, trattamento medico, chirurgico, radioterapico)
- Tumori del parenchima renale (epidemiologia, classificazione ed aspetti anatomopatologici, malattie acquisite e congenite, vie di diffusione, quadro clinico, diagnosi, terapia chirurgica e medica)
- Tumori della vescica e delle alte vie escrettrici (epidemiologia, aspetti anatomopatologici, fattori di rischio con particolare riguardo agli ambienti di lavoro, classificazione in superficiali ed infiltranti, importanza del carcinoma in situ, vie di diffusione, quadro clinico, diagnosi e terapia, cenni alle derivazioni urinarie e sostituzioni vescicali)
- Tumori del testicolo (epidemiologia, fattori di rischio, anatomia patologica, sintomatologia, iter diagnostico e diagnosi differenziale, terapia)
- Idrocele, varicocele, torsione del funicolo (definizione, quadro clinico, diagnosi differenziale, terapia)
- Anuria ostruttiva (definizione, eziologia, quadro clinico, ripercussioni idroelettrolitiche e sistemiche, inquadramento diagnostico, impostazione terapeutica)
- Ritenzione d'urina (differenze rispetto all'anuria, ritenzione acuta e cronica, possibili ripercussioni sull'alta via escrettrice, inquadramento diagnostico, impostazione terapeutica)
  - Infertilità maschile (cenni) (cause ipotalamiche, ipofisarie, testicolari e post-testicolari, diagnosi e terapia)
- Disfunzione erettile (cenni) (fisiologia dell'erezione, cause vascolari, psicogene, endocrine, neurologiche, diagnosi e terapia)
- Fimosi, parafimosi, priapismo (definizione, eziologia)
- Incontinenza urinaria (cenni) (epidemiologia, tipi di incontinenza, cenni di terapia)
- Vescica neurologica (cenni)
- Trami dell'apparato uro-genitale

## CENNI ANATOMICI

### Rene

Si distinguono:

- due facce: anteriore convessa e posteriore piana;
- due poli: superiore e inferiore;
- due margini: mediale (guarda antero-medialmente), concavo per la presenza del seno renale e laterale (guarda posteriormente-lateralmente), convesso
- dimensioni: 12x6x3 cm
- peso: 120-200 grammi

Il parenchima renale è suddiviso in corticale e midollare:

- la midollare è organizzata in 10-20 piramidi (ognuna con la parte di corticale corrispondente costituisce un lobo) il cui apice prende il nome di papilla, inframmezzate dalle colonne renali di Bertin (derivate dalla corticale) - i dotti collettori si continuano nelle papille e da qui nei calici minori e maggiori
- nella corticale, vicino alle piramidi, raggi midollari (parte radiata)
- i lobi sono separati tra loro nel feto e nel neonato

Posizione. Il rene è un organo situato nel retroperitoneo a livello di T12-L2: rene destro più basso del sinistro di circa 1 cm, per i rapporti del rene destro con il fegato.

L'asse principale del rene è orientato verso il basso, l'avanti e lateralmente: la faccia anteriore dell'organo guarda verso l'alto e lateralmente.

I reni sono parzialmente mobili e vengono tenuti in sede dal peduncolo vascolare (arteria e vena renale).

Il seno renale contiene i vasi renali (la vena renale è posta al davanti dell'arteria) e la pelvi o bacinetto renale (posteriormente ai vasi).

Rene, vasi, tessuto adiposo perirenale e surrene (adeso al rene ma staccabile) sono contenuti nella loggia renale, delimitata dalla fascia di Gerota; essa anteriormente si continua con quella controlaterale contenendo i vasi, posteriormente si spegne sui corpi vertebrali, superiormente le facce anteriore e posteriore si chiudono, inferiormente no (è il motivo per cui ascessi perirenali possono drenare verso il basso).

Il

grasso intorno al rene ma esterno alla fascia è detto tessuto adiposo pararenale.

Rapporti.

Rapporti della faccia posteriore. Il rene è rapporto, indirettamente, con i seni costo-diaframmatici (implicazione chirurgica importante nello pneumotorace).

in

Rapporti della faccia anteriore. Sono più complessi: l'approccio chirurgico è preferibilmente postero-laterale. Per vedere il rene in laparoscopia bisogna sollevare il fegato e medializzare il duodeno.

Vascolarizzazione.

- Il flusso ematico renale è il 20% di quello cardiaco;
- L'arteria renale origina dall'aorta addominale (talvolta è multipla), all'ilo renale si divide in arterie segmentali (segmento polare superiore, polare inferiore, medio anterosuperiore ed anteroinferiore, posteriore): l'arteria renale destra decorre posteriormente alla vena cava inferiore;
- La vena renale è tributaria della vena cava inferiore; la vena renale sinistra riceve la vena gonadica e la vena surrenalica inf.
- Dall'arteria renale originano le arterie interlobari da cui si diramano le a. arciformi, che decorrono alla base delle piramidi;
- Le a. interlobulari (dirette verso la corticale) e le arterie rette vere (dirette verso la midollare) originano dalle a. arciformi;
- Le a. interlobulari danno origine alle a. afferenti al glomerulo, le quali con una rete mirabile arteriosa si continuano nelle arterie efferenti e poi nelle a. rette spurie (per la midollare)

Drenaggio linfatico.

- Rene sinistro: linfonodi paraaortici laterali, localizzati dall'arteria mesenterica inferiore sino al diaframma
- Rene destro: linfonodi interaortocavali e paracavali destri (dai vasi iliaci comuni al diaframma)

### **Bacinetto renale o pelvi**

- Morfologia variabile: pelvi dendritica o pelvi ampollare;
- Localizzato posteriormente a vena ed arteria;
- Vi affluiscono i calici maggiori e calici minori;
- Altezza: 3 cm

Rapporti.

- Posteriormente: m. psoas, vasi iliaci;
- Vasi gonadici decorrono paralleli, poi lo incrociano anteriormente prima della pelvi;
- Anteriormente: destro con ileo terminale, cieco, appendice, colon ascendente e rispettivi mesenterici; sinistro con colon discendente, sigma e rispettivi mesenterici
- Nel maschio stretto rapporto con i dotti deferenti (che entrano nella pelvi attraverso l'anello inguinale interno)
- Nella femmina sono incrociati anteriormente dalle arterie uterine (possibili lesioni in corso di isterectomia o interventi ginecologici)

Variazioni del calibro.

- Restringimenti: giunzione pieloureterale, cross con i vasi iliaci e giunzione uretero-vescicale;
- Descrive un angolo anteriore sui vasi iliaci, poi posteromediale all'entrata nella pelvi

### **Vescica**

- epitelio di transizione (cellule a ombrello, a clava e basali): 3-5 strati
- lamina propria sottile
- muscolatura liscia
- avventizia (peritoneo), riveste la cupola (a questo livello può avvenire uno stravasamento urinario); nel maschio il peritoneo che si riflette sulla cupola delimita il cavo retto-vescicale di Douglas; nella donna, per interposizione dell'utero si creano il cavo utero-vescicale e retto-uterino.

La barra interureterale è una rilevanza a livello della quale sboccano gli ureteri; il trigono è il punto di fissità più importante. Quando è vuota, la vescica è nascosta dal pube e quindi inviolabile; quando distesa, invece, può raggiungere anche la linea ombelicale trasversa.

Rapporti.

- Anteriori: pelvi con spazio di Retzius (connettivo lasso retropubico);
- Superiori: uraco e peritoneo;
- Base: vescichette seminali, ampolle dei deferenti, uretere terminale (nel maschio);
- Collo: fissato dalle fasce pelviche e dalla continuità con la prostata (maschio); nelle donne può scendere sotto la sinfisi pubica e favorire incontinenza.

Vascolarizzazione e drenaggio linfatico.

- Arterie vescicali (plesso arterioso): superiore (a. ombelicale); inferiore (a. vescicolo-deferenziale);
- Il plesso venoso drena nelle vene iliache interne;
- Drenaggi linfatici: linfonodi iliaci esterni, otturatorii e iliaci interni dalla parete anteriore e laterale.

L'uretra maschile si distingue in posteriore (prostatica e membranosa) e anteriore (appena prima del meato uretrale esterno si trova la fossa navicolare); decorre nel corpo spongioso, che si trova ventralmente lungo l'asta peniena insieme ai corpi cavernosi localizzati dorsalmente.

Il perineo è compreso tra lo scroto e l'ano: è delimitato anteriormente dalla sinfisi pubica, posteriormente dal coccige, lateralmente dalle tuberosità ischiatiche; anteriormente la regione urogenitale, posteriormente quella anorettale.

## ANAMNESI

- Accurata e precisa
- Rivolta anche ad altri organi e apparati correlati al quadro uro-nefro-neuro-andrologico
- Rivolge domande precise, chiare e semplici, utilizzando termini comprensibili (disturbi minzionali, questionari I-PSS e IIEF)

*Anamnesi familiare:* ematurie familiari, nefropatie ereditarie, malformazioni, neoplasie.

*Anamnesi fisiologica:* ritardi di crescita, ritardi di pubertà, enuresi, gravidanze e tipo di parto.

*Anamnesi lavorativa:* esposizione a carcinogeni.

*Abitudini alimentari* (calcolosi) farmacologiche (nefropatie) voluttuarie (fumo di sigaretta, alcool, droghe)

*Anamnesi patologica remota*

- Epoca di inizio della malattia
- Modalità di esordio della malattia
- Successivo decorso e terapia attuata
- Possibile relazione con il quadro urologico attuale

*Anamnesi patologica prossima*

Rivolta al rilievo di sintomi e segni clinici che hanno indotto il paziente a rivolgersi ad una consulenza.

## LESSICO DEI DISTURBI MINZIONALI

*Diuresi.* Quantità di urina emessa nelle 24 ore. Dipende ovviamente dall'apporto idrico, dalle condizioni climatiche,...

*Anuria.* Diuresi delle 24 h < 100 ml. Il rene non filtra e la vescica è vuota. Tale condizione entra in diagnosi differenziale con la Ritenzione Acuta di Urina (vd.)

*Ritenzione acuta di urina.* Impedimento all'escrezione dalla vescica, che risulta totalmente o parzialmente piena. Il paziente presenta alcuni sintomi:

- Dolore ipogastrico (può esser assente nel pz. neurologico o con distensione cronica)
- Forte desiderio di mingere senza riuscirci
- Agitazione, sudorazione
- Possibile iscuria paradossa (vd.)

Le cause di RAU si suddividono in

1. Ostruttive:

Meccaniche: IPB, neoplasia prostatica, stenosi uretrali, stenosi del collo vescicale, tumori, cistocele

Funzionali: dissinergia vescico-sfinterica

2. Non ostruttive: ipo-contrattilità detrusoriale, ridotta sensibilità detrusoriale

*Iscuria paradossa.* Estrema difficoltà alla minzione con ritenzione e sgocciolamento di urina dalla vescica per traboccamento. È una condizione di falsa incontinenza poiché le vie urinarie non sono normali, ma patologiche.

*Oliguria.* Diuresi delle 24 h < 500 ml.

*Poliuria.* Diuresi delle 24 h > 2 litri. Frequenti cause sono polidipsia, insufficienza renale, sindrome da rimozione di ostacolo, diabete mellito, diabete insipido,...

*Pollachiuria.* Aumento della frequenza delle minzioni. La frequenza minzionale normale nell'adulto è di 5 volte durante il giorno e 0 volte durante la notte. Si può quindi parlare di Pollachiuria Diurna o Notturna (da non confondere con la nicturia, vd.).

*Nicturia.* Aumento della diuresi notturna intesa come una quota superiore al 30% delle 24 ore. Quindi, da distinguere dalla pollachiuria notturna.

Sono cause di nicturia:

- Assunzione di farmaci diuretici o ipotensivi
- Cardiopatie e scompenso cardiaco
- Miglioramento del flusso plasmatico renale in clinostatismo
- Risoluzione di problemi del terzo spazio (ascite-subocclusione intestinale)
- Diabete mellito, diabete insipido

**Disuria.** Minzione difficoltosa; il paziente utilizza il torchio addominale per svuotare la vescica, per cui ne risulta un mitto ipovalido e prolungato nel tempo, a volte interrotto.

**Stranguria.** Minzione difficile e dolorosa/a gocce. Condizione associata a cistite, trigonite, uretrite, prostatite, cistalgia riflessa, neoplasie vescicali, prostatiche, uretrali, litiasi vescicale, ureterale, uretrale, flogosi/congestione pelvica, patologia ano-rettale.

**Tenesmo vescicale.** Sensazione di spasmo vescicale.

**Urgenza.** Stimolo minzionale insopprimibile e indifferibile.

**Minzione in due tempi.** Doppia minzione in rapida successione (es. da diverticolo vescicale)

**Attesa o esitazione.** Difficoltà e ritardo nell'inizio della minzione (indice di una patologia prostatica ostruttiva).

**Enuresi.** Emissione involontaria di urina durante il sonno.

**Assenza della sensazione di ripienezza vescicale.**

- lesioni neurogene: vescica neurologica (areflessica), lesione sacrale, lesione del neurone sensitivo (DM), tabe dorsale.
- lesione miogena: distensione vescicale cronica ostruttiva.

**Pneumaturia.** Emissione di gas mescolato all'urina (fistola tra intestino e vie urinarie)

**Chiluria.** Presenza di linfa nell'urina (urina opalescente): ostruzione per lo più neoplastica dei linfatici delle vie urinarie.

**Piuria.** Presenza di pus nell'urina: sedimento urinario con presenza di numerosissimi leucociti degenerati in ammassi.

**Incontinenza urinaria.** Emissione involontaria di urina in luoghi e tempi inappropriati attraverso vie urinarie integre. L'incontinenza urinaria da sforzo e da urgenza rappresentano le forme di più frequente riscontro di incontinenza urinaria.

- incontinenza da SFORZO (stress incontinence): fuga di urina in assenza di attività detrusoriale per importanti o improvvisi aumenti della pressione endoaddominale (colpo di tosse, risata, cambiamento di posizione) non bilanciati da un aumento del tono detrusoriale (tipica della donna anziana e del maschio a seguito di un intervento sulla prostata).
- incontinenza da URGENZA (urgency incontinence): causata dall'iperattività o instabilità detrusoriale, che determina un incremento della pressione endovescicale a valori superiori alla pressione endouretrale, sensazione di urgenza e impossibilità a rinviare la minzione.

**Uretrorragia.** Perdita di sangue dall'uretra indipendentemente dalla minzione: avviene per patologie distali allo sfintere striato che interessino l'uretra maschile o addirittura i genitali esterni.

**Ematuria.** Presenza di sangue nelle urine.

MICROEMATURIA: presenza di emazie rilevabili solo all'esame microscopico del sedimento urinario ( $\geq 3-5$  GR).

MACROEMATURIA: la presenza delle emazie è tale da modificare il colore delle urine.

L'ematuria raramente passa inosservata dal paziente ma spesso viene sottovalutata; una macroematuria, soprattutto se asintomatica, deve destare il sospetto di una patologia neoplastica!

Non va confusa con le PSEUDOEMATURIE, tra le quali:

- pigmentarie: porfirinurie, emoglobinurie (quadri di emolisi), mioglobinurie (quadri di rabdomiolisi)
- alimentari: barbabietole, rabarbaro, fave, coloranti alimentari
- farmacologica: eliminazione urinaria (rifampicina, metronidazolo, fenacetina)
- da sforzo fisico
- uretrorragia
- sanguinamento dei genitali esterni: sangue mestruale, patologia ginecologica, rottura del frenulo, condilomi, ulcere, neoplasie.

Esistono due tipi di ematurie a seconda della noxa:

#### 1. EMATURIA MEDICO-NEFROLOGICA: di origine

- pre-renale: coagulopatie (emofilia, epatopatie, CID, pz in terapia con antiaggreganti) ed emoglobinopatie (drepanocitosi)
- renale: glomerulare (glomerulonefriti), immunovascolare (PAN, granulomatosi di Wegener, immunoallergiche), tubulare (necrosi tossica)

#### 2. EMATURIA UROLOGICA

- patologie della via escrettrice (neoplasie uroteliali, calcolosi, infezioni/inflammazioni, traumi, esiti di radioterapia, infiltrazioni neoplastiche)
- patologie parenchimali renali (neoplasie, cisti complicate, traumi, alterazioni vascolari).

Le cause di ematuria possono poi esser considerate percentualmente: flogosi 40%, calcolosi 10%, neoplasie vescicali 15%, neoplasie renali 5%, sine materia 10%, patologia via escrettrice 5-10%, traumi 3-5%, altre 5%.

*Anamnesi in caso di ematuria.*

- FAMILIARE: nefropatie ereditarie, calcolosi, etc.
- FISIOLOGICA: età, sesso, lavoro, ciclo mestruale, alimentazione, abitudini voluttuarie, etc.
- PATOLOGICA REMOTA: epatopatie, emopatie, assunzione farmaci, etc.
- PATOLOGICA PROSSIMA: caratteristiche dell'ematuria. Tra cui, di importanza cruciale: rapporti con la fase minzionale (iniziale, terminale, totale, indici rispettivamente di un danno a monte della vescica, delle vie distali, dell'uretra prostatica), tonalità del colore delle urine, presenza e morfologia dei coaguli, modalità d'insorgenza, frequenza, durata, eventuale sintomatologia associata.

*Diagnostica di 1° livello.*

- ESAME OBIETTIVO: si procede alla valutazione di addome ed eventualmente di globo vescicale, per passare alla palpazione renale bimanuale. Da qui, la valutazione dei Punti Ureterali, del Piano Perineale, dei Genitali Esterni. In ultimo, l'Esplorazione Rettale e l'Esplorazione Vaginale.
- ESAMI EMATOCHIMICI (azotemia, creatininemia, emocromo)
- ESAMI URINE, UROCOLTURA
- CITOLOGIA URINARIA
- ECOGRAFIA RENO-VESCICALE
- RX DIRETTA ADDOME

*Diagnostica di 2° livello*

- VALUTAZIONI CONTRASTOGRAFICHE (urografia, uroTC, RMN, angiografia)
- VALUTAZIONI ENDOSCOPICHE (uretrocistoscopia, ureterosopia)

## DOLORE RENALE

Solo la capsula renale e il sistema escretorio sono innervati, e non il parenchima.

a. continuo: LOMBALGIA, dovuto a distensione della capsula propria del rene (il parenchima renale non è innervato)

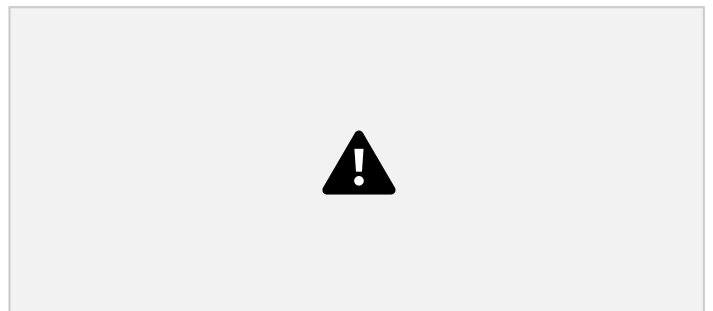
b. parossistico: COLICA, dovuto ad attività iperperistaltica della muscolatura pelvica ed ureterale

### **Lombalgia**

- localizzata nell'angolo tra XII costa e massa muscolare lombare
- continua
- gravativa (talora trafittiva)
- non irradiata

**Colica renale.** sindrome dolorosa parossistica a sede lombare, con irradiazione\* tipica omolaterale ai genitali esterni ed alla radice della coscia, accompagnata da sintomatologia neurovegetativa riflessa e da notevole irrequietezza.

\* L'irradiazione del dolore viscerale avviene verso aree dei tegumenti innervate da nervi sensitivi che originano dai medesimi neurosegmenti cui arrivano i nervi sensitivi dei visceri, in virtù delle connessioni esistenti a livello midollare tra fibre afferenti dalla via escrettrice attraverso i nervi splancnici e fibre sensitive delle zone cutanee innervate dai nervi ileo-ipogastrico, ileo-inguinale e genito-femorale.



| <i>destra</i>             | <i>sinistra</i>           |
|---------------------------|---------------------------|
| MASCHIO                   |                           |
| Colica biliare            | Gastriti-ulcera           |
| Colite                    | Colite                    |
| Appendicite               | Diverticolite sigma       |
| Patologie ortopediche     | Patologie ortopediche     |
| AAA                       | AAA                       |
| <i>Dolore testicolare</i> | <i>Dolore testicolare</i> |
| FEMMINA                   |                           |

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| Colica biliare            | Gastriti-ulcera           |
| Colite                    | Colite                    |
| Appendicite               | Diverticolite sigma       |
| Patologie ortopediche     | Patologie ortopediche     |
| AAA                       | AAA                       |
| <i>Istero-annessiti</i>   | <i>Istero-annessiti</i>   |
| <i>Patologie ovariche</i> | <i>Patologie ovariche</i> |

*Cause di colica renale.*

| Fattori intrinseci                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Fattori estrinseci                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• calcolosi</li> <li>• coaguli ostruenti</li> <li>• necrosi papillare</li> <li>• neoplasie</li> <li>• cistite e cistopielite acuta</li> <li>• reflusso vescico-ureterale</li> <li>• rene mobile</li> <li>• idronefrosi</li> <li>• stenosi ureterale</li> <li>• patologie parenchimali: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pielonefrite acuta</li> <li>- infarto renale</li> <li>- traumi</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• neoplasie addominali</li> <li>• neoplasie retroperitoneali</li> <li>• affezioni flogistiche: annessiti, vasculiti</li> <li>• vasi anomali</li> <li>• altre patologie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- fibrosi retroperitoneale</li> <li>- cisti renali</li> <li>- ascessi peri- e pararenali</li> </ul> </li> </ul> |

### ***Dolore ai quadranti addominali inferiori.***

- Spazio ipogastrico mediano:
  - Dolore vescicale (r.u.a., cistite, rottura vescica)
  - Dolore prostatico (prostatite, ascesso prostatico)
- Fossa iliaca destra e sinistra:
  - Ostruzione ureterale intrinseca o estrinseca (calcolosi, neoplasia, endometriosi)
  - Torsione del funicolo

## **FEBBRE**

Aumento della temperatura corporea al di sopra della variabilità circadiana fisiologica:

Ore 00: 36,5° C

Ore 15: 37,2° C

### ***Febbre urosettica.***

PAZIENTE CON FEBBRE ELEVATA: INDAGARE UNA POSSIBILE ORIGINE GENITO-URINARIA E CONFERMARLA!

Una febbre settica (picchi di febbre elevata, ad insorgenza improvvisa, con brivido ed un forte malessere generale) conseguente all'ingresso nel torrente circolatorio di batteri o tossine, deve sempre indurre ad ipotizzare un'origine urologica, specie se associata a disturbi urogenitali.

In molti casi la diagnosi è relativamente evidente:

- una sepsi di origine renale si associa spesso ad un forte dolore lombare
- febbre e dolore scrotale depongono per una orchiepididimite; un paziente maschio con febbre elevata accompagnata da bruciori minzionali e dolore sovrapubico/perineale avrà molto probabilmente una prostatite acuta batterica.

## **ESAME OBIETTIVO RENALE**

### ***Ispezione***

- Masse renali (neoplasie, cisti renali, idronefrosi gigante)
- Edema ed arrossamento cutaneo (ascessi)
- Fistole cutanee
- D.D. anomalie scheletriche, H.Z. Lombare

### ***Palpazione***

a) Punto costo-vertebrale b) Punto costo-lombare

Segno di Giordano: percussione della regione lombare eseguita con la mano a taglio.

## **TEST DI FUNZIONALITÀ RENALE**

### ***1. Creatinina sierica:***

V.N. 0.8-1,2 mg/dl

È alterata solo in presenza di un danno funzionale renale superiore al 50%: è un marcatore relativamente poco accurato (tanto che pazienti con un rene solo possono avere valori normali).

### ***2. Clearance della creatinina:***

V.N. = 70-140 ml/min

È il metodo più efficace per determinare la funzionalità renale, necessita la raccolta d'urina nelle 24 ore ed un dosaggio della creatinina sierica.

Cl. Creatinina =  $U \times V / P$

U= Creatinina urinaria

P=creatinina plasmatica

V= ml urine escrete x min o per ora

valori rettali > di 0,5° C

### **3. Esame delle urine (macroscopico, microscopico, urocoltura)**

Consente di valutare colore, pH, glucosio, proteine, Hb, esterasi leucocitaria, nitriti, sedimento ottenuto dallo striscio del materiale sedimentato dopo centrifugazione (G.R., G.B., batteri, cilindri, cristalli); urocoltura (mitto intermedio).

N.B. Il campione è raccolto a digiuno, conservato in frigo (4°C) ed esaminato entro 1 ora (un lungo periodo di conservazione comporta alcalinizzazione, con conseguente lisi dei GR, cilindri disgregati, moltiplicazione batterica).

La raccolta delle prime urine del mattino è utile per:

- quantificare le proteine
- valutare peso specifico
- esami su funzionalità renale
- diabete mellito
- anemia falciforme

### **Metodi di raccolta per evitare contaminazioni batteriche**

Nella donna:

1 Mitto intermedio in bagno dopo disinfezione dei genitali

2 Posizione litotomica

3 Disinfezione del meato e della vulva le labbra vengono separate

4 raccolta di 10-100 ml d'urina dopo aver eliminato i primi 20-30 cc mediante cateterismo sterile con piccolo cv (8 fr\*)

Nel bambino:

1 Mitto intermedio in bagno dopo disinfezione dei genitali eventualmente coperti con busta sterile

2 Mediante puntura sovrapubica diretta con ago dopo accurata disinfezione cutanea

\* French (fr) è l'unità di misura del calibro di cateteri/stent; il nome corretto sarebbe Charrier (Ch) dal nome dello scopritore, poi semplificato nei testi anglosassoni in "french" - (3 french = 1 mm)

### **□ Esame macroscopico**

#### **Alterazioni del colore:**

*Ematuria*

*Farmaci ed alimenti*

Rifampicina: giallo arancio

Fenazopiridina: arancione

Nitrofurantoina, L-dopa e metronidazolo: marrone

Barbabetole, urati, mioglobinuria, emoglobinuria: rosso

*Alterazioni della trasparenza*

Torbidità

Piuria (urina contenente leucociti degenerati)

Accumulo di fosfati

**Peso specifico: v.n. 1003-1030**

|                                                                                   |                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <i>Aumentato</i><br>Disidratazione<br>presenza di glucosio<br>presenza di M.di C. | <i>Diminuito</i><br>Diabete insipido<br>Polidipsia<br>Danno tubulare renale |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|

**PH: v.n. 5÷6.5**

|                                                                                                                                                                                   |                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <i>Aumentato</i><br>Acidosi Tubulare renale<br>Infezioni da Proteus e Pseudomonas (ureasi-produttori) <input type="checkbox"/><br>calcolosi urinaria infetta (calcoli di fosfato) | <i>Diminuito</i><br>Calcolosi uratica<br>TBC |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|

|                                                            |                                                                                    |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Glomerulopatie<br>esercizio fisico febbre<br>IRC<br>tumori | compare nelle urine oltre la concentrazione sierica di 180 mg/dl (diabete mellito) |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|

**Proteine (<150 mg/die)****Glucosio**

In condizioni di urgenza è possibile usare appositi stick urinari che danno indicazioni relative a questi parametri usando un apposito indice colorimetrico.

☐ **Esame microscopico**

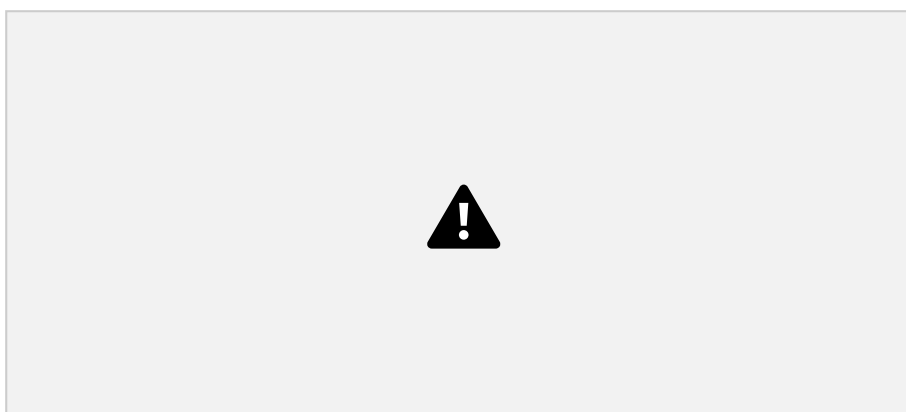
Batteri, Leucociti, Globuli rossi, Cellule di sfaldamento transizionali, Cilindri, Cristalli.

☐ **Urocoltura**

- positivo con > 100.000 UFC
- permette di isolare il batterio responsabile dell'infezione e di testarne la sensibilità agli antibiotici (antibiogramma)
- l'E. Coli è responsabile dell' 85% delle IVU (G-)
- Nesserie, brucelle, Clamidia, micobatteri ed anaerobi necessitano di terreni speciali

|                                                                                                                  |                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Tampone uretrale</b> (inserito nei primi cm di uretra)<br>Uretriti (gonococco, clamidia)<br>Sindr. Uretritica | <b>Tampone vaginale</b><br>Vaginiti (virus, protozoi) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|

- Test di Meares-Stamey, per la diagnosi delle prostatiti.



Si raccolgono: urina del primo getto (VB1), urina del mitto intermedio (VB2), secrezione prostatica (EPS, abbondante in caso di infezione, stimolata da

un'esplorazione rettale prolungata, che funge da massaggio prostatico), primo getto di urina dopo il massaggio (VB3).  
In questo modo si può individuare la sede di origine dell'infezione (uretra, vescica, prostata).

#### □ **Citologia urinaria**

È volta alla ricerca di cellule neoplastiche sfaldate.

## **DIAGNOSTICA RADIOLOGICA IN UROLOGIA**

Esami senza MdC: radiografia diretta dell'addome (in bianco), detta anche KUB (kidney, urethra, bladder)

Esami con MdC: RX urografia\* (RX addome dopo iniezione e.v. di MdC, per disegnare l'albero urinario)

Ureteropielografia retrograda (in cistoscopia, si imbecca il meato uretrale e vi si inietta il MdC)

Ureteropielografia percutanea (il MdC è inserito a livello della pelvi renale attraverso un catetere esterno)

Cistografia

Uretrografia retrograda e minzionale (si gonfia il catetere a livello della fossa navicolare e si inietta in uretra il MdC in via retrograda, poi se ne segue il decorso durante la fase minzionale)

Arteriografia (soppiantata dalla TC con pose urografiche)

TC\* (il MdC è captato dal parenchima renale e poi eliminato, disegnando le vie urinarie)

RMN (studio dei tessuti molli e del parenchima renale)

Ecografia\*

Scintigrafia (utile nella stadiazione di patologie neoplastiche)

### ***Urografia***

Utilizza mezzo di contrasto e.v. che viene escreto a livello renale opacizzante le vie urinarie. Oggi soppiantata dalla TC con pose urografiche.

*Indicazioni principali:* Calcolosi, Malformazioni, Tumori uroteliali, idronefrosi, stenosi ureterali

*Controindicazioni:* Allergia a MdC, Gravidanza, IRC, Mieloma multiplo.

Per fare un esame con MdC bisogna fornire la creatininemia e il profilo proteico del paziente (per escludere IR e gammopatie monoclonali); i rischi di questi esami sono dovuti all'impiego di radiazioni ionizzanti (pericolose soprattutto sulle gestanti e sulle donne in età fertile) e dei MdC, che specie se iniettati e.v. possono rivelarsi nefrotossici. Oggi è possibile usare MdC anche su pz allergici o con IR pre-trattandoli con acetil-cisteina e idratandoli in maniera opportuna.

### ***Tomografia computerizzata***

*Indicazioni principali:* Studio dei tessuti molli, Tumori, Calcolosi, Malformazioni, idronefrosi.

*Controindicazioni:* Allergia a MDC, Gravidanza, IRC, Mieloma multiplo.

Fornisce numerose informazioni a riguardo degli organi e dei tessuti molli addominali e un maggior dettaglio anatomico rispetto all'RX urografia.

### ***Ecografia***

Ha numerosi impieghi in urologia, non utilizza radiazioni ionizzanti.

Valutazione anatomica del rene (corticale ipoecogena, midollare iperecogena), Tumori renali, Cisti, Dilatazione dell'alta via

escretrice, Calcolosi (calcoli iperecogeni con cono d'ombra posteriore), Difetti di riempimento vescicale (vescica ipoecogena/anecogena), Valutazione del residuo post minzionale, Valutazione dell'uretra femminile.

### ***Diagnostica Endoscopica***

Uretroscopia, Cistoscopia (diretta a 0°, in alto a 30°, in basso a 70°), Ureteroscopia (con ureteroscopi/ureterorenoscopi rigidi o flessibili).

### ***Diagnostica Urodinamica***

Serie di indagini che permettono di diagnosticare disturbi funzionali del basso apparato urinario

*Indicazioni:* Sospetta ostruzione, Disturbi della contrattilità vescicale, Incontinenza, Vescica neurologica (da SM, SLA, DM), Cistiti recidivanti

*Indagini:* Uroflussimetria (valuta il volume di urina eliminato nell'unità di tempo, normalmente rappresentato da una curva gaussiana e alterata in pz con iperplasia prostatica),

Cistomanometria (pressioni di riempimento e svuotamento),

Studio P/F (pressione/flusso),

Profilo pressorio uretrale (distingue la componente pressoria attribuibile al muscolo detrusore e quella addominale),

Videourodinamica con MdC.

# TUMORI DELLE VIE URINARIE

## *Il tumore della vescica*

### □ **Epidemiologia**

- Secondo tumore genitourinario per frequenza (viene subito dopo il tumore della prostata)
- 10% e 3% di tutti i tumori maligni, rispettivamente nell'uomo (4° tumore per incidenza, dopo i tumori di polmone, prostata, colon) e nella donna (8° tumore)
- Incidenza: 48,6/100.000/anno (uomini) e 11,2/100.000/anno (donne)
- Mortalità: 11,9/100.000/anno (uomini) e 2,8/100.000/anno (donne) - negli ultimi 10 anni non si è più osservato un significativo miglioramento della mortalità
- Maggiore incidenza nei paesi industrializzati (incidenza aumentata del 50% dagli anni Cinquanta, con mortalità ridotta del 33%)
- Rapporto maschio:femmina = 3:1 (il rapporto sta cambiando per la diffusione del vizio del fumo anche tra le donne)
- Età media della diagnosi 69 aa maschio, 71 aa femmina (colpisce individui di classe sociale bassa, non istruiti)
- 10%-20% sono avanzati o metastatici;
- 70-80% sono superficiali;
- 90% sono carcinomi uroteliali.
- in Piemonte: in un anno 1500 nuovi casi, 6110 ricoveri, sopravvivenza cancro-specifica a 5 aa.: 72% (uomini) 67% (donne)

### □ **Eziologia**

- Oncogeni (attivazione di ras p21, c-myc per ipometilazione, c-jun per iperespressione, EGF,...)
- Geni oncosoppressori (p53 che sopprime la proliferazione cellulare, gene RB, geni per p15 e p16)
- Fattori ambientali
- Fattori ereditari

### □ **Fattori di rischio**

- Fumo di sigaretta (RR = 4, dipende da numero sigarette, anni, grado di inalazione) (almeno il 50% dei tumori vescicali)
- Esposizione professionale (tipografi, operai, gomma, oli minerali, tintori, verniciatori - vernici ricche d'anilina,...) (20% dei tumori vescicali)
- Abuso di analgesici (fenacetina)
- Fattori di rischio locali (più spesso connessi a carcinomi squamosi, di prognosi peggiore)
- Ectopia vescicale (mancata fusione mediana della parete anteriore dell'addome)
- Bilharziosi vescicale da infezione da Schistosoma
- Litiasi vescicale, cistite cronica
- Radioterapia pelvica, ciclofosfamide

### □ **Istologia**

Tumori maligni epiteliali: carcinoma a cellule transizionali (>90%), carcinoma a cellule squamose, adenocarcinoma

Tumori maligni connettivali: rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma, fibrosarcoma (in genere aggressivi)

## **TUMORI UROTELIALI (tumori dell'epitelio di transizione o uroteliomi)**

- Sono tumori che prendono origine dall'epitelio di transizione, la mucosa che “tappezza” tutta la via escrettrice (calici, pelvi renale, uretere, vescica ed uretra prostatica); è formato da 3-7 strati sovrapposti. Esiste un tappeto di cellule cubiche basali, sul quale giacciono uno o più strati intermedi. Lo strato superficiale è formato da cellule piatte, a forma di ombrello. N.B. La lamina basale presenta una muscolaris mucosae.
  - In base alla sede, possono essere distinti in:
    - tumori della via escrettrice alta (calici, bacinetto, uretere): 5%
    - tumori della via escrettrice bassa (vescica, uretra): 95%
  - Aspetti macroscopici: esiste una varietà di tipi di crescita
    - PAPILLIFERO (70%)
      - con piccola base
      - con base larga (sessile)
    - NODULARE (20%)
    - PIATTO (10%)
- Le forme superficiali sono per lo più papillifere, mentre quelle infiltranti sono nodulari o piatte.

## **CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE**

*Prevalenza ed eziologia.*

- 1% in Europa (irritazione cronica da calcoli urinari, infezioni croniche, catetere a permanenza con sviluppo di una cistite poliposa - 5% in paraplegici che necessitano di cateterismo a vita per perdita della funzionalità vescicale)
- 75% in Egitto (Bilharziosi)

*Prognosi:* infausta (malattia avanzata alla diagnosi)

*Istologia:* isole cheratinizzate contenenti aggregati eccentrici di cellule (perle cornee)

*Terapia:* chirurgia aggressiva (cistectomia)

## **ADENOCARCINOMA**

*Prevalenza:* 2 %

*Prognosi:* infausta (malattia aggressiva)

*Classificazione:* (in base all'origine)

- adenocarcinoma vescicale primitivo: precursore è la cistite ghiandolare
- carcinoma dell'uraco: origina al di fuori della vescica (dall'uraco, residuo del dotto onfalomesenterico, cresta mediana del legamento ombelicale mediano teso tra l'ombelico e la cupola vescicale), sul versante sieroso della parete: sfugge all'osservazione cistoscopica e dà sintomi tardivi
- adenocarcinoma metastatico: da retto, stomaco, prostata,...

*Terapia:* chirurgia aggressiva (cistectomia)

### **□ Storia naturale**

Lesioni precancerose: iperplasia, metaplasia, displasia

**METAPLASIA** (= aspetto non transizionale)

- Metaplasia squamosa (spt. collo e trigono del 50% delle donne per vicinanza di aree squamose, precancerosa in altre sedi)

- Metaplasia ghiandolare (cistite ghiandolare possibile precursore di adenocarcinoma; cistite cistica simile ai nidi di von Brunn, cistite follicolare in risposta a infezione cronica)

## **DISPLASIA**

- Iperplasia atipica
- Displasia di basso grado e di alto grado
- Papilloma invertito
- Leucoplachia vescicale

**Possibile origine multicentrica:** spesso tumori multipli, diffusi, sincroni/metacroni dal momento che ogni cellula è esposta al rischio di trasformazione neoplastica.

### □ *Indici prognostici*

- Stadio di malattia
- Focalità (tumori singoli/multipli)
- Dimensioni (cut off a 3 cm)
- Grado
- Localizzazione (i tumori che insorgono al punto dello sbocco dell'uretere in vescica causano ostruzione e idronefrosi e hanno prognosi peggiore)
- Cis associato (tumore piatto che non infiltra la LP ma con altissimo rischio di progressione)
- Risposta al primo ciclo di BCG

### □ *Diagnosi*

Tumori vescicali sintomi e segni: ematuria macroscopica (spesso capricciosa cioè incostante) talvolta associata alla formazione di coaguli in vescica che impediscono la minzione e sono responsabili dei sintomi irritativi (della fase di riempimento) quali stranguria e pollachiuria; infine sintomi riferibili a MTS.

*Sintomi sospetti per carcinoma vescicale*

Cosa fare in ambulatorio:

- ANAMNESI
  - tipo di ematuria\*
  - durata dei sintomi irritativi
  - tabagismo
  - esposizione professionale
- ESAME OBIETTIVO
  - ispezione (anemia!)
  - esplorazione addome e zona sovrapubica
  - esplorazione logge renali (se il tumore ha infiltrato l'uretere)
  - esplorazione rettale e vaginale

### **\*Ematuria**

*Classificata secondo:*

- Origine: causa sistema, renale, post renale

- Sintomi associati: sintomatica o asintomatica
- Tipo: iniziale, terminale, totale.

*Sintomatica:*

| SEDE            | PATOLOGIA                                      | ANAMNESI                             | SINTOMI                              | SEGNI OBIETTIVI           |
|-----------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| RENE*           | Glomerulonefrite Post-streptococcica           | Recente infezione vie aeree, bambini | Edemi, ipertensione                  | Oliguria                  |
|                 | Rene policistico                               | Familiarita'                         | Dolore al fianco                     | IRC                       |
|                 | Pielonefrite acuta                             |                                      | Dolore al fianco, febbre             | Stranguria, urine torbide |
|                 | Trauma renale                                  | Trauma                               | Ematoma, dolore                      | Segni di shock            |
| VIA ESCRETTRICE | Calcolosi pielica, ureterale, vescicale (3.2%) | Pregressi episodi                    | Colica renale, irritazione vescicale | Ballottamento renale +    |
|                 | Cistiite (13%)                                 | Donna                                | Stranguria                           | Urine torbide             |

*Asintomatica:*

| PATOLOGIA                                            | ANAMNESI                                            | SEGNI OBIETTIVI                                          |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Carcinoma uroteliale (vescica, uretere, pelvi) (20%) | Eta' > 50 anni, tabagismo, sesso maschile           | Ematuria con coaguli                                     |
| Varici prostatiche (non definibile la %)             | Uomini con ipertrofia prostatica                    | Aumento volume prostatico all'esplorazione rettale       |
| Carcinoma renale (1%)                                | -                                                   | Massa in loggia renale                                   |
| Carcinoma prostatico (0.6%)                          | -                                                   | Indurimento prostatico sospetto all'esplorazione rettale |
| Diatesi emorragia                                    | Terapie anticoagulanti, chemioterapie, radioterapie | Ecchimosi cutanee                                        |
| Ematuria da sforzo                                   | Giovani, dopo sforzi intensi                        | Nessuno                                                  |
| Glomerulonefrite di Berger                           | Bambini, accessionale, microematuria persistente    | Nessuno                                                  |
| Cristalluria uratica                                 | Pregresse coliche renali                            | Nessuno                                                  |

L'ematuria, sia macroscopica che microscopica, sia sintomatica che asintomatica, deve sempre essere indagata approfonditamente. Al termine delle indagini, il 50% delle ematurie macroscopiche ed il 70% di quelle microscopiche risulterà sine causa!

- Il 20% dei pazienti con ematuria macroscopica, sia sintomatica che asintomatica, > di 50 anni, risulta avere un carcinoma uroteliale
- Il 15% dei pazienti > di 50 anni con ematuria microscopica (anche un singolo episodio!) risulta avere un tumore maligno, per la maggior parte un urotelioma
- Uroteliomi si riscontrano anche in giovani maschi (20-40 anni) con ematuria, mentre non sembrano verificarsi in donne < di 40 anni

**Algoritmo  
diagnostico**

#### □ *Diagnosi*

Dopo la valutazione dei segni e dei sintomi è possibile elaborare una diagnosi di sospetto, quindi è necessario procedere a ulteriori indagini.

## 1. ESAME CITOLOGICO URINARIO

- **TECNICA:** eseguibile su 1 o 3 campioni (urine del mattino): osservazione al microscopio delle cellule transizionali dopo centrifugazione di un campione di urine (anatomopatologo)
- **UTILITÀ:** sensibilità complessiva del 25-40%: molto sensibile per le forme G3 (90%) ma poco sensibile nei G1 (cellule neoplastiche indistinguibili da quelle normali)
- **FALSI POSITIVI:** 10%! (cellule alterate da infiammazione...)
- **CLASSI**
  - classe I: cellule normali
  - classe II: cellule infiammatorie
  - classe III: cellule di aspetto dubbio
  - classe IV-V: cellule francamente atipiche

## 2. FISH in UrovysionTest

Permette, attraverso opportune sonde a fluorescenza, di evidenziare aneuploidia dei cromosomi 3, 7 e 17 e delezioni del locus 9p21. Questo test, che può essere eseguito anche sulle urine in caso di tumore allo stadio iniziale che non risulti evidente alle tradizionali tecniche strumentali; incrementa la SN della citologia, ma perde un po' di SP. Attualmente, le indicazioni d'uso sono limitate:

- difficoltà di stabilire criteri di positività (ad oggi aneuploidia in almeno 4 cellule e delezione 9p21 in almeno 12 cellule)
- adeguatezza del campione
- esperienza dell'operatore
- costi elevati (10 volte maggiori rispetto alla citologia urinaria)
- maggior tempo richiesto per l'elaborazione del risultato

## 3. ECOGRAFIA

- **RENALE:**
  - escludere una causa renale dell'ematuria (carcinoma renale, calcolosi...)
  - escludere una dilatazione della via escretrice, possibile espressione di un tumore vescicale che infila l'orifizio ureterale o di un tumore dell'uretere
- **VESCICALE**
  - buona sensibilità nell'identificare tumori esofitici anche di piccole dimensioni!
  - scarsa sensibilità per lesioni piatte (utile il complemento con esame citologico!)

## 4. UROGRAFIA

- **VALORE DIAGNOSTICO:**
  - elevata sensibilità nell'identificare lesioni tumorali della pelvi e dell'uretere
  - scarsa sensibilità nel diagnosticare lesioni in vescica (a meno che non si tratti di tumori di grosse dimensioni)
- **QUANDO VA RICHIESTA**
  - in tutti i casi di ematuria
  - in tutti i casi in cui sia stato diagnosticato un carcinoma della vescica
- **NOTA:**
  - possibile sostituirla con ecografia + Rx diretta reno-vescicale nei casi di ematuria.

- oggi l'uroTC sta sostituendo man mano l'urografia: ha buona sensibilità per pelvi, vescica e uretere (si esegue in caso di ematuria con cistoscopia negativa o per fare stadiazione)

## 5. CISTOSCOPIA

- VALORE DIAGNOSTICO:

- indagine d'elezione per lo studio delle patologie vescicali (l'unica con una sensibilità del 100% nell'identificare un tumore vescicale)
- associata alla biopsia permette la diagnosi esatta di "lesioni vescicali sospette"
- la citologia flessibile è il gold standard per lo studio delle patologie vescicali, la citologia operativa richiede generalmente l'uso di uno strumento rigido (associato a camere ottiche a diverse angolazioni, utili per vedere strutture che altrimenti sarebbero irraggiungibili, es. cupola vescicale)

- QUANDO VA RICHIESTA

- in tutti i casi di ematuria, soprattutto quando tutti gli esami precedenti hanno dato esito negativo
- per confermare il sospetto (ecografico, urografico, citologico) di tumore vescicale
- NOTA: eseguibile senza anestesia, bene accettata dal paziente soprattutto con lo strumento flessibile.

## 6. TURB (trans urethral resection of bladder)

Eseguita con un resettore (strumento analogo al cistoscopio) di diametro di 26-28 F (8-9 mm), dotato di una camera diretta e di un'ansa diatermica (che viene posizionata in sede della lesione e attraversata da energia elettrica); a seconda della tecnica si usano soluzioni fisiologiche o glicina, e successivamente si procede alla coagulazione per impedire il sanguinamento del tessuto. La resezione dovrebbe essere abbastanza profonda da comprendere il muscolo (l'invasione muscolare è un parametro fondamentale per la stadiazione, condizionante l'approccio terapeutico); generalmente non si erode completamente la parete vescicale, ma nel caso in cui fosse necessario sono sufficienti 2-4 giorni di cateterizzazione per consentire alla vescica di riepitelizzarsi. Prima dell'intervento è opportuno procedere alla palpazione bimanuale della vescica, che nell'uomo prevede una palpazione retto-ipogastrio e nella donna vagina-ipogastrio.

## 7. PDD (Photo Dynamic Diagnosis)

Tecnica di cistoscopia a fluorescenza: consiste nell'iniezione di esamilolevulinato (progenitore dell'eme), il quale è captato dalle cellule displastiche e tumorali, metabolizzato e infine accumulato; illuminato attraverso una sonda che emette luce nello spettro del blu, emette una fluorescenza rossa. Utile in caso di cistoscopia negativa e citologia positiva, per vedere lesioni che altrimenti passerebbero inosservate.

### □ *Stadiazione*



T0 è il tipico caso in cui si pratica la

La resezione di un tratto di tessuto (per  
• evitare l'invasione del muscolo) che  
– risulta libero da tumore  
–

diffusione metastatica avviene per via:

LINFATICA

linfonodi pelvici (78%): otturatori, iliaci esterni,  
paravescicali, presacrali

linfonodi iliaci comuni (20%)

La probabilità di riscontrare metastasi linfonodali aumenta con l'aumentare dell'estensione della neoplasia:

- tumori T1 □ 10%

- tumori T2-T3a/b □ 10-20%

- tumori T4 □ > 20%

• EMATICA

– fegato (38%)

– polmone (36%) - MTS polmonari sono spesso il primo segno di una diffusione metastatica

– ossa (27%)

– surreni (21%)

□ **Grading**

Doppio sistema di definizione: G1 (ben differenziato), G2 (moderatamente differenziato), G3 (scarsamente differenziato) e tumore a basso grado (G1) e alto grado (G3), con collocazione intermedia, a seconda dei casi, di G2.

□

**Terapia**

**Algoritmo**

**terapeutico**

Il capitolo dei carcinomi uroteliali comprende tutta una serie di quadri a diversa aggressività biologica, da forme virtualmente benigne (papilloma) a forme indifferenziate ed altamente maligne. In pratica però, possiamo distinguere 2 forme:

- SUPERFICIALI (80%) con forte tendenza a recidivare ma scarsa tendenza a diventare infiltrante
- INFILTRANTI (20%)

Queste due forme sono di solito ben distinte dal punto di vista genetico e solo raramente (15%) l'una rappresenta l'evoluzione dell'altra! Per questo si esegue un follow-up (con cistoscopia, ecografia,...) fino a 10 anni dall'ultima diagnosi.

**Ta - T1 / G1 - G2** (55-60% dei tumori vescicali appena diagnosticati)

- FOCALITÀ: monofocali/plurifocali
- PROGNOSI:
  - recidiva: 70%
  - progressione a tumori di alto grado 20%
  - progressione a tumori invasivi e metastatici 10%
- possibile anche dopo periodi lunghi di remissione del tumore (> 5 anni)!



**T1 G3** (10%)

- PROGNOSI:
  - recidive: molto elevate: 70%
  - progressione a tumori invasivi: 50%
  - sopravvivenza a 10 anni: 50%

### **CIS (10%)**

- ASPETTO MACROSCOPICO
  - zona vellutata di mucosa arrossata
  - può essere macroscopicamente invisibile!
- ASPETTO MICROSCOPICO
  - carcinoma scarsamente indifferenziato (G3) confinato all'urotelio
- RISCHIO DI PROGRESSIONE: 40-80 %
- SINTOMI
  - asintomatico
  - bruciori minzionali, urgenza, pollachiuria (sintomi insidiosi!)

### **T2-T4 (25%)**

- CARATTERISTICHE
  - la maggior parte sono dei G3
  - il 50% presenta metastasi occulte
- SOPRAVVIVENZA
  - malattia metastatica: non superiore a 2 anni
  - 35% di pazienti con metastasi confinate ai linfonodi regionali sopravvive a 5 anni
  - Non esiste neanche una chemioterapia adiuvante efficace.

#### *Terapia endovesicale.*

- CHEMIOTERAPIA: applicazione topica in vescica (non perforata!) di MMC, chemioterapico antibiotico che agisce inibendo la sintesi del DNA
- Pochi effetti collaterali (cistiti chimiche 15%)
- Riduzione delle recidive del 23% a 5 anni, nessun effetto sulla progressione nei Ta-T1/G1-G2,
- Scarsa efficacia nei T1G3 e nei CIS
- IMMUNOTERAPIA con BCG (ceppo attenuato di *Micobacterium bovis* che stimola la risposta immunitaria locale quando instillato in vescica e talvolta causa la riattivazione della TBC, localizzata o più raramente sistemica)
- Effetti collaterali più marcati rispetto a MMC (febbre, ematuria, cistiti chimiche 90%, sepsi...)
- Prevenzione recidive + ritardo nella progressione tumorale
- Indicazioni terapeutiche:
  - Ta-T1/G1-G2 a rischio intermedio: riduzione recidive del 42%
  - T1 G3: riduzione recidive del 50%
  - CIS: riduzione recidive del 70%



### Indicazioni alla cistectomia.

• CARCINOMA DELLA VESCICA - indicazioni alla cistectomia radicale (che nei tumori avanzati ha anche solo significato palliativo, dal momento che la vescica tende a sanguinare molto e la morte sarebbe rapida e penosa):

- Neoplasia infiltrante ( $\geq T2$ )
- Neoplasia superf. (Ta-T1) plurifocale/plurirecidiva resistente alla terapia endovesicale
- CIS non candidato o non responsivo al BCG
- Cistectomia di salvataggio dopo fallimento di altre terapie (radioterapia/chemioterapia)

- Cistite interstiziale
- Cistite attinica
- Cistite metatubercolare
- Vescica neurologica

La cistectomia comporta necessariamente un intervento radicale, con rimozione dell'uretra e linfadenectomia pelvica; nel maschio si asportano anche la prostata e le vescichette seminali, nella donna l'utero e gli organi genitali interni (utero, ovaie, porzione della parete anteriore della vagina, solidale con la parete vescicale).

### Le derivazioni urinarie.

Quando l'integrità e la continuità anatomico-funzionale delle vie escrettrici viene stabilmente interrotta diventa necessario derivare le urine; ciò avviene:

- in caso di neoplasia infiltrante della vescica
- quando la vescica perde irreversibilmente il ruolo di serbatoio (gravi cistopatie post-attiniche, vescica tubercolare retratta, estrofia vescicale, vescica neurologica)

La vescica generalmente viene asportata, ma può anche rimanere in sede.

*La derivazione urinaria è ideale* quando soddisfa le seguenti esigenze, in ordine di importanza clinica:

- Bassa pressione, per non ostacolare il deflusso ureterale
- Assenza di reflusso e limitato rischio di infezione retrograda
- Continenza (difficile da ottenere!)
- Assenza di modificazioni fisiche definitive, possibilità di minzione "per uretram"

*Tipi di derivazioni urinarie:*

- Esterne dirette: **uretero-cutaneo-stomia** (l'abbocco degli ureteri può essere duplice oppure unico a canna di fucile)
- Esterne trans-intestinali: **uretero-ileo-cutaneo-stomia** (ansa di Bricker, la più usata al mondo), **tasche continenti** che fungono da serbatoio e abboccano alla cute, generalmente all'ombelico per questioni estetiche (si svuotano periodicamente applicandovi un catetere)
- Interne trans-intestinali: **uretero-sigmoido-stomia** (solo nella donna e in condizioni particolari, gli ureteri sono abboccati al sigma e scaricano urina nell'ampolla rettale), **neovescica ileale ortotopica**

*Derivazioni continenti e incontinenti:*



- Derivazioni urinarie esterne incontinenti: utetero-cutaneo-stomia, uretero-ileo-cutaneo-stomia\*, condotto colico trasverso o signomideo

- Derivazioni urinarie esterne continenti: tasche continenti

*Derivazioni urinarie incontinenti con stoma cutaneo:*

- Ureterocutaneostomia
- Condotto gastrico
- Condotto digiunale
- Condotto ileale, il più usato (perché facilmente mobilizzato fino alla pelvi e raramente sede di patologie)
  - pro: intervento semplice, breve contatto dell'urina con la mucosa intestinale
  - contro: stoma cutaneo, possibile progressivo deterioramento della funzione renale
- Condotto ileocecale
- Condotto colico (nel colon la microflora batterica raggiunge concentrazioni molto elevate, > 100 miliardi/g di contenuto)

*Derivazioni urinarie incompetenti con lo sfintere anale.*

- Ureterosigmoidostomia - il rischio di sviluppo di una neoplasia del grosso intestino dopo questo intervento è del 5-40%, con un periodo di latenza di circa 26 anni
- Vescica rettale o rettosigmoidea con colostomia (sec. Mauclaire)
- Vescica rettale o rettosigmoidea con abbassamento intrasfinterico del retto (sec. Gersuny, sec. Heitz-Boyer-Hovelacque)

*Derivazioni urinarie competenti con stoma cutaneo.*

*Enterocistoplastiche.*

- Enterocistoplastica di sostituzione totale (neovesica ortotopica)
- Enterocistoplastica di sostituzione subtotale
- Enterocistoplastica di ampliamento

Intervento chirurgico: il segmento intestinale è aperto e poi ricucito a tasca e abboccato al moncone dell'uretra

Scelta del segmento intestinale per una vescica ortotopica:

- Ripercussioni dovute alla sua incorporazione nel tratto urinario (inizialmente la produzione di muco dalla mucosa intestinale può essere importante e richiedere lavaggi quotidiani, poi la prolungata esposizione della mucosa ileale all'urina produce un'atrofia dei villi, con riduzione anche della loro capacità di assorbimento)
- Ripercussioni dovute alla sua esclusione dal tratto intestinale (il rischio di malassorbimento dopo resezione di un tratto di ileo dipende dalla lunghezza del tratto reseato e dall'integrità della valvola ileo-ciecale; nell'ileo terminale sono riassorbiti i sali biliari, fondamentali per l'assorbimento dei grassi e delle vitamine liposolubili - circolo entero-epatico, e la vitamina B12. La resezione di un tratto di ileo < 60 cm non produce significative sequele in presenza di un'integrità della valvola ileo-cecale e del fegato).
- Bassa contrattilità (perché non utilizzare un tratto di ileo integro? La peristalsi del serbatoio è rischiosa per la continenza urinaria; si privilegia inoltre una capacità adeguata a scapito di resezione intestinale ampia): adeguata capacità e basse pressioni richiedono una detubularizzazione

Prerequisiti di una neovesica:

- Preservazione funzionalità renale
- Svuotamento volontario, completo e a bassa pressione
- Continenza efficace
- Adeguata capacità e compliance
- Disturbi metabolici limitati (l'acidosi è contrastata con l'assunzione di un cucchiaino di bicarbonato al giorno)

Controindicazioni alla neovesica:

- Neoplasia ad alto rischio di recidiva locale
- Insufficienza renale grave (la neovesica sarebbe incompatibile con un'acidosi ipercloremica)
- Impossibilità all'autocateterismo
- Compliance del paziente (inizialmente deve svuotare il serbatoio a orario, poi impara a riconoscere vaghi sintomi)

Svuotamento della neovesica:

- Lo stimolo minzionale viene avvertito come un senso di tensione sovrapubico
- Torchio addominale e rilasciamento pelvi-peritoneale
- Autocateterismo intermittente (circa 3-5% dei casi)

Risultati:

Continenza diurna 93.1%

Continenza notturna 38.6%

Incontinenza diurna e notturna 6.8%

Autocateterismi 2.7%

## ***Neoplasie uroteliali dell'alta via escrettrice***

### **□ Epidemiologia**

- Incidenza: 2-5% dei tumori uroteliali
- Sede: pelvi renale 65%  
uretere 35% (medio e prossimale 30%; distale 70%)
- Coinvolgimento bilaterale sincrono o metacrono: 2-4%
- Incidenza di successivo carcinoma vescicale: 30-50%
- Incidenza di UUT-TCC successivo a carcinoma vescicale: 2-4%

### **□ Istologia**

Carcinoma a cellule transizionale (90%)

Carcinoma a cellule squamose (1-7%)

Adenocarcinoma (<1%)

### **□ Valutazione diagnostica/stadiante**

- Urografia, RX, TC: i tumori dell'alta via escrettrice appaiono come difetti di riempimento all'analisi con MdC (idronefrosi a monte e appiattimento dei calici). Principali cause di difetto di riempimento:

- tumori
- litiasi
- coaguli ematici
- impronte ab estrinseco (vascolare, tumorale, linfonodale)
- anomalie anatomiche
- frammenti di papille renali



- pielite/ureterite cistica
- endometriosi
- corpi estranei

- Endoscopia: indagine superiore alla TC, si riscontra assenza di lesioni all'esplorazione endoscopica nel 20% dei pazienti con difetti di riempimento radiologicamente evidenti.

#### □ **Terapia**

Per questi tumori non esiste possibilità di resezione come per la vescica, al più si può intervenire con un laser.

- nefroureterectomia (gold standard per la diagnosi)
- resezione endoscopica (per via ascendente o percutanea) attraverso laser
- resezione chirurgica

# TUMORI DEL RENE

## □ *Epidemiologia*

Negli ultimi 40 anni si è registrato un aumento dell'incidenza dei tumori renali (SEER Database - Surveillance, Epidemiology and End Results, che raccoglie il 20% della popolazione americana); parallelamente la mortalità è in lieve costante incremento e tende alla stabilità (questo dato riflette il fatto che spesso si interviene a rimuovere tumori piccoli che non sarebbero destinati a progredire).

In Italia i registri tumori (1993-1998) riportano come incidenza: 18,3/100.000 nei maschi (16,6 - 24,7) e 9,0/100.000 nelle femmine (6,0 - 10,9).

Sempre più spesso si diagnosticano tumori piccoli e localizzati al rene e sempre più di rado tumori in sedi distanti (per questo si parla di migrazione di stato), a crescita lenta (2,74cc/anno - 0,1cm/anno), frutto di un riscontro accidentale soprattutto nell'età avanzata in virtù dell'impiego di ecografie per altre ragioni.

## □ *Classificazione*

- Tumori del parenchima renale
  - Epiteliali; tumori benigni: adenoma papillare, adenoma metanefrico (nei pazienti dializzati), oncocitoma  
tumori maligni: K a cellule chiare (80%), papillare (15%), cromofobo (5%), dei dotti collettori, non classificabile
  - Mesenchimali
- Tumori della via escrettrice (calici, bacinetto)

**ONCOCITOMA.** È il più frequente tra i tumori benigni.

### DIAGNOSI RADIOLOGICA

- Aspetto omogeneo ipervascolare
- Cicatrice centrale stellata a TC e RM
- Aspetto a ruota dentata all'arteriografia (oggi questo esame non si fa praticamente mai)

### DIAGNOSI CLINICA

- Riscontro incidentale

### DIAGNOSI ISTOLOGICA

Aree di carcinoma renale possono essere presenti nel 18% degli oncocitomi.

Vvarianti di tumori renali con cellule caratterizzate da un citoplasma eosinofilo sono:

- carcinoma renale a cellule chiare (con citoplasma granulare)
- carcinoma renale papillare (variante oncocitica)
- carcinoma renale cromofobo (variante eosinofila)
- oncocitoma

### ISTO - IMMUNOISTOCHIMICA

- colorazione di Hale negativa
- EMA positiva
- CD 117 positivo
- CK7 negativa
- CD10 negativo
- vimentina negativa

## ANGIOLIPOMA.

È un amartoma (mescolanza anomala di tessuti normalmente presenti nell'organo in esame).

La presenza della componente adiposa è patognomonica per angiomiolipoma alla TC, di cui esistono pochissimi casi maligni (un tumore maligno non contiene mai grasso); 5-10% sono "fat-free". Questi tumori possono sanguinare a seguito di traumatismi e dare ematomi retroperitoneali; il trattamento è chirurgico e consiste nella rimozione o nell'embolizzazione del vaso per bloccare la crescita tumorale. All'ecografia l'angiomiolipoma appare come un'area iperecogena.

### ANGIOMIOLIPOMA IN MALATTIE FAMILIARI:

#### • Sclerosi tuberosa

Any 1 of -

- angiomiolipomi multipli
- tuberi della corteccia cerebrale
- glioma subependimale
- amartoma retinico
- angiofibromi facciali
- fibromi ungueali
- fibromi del cuoio capelluto

Any 2 of -

- tumori renali multipli
- angiomiolipoma polmonare
- rabdomioma cardiaco
- TSC FHx
- epilessia
- ipomielinizzazione del SNC
- macchie ipomelaniche

- Linfangiomiomatosi sporadica
- Malattia di Von Hippel-Lindau
- Neurofibromatosi
- Rene policistico dell'adulto

## CARCINOMI RENALI.

- 2-3% delle neoplasie maligne
- 90% delle neoplasie renali maligne
- Rapporto maschi/femmine 2:1
- Fattori di rischio: fumo di sigaretta; le ultime evidenze attribuiscono un ruolo anche all'obesità per via di fattori ormonali, autocrini e paracrini

I tumori epiteliali del rene sono un gruppo di entità distinte dal punto di vista patologico, citogenetico e molecolare: **carcinomi a cellule chiare, papillare (tipo 1-2), cromofobo, oncocitoma.**



### ***Sindromi genetiche***

Alcune sindromi genetiche sono caratterizzate dall'insorgenza di tumori renali, le cui forme familiari si distinguono per essere multifocali, bilaterali e per insorgere in giovane età. Tuttavia, una componente genetica è sempre presente, anche nei tumori sporadici.

Ad oggi sono stati riconosciuti almeno 5 geni coinvolti in tali sindromi:

1. VHL: Von Hippel Lindau
2. MET: carcinoma renale papillare ereditario (HPRC)
3. FH (codifica per la fumarato idratasi): HLRCC
4. BHD: Birt-Hogg-Dubè
5. HRPT 2: Hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome (HPT-JT)

#### **1. VHL: Sindrome di Von Hippel-Lindau**

| Gruppo VHL | Fenotipo                                     | Mutazioni genotipiche  |
|------------|----------------------------------------------|------------------------|
| Tipo 1     | basso rischio di feocromocitoma              | delezioni, troncamenti |
| Tipo 2     | alto rischio di feocromocitoma               | mutazioni missense     |
| 2a         | emangioma, basso rischio di carcinoma renale |                        |
| 2b         | emangioma, alto rischio di carcinoma renale  |                        |
| 2c         | feocromocitoma                               |                        |

- 1/40000 nati

- Età media alla diagnosi: 26 anni
- Sopravvivenza media: < 50 anni
- Autosomica dominante con penetranza > 90%
- Elevata variabilità fenotipica
- Per avere malattia devono essere mutati entrambi gli alleli del gene VHL
- Gene VHL (oncosoppressore) - braccio corto del cromosoma 3 - codifica per la proteina VHL la quale svolge un ruolo cruciale nella inibizione della angiogenesi. È il gene più coinvolto nei carcinomi a cellule chiare sporadici.
- In presenza di ipossia o quando VHL è alterata, HIF (Hypoxia Induced factor) si accumula e promuove l'angiogenesi tramite espressione di VEGF, PDGF, TGF $\alpha$ , bFGF, EPO. Predisposizione a formare tumori altamente vascolarizzati.
- La lesione più comune è l'emangioblastoma della retina o del SNC (cervelletto, midollo e tronco)
- Prima diagnosi spesso per atassia, vertigini, aumento della pressione endocranica
- Il 20% dei pazienti può sviluppare un feocromocitoma (può dare metastasi). Screening con dosaggio della catecolamine urinarie ed ematiche. Imaging.
- Il 12% sviluppa una neoplasia neuroendocrina del pancreas
- Il 10% può sviluppare un adenocarcinoma papillifero del sacco linfatico dell'orecchio interno
- Cause di morte principali: metastasi da tumore renale, complicanze correlate agli emangioblastomi cerebrali
- Diagnosi: la diagnosi precoce è essenziale
- La diagnosi clinica si basa sul riscontro di 2 o più emangioblastomi retinici o cerebellari oppure un singolo emangioblastoma associato a un tumore viscerale con anamnesi negativa
- Circa il 70% dei pazienti sviluppa una cisti renale o un tumore solido del rene entro i 60 anni. Le lesioni renali (carcinomi) sono spesso precoci, multifocali, bilaterali; se > 3 cm vanno trattate chirurgicamente sempre con nefrectomia parziale se tecnicamente possibile.
- Una volta diagnosticata la mVHL, il probando ed i familiari a rischio devono essere monitorati nel tempo secondo intervalli prestabiliti per diagnosticare tempestivamente le lesioni d'organo.

QuickTime™ e un  
decompressore  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

## **2. MET: Carcinoma papillare.**

- Descritto nel 1976 (Mancilla-Jiminez)
- 5-18% dei tumori del parenchima renale
- Entità distinta dal punto di vista patologico, citogenetico e molecolare
- Presente in forma ereditaria (HPRCC)

- Tumore del rene più frequente nella malattia cistica acquisita (pazienti dializzati)

#### CARCINOMA PAPILLARE NON EREDITARIO

- Non differenze in età, sesso rispetto al carcinoma a cellule chiare
- Multifocale nel 22-48% dei casi (trisomia 7)
- Bilaterale nel 4-6% dei casi
- Spesso diagnosticato incidentalmente
- Localmente invasivo, infrequenti MTS (circa 7% dei casi; tumori > 5 cm.)
- Caratterizzato da una combinazione di trisomie dei cromosomi 7, 17, 20 e perdita del cromosoma Y

#### CARCINOMA PAPILLARE EREDITARIO

- Prima segnalazione nel 1969 (Pearson et al.)
- 14 famiglie riportate in letteratura (Australia, Svezia, Stati Uniti, Canada, Olanda, Italia)
- Esordio relativamente precoce (età media 48 aa)
- Neoplasie multiple e bilaterali (1.100-3.100 tumori microscopici in ciascun rene)
- Trasmissione autosomica dominante a bassa penetranza
- Mutazione germinale del proto-oncogene MET (7q31.3)
- 20 mutazioni mis-sense esone 16-19
- MET codifica per recettore tirosino-chinasico
- Hepatocyte growth factor/scatter factor
- Promuove proliferazione cellule, angiogenesi, motilità cellulare, invasione

### 3. FH: HLRCC (Hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma)

- È una sindrome tumorale ereditaria
- Gli individui affetti sono a rischio di sviluppare leiomiomi cutanei-uterini e carcinomi renali
- Sviluppo di carcinomi renali estremamente aggressivi (spesso carcinoma papillare tipo II)
- Gene coinvolto è il gene FH che codifica per la fumarato idratasi (enzima del ciclo di Krebs), la cui mutazione è responsabile dell'accumulo di fumarato che porta ad una up-regulation di HIF

### 4. BHD: Sindrome di Birt-Hogg-Dubè

- Malattia autosomica dominante (cromosoma 17)
- Lesione dermatologiche (fibrofolliculomi benigni, tricodiscomi dei follicoli del cuoio capelluto)
- Polipi del colon
- Carcinoma midollare della tiroide
- Cisti polmonari multifocali
- Carcinoma cromofobo del rene

Accanto a questi tumori bisogna ricordare anche il **carcinoma dei dotti collettori**, ad elevata malignità con prognosi pessima, e il **carcinoma midollare**; esistono anche **tumori sarcomatoidi**, derivanti da una differenziazione in questo senso delle cellule di altri tumori.

Il carcinoma midollare:

- Colpisce pazienti molto giovani
- È molto aggressivo, resistente a chemio-immunoterapia

- Spesso associato ad anemia falciforme
- Anomalie cromosomiche a carico dei cr. 3 e 11 (le anomalie del cr. 11 si correlano anche con il tumore di Wilms)

In generale, il carcinoma renale tende ad invadere tutto ciò che sta intorno (dal parenchima fino alla capsula, superata la quale trova il tessuto fibroadiposo di contenimento e il retro peritoneo intero). Presenta una peculiarità: è capace di invadere tronchi venosi di ampio calibro, giungendo, nei casi più gravi, fino all'atrio destro (ovviamente, infiltrando e stenosando la vena renale). Nella compagine del rene, sviluppa una pseudo-capsula per compressione del parenchima circostante: la sua integrità è un fattore prognostico positivo e permette l'enucleoresezione della lesione.

#### □ *Diagnosi del carcinoma renale*

##### **Segni e sintomi.**

- Incidentale (circa 60-80%)
- Triade di sintomi classica: MACROEMATURIA, LOMBALGIA, TUMEFAZIONE. Si presenta oramai in una minoranza assoluta di casi (meno di un terzo)
- Sintomi correlati a MTS (circa 15-30%)
- Sindrome paraneoplastica (eritrocitosi, ipercalcemia...).

##### **Diagnosi.**

Accurata *anamnesi* ed *esame obiettivo* nonché valutazione delle *comorbidità* (soprattutto renali e cardiovascolari). Sono fattori importanti: Fumo di sigaretta, Obesità, Ipertensione arteriosa, Diabete, Malattia coronarica, Nefropatie mediche.

Esami di *laboratorio*: Valutazione della creatinina sierica, Calcolo della eGFR (equazioni MDRD o Cockcroft), Esame o dipstick delle urine per determinare la proteinuria.

##### *Diagnosi radiologica:*

- l'ecografia è la più comune indagine di primo livello ma il suo difetto è l'incapacità di descrivere prognosticamente la lesione (distingue solo lesioni cistiche e lesioni solide; generalmente un valore  $> 10\text{-}15\text{uH}$  e un difetto di captazione tra lo stato basale e dopo uso di MdC permettono di individuare una lesione maligna; le lesioni cistiche di solito sono benigne, vd. cisti renale semplice, cisti renale emorragica, nefroma cistico multiloculare, morbo renale policistico, ma ciò non è sempre vero: il carcinoma a cellule renali può ad esempio avere aspetto cistico. Bosniak sviluppò un sistema di classificazione delle lesioni renali cistiche che, sulla base dell'aspetto dei setti, delle calcificazioni, di eventuali ispessimenti, consente di distingerle in benigne e in operabili.)
- l'uro-TC è sempre necessaria per la diagnosi di carcinoma renale (basata sulla captazione di mezzo di contrasto da parte della massa tumorale) e la si effettua nelle 4 fasi canoniche: senza MDC, con MDC in fase vascolare, in fase parenchimale e infine in fase escretoria.
- le ricostruzioni tridimensionali sono utili per delineare meglio la vascolarizzazione renale,
- la CEUS e la RM possono essere utili in casi selezionati (allergia a mezzo di contrasto oppure in caso di trombi venosi, dove RM è di grande aiuto).

##### *Diagnosi biottica.*

Controverso e dibattuto è stato, tradizionalmente, il ricorso alla pratica biottica, che non è ancora eseguita di routine, né indicata in tutti i casi (non è il gold standard per la diagnosi). Fino a due decenni fa, tale pratica non veniva neppure presa in considerazione, in virtù di importanti incertezze a più livelli:

- di SICUREZZA (Rischio di sanguinamento e di seeding)

- di TECNICA (Rischio di prelievo non diagnostico, Errori di campionamento - eterogeneità intratumorale)
- di EFFICACIA (Accuratezza diagnostica ed Impatto sulle decisioni cliniche).

Insomma, la pratica era confinata ad alcuni ambiti, quali:

- diagnosi di malattia metastatica in pazienti con una nota neoplasia primitiva extrarenale,
- diagnosi di ascesso renale o linfoma,
- conferma istologica di un tumore primitivo renale in presenza di malattia metastatica disseminata o di una massa - retroperitoneale non resecabile chirurgicamente.

A tutt'oggi invece la pratica biotica è entrata a pieno titolo nella diagnostica, essenzialmente per due motivi:

- ridurre il numero di chirurgie non necessarie per patologia benigna,
- supportare l'urologo nella scelta della terapia più idonea sulla base di istotipo e grading tumorale.

La spinta essenziale è stata la dimostrazione di come piccole lesioni (al di sotto dei 4 cm) potevano esser confuse e quindi mal diagnosticate con le tecniche di Imaging (caposaldo della diagnostica del tumore renale, non distingueva tra oncocitomi e fat free angiomiolipomi, ad esempio).

Attualmente la tecnica più usata è la cosiddetta COASSIALE, con ECO o TC guidata. La strumentazione essenziale all'esecuzione consta di:

- Cannula guida da 17 gauge
- Ago sottile da 22 gauge per citologia
- Pistola automatica con ago da 18 gauge per prelievo biotico.

La cannula, che punge appena il perimetro della lesione, permette di creare una sorta di "canale" per il passaggio del più sottile ago da prelievo e questo evita il rischio, tanto temuto, di seeding di cellule neoplastiche. In loco, analisi da parte del citologo.

Nello studio condotto da Volpe et al. si dimostra come all'analisi multivariata la dimensione del tumore ed il tipo tumorale solido correlano significativamente con la probabilità di ottenere una biopsia diagnostica.

La biopsia fornisce dunque un grande contributo diagnostico, ma non mette luce su alcune incertezze:

- l'utilità dell'esecuzione combinata di agobiopsia e FNA,
- l'accuratezza del grading tumorale su biopsia,
- la capacità di porre diagnosi differenziale tra oncocitoma e carcinoma cromofobo.

Nonostante tutto, diverse sono le prospettive dell'uso di questa pratica:

- IIC, FISH e RT-PCR come ausilio nella diagnosi,
- definizione di fattori prognostici con utilizzo della tecnologia dei microarrays,
- identificazione di geni i cui livelli di espressione possano aiutare l'urologo a distinguere tumori aggressivi ed indolenti.

Esiste, da ultimo, la tecnica della BIOPSIA PERCUTANEA: con l'utilizzo di tecniche adeguate essa è caratterizzata da bassa morbidità e minimo rischio di seeding. Biopsie di adeguata qualità sono in grado di fornire una diagnosi istologica accurata nella maggioranza dei casi. La biopsia percutanea è oggi una procedura da riconsiderare nella diagnostica delle piccole masse renali per stabilirne la malignità, l'istotipo ed il grado tumorale e deve essere considerata soprattutto nei casi con imaging dubbio e nei pazienti anziani o con comorbidità significative

#### □ *Stadiazione TNM 2009.*

- T0 = non segni del tumore primitivo
- T1 = tumore limitato al parenchima renale 7 cm

|            |                                                  |
|------------|--------------------------------------------------|
| <b>N -</b> | <b>Regional lymph nodes</b>                      |
|            | NX Regional lymph nodes cannot be assessed       |
|            | N0 No regional lymph node metastasis             |
|            | N1 Metastasis in a single regional lymph node    |
|            | N2 Metastasis in more than 1 regional lymph node |
| <b>M -</b> | <b>Distant metastasis</b>                        |
|            | M0 No distant metastasis                         |
|            | M1 Distant metastasis                            |

(T1a 4 cm; T1b 4-7 cm - il cut-off più importante è quello dei 4cm: tumori più piccoli non richiedono la chirurgia)

- T2 = tumore limitato al parenchima renale > 7 cm

(T1a 7-10 cm; T1b > 10 cm)

- T3 = tumore esteso oltre il parenchima renale

T3a invasione grasso perirenale/ilare o vena renale

T3b invasione vena cava sottodiaframmatica

T3c invasione vena cava sovradiaframmatica

- T4 = invasione oltre la fascia di Gerota, del surrene (pessima prognosi)

#### □ **Grading**

- G1 = ben differenziato
- G2 = moderatamente differenziato
- G3 = scarsamente differenziato
- G4 = anaplastico

La classificazione di grading più utilizzata è quella di Fuhrman (IV stadi).

#### □ **Terapia.**

La chirurgia rappresenta l'unico approccio terapeutico, essendo i tumori renali poco responsivi alla radio-chemioterapia. Tra i tumori uro-genitali, quello renale è quello associato alla più elevata mortalità, sebbene alla diagnosi non ci debba spaventare troppo.

- **Nefrectomia totale** (ad accesso lombotomico con pz inclinato di 45-60° o mediano xifo-pubico se il tumore è molto grande): si asporta l'intera loggia, con surrene e linfonodi nel caso in cui siano infiltrati - ciò avviene in un 3% dei linfonodi negativi alla TC (nel caso in cui sono indenni, invece, si tende a risparmiarli).

Questo intervento dovrebbe essere sempre eseguito in laparoscopia, ma ciò non avviene quasi mai; i trocar per l'accesso laparoscopico sono posti nella loggia renale, uno serve per la camera, due sono posti a triangolo per operare, uno serve per l'assistenza, un ultimo a destra per sollevare il fegato. Si procede immediatamente al clampaggio dell'arteria renale, poi della vena renale (al massimo di 20 minuti, in "ischemia calda"); in alternativa si pratica la cosiddetta "ischemia fredda" lasciando agire in sede del ghiaccio trattato. Successivamente si provvede all'emostasi attraverso farmaci o l'applicazione di punti di sutura.

È possibile anche un approccio retroperitoneale, a livello del triangolo di Petit (compreso tra i muscoli costolombari, i muscoli larghi dell'addome e la cresta iliaca): si pratica un'incisione antero-inferiore alla XII costa e si procede allo scollamento peritoneale digitale, quindi alla distensione idraulica con palloncino della loggia renale, infine al posizionamento dei trocar operativi sotto guida digitale: in questo caso si incontra per prima l'arteria renale, posteriore alla vena.

- **Enucleoresezione/nefrectomia parziale**

- indicazione assoluta: rene solitario anatomico o funzionale

- indicazione relativa: rene funzionante opposto affetto da una condizione che potrebbe comprometterne la funzione in futuro; forme di carcinomi renali ereditari, che comportano un alto rischio di sviluppo di tumore nel rene controlaterale
- indicazione elettiva: carcinoma localizzato unilaterale con un rene controlaterale sano

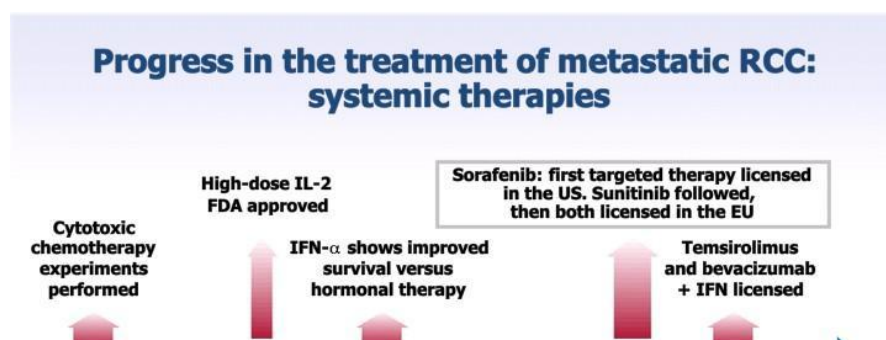
Le indicazioni elettive sono in aumento, a causa: a) della migliore conoscenza dell'istologia e del rischio oncologico delle piccole neoplasie renali, per le quali (stadio T1, dimensioni fino ai 7cm) la nefrectomia parziale dovrebbe essere considerata il trattamento di base, b) dell'evidenza di risultati oncologici sovrapponibili per la nefrectomia radicale e quella parziale per i tumori renali T1a, c) delle preoccupazioni a riguardo dell'IRC e dei suoi effetti negativi sull'apparato cardiovascolare e sulla sopravvivenza (la nefrectomia radicale si è rivelata un importante fattore di rischio per lo sviluppo di IRC e pertanto non dovrebbe più essere considerata il trattamento gold standard per i piccoli tumori della corticale renale).

*Complessivamente, riguardo ai criteri ablativi delle piccole masse renali:*

- Indicazione in pazienti anziani o con comorbidità, non buoni candidati per la chirurgia
- Casistiche poco numerose
- Studi prevalentemente retrospettivi e con breve follow-up
- Mancanza di trial clinici randomizzati
- Assenza di conferma istologica in una percentuale significativa di casi
- Assenza di criteri standardizzati per la valutazione del successo terapeutico
- **Crioterapia:** utilizza della "criosonde" che creano delle "iceballs" in corrispondenza della massa renale; può essere eseguita per via percutanea o laparoscopica. La crioterapia sembra essere associata ad un migliore controllo locale rispetto alla RFA (vd. dopo), in virtù di una minor incidenza di recidiva locale, di una minore necessità di ritrattamento, di una minor percentuale di biopsie con un tumore residuo al follow-up.
- **Terapia con radiofrequenze:** utilizza per l'ablazione le onde radio emesse da una sonda posizionata nel contesto della neoplasia, introdotta per via percutanea sotto guida ecografica, TC o RM in anestesia locale; l'ablazione può avvenire anche per via laparoscopica; le onde causano un aumento della temperatura tissutale, denaturazione delle proteine e conseguente necrosi cellulare. L'ablazione con HIFU (high intensity focused ultrasound) delle piccole masse renali è tecnica sperimentale totalmente non invasiva eseguita per via percutanea sotto guida ecografica.
- **Sorveglianza attiva** in pz selezionati anziani o con comorbidità significative che rappresenterebbero una forte controindicazione all'intervento: prevede un periodo di iniziale osservazione con imagin addominale, generalmente ogni 3 mesi nel primo anno e ogni 6 mesi successivamente. Un trattamento dilazionato è riservato a tumori con rapida crescita o che diventano sintomatici durante il follow-up (i criteri per l'indicazione a questo tipo di trattamento non sono ancora stati standardizzati).

*La terapia delle forme avanzate si avvale di:*

- **Nefrectomia citoreducente** se buon performance status
- **Chirurgia delle MTS** in casi selezionati
- **Immunoterapia** con IFN- $\alpha$ , IL-2, vaccini con cellule dendritiche
- **Terapia con farmaci a bersaglio biologico** (sunitinib, sorafenib, bevacizumab,...)
- **Radioterapia** palliativa sulle MTS ossee e cerebrali



#### APPROFONDIMENTO SULLE TECNICHE CHIRURGICHE.

L'accesso sopracostale costituisce una via di accesso extra-peritoneale classica che può essere utilizzata per gli interventi sul rene, surrene ed uretere prossimale. Nelle affezioni non tumorali del rene si può procedere attraverso un'incisione lungo l'XI spazio intercostale. La lunghezza dell'incisione dipende dalla procedura chirurgica prevista e può comunque, qualora occorra, essere ampliata cranialmente e caudalmente. Negli interventi condotti per neoformazioni ad origine renale l'incisione può essere eseguita lungo il X spazio intercostale, mentre nei processi benigni del surrene lungo il IX o addirittura l'VIII spazio. Nei casi in cui si sospetti una neoformazione maligna del surrene l'approccio torace-addominale risulta preferibile.

##### *Vantaggi:*

- Approccio extra-peritoneale
- Sezione minimale della muscolatura addominale laterale
- Consente di preservare le strutture vascolari e nervose intercostali, così come il nervo ileo-inguinale ed il nervo ileo-ipogastrico
- Evita le resezioni costali
- Permette l'esposizione ottimale della loggia renale, del surrene e dell'uretere prossimale
- Esita in una perfetta tenuta della ferita chirurgica in considerazione della semplicità di chiusura e della preservazione delle coste

##### *Svantaggi:*

- Rischio di una lesione della pleura, dato che essa risulta aderente alla metà della dodicesima costa. Al fine di evitare lesioni pleuriche è necessario ribaltare ampiamente il foglietto pleurico dalla parete toracica laterale prima del posizionamento dei divaricatori
- Rischio della frattura di un arco costale in caso di eccessiva trazione dei divaricatori

##### *Tecnica operatoria:*

Posizionamento del paziente in decubito laterale iperesteso. Incisione cutanea lungo il margine superiore della XI costa a partire dal margine laterale della massa sacrospinale fino a ca. 7 cm ventralmente all'apice costale. Sezione dei muscoli grande dorsale e serrato postero-inferiore a livello del margine craniale dell'incisione e lungo il margine costale superiore. Il nervo sottocostale viene risparmiato, a differenza dell'approccio sottocostale. - Incisione del foglietto profondo della fascia lombodorsale. - Il peritoneo viene spostato per via smussa in senso mediale. I muscoli obliquo esterno, obliquo interno e

trasverso vengono sezionati per alcuni centimetri in direzione ventrale. - Sezione della muscolatura intercostale alla sua inserzione periostale a partire dall'apice costale e lungo il margine superiore della costa. - Si ribalta medialmente e cranialmente la pleura dalla parete toracica per via smussa. - In presenza di aderenze costali, la pleura può anche essere mobilizzata con le forbici. Punto di repere è rappresentato in questo caso dal fascio neurovascolare sottocostale, che va risparmiato al fine di evitare l'insorgenza di un lombocele. - Sezione del legamento costo-vertebrale di Henle per permettere un'adeguata mobilizzazione costale ed una ottimale esposizione della loggia renale. - Previo posizionamento del divaricatore si incide la fascia di Gerota parallelamente all'asse longitudinale del rene. - Chiusura della parete.

### **Nefrectomia radicale:**

Gli obiettivi della chirurgia radicale per neoplasie renali sono essenzialmente rappresentati da:

- 1) scelta della via d'accesso più congrua;
- 2) tempo arterioso preliminare a loggia intatta (asepsi neoplastica);
- 3) linfadenectomia estesa dal pilastro diaframmatico alla biforcazione aortica o, quanto meno, all'emergenza dell'arteria mesenterica inferiore;
- 4) estensione dell'exeresi al bisogno;
- 5) controllo della progressione tumorale lungo l'asse cavo-atriale;
- 6) exeresi delle metastasi chirurgiche a distanza.

#### *Tecnica operatoria:*

Vie d'accesso: Se si accetta il principio che la nefrectomia radicale debba essere realizzata previo controllo vascolare a loggia intatta e dopo ischemizzazione della massa renale ai fini dell'asepsi neoplastica, ci si convince che nessun accesso sia più logico di quello trans- peritoneale anteriore. - L'accesso a lembo epigastrico sottocostale è indicato nelle neoplasie renali monolaterali. L'incisione decorre, per un primo tratto, xifo-ombelicale, rigorosamente mediana, e viene deviata in prossimità dell'ombelico fino a raggiungere trasversalmente il fianco. La grande incisione trasversale è indicata per le neoplasie bilaterali e viene condotta con decorso pressoché orizzontale o leggermente arcuato, a concavità inferiore, a metà strada fra il processo xifoideo e l'ombelico. Alternativamente, la curva può essere accentuata fino a far assumere all'incisione il classico aspetto ad accento circonflesso, tipo Chevron. Una esposizione ancora migliore si ottiene con un accesso ad Y rovesciata (tipo Mercedes). - Nei casi di trombosi neoplastica cavale sovraepatica o di infiltrazione neoplastica della parete cavale l'accesso più consono è quello toraco-freno-laparotomico a destra e sterno-laparotomico a sinistra. - L'accesso toraco-freno-laparotomico prevede una incisione dall'ombelico alla punta dell'VIII costa e poi sul decorso dell'VIII costa. - L'accesso sterno-laparotomico si estende dall'ombelico in basso alla III-V costa in alto.

Accesso preliminare all'arteria renale: Ribaltamento craniale del grande omento e del trasverso, identificazione e stiramento della prima ansa digiunale. - Isolamento e sezione del legamento di Treitz, scollamento della quarta porzione duodenale, disinserzione della radice del mesentere, accesso allo spazio retroperitoneale. La vena mesenterica inferiore può essere sezionata qualora risulti di ostacolo nel raggiungimento dell'emergenza arteriosa renale. - L'arteria renale sinistra si individua sotto o dietro la vena renale sinistra, prima struttura ad essere identificata e cautamente divaricata. - L'arteria renale destra viene evidenziata divaricando la vena renale sinistra, la vena cava e l'aorta, realizzando cioè lo spazio virtuale inter-aortocavale. L'accesso allo spazio inter-aortocavale comporta sempre l'inizio di una linfadenectomia interaortocavale. Nei casi di difficile individuazione si può ricorrere ad un accesso sopramesoeolico con il bordo inferiore del pancreas e lo stomaco reclinati in alto ed il colon trasverso in basso. Quanto più alta è l'emergenza dell'arteria renale destra, tanto maggiore è il rischio di scambiare con l'arteria mesenterica superiore, la quale ha però un'emergenza più anteriore e, quando lo scollamento duodenopancreatico è realizzato, si dirige francamente verso l'alto.

**Nefrectomia radicale dx:** Una volta isolata, clampata, sezionata e legata l'arteria renale destra si effettua lo scollamento colo-parietale destro (lungo la linea di Toldt) e della seconda porzione duodenale per aprire il piano di clivaggio sottomesocolico e sottoduodenale - Si realizzano poi uno scollamento duodeno-pancreatico ed una derotazione intestinale completi, si dà da collegare lo spazio così creato con il limitato accesso contiguo trans-peritoneale posteriore mediano eseguito per il tempo arterioso preliminare. - Si isola, clamp, seziona e lega la vena renale destra. Sezione dell'uretere e dei vasi gonadici a livello iliaco ed allo sbocco cavale ed origine aortica. - Exenteratio della loggia renale destra, clivando in blocco rene e surrene, previa sezione delle vene surrenaliche. - Linfadenectomia ilare, para- e retrocavale, ed inter-aortocavale dal diaframma alla biforcazione aortica (descritta in seguito).

**Nefrectomia radicale sx:** Una volta isolata, clampata, sezionata e legata l'arteria renale sinistra si effettua lo scollamento colo-parietale sinistro e la disinserzione della flessura colica sinistra tramite sezione del legamento splene-colico. - Medializzazione del colon sinistro. - Si isola, clamp, seziona e lega la vena renale sinistra. Sezione dell'uretere e dei vasi gonadici a livello iliaco. - Exenteratio della loggia renale sinistra, clivando in blocco rene e surrene, previa sezione delle vene surrenaliche. Linfadenectomia ilare, para- e retroaortica, ed inter-aortocavale dal diaframma alla biforcazione aortica (descritta in seguito).

**Linfadenectomia per neoplasia renale dx:** Si inizia con la linfadenectomia inter-aortocavale in corso di accesso preliminare all'arteria renale destra, rimuovendo il tessuto linfatico a partire da ca. 2 cm a monte della crosce renale, marcando con clip i collettori craniali. Contestualmente all'exenteratio della loggia si procede alla linfadenectomia in blocco ilare e paracavale. - Linfadenectomia retrocavale. Si conclude la linfadenectomia inter-aortocavale, rimuovendo i linfonodi interaortocavali residui dal pilastro del diaframma all'emergenza dell'arteria mesenterica inferiore o fino alla biforcazione aortica. - La cisterna chili (situata nello spazio inter-aortocavale a livello di L1-L2, in prossimità dell'arteria renale destra) ed i linfatici ad essa afferenti dovranno essere occlusi con clip metalliche. - In caso di coinvolgimento linfonodale macroscopicamente evidente, si possono rimuovere il ganglio celiaco e la catena simpatica lombare contestualmente ai linfonodi neoplastici, effettuando una sospensione della cava previa sezione delle vene lombari e comprendere eventualmente nell'exeresi anche i linfonodi controlaterali (iuxta- e retroaortici) ed i linfonodi iliaci comuni omolaterali. - In caso di linfonodi macroscopicamente normali, la catena simpatica può essere facilmente identificata e risparmiata.

**Linfadenectomia per neoplasia renale sx:** Si inizia con la linfadenectomia pre-aortica ed ilare che consente l'accesso all'emergenza dell'arteria renale sinistra. - Effettuati il tempo arterioso sinistro e l'exenteratio della loggia si procede con la rimozione dei linfonodi paraaortici contestualmente al contenuto della loggia. La linfadenectomia va eseguita dal pilastro diaframmatico all'emergenza dell'arteria mesenterica inferiore. - Si prosegue a livello retroaortico ed eventualmente inter-aortocavale, realizzando, se è il caso, la sospensione dell'aorta previa sezione delle arterie lombari. - Anche da questo lato il comportamento nei confronti del ganglio celiaco e della catena simpatica lombare potrà variare in rapporto al grado di coinvolgimento linfonodale. - In ogni caso, i legamenti pre-vertebrali, i pilastri diaframmatici ed il margine mediale dello psoas dovranno essere accuratamente esposti

#### **Nefrectomia parziale:**

La nefrectomia parziale e la nucleoresezione per neoplasie renali sono due modalità chirurgiche distinte con il comune denominatore della conservazione di parenchima renale funzionante. Mentre la nucleoresezione è tecnica più recente e controversa, la nefrectomia parziale è il trattamento chirurgico conservativo che potenzialmente consente di ottenere una maggior sicurezza di radicalità oncologica. Infatti, in presenza di tumori di grosse dimensioni con il rischio che la pseudocapsula tumorale non sia integra, è oncologicamente più radicale l'escissione di almeno 1 cm di parenchima sano adiacente al tumore, scopo facilmente ottenibile tramite nefrectomia parziale. Risultati oncologici a parte, i vantaggi della

chirurgia conservativa renale di elezione (nephrectomia parziale o enucleoresezione) nei confronti della nephrectomia radicale sono evidenti ed includono:

1) Il risparmio di parenchima renale. Il rischio di neoplasia renale controlaterale metacrona, dell'ordine del 4%, l'occorrenza di patologie benigne, la potenziale insorgenza in altra sede di tumori chemosensitivi, la cui terapia necessita di una sufficiente riserva funzionale renale, supportano i potenziali benefici del risparmio di parenchima renale dopo chirurgia conservativa renale.

2) La possibilità di ottenere una diagnosi istopatologica precisa. Ciò è evidente soprattutto in presenza di lesioni renali benigne all'esame istologico post-operatorio, non riconoscibili come tali nelle indagini diagnostiche pre-operatorie, le quali, nonostante gli sviluppi tecnologici della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica nucleare, non superano livelli di specificità superiori al 75-80. Per questi pazienti la nephrectomia radicale rappresenterebbe un "overtreatment" inaccettabile. Inoltre, è stato dimostrato che l'accertamento diagnostico di masse solide renali tramite biopsia percutanea, oltre ad essere associato ad un elevato rischio di disseminazione di cellule neoplastiche lungo il tramite dell'ago, manca di accuratezza diagnostica. La nephrectomia parziale può essere attuata in situ (resezione polare, resezione cuneiforme, sezione trasversale maggiore) o ex situ (chirurgia da banco). Pre-operatoriamente è necessaria una rappresentazione angiografica dell'arteria renale e dei suoi rami. La conoscenza della vascolarizzazione consente una resezione del tumore con minima perdita ematica e conservazione del restante parenchima renale. In relazione all'irrorazione arteriosa, il rene può essere suddiviso in 4 segmenti: apicale, anteriore, posteriore e basilare. Ciascuno di questi segmenti viene irrorato da uno o più rami dell'arteria renale. Nonostante questi rami siano variabili i limiti anatomici dei segmenti citati sono costanti. In considerazione che le arterie segmentarie sono tutte arterie terminali, mancando i segmenti di circoli collaterali, è necessario risparmiare tutti i vasi arteriosi responsabili dell'irrorazione del parenchima renale sano adiacente al tumore. In contrapposizione, il sistema venoso renale è sostenuto da un valido circolo collaterale. Pertanto, la legatura dei rami della vena renale non presenta conseguenze. In particolare, la preparazione in questo senso delle vene a livello dell'ilo renale consente spesso un'ottimale esposizione del tumore. I principi fondamentali della chirurgia conservativa renale (nephrectomia parziale o enucleoresezione) sono rappresentati da:

- 1) controllo preliminare del peduncolo vascolare renale;
- 2) protezione ischemica del rene;
- 3) resezione chirurgico-oncologica completa del tumore assicurata da biopsie estemporanee del letto tumorale;
- 4) chiusura impermeabile di eventuali lesioni caliceali;
- 5) emostasi accurata;
- 6) copertura del difetto parenchimoso con grasso perirenale, patch peritoneale o lembo omentale peduncolizzato.

*Indicazioni:* Di necessità o imperativa: carcinoma a cellule renali bilaterale sincrono, tumori in pazienti con rene singolo (agenesia renale unilaterale, rene singolo a seguito di intervento chirurgico ablativo sul rene controlaterale o perdita funzionale irreversibile del rene controlaterale a seguito di malattie a carattere biologico benigno). - Profilattica in pazienti per i quali il futuro preserva una significativa riduzione funzionale del rene controlaterale: nefrolitiasi recidivante, pielonefrite cronica, stenosi dell'arteria renale, nefropatia da reflusso, malattie sistemiche come il diabete mellito e la nefrosclerosi. Di elezione: neoplasie renali di dimensioni limitate e rene controlaterale funzionalmente integro.

*Tecnica operatoria:* Accesso supracostale sul letto della XI o XII costa. - Apertura della fascia di Gerota. Ai fini di una corretta stadiazione patologica, il tessuto adiposo direttamente soprastante il tumore viene lasciato in situ e rimosso in seguito insieme alla neoplasia. - Isolamento e caricamento su loop di arteria e vena renale. Con l'esclusione di piccole neoplasie a localizzazione periferica si procede sempre al clampaggio dell'arteria renale. Ciò consente una riduzione delle perdite ematiche ed una esposizione ottimale dell'anatomia intrarenale. - Il clampaggio della vena renale non viene eseguito

perché prolungherebbe il tempo di ischemia intraoperatoria a causa di stasi venosa e perché impedirebbe un'accurata emostasi di lesioni accidentali di piccoli rami venosi altrimenti facilmente identificabili.

**Resezione polare:** Identificazione, sezione e legatura delle arterie segmentarie corrispondenti. In questa maniera si preserva la perfusione dei segmenti renali adiacenti. - La linea di demarcazione ischemica guida i limiti della resezione. Tale linea di demarcazione può essere resa ancor più evidente dall'iniezione di blu di metilene nel moncone distale dell'arteria segmentaria corrispondente che verrà poi legata. - L'incisione del parenchima renale segue la linea di demarcazione ischemica ed avviene a ca. 1-2 cm di distanza dalla neoplasia. - La resezione avviene con forbici. - Di solito non si riesce tecnicamente a preservare un lembo di capsula renale sufficiente per coprire il futuro difetto parenchimale. - In caso di lesione caliceale si procede all'immediata chiusura impermeabile con punti staccati in catgut cromico 4/0. - Emostasi del letto tumorale con punti trasfissi in catgut cromico 4/0. - Coagulazione del letto tumorale con laser ad argon. - Si riapprossima il parenchima renale senza tensione con punti staccati in catgut cromico 3/0 includendo nella sutura grasso perirenale o una garza emostatica.

**Resezione cuneiforme:** La resezione a cuneo è indicata in presenza di tumori localizzati perifericamente. Tale resezione va sempre eseguita in ischemia ed ipotermia locale. - A differenza della resezione polare l'arteria segmentaria corrispondente non viene legata ma solo temporaneamente occlusa. - Resezione del tumore con un margine di sicurezza di parenchima renale sano di 1-2 cm. - Chiusura di eventuali lesioni caliceali ed emostasi con punti trasfissi. Si riapprossima il difetto parenchimale come descritto per la resezione polare. - Si declampa l'arteria renale o la corrispondente arteria segmentaria temporaneamente occlusa.

#### **Nefrectomia laparoscopica:**

La chirurgia laparoscopica, dopo una lunga fase durante la quale fu utilizzata esclusivamente a livello diagnostico, intorno agli anni '90, sulla scia dell'esperienza dei chirurghi generali, è entrata a pieno titolo nell'armamentario terapeutico degli urologi. L'incessante progresso tecnologico ha permesso, in pochi anni, l'affermarsi di questo nuovo tipo di chirurgia anche se, con tutta probabilità, siamo solo ai primi passi di una autentica rivoluzione. La chirurgia laparoscopica, se confrontata con la chirurgia tradizionale, presenta per il paziente indubbi vantaggi, come la riduzione della degenza ospedaliera, una convalescenza ed una morbidità minime ed infine l'assenza di una cicatrice. Schuessler fu il primo urologo ad eseguire una linfadenectomia pelvica laparoscopica, preliminare ad una prostatectomia radicale, in un caso di neoplasia localizzata. La strada ormai era stata aperta. Nel tempo, altri centri urologici, sensibili alla nuova metodica, fecero esperienze con la laparoscopia operativa e finalmente Ralph Clayman, dopo una serie di studi sperimentali sull'animale, il 25 Giugno 1990 presso l'Università di Washington a Saint Louis, eseguì la prima nefrectomia laparoscopica. Si trattava di una donna di 85 anni con un oncocitoma del diametro di 3 cm, localizzato al 1/3 medio del rene di destra. Il tempo operatorio fu di 6 ore e 45 minuti, ed il rene, completamente isolato, fu introdotto in un sacchetto impermeabile ove fu frantumato utilizzando un morcellatore elettrico sperimentale. L'organo fu quindi estratto attraverso uno degli accessi laparoscopici. Le perdite ematiche intraoperatorie furono valutate intorno ai 300 cc e la donna, dimessa dopo una settimana, riprese le sue normali attività dopo qualche giorno. Era veramente iniziata anche per l'Urologia l'era della laparoscopia operativa. L'Europa si adeguò ed il primo ad eseguire una nefrectomia laparoscopica fu Malcom J. Coptcoat a Londra nell'Ottobre del 1991; un mese dopo anche in Italia fu eseguita la prima nefrectomia laparoscopica ad opera di Guglielmo Breda presso l'Ospedale di Bassano del Grappa. L'approccio alla nefrectomia laparoscopica può essere diretto, per via retroperitoneale (RP), certamente la via più "familiare" al chirurgo urologo, o indiretto per via trans- peritoneale (TP). I tentativi sperimentali sull'uso della via diretta (RP) al rene furono numerosi. Gli Autori, che sfruttavano l'esperienza acquisita con la tecnica utilizzata per il trattamento percutaneo della calcolosi renale, non riportarono però grossi successi a causa del tessuto adiposo retroperitoneale che ostacolava la creazione di un soddisfacente retroperitoneo. Queste iniziali difficoltà all'accesso diretto al rene portarono Clayman ad usare la via indiretta (TP) per la sua prima nefrectomia laparoscopica. La via

trans-peritoneale era però diversa da quella che normalmente l'Urologo usa in chirurgia "aperta" per il trattamento della patologia renale benigna e questo fu fonte di critiche alla nuova metodica. Intanto nel mondo le esperienze specifiche continuavano. Nel 1992 Gaur mise a punto una tecnica di "scollamento pneumatico" con pallone del retroperitoneo; pubblicò i successi così ottenuti in vari interventi (nephrectomie semplici, biopsie renali, ureterolitomie, varicocelectomie). Gli urologi fautori della laparoscopia subito si adeguarono e qualche tempo dopo Rassweiler modificò la tecnica iniziale di Gaur di scollamento del retroperitoneo da "pneumatico" in "idraulico controllato". In definitiva si era dimostrato che entrambe le vie di accesso al rene erano possibili ed ormai collaudate. Di volta in volta si poteva scegliere quale approccio fosse il più conveniente sempre salvaguardando l'interesse del paziente ed avendo in debita considerazione, oltre che l'esperienza specifica dell'operatore, anche i vantaggi e gli svantaggi che, rispettivamente, i due accessi presentano. In linea generale l'approccio retroperitoneale può essere consigliato nei casi di piccoli reni di peso inferiore ai 100 g e con scarsa fibrosi o infiammazione peri-renale. Questa via inoltre presenta tutti i vantaggi dell'accesso extra-peritoneale compresa la riduzione dei tempi operatori, della degenza e quindi della convalescenza. Di contro questa via non è consigliabile di fronte ad organi voluminosi o in presenza di importanti fatti fibrotici peri-renali a causa del ridotto spazio in cui si è costretti a lavorare.

*Indicazioni:* Patologia renale benigna (nephrectomia semplice).

*Controindicazioni:* Patologia renale maligna (nephrectomia radicale). Recentemente comunque, alcuni autori eseguono nephrectomie radicali laparo/lomboscopiche per patologie renali maligne arrivando ad asportare per via trans-peritoneale tumori di grosse dimensioni, intatti ed unitamente al surrene ed al grasso perirenale, ampliando un accesso laparoscopico da 12 mm a 5-7 cm e permettendo in questo modo di eseguire una corretta stadiazione patologica.

*Tecnica operatoria:* Preparazione e posizionamento del paziente: prelievo pre-operatorio, in più sedute, di circa 500 cc di sangue autologo. - Sia che la metodica si svolga con accesso diretto al rene sia che avvenga per via trans-peritoneale si esegue una preparazione intestinale somministrando il giorno prima dell'intervento 3-4 litri di soluzione elettrolitica per lavaggio gastro-intestinale (S.E.L.G.) seguiti, la sera che precede l'intervento, da clistere evacuativo solo se le scariche presenteranno ancora feci formate. - Profilassi antitrombotica ed antibiotica ad ampio spettro a partire dalla sera precedente l'intervento. - Con il paziente già anestetizzato è utile posizionare per via trans-uretrale e sotto controllo radiologico un cateterino ureterale (5-6 Charr) nell'asse escretore interessato. Questo renderà più agevole intraoperatoriamente il reperimento dell'uretere e potrà contribuire alla contrazione dei tempi operatori. Il catetere ureterale verrà fissato ad un catetere vescicale tipo Foley che sarà rimosso a 24 ore dall'intervento. - Posizione obliqua moderata del paziente (circa 60°). - L'arto superiore controlaterale sarà disteso lungo il corpo per evitare ogni eventuale intralcio ai movimenti dell'operatore e di tutta l'equipe. L'arto superiore omolaterale, fissato ad un supporto, si presenterà con il braccio a 90° rispetto all'asse del corpo e con l'avambraccio flesso sul braccio (quasi come per un abbraccio). Si avrà cura di evitare stiramenti sul plesso brachiale di questo lato causa di fastidiosa sintomatologia algica nel post-operatorio. - Uno o due cuscini saranno posizionati tra gli arti inferiori e l'arto inferiore controlaterale si fletterà sul ginocchio di circa 30°. - Il tavolo operatorio sarà "spezzato" come per una classica lombotomia.

Inserimento ago di Veress e creazione del pneumoperitoneo: Applicazione di due Backhaus sui bordi laterali della cicatrice ombelicale o in sede peri-ombelicale. La trazione sulle Backhaus ha lo scopo di allontanare la parete addominale dalle sottostanti anse intestinali riducendo i rischi di indesiderate perforazioni. - Con la punta di un bisturi si pratica una piccola incisione lunga circa 1 cm sul labbro inferiore della cicatrice ombelicale o subito lateralmente ad essa (margine interno dei muscoli retti). - Attraverso questa si introduce l'ago e, progredendo verso la cavità peritoneale (ago inclinato di circa 20-30° sull'asse maggiore del corpo), il chirurgo avvertirà resistenze diverse mentre attraversa il grasso pre-peritoneale (meno resistente), la fascia transversalis e la membrana peritoneale (più resistenti). Classico è il "click" dell'ago ormai giunto in

addome. - A questo punto si deve avere conferma di essere nella giusta "cavità": la mancata aspirazione attraverso una siringa sterile (sistemata sull'ago) di materiale organico, la rapida scomparsa in cavità di alcuni cc di soluzione fisiologica introdotti per la stessa via ed anche la bassa pressione endocavitaria che si potrà andare a registrare, ci rassicureranno. - L'ago di Veress è ora raccordato all'insufflatore di CO<sub>2</sub>, (già in precedenza "tarato" sui 13-15 mmHg come pressione massima da raggiungere in cavità) e, verificate le iniziali basse pressioni endocavitarie (circa 3-4 mmHg), si procede alla insufflazione della CO<sub>2</sub>. Inizialmente il flusso sarà di poco superiore al litro/min e successivamente, raggiunta la giusta pressione di 12-13 mmHg, lo si regolerà su valori di 2-4 litri/min suscettibile di modifiche nel corso della procedura.

Posizione dei trocar: Creato il pneumoperitoneo si rimuove l'ago di Veress e, nella stessa sede, si inserisce il 1° trocar (accesso 1), solitamente del diametro di 10 mm (in sede ombelicale o lungo l'ombelicale trasversa al margine esterno dei muscoli retti addominali omolaterali). Attraverso questo primo trocar, a cui sarà inizialmente raccordato l'insufflatore di CO<sub>2</sub>, viene introdotto il laparoscopia (ottica da 0°). - Si esplora la cavità addominale, si valuta accuratamente ove sia più conveniente collocare gli altri accessi e quindi, creato il buio in sala operatoria, per "trasparenza" si procede a sistemare, sotto visione diretta, altri due trocar entrambi da 12 mm lungo la mammillare omolaterale e rispettivamente in sede sottocostale (accesso 2) ed in sede soprailiaca sottombelicale (accesso 3). Questi rappresentano i veri trocar operativi. - Utile a questo punto controllare, modificando la posizione del laparoscopia dall'accesso 1 al 2 e previo riduttore da 10, il corretto posizionamento dell'accesso 1. - Posizionamento degli accessi 4 e 5. Entrambi questi accessi (da 5 o 10 mm) vengono sistemati lungo l'ascellare anteriore omolaterale rispettivamente in sede sottocostale (accesso 4) e soprailiaco (accesso 5). Questi ultimi due accessi saranno utilizzati principalmente dall'aiuto per facilitare la dissezione dei tessuti da parte dell'operatore. - Tutte le porte, ben sistemate, sono di volta in volta "ancorate" con una sutura cutanea.

**Nefrectomia:** Mobilizzazione del colon (ascendente o, rispettivamente, discendente). - Individuata la linea di Toldt, mentre l'aiuto con pinze in posizione 4 la fraziona lateralmente, l'operatore la stira medialmente con pinze in posizione 3. - Il peritoneo posteriore, sollevato, viene quindi inciso (operatore con forbici attraverso accesso 2) e l'incisione è spinta caudalmente sino ai vasi iliaci comuni, cranialmente sino alla flessura epatica o splenica rispettivamente. - L'incisione craniale del retroperitoneo viene ulteriormente prolungata medialmente a destra sino a kocherizzare il duodeno ed esporre la superficie anteriore della vena cava. - A sinistra, liberata la flessura colica e lasciando cranialmente la milza, si completa lo scollamento del colon fino a liberare l'ilo (attenzione alla coda del pancreas). - Medializzato il colon, aiutati in questo anche dalla posizione obliqua del paziente che facilita la caduta per gravità dell'intestino, si prosegue nell'esposizione del retroperitoneo ed al reperimento dell'uretere. Durante questo tempo, utili possono risultare i movimenti esercitati dall'esterno sul cateterino ureterale, precedentemente introdotto, alla ricerca dell'uretere "intubato". - Individuato l'uretere, mentre l'aiuto lo sottende con pinze o endo-babcock in posizione 5, l'operatore provvede al suo ulteriore isolamento dal tessuto retroperitoneale con pinze (accesso 3) e forbici (accesso 2). - Durante questo tempo, procedendo cranialmente nell'isolamento ureterale, si prende "contatto" con la vena gonadica, che a destra incrocia l'uretere e quindi si getta nella cava. La vena gonadica viene clippata e sezionata (endo-clips e quindi forbici dalla porta 2). A sinistra la vena gonadica decorre medialmente all'uretere e, per il fatto che sfocia direttamente nella vena renale di quel lato, può rappresentare una ulteriore "guida" unitamente all'uretere, verso l'ilo renale. - Procedendo nell'isolamento craniale dell'uretere si giunge in prossimità della giunzione pielo-ureterale e si individua il polo inferiore del rene che viene liberato dal tessuto ad esso circostante. - Individuata la vena renale che sarà adeguatamente isolata e dislocata cranialmente (dall'aiuto in posizione 4), si reperta l'arteria renale, il tutto sempre con pinze e forbici in posizione 2 e 3. A sinistra si dovrà prestare maggiore attenzione alla vena renale per le sue "pericolose" afferenze (gonadica, surrenale, eventuali lombari), che saranno clippate e sezionate di volta in volta anche per maggior comodità di movimenti. - Sezione tra endo-clips dell'arteria renale. - Se il calibro della vena renale è tale da non poter essere completamente compresa dalle clips, questa verrà trattata con endo-GIA. Ottimale dovrà

quindi essere il suo isolamento per permettere prima al "misuratore" e poi all'endo-GIA vera e propria di comprendere fra le sue branche, completamente, la parete vascolare e permettere una costante visione della "punta" dell'endo-GIA. - Dopo la sezione dei vasi renali si procede con una certa rapidità e sicurezza nella dissezione delle restanti porzioni del rene dal circostante tessuto adiposo retroperitoneale avendo cura, cranialmente, di non comprendere il surrene. Si sfilava dall'esterno il cateterino ureterale. - L'uretere viene sezionato o fra endo-clips o direttamente con endo-GIA a circa 6-7 cm dalla giunzione pieloureterale. - Il rene, ormai completamente libero in cavità, viene posto rispettivamente o sulla cupola epatica o sulla milza. - Attraverso l'accesso 2 l'operatore introduce in cavità, chiuso ed opportunamente avvolto su grasping, il sacchetto impermeabile Lapsac, che sarà aperto con idonee manovre attraverso pinze manovrate dall'aiuto in posizione 5 e dall'operatore in posizione 3 che agiranno sulle tre "tabs" poste sul colletto del sacchetto. - Aperto il sacchetto si fa "cadere" in esso l'organo. - L'operatore, dall'accesso 1, chiude il colletto del sacco, agendo con le pinze sui fili, e lo estrae contemporaneamente al trocar (ombelicale o altro). - Prima della rimozione, sotto visione, dei trocar e della risoluzione del pneumoperitoneo, è buona norma controllare l'emostasi della loggia renale con particolare attenzione ai "monconcini" vascolari dell'ilo per escludere eventuali sanguinamenti attivi - Un drenaggio tipo Redon può essere introdotto per via trans-peritoneale in loggia dall'accesso 3 o 5, sistemandolo in sede con pinze dall'accesso 2 o 4. - Alcuni punti in Dexon o Vicryl a chiusura delle piccole breccie fasciali nelle sedi degli accessi da 12 e da 10 mm. - Punti di accostamento del sottocute in materiale riassorbibile 3/0. - Cute o con sutura in Nylon 2-3/0 o con accostamento dei margini con "strips".

#### *Situazioni particolari:*

**Trombosi neoplastica dell'asse cavo atriale:** Il fine deve essere la completa asportazione del trombo neoplastico. Infatti, la nefrectomia con semplice legatura della vena renale, senza la rimozione del tumore intra-cavale, oltre a comportare rischi intraoperatori immediati di embolia, è seguita da insorgenza di metastasi a breve termine. Per raggiungere tale scopo con mortalità e morbidità minime è indispensabile conoscere pre-operatoriamente e con precisione il limite craniale del trombo (che segue la direzione della corrente venosa) a mezzo di una risonanza magnetica (5). Infatti, la tattica operatoria deve essere programmata principalmente in funzione dell'esatto livello del tumore lungo l'asse cavo-atriale (6).

**Trombosi neoplastica limitata alla vena renale con protrusione in cava inferiore:** Accesso anteriore trans-peritoneale. - Sezione dell'arteria renale all'emergenza aortica e dell'uretere in fossa iliaca. - Isolamento della vena cava inferiore sopra e sotto lo sbocco delle vene renali. - Posizionamento di una pinza emostatica di Satinsky che escluda dal circolo la vena renale ed una porzione di cava. - Sezione della cava lungo la Satinsky e rimozione del rene con un segmento di cava. - Non è necessario clampare la vena renale controlaterale e la cava a monte e a valle del trombo. - Sutura della breccia cavale.

Trombosi neoplastica estesa alla vena cava infra epatica: Accesso trans-peritoneale o toraco-freno-laparotomico, quest'ultimo specie per i tumori destri. Infatti, tramite quest'accesso si potranno, se necessario, agevolmente sezionare i legamenti epatici triangolare e coronario di destra ed esporre, previa rotazione anteriore del lobo epatico destro verso l'alto e medialmente, la vena cava retroepatica. - Eseguito il tempo arterioso preliminare, si clampano i vasi renali controlaterali (arteria e vena) e la vena cava a monte ed a valle del trombo. - Cavotomia. - Rimozione in blocco del trombo, di un segmento di vena cava a livello dello sbocco della vena renale, del rene, del surrene, del grasso perirenale e della fascia di Gerota. - Sutura della breccia cavale.

**Trombosi neoplastica estesa alla vena cava retro epatica:** Accesso toraco-frenolaparotomico (VIII o IX spazio intercostale) Per i tumori di destra e sterno-laparotomico per i tumori di sinistra. - Isolamento preliminare della vena cava a livello diaframmatico o intrapericardico attraverso una pericardiotomia e posizionamento di un tourniquet. Questo è il passaggio più delicato ma anche più importante, visto che si ottiene un sicuro controllo craniale del trombo. - Sezione dei legamenti epatici coronario e triangolare di destra e delicata rotazione anteriore del fegato. Si espone così la vena cava

retroepatica e le vene epatiche confluenti in essa (area nuda). La sezione dei legamenti falciforme e rotondo è raramente necessaria. - Isolamento del peduncolo epatico ed interruzione della circolazione epatica a mezzo della manovra di Pringle al fine di ridurre l'afflusso ematico nel tratto di vena cava occupato dal trombo. L'arresto del circolo portale può prolungarsi per un tempo non superiore ai 30 minuti. - Isolamento dei vasi renali controlaterali e delle vene sovraepatiche principali. - Mobilizzazione della vena cava previa legatura delle vene lombari. - Previo clampaggio della vena porta, dell'arteria e vena renale controlaterale, della vena cava a monte (vena cava diaframmatica o intrapericardica) ed a valle del trombo (vena cava sottorenale) e delle vene sovraepatiche si procede alla cavotomia ed alla trombectomia. - Rimozione in blocco del trombo, del rene, del surrene, del grasso perirenale e della fascia di Gerota. - Immediatamente prima della completa sutura della breccia cavale, il tourniquet a livello della cava sottorenale viene allentato per riempire il tratto di vena cava escluso e ridurre la possibilità di embolia gassosa. - Quindi vengono allentati i rimanenti tourniquet e rimosse le ciani? nel seguente ordine: vena cava intrapericardica, vene sovraepatiche, vena renale controlaterale, arteria renale controlaterale, vena porta.

**Trombosi neoplastica sopradiaframmatica:** Un perfetto controllo con rimozione completa del trombo può essere effettuato solo a mezzo di bypass cardiopolmonare (7). - Accesso toraco-freno-laparotomico (V spazio intercostale) per i tumori di destra e sterno-laparotomico per i tumori di sinistra. - Sezione del diaframma fino all'orificio cavale risparmiando il nervo frenico ed esposizione della vena cava retroepatica previa sezione dei legamenti triangolare e coronario di destra e derotazione epatica. - Previa completa mobilizzazione del rene, si attua il bypass cardiopolmonare introducendo un catetere in vena cava superiore attraverso una atriotomia destra, un catetere nell'aorta ascendente ed un terzo catetere (di deflusso) nella vena cava inferiore a valle del trombo. - Si instaura l'arresto cardiaco ed una ipotermia profonda. Ciò consente un intervento totalmente esangue. - Estesa cavotomia e trombectomia. - Chiusura della breccia cavale.

# PATOLOGIA DEL TESTICOLO

## ANATOMIA.

- Forma ellissoide, organo pari, contenuto nella borsa scrotale;
- Rivestito dalla tunica vaginale: lo strato parietale riveste la superficie interna dello scroto, lo strato sieroso (vaginale vera) è intimamente adeso all'organo, che riveste quasi interamente;
- Il margine laterale è convesso ed è ricoperto dall'epididimo;
- In corrispondenza del margine posteriore si trova l'ilo del testicolo che dà passaggio ai vasi, ai nervi e ai linfatici;
- Al polo inferiore è presente il gubernaculum testis, struttura embriionale che mantiene il testicolo in sede e previene la torsione;
- L'arteria testicolare nasce direttamente dall'aorta addominale e raggiunge il testicolo attraverso il funicolo spermatico;
- La vena testicolare sinistra sbocca nella vena renale omolaterale, quella destra nella vena cava inferiore formando un angolo acuto;
- Dal testicolo originano le vie seminali: dalla rete testis originano 10-15 condottini efferenti che emergono dal margine posteriore e formano la testa dell'epididimo;
- L'epididimo è un condotto lungo 5 cm, ricopre il testicolo a livello del margine posteriore e a livello della coda piega verso l'alto e medialmente costituendo il dotto deferente

Il FUNICOLO SPERMATICO decorre attraverso l'anello inguinale interno, esterno e infine raggiunge lo scroto: è costituito da:

- Dotto deferente con arteria e vena deferenziale;
- Arteria testicolare;
- Arteria cremasterica o spermatica esterna (creano un circolo collaterale per cui l'a. testicolare può essere legata senza causare danni di vascolarizzazione)
- Vene testicolari;
- Vasi linfatici;
- Nervo genitofemorale, ramo genitale del nervo ileoinguinale;
- Legamento vaginale (residuo del dotto peritoneo-vaginale);
- Epididimo e muscolo cremasterico interno (che è responsabile della risalita dei testicoli, ad es. al freddo)

## *Varicocele*

### □ *Definizione ed epidemiologia*

Il varicocele consiste nella dilatazione delle vene spermatiche interne che drenano nel testicolo (plesso pampiniforme); è una condizione molto comune, che interessa il 15% della popolazione maschile generale e il 40% degli uomini valutati per infertilità.

Nell'85% dei casi è interessato il testicolo sinistro, nel restante 15% il destro; nel 20% degli uomini il problema è bilaterale (ma anche un varicocele unilaterale può interessare entrambi i testicoli). La ragione di questo diverso interessamento è anatomica: la vena spermatica sinistra è più lunga rispetto alla destra e si getta nella vena renale sinistra ad angolo retto vicino a un sito di compressione rappresentato dall'arteria mesenterica; la vena spermatica destra, invece, si getta ad angolo

acuto direttamente nella vena cava. Questi fattori anatomici (e il peso della gravità) promuovono il reflusso di sangue nella vena spermatica sinistra, da cui risulta un aumento del sangue in essa contenuta e l'aumento della temperatura unitamente alla congestione nel testicolo.

#### □ *Patogenesi e conseguenze*

Il varicocele si sviluppa a causa di un difetto delle valvole che normalmente consentono al sangue di defluire dal testicolo verso l'addome; il danno testicolare è dovuto all'anomalo reflusso di sangue dall'addome allo scroto, evento che crea un ambiente ostile per lo sviluppo del liquido seminale (la condizione patologica è rappresentata dal reflusso, non dalla dilatazione del plesso pampiniforme!).

Alcuni uomini affetti da varicocele massivo possono non mostrare evidenze di danno testicolare, mentre altri con varicocele minimo o subclinico (identificato solo con esami radiologici) possono risultarne sterili. Gli effetti del varicocele sulla qualità e sulla quantità dello sperma sono perciò difficili da definire e prevedere.

Numerose teorie si propongono di spiegare come possa il varicocele causare infertilità:

1. la temperatura scrotale aumenta per via dell'anomalo flusso di sangue nelle vene che drenano il testicolo e nelle arterie che penetrano nello scroto: un aumento prolungato della temperatura scrotale ha un effetto deleterio sulla produzione dello sperma
2. la concentrazione anomala di sostanze renali e surrenali può impedire lo sviluppo di uno sperma normale
3. l'anormale flusso di sangue dallo scroto aumenta le sostanze di scarto metabolico e diminuisce la disponibilità di ossigeno e nutrienti richiesti per lo sviluppo dello sperma
4. l'anormale flusso di sangue può anche interferire con la concentrazione di testosterone, che di rimando può interferire con la produzione dello sperma.

#### □ *Diagnosi*

- Solitamente asintomatico
- Spesso diagnosticato durante visita medica di leva o per attività sportiva
- Ispezione dello scroto
- Palpazione in clino ed ortostatismo (importante valutare il volume del testicolo)
- Manovra di Valsalva

#### □ *Classificazione*

- Subclinico: evidenziabile solo al Doppler (che valuta il reflusso venoso)
- I grado: varicocele evocabile e palpabile solo facendo compiere al paziente una manovra di Valsalva
- II grado: varicocele palpabile anche in assenza di manovra di Valsalva
- III grado: varicocele evidenziabile già all'ispezione

#### □ *Esami da effettuare (esclusi pazienti chiaramente fertili)*

- Esame del liquido seminale (due campioni)\*
- Ecografia scrotale (valutare dimensione testicoli)
- Flussimetria doppler (valutare varicocele subclinico, tipizzare varicocele clinico)

\* L'esame del liquido seminale rappresenta la prima ed irrinunciabile indagine diagnostica nello studio dell'infertilità maschile. In tabella sono riportati i valori normali; un ridotto numero di spermatozoi comporta oligospermia, una diminuita motilità astenospermia, un'alterata morfologia teratospermia. Se queste condizioni sono contemporaneamente presenti si parla di oligo-terato-astenospermia (OTA).

|                        |                                                      |
|------------------------|------------------------------------------------------|
| Volume                 | 2-6 ml                                               |
| pH                     | 7.2-8                                                |
| Numero spermatozoi     | > 20 mil./ml                                         |
| Motilità spermatozoi   | > 25% di moto di tipo A<br>> 50% di moto di tipo A+B |
| Morfologia spermatozoi | > 30% di forme tipiche                               |
| Globuli bianchi        | < 1 mil./ml                                          |
| Cell.spermiogenetiche  | < 1 mil./ml                                          |
| Agglutinati specifici  | assenti                                              |

#### □ **Terapia: indicazioni**

I criteri per procedere alla terapia sono:

- Infertilità documentata con partner normale o potenzialmente normale e parametri seminali alterati (il 50% delle infertilità sono di causa femminile, il 25% di causa maschile e il restante 25% riconosce causa mista)
- Parametri seminali alterati
- Dolore o fastidio scrotale (senso di “peso” scrotale soprattutto la sera o dopo attività sportiva)
- Ipotrofia testicolare significativa

Lo scopo è quello di migliorare la spermatogenesi o di prevenire un suo deterioramento futuro; si programma un intervento quando sussista un'alterazione della spermatogenesi o quando questa si possa prevedere sulla base di un'ipotrofia testicolare. Obiettivo dell'intervento è rimuovere il reflusso; la dilatazione del plesso pampiniforme può persistere parzialmente anche dopo l'intervento.

Possibili approcci sono:

- Chirurgia: legatura e sezione delle vene spermatiche con accesso tipo Mc Burney, oppure inguinale/subinguinale
- Sclerotizzazione o embolizzazione anterograda o retrograda
  - Scleroembolizzazione anterograda: attraverso una piccola incisione alla base dell'emiscroto sinistro, viene incannulata una delle vene varicose dilatate del plesso pampiniforme. Visualizzata la vena spermatica interna tramite flebografia, la stessa viene riempita di una sostanza sclerosante che determina la sua chiusura fino al suo sbocco nella vena renale - tecnica mininvasiva di Tauber)
  - Scleroembolizzazione retrograda: una volta penetrati con il cateterino in vena femorale comune si raggiunge la vena spermatica attraverso la vena renale sinistra o la vena cava inferiore per il varicocele destro; una flebografia, che confermi il varicocele, si rende necessaria per decidere la sede ottimale per questa cosiddetta legatura interna. Dopo la mappatura venosa, sempre attraverso il cateterino, si inietta in sede una sostanza sclerosante (e in aggiunta alcune volte una endo-clip metallica) che chiuderà il vaso venoso patologico, impedendo così il reflusso venoso nel testicolo che è stato la causa del varicocele. La sclerosi venosa è immediata.
- Laparoscopia

## ***Idrocele***

#### □ **Definizione ed eziologia**

Consiste nell'accumulo di liquido tra i due foglietti della sierosa vaginale o lungo il funicolo spermatico.

Generalmente è congenito (da cause criptogenetiche o meno frequentemente secondario ad un'ernia inguinale congenita); quando non è congenito si sviluppa più comunemente come patologia secondaria in individui adulti (a seguito di un'ernia inguinale, di infezioni o traumi a carico del testicolo o dell'epididimo, occlusioni di fluido o sangue nel funicolo spermatico, cisti o tumori).

Esistono diversi tipi di idrocele: es. idrocele comunicante, o idrocele con un'ernia inguinale insinuata.

#### □ *Clinica: sintomi e diagnosi*

Il sintomo principale è un rigonfiamento non doloroso di uno o entrambi i lati dello scroto, che si presenta come un palloncino turgido pieno di fluido. Generalmente è difficile sentire il testicolo per via della massa fluida che lo circonda.

La diagnosi, un tempo effettuata con il metodo della transilluminazione, oggi si pratica con un'ecografia.

#### □ *Trattamento*

Nella maggior parte dei casi l'idrocele primario non è pericoloso e può anche non essere trattato. In questi casi si ricorre al trattamento in quanto il rigonfiamento è spesso fonte di imbarazzo per il paziente. Si ricorre al trattamento chirurgico anche quando l'idrocele primario congenito non si risolve entro il quarto anno di età, o quando un idrocele primario non congenito non si risolve nel giro di qualche mese.

L'idrocele secondario si risolve trattandone la causa; una volta cessata la causa l'idrocele secondario viene normalmente assorbito; si ricorre al trattamento se il normale riassorbimento non avviene nel giro di qualche mese.

In casi estremi una massa fluida eccessiva può provocare pressioni tali da pregiudicare l'apporto di sangue al testicolo; in questi casi il trattamento è necessario.

L'idrocele secondario a un'ernia inguinale va trattato il più presto possibile rimuovendo l'ernia e richiudendo il dotto peritoneo vaginale. L'idrocele primario causato dal dotto aperto va corretto allo stesso modo.

Negli altri casi si procede all'asportazione dell'idrocele (idrocelectomia) in anestesia totale o spinale, attraverso l'incisione scrotale, l'eversione della tonaca vaginale e la sua incisione in modo da far evacuare il trasudato ed eliminare la sacca di raccolta così da facilitare il riassorbimento delle recidive. Possono essere necessari l'uso di un sospensoio per un po' di tempo e l'applicazione di ghiaccio sulla zona nelle 24 ore successive all'operazione. È possibile la formazione di un ematoma che generalmente si risolve nel giro di pochi giorni. Possono insorgere infezioni o danni al tessuto o alle strutture scrotali.

Un trattamento alternativo è l'aspirazione del fluido per mezzo di un ago, che però presenta rischi di infezione e di recidiva; questo trattamento è utilizzato solamente quando il trattamento chirurgico risolutivo presenta dei rischi e va abbinato con l'iniezione di medicinali sclerosanti che favoriscano la chiusura del dotto peritoneo vaginale per limitare le recidive. In questo caso possono insorgere infezioni, fibrosi, dolore allo scroto e recidiva dell'idrocele.

## ***Fimosi e parafimosi***

#### □ *Definizione*

Per fimosi si intende un restringimento prepuziale, per cui la pelle che avvolge il prepuzio non riesce a scoprire completamente ed autonomamente il glande. Importanti complicanze di questa condizione sono la difficoltà di eseguire un'accurata igiene intima e l'impossibilità di svuotare la vescica (con conseguente ritenzione urinaria acuta); inoltre la fimosi rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo del tumore del pene.

### □ **Classificazione e trattamento**

La fimosi può essere di due tipi: congenita o acquisita.

*Congenita* quando fin dalla nascita e nei primi anni di vita si manifesta un restringimento prepuziale. In questo caso è consigliabile l'operazione solo se è serrata (se non serrata si può risolvere il problema con ripetuti esercizi per aumentare l'elasticità della pelle nella zona).

*Acquisita* se si manifesta in età adulta in un uomo a causa di infiammazioni fungine o batteriche del glande o del prepuzio, oppure in seguito ad un lichen sclero-atrofico. In questi casi è solitamente necessaria l'operazione.

La fimosi, sia congenita che acquisita, si può dividere in due specie: serrata e non serrata.

La *fimosi serrata* si ha quando il restringimento è tale da impedire lo scoprimento del glande anche a pene flaccido, e in casi limite può anche portare difficoltà nell'urinare. La circoncisione è il rimedio più utilizzato. È tuttavia possibile tentare di risolvere una fimosi non grave con l'applicazione di creme steroidee unita a tentativi delicati di scopertura.

La *fimosi non serrata* invece si ha quando non si riesce a scoprire il glande a pene eretto o ci si riesce solo parzialmente. La forzatura nello scoprimento del glande può provocare un effetto molto più grave, chiamato parafimosi, in cui non si riesce più a ricoprire il glande e che comporta uno strangolamento dello stesso fino alla necrosi. In questo caso è necessario un intervento d'urgenza: si tenta dapprima di ridurre il prepuzio manualmente (eventualmente si usa del ghiaccio), altrimenti si pratica un'incisione dorsale del prepuzio e infine si ricorre alla circoncisione.

## Tumori del testicolo



Sono tumori aggressivi ma fortunatamente poco frequenti (i meno frequenti dell'apparato genitale maschile, con quelli del pene); oggi si può guarire nel 90% dei casi, anche in stadi di malattia avanzata (derivano da cellule germinali, normalmente radiosensibili e chemiosensibili). Sono disponibili markers utili per la diagnosi e il monitoraggio della terapia.

### □ **Epidemiologia**

Il tumore del testicolo rappresenta l'1-2% dei tumori solidi del maschio ed è il tumore maligno più comune nei maschi tra i 20-35 anni.

Incidenza nella popolazione di razza bianca: 1-10 nuovi casi/100.000

Incidenza in Italia (in aumento): 6/100.000

Mortalità in Italia (in diminuzione, dapprima negli USA, poi in Europa Occidentale e Orientale): 0.32/100.000

### □ **Fattori di rischio**

- Criptorchidismo (1:200; 1:44 se bilaterale; 10% dei tumori testicolari; RR 14x, tanto più alto quanto più alto il testicolo e quanto più a lungo vi permane)
- Disgenesia testicolare

- Sindrome di Klinefelter
- Pubertà precoce
- Precedente tumore germinale del testicolo
- Storia familiare positiva
  - Forme familiari
    - 1-2,8%
    - Rischi Relativo per fratelli: 3-13
    - Rischi Relativo per padre-figlio: 2-5
    - Locus Xq27
- Esposizione ad estrogeni, radiazioni nella vita intrauterina

## **TUMORI GERMINALI DEL TESTICOLO.**

Malattia metastatica alla diagnosi

- tumori seminomatosi: 70% non MTS
- tumori non seminomatosi: 70% con MTS

Sedi di MTS linfonodali:

- testicolo destro: intra-aorto-cavali, pre-cavali, para-aortici di sinistra
- testicolo sinistro: para-aortici di sinistra, pre-aortici

N.B. Il drenaggio linfatico risponde allo sviluppo embriologico e coinvolge i linfonodi retroperitoneali dai vasi renali a quelli iliaci e seguenti; i linfonodi pelvici sono interessati solo se il tumore ha invaso l'epididimo, il funicolo o addirittura lo scroto. È questo il motivo per cui non bisogna mai aggredire il testicolo per via scrotale, dal momento che sussiste il rischio di deviare il deflusso linfatico e di causare MTS anomale e di insemnare altre strutture.

### **Seminoma.**

- 60% di tutti tumori testicolari
- 75% sono confinati al testicolo alla diagnosi
- i markers non sono quasi mai elevati (occasionalmente aumento di HCG)
- 3 istotipi:
  - s. tipico (80%)
  - s. anaplastico
  - s. spermatocitico
    - 1-2% dei seminomi
    - Età media 55 anni
    - Non associato a criptorchidismo
    - Non associato a neoplasia intratubulare
    - Prognosi buona

### **Non seminomi.**

- Più aggressivi
- 70% sono metastatici alla diagnosi
- Markers elevati nel 90%
- Istotipi
  - Ca embrionario (20%)

- Coriocarcinoma (1%)
- Tumore del sacco vitellino
- Teratoma (5-10%)
  - maturo
  - immaturo
- Teratocarcinoma

#### □ *Sintomi e segni*

- tumefazione scrotale
- di solito asintomatica
- dolore acuto nel 10% dei casi
- sanguinamento di un coriocarcinoma
- ginecomastia (5% dei casi)
- manifestazioni dovute a MTS
  - dispnea (da MTS polmonari, mediastiniche)
  - dolori dorso-lombari (da MTS retroperitoneali massive)

Oggi la transilluminazione non si fa più ed è sostituita dall'ecografia, imperativa quando il testicolo non è palpabile (es. per idrocele), prima di operare in qualsiasi modo, anche solo con una puntura.



#### □ *Esami diagnostici*

- ecografia testicolare: il tumore appare come un nodulo iperecogeno; questo riscontro impone un'esplorazione chirurgica (che avviene tramite incisione inguinale, clampaggio del funicolo, esternazione del testicolo, biopsia, eventualmente rimozione radicale retrograda di tutte le strutture e in un secondo momento impianto di una protesi testicolare di silicone)
- markers sierici
- $\beta$ -HCG: prodotta dalle cellule sinciziotrofoblastiche (gravidanza)
  - emivita 24-36 ore
  - nei tumori testicolari:
    - coriocarcinoma (tutti)
    - carcinoma embrionario (40-60%)
- $\alpha$ FP: prodotta dal sacco vitellino
  - bassi livelli normalmente
  - emivita 5-7 gg
  - nei tumori testicolari:
    - carcinoma embrionario

- teratocarcinoma
- RX torace per escludere metastasi polmonari
- intervento chirurgico esplorativo testicolare

## **MAI LA BIOPSIA!**

### ☐ **Stadiazione**

- Esame obiettivo (linfonodi sovraclaveari, masse addominali)
- Valutazione markers e loro tempo di dimezzamento
- Rx torace in due proiezioni
- TC addome sup. e inf. con m.d.c.

La linfoscintigrafia non si fa più!

- STADIO I: tumore confinato al testicolo
- STADIO II: MTS LFND retroperitoneali
- STADIO III: MTS LFND mediastinici e MTS sistemiche

### ☐ **Markers tumorali**

La valutazione dei markers è utile per:

- diagnosi
- staging
- monitoraggio della risposta al trattamento
- come fattore prognostico

La presenza di  $\alpha$ FP o un forte aumento di  $\beta$ -HCG sono un segno di tumore non seminomatoso (solo raramente i seminomi producono un po' di  $\beta$ -HCG)

La persistenza di markers elevati dopo orchifunicolectomia sono segno di malattia metastatica in paziente in Stadio clinico I.

La loro normalizzazione dopo terapia (chirurgica o medica) indica il buon controllo della malattia.

### ☐ **Algoritmo diagnostico**

Massa scrotale sospetta ☐ ecografia testicolare + marcatori tumorali ☐ orchiectomia radicale ☐ diagnosi di tumore germinale ☐ stadiazione (RX torace, TC addome, marcatori) ☐ terapia

### ☐ **Strategie terapeutiche**

Variano a seconda che il tumore sia di tipo seminomatoso o meno, dal momento che i tumori seminomatosi sono sensibili alla radioterapia, quelli non seminomatosi alla chemioterapia.

SEMINOMA.

- stadio I: sorveglianza dopo orchiectomia\* e trattamento alla ricaduta (se il pz è compliant)
  - radioterapia precauzionale (anche se la TC non rivela MTS infonodali, perché < 1 cm, in un 30% dei casi vi sono MTS microscopiche)
  - chemioterapia (poco usata)
- stadio IIA-IIB: radioterapia curativa (spesso la regressione del tumore è quasi totale!)
- stadio IIC-III: chemioterapia e follow-up, eventualmente linfadenectomia retroperitoneale (RPLND)

NON SEMINOMI.

- malattia locoregionale: RPLND e, in presenza di MTS linfonodali, PEB (cisplatino, etoposide, bleomicina)  
sorveglianza dopo orchiectomia  
chemioterapia dopo orchiectomia nei casi ad alto rischio

- malattia avanzata: cicli di PEB  
eventualmente chirurgia  
intereventi di salvataggio

\* l'orchiectomia prevede un approccio xifo-ombelico-pubico e si completa con la totale pulizia dei vasi (scheletrizzazione); la resezione delle fibre simpatiche (difficile da evitare) comporta un'eiaculazione retrograda, per cui il liquido spermatico si riversa in vescica ed è eliminato con l'urina, che si accompagna a sterilità. Questa evenienza rappresenta la principale indicazione alla preservazione del seme prima di qualsiasi intervento sui testicoli (radioterapia, chemioterapia e chirurgia).

#### □ **Sopravvivenza**

Complessivamente è dell'80%

I tumori non seminomatosi sono più aggressivi, ma guariscono bene a prezzo di un trattamento più "pesante" (CT, linfadenectomia retroperitoneale)

- Fattori prognostici per non seminoma:

- % di ca. embrionale
- Invasione vascolare
- Assenza di tumore del sacco vitellino

- Fattori prognostici per seminoma

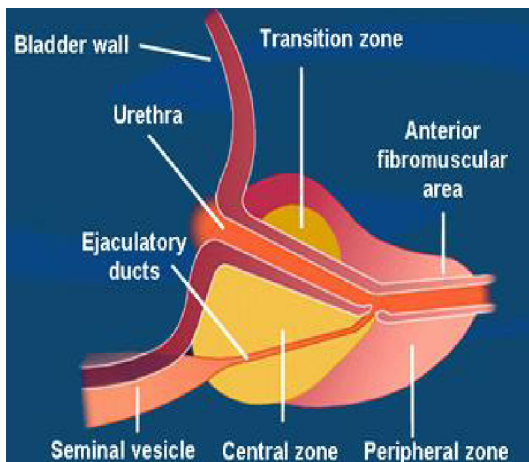
- Dimensioni (4 cm)
- Invasione vascolare
- Invasione rete testis

#### **TUMORI NON GERMINALI DEL TESTICOLO.**

- Gonaadoblastoma
- Tumore acellulare di Leydig, di Sertoli, della granulosa
- Forme miste

# PATOLOGIA DELLA PROSTATA

## □ Anatomia.



La prostata è una ghiandola fibromuscolare, con caratteristica forma a castagna. Ha base superiore e apice inferiore; il suo asse maggiore è disposto in obliquo verso il basso e l'avanti, formando un angolo di 20° con l'uretra che attraversa a tutto spessore l'organo. Le dimensioni sono: altezza 3 cm, larghezza 4 cm, profondità 2,5 cm. È localizzata tra la base della vescica ed il diaframma urogenitale, dietro la sinfisi pubica ed anteriormente al retto.

### Posizione e rapporti:

- Anteriormente è ricoperta dalla sfintere striato dell'uretra e corrisponde alla metà inferiore della sinfisi pubica a cui è unita da fasci fibromuscolari, i legamenti puboprostatici;
- Lateralmente con mm. pubococcigei, plesso venoso periprostatico e aponeurosi laterale della prostata;
- Posteriormente con l'ampolla rettale per interposizione della fascia rettovescicale (fascia di Denonvilliers) e con le ampolle delle vescichette seminali;
- Superiormente con la vescica (collo vescicale);
- Attraversata dall'uretra (uretra prostatica).

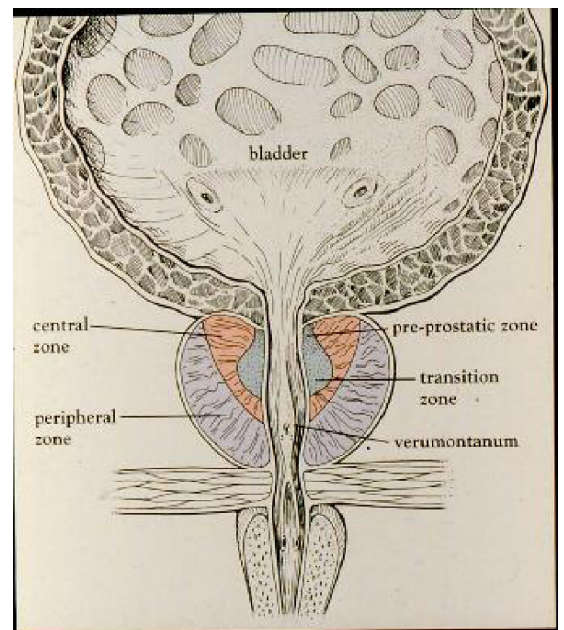
### Vascolarizzazione e drenaggio linfatico:

- Arterie: originano dalle arterie vescicali inferiori, pudende interne, rettili medie e otturatorie;
- Vene: costituiscono da ciascun lato il plesso vescico-prostatico, tributario delle vene iliache interne;
- Linfonodi: ipogastrici, iliaci ed otturatori.

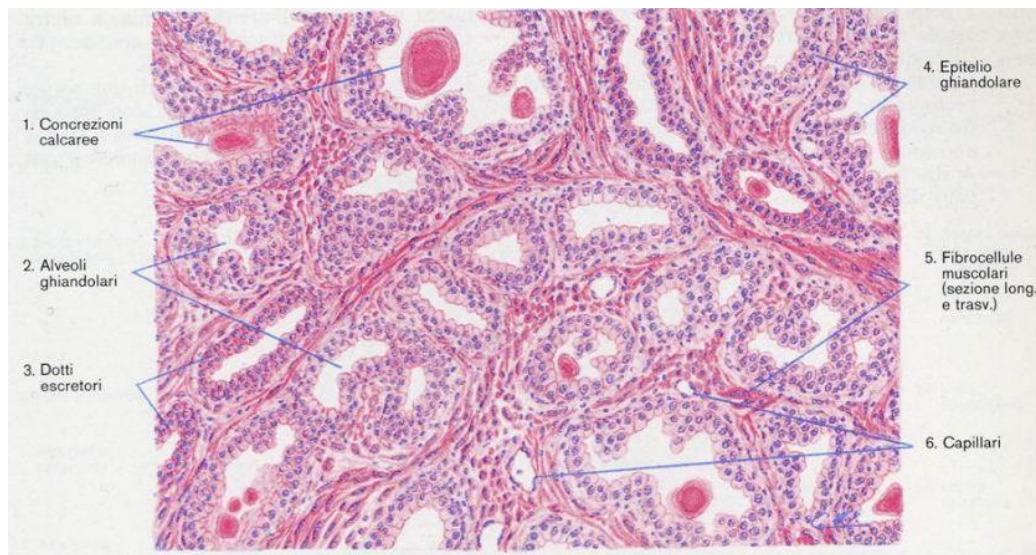
### La ghiandola è divisa in tre zone anatomofunzionali:

- zona centrale (25%): porzione centrale distribuita attorno ai dotti eiaculatori che penetrano nella prostata sulla faccia superiore e sboccano a livello del veru montanum (collicolo seminale);
- zona periferica (70%): porzione postero-laterale della prostata;
- zona di transizione (transitional zone) (5-10%): costituita da due lobi indipendenti.

Dalla zona periferica si sviluppano maggiormente i carcinomi, mentre dalla zona di transizione la IPB (tale zona infatti aumenta di dimensioni, naturalmente, con l'avanzare dell'età).



Il tessuto ghiandolare della prostata è costituito da un numero variabile da 30 a 50 ghiandole *tubuloalveolari ramificate*,



chiamate anche ghiandole otricolari, immerse in uno stroma fibromuscolare. Lo stroma è più abbondante nella parte anteriore della prostata dove forma lo stroma fibromuscolare anteriore, privo di ghiandole. Esso inoltre costituisce una sottile capsula per l'organo da

cui si dipartono spessi setti incompleti, meno visibili nella vita adulta. Ciascuna ghiandola otricolare è costituita da numerosi acini provvisti di papille, che riversano il loro secreto in piccoli condotti che si uniscono a formare un dotto per ciascuna ghiandola, per un totale di 12-20 dotti. Ognuno di essi decorre all'interno del parenchima sino a raggiungere l'uretra prostatica dove sbocca lateralmente al collicolo seminale. Le due depressioni che fiancheggiano il collicolo seminale nell'uretra prostatica sono i *seni prostatici* ed è qui che si aprono tutti i dotti della ghiandola.

Nella zona periferica si trovano ghiandole di struttura più complessa, mentre nella zona transizionale ghiandole semplici e ghiandole mucose. Gli acini sono costituiti da epitelio cilindrico, semplice o pseudo stratificato e sono avvolti da un plesso di capillari. Oltre alle cellule secernenti, vi sono cellule neuroendocrine la cui funzione è sconosciuta. Alla base delle ghiandole sono inoltre riscontrabili alcune cellule epiteliali piatte che costituiscono gli elementi staminali della prostata.

#### □ **Fisiologia.**

Durante l'eiaculazione produce il succo prostatico, un secreto alcalino fluido che si combina con le secrezioni delle ghiandole bulbo uretrali (di Cowper), delle vescicole seminali e dei testicoli.

## ***Iperplasia prostatica benigna***

#### □ **Storia**

Erofilo (300 a.C.): prima descrizione anatomica della prostata. Descrive la Prostatai adenoides per sottolinearne una posizione anteriore rispetto alla vescica.

Galeno: studio della ritenzione: "il canale presenta una tumefazione abnorme così cospicua da ostruire l'uretra, e questa tumefazione è una specie di escrescenza sia carnosa che callosa; oppure lo stesso canale si gonfia e forma un'enorme tumefazione, dovuta ad infiammazione, ascesso o tumore scirroso."

Epicuro: si suicidò a 72 anni tagliandosi le vene dopo che per quattordici giorni non aveva potuto urinare.

Nerone, imperatore romano: soffriva di disturbi prostatici, sottoponeva i propri schiavi a raffinate torture per vederli soffrire dei suoi stessi dolori. (legava la base del pene per indurre una ritenzione forzata.).

Pietro il Grande, Zar dal 1682, morì a 53 anni in seguito a ritenzione urinaria verosimilmente di origine prostatica.

Napoleone III: noto prostatico, fece creare per se e successivamente per tutto l'esercito francese una giacca a tunica lunga e festonata. La giacca serviva a nascondere una specie di piccolo pappagallo da tenere dentro i pantaloni.

Michelangelo Buonarroti: "Circa il mio male di non poter urinare io ne sono stato molto male, e muggiai di notte senza dormire e senza riposo nessuno, e per quello che giudicano i medici, dicono che io ho il mal della pietra".

Nel 1800 si intuisce la relazione tra l'iperplasia prostatica e l'invecchiamento: "Quando i capelli diventano grigi e radi, quando nelle arterie si formano delle placche, quando intorno alla cornea compare un anello biancastro, direi inevitabilmente, la prostata aumenta solitamente di volume". Brodie, 1849.

## □ Epidemiologia

Studio autopistico, riscontro di IPB istologica:

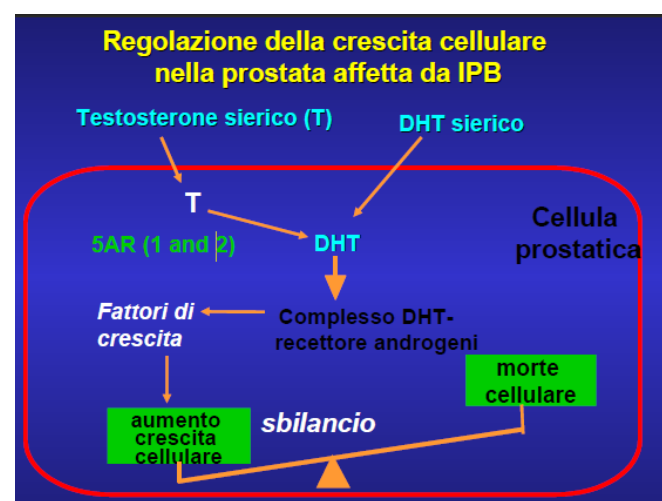
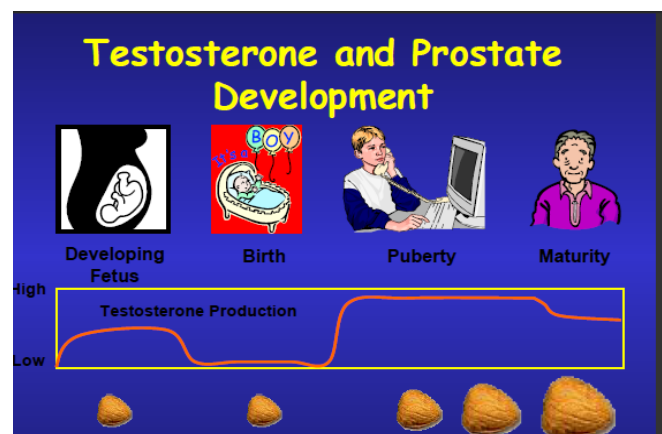
- 8% in maschi di 40 anni
- 50% in maschi tra i 50-60 anni
- 90% in maschi >80 anni

## □ Eziologia

Gli androgeni, gli estrogeni, le interazioni stroma-epitelio, i fattori di crescita ed i neurotrasmettitori sembrano svolgere un ruolo nell'eziologia del processo iperplastico (sia singolarmente che in combinazione).

### Androgeni ed IPB

- i pz castrati prima della pubertà non sviluppano l'IPB: la castrazione (medica o chirurgica) impedisce lo sviluppo dell'IPB e ne induce la regressione
- i recettori degli androgeni ed i livelli prostatici di DHT restano elevati anche nell'anziano (ruolo della 5 $\alpha$ -reduttasi: un deficit genetico dell' $\alpha$ 5-reduttasi determina un mancato sviluppo della prostata)
- la sottrazione androgenica porta ad una parziale involuzione dell'IPB, durante la quale al contrario si osserva un aumento del contenuto dei recettori per gli androgeni
- l'ablazione androgenica attiva i geni specifici coinvolti nell'apoptosi.



Estrogeni

Evidenze in modelli sperimentali animali del ruolo degli estrogeni nell'induzione dell'IPB. Ruolo molto meno chiaro nell'uomo.

- Nel cane adulto gli estrogeni sensibilizzano la prostata all'azione degli androgeni
- Nell'IPB canina c'è un elevato numero di recettori affini per gli estrogeni, che inducono un'iperplasia dello stroma
- Nell'uomo la concentrazione sierica degli estrogeni e il rapporto estrogeni/progesterone aumentano con l'aumentare dell'età.
- I pazienti con IPB di dimensioni maggiori tendono ad avere livelli più elevati di estradiolo nel sangue.

I recettori per gli estrogeni predominano nello stroma ma sono presenti anche nelle cellule epiteliali. Gli estrogeni inducono i recettori per gli androgeni, la produzione di bFGF dalle cellule stromali e di fattori di crescita dalle cellule epiteliali basali.

Per stimolare la proliferazione cellulare oltre agli androgeni sono necessari dei fattori di crescita che agiscono attraverso un sistema paracrina e autocrino.



L'interazione fra la componente stromale e quella epiteliale rappresenta il predominante e fondamentale meccanismo di crescita organica all'interno della ghiandola prostatica.

Nello sviluppo dell'IPB, il fattore invecchiamento può essere considerato come un evento cumulativo, derivato da un'interazione continua fra fattori estrinseci ed intrinseci.

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che le correlazioni tra le dimensioni della prostata ed i sintomi minzionali ostruttivi non sono lineari (mediamente proporzionali, ma la relazione non è assoluta); i sintomi irritativi, della fase di riempimento, sono invece dovuti a ipersensibilità vescicale e permangono per qualche mese, contrariamente ai sintomi ostruttivi, che regrediscono nella prima settimana dopo l'intervento.

#### □ *Fisiopatologia*

Componente statica e componente dinamica. Quadro della vescica a celle e colonne

#### □ *Sintomi*

FASE DI RIEMPIMENTO: sintomi irritativi che tendono ad avere una forte influenza nel condurre il paziente al medico

- Pollachiuria (notturna/diurna)
- Urgenza
- Incontinenza da urgenza

N.B.: in presenza di importanti disturbi nella fase di riempimento occorre escludere patologie quali tumore in situ, TBC, problemi neurologici.

FASE DI SVUOTAMENTO: sintomi ostruttivi (è più probabile che



evolvano in sequele piuttosto serie)

- Esitazione
- Mitto debole
- Mitto prolungato
- Mitto in più tempi
- Sensazione di incompleto svuotamento
- Gocciolamento post-minzionale
- Iscuria paradossa

Questi sintomi, soprattutto se non accompagnati da sintomi irritativi che spaventano il paziente, possono pericolosamente progredire verso la ritenzione urinaria acuta (correlata con età, flusso, gravità dei sintomi, volume prostatico, deve essere risolta con cateterismo) e la compromissione renale. L'ostruzione intravesicale provoca infatti l'ingnecchiamento degli ureteri con conseguente idronefrosi, quindi il sollevamento del pavimento vescicale e il quadro della vescica a colonne accompagnato eventualmente da ematuria e dalla formazione di calcoli e diverticoli.

□ **Procedure diagnostiche altamente raccomandate.**

1. Anamnesi
2. Diario delle minzioni
3. Symptom score (con qualità della vita)
4. Esame obiettivo
5. Esame urine
6. Creatininemia
7. PSA (aspettativa di vita > 10 anni)

□ **Procedure diagnostiche raccomandate.**

1. Flussometria

Il flussimetro misura la quantità di urina che passa nell'unità di tempo; inoltre altri parametri possono essere valutati:

- volume vuotato: totale ammontato delle urine emesse
- flusso massimo (Q<sub>max</sub>)\*: la più alta velocità del flusso misurata
- flusso medio: urine emesse/tempo trascorso
- tempo per il massimo flusso: tempo che intercorre tra l'inizio della minzione e il raggiungimento del picco di flusso
- tempo di minzione: tempo durante il quale si registra il flusso di urina

\* Il flusso massimo è la misurazione più utile e consente di stabilire se sia presente un'ostruzione o meno:

- < 10ml/sec: ostruzione
- 10-18ml/sec: normale o equivoco
- > 18ml/sec: sicuramente non ostruito

| Rischio relativo di ritenzione urinaria acuta nella Contea Olmsted |                 |                          |                  |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|------------------|
| Età                                                                | Sintomi (I-PSS) | Picco di flusso (ml/sec) | Rischio relativo |
| 40 - 49                                                            | ≤ 7             | > 12                     | 1*               |
| 50 - 59                                                            | ≤ 7             | > 12                     | 1,7              |
| 60 - 69                                                            | ≥ 8             | < 12                     | 10,3             |
| 70 - 79                                                            | ≥ 8             | < 12                     | 14,8             |
| * categoria di riferimento                                         |                 |                          |                  |

Jacobsen et al, 1997

L'accuratezza della valutazione aumenta se il volume urinario emesso è superiore ai 150ml; bisogna tenere conto inoltre degli effetti psicologici che possono condizionare l'esito dell'esame.

L'uroflussometria è l'unico mezzo attraverso il quale si può fare diagnosi di ostruzione; si tratta di una metodica costosa e invasiva, che prevede l'introduzione di un piccolo catetere (ureterale o sovrapubico) per misurare la pressione esercitata dal muscolo detrusore all'interno della vescica (alla pressione totale si sottrae la pressione rettale derivante dall'esercizio del torchio addominale). Questo esame consente di distinguere un'ostruzione al flusso urinario da un'impropria contrattilità detrusoriale. È stato suggerito che questa tecnica dovrebbe essere limitata ai pazienti per i quali sia stata presa in considerazione la chirurgia ai fini di rimuovere l'ostruzione.

2. Valutazione del residuo post-minzionale (deve essere inferiore ai 100ml)

Un'ecografia transrettale permette anche il calcolo del volume e dei limiti dell'adenoma.

Le cistografie con contrasto oggi non si fanno praticamente più; servivano ad evidenziare l'impronta prostatica ed eventualmente a visualizzare un reflusso vescico-ureterale.

## □ **Terapia**

- **Attesa**, in pazienti con sintomatologia scarsa o assente
- **Terapia medica** (inibitori della 5 $\alpha$ -reduttasi,  $\alpha$ -litici, antagonisti recettoriali muscarinici, fitoterapia con estratti vegetali): "The key to successful patient management" consiste nella riduzione della gravità dei sintomi con il minor numero possibile di effetti collaterali e nel miglioramento della qualità della vita: occorre interferire con la storia naturale della malattia, evitandone o ritardandone la progressione.

- **inibitori della 5 $\alpha$ -reduttasi**: risale all'inizio degli anni '90 la scoperta di due isoenzimi della 5 $\alpha$ -reduttasi codificati da 2 geni distinti, denominati 5 $\alpha$ -reduttasi Tipo I (predominante nel cervello, nel fegato, nel rene) e II (predominante nella prostata), in base all'ordine di identificazione. Successive sperimentazioni genetiche hanno confermato che le mutazioni nei soggetti con deficit di 5 $\alpha$ -reduttasi erano a carico del gene che codifica l'isoenzima di Tipo II.

I due farmaci in uso sono finasteride (inibitore di 5 $\alpha$ R II) e dutasteride (inibitore di 5 $\alpha$ R I e II): consentono una riduzione del volume prostatico.

-  **$\alpha$ -litici**: i recettori  $\alpha$ 1 sono collocati sulla membrana delle cellule muscolari lisce e promuovono la contrazione del muscolo liscio dei vasi sanguigni periferici, del collo vescicale, della capsula e dello stroma fibromuscolare della prostata; adrenocettori facilitatori  $\alpha$ 1 si trovano anche nel tratto bulbospinale (dal tronco encefalico al MS lombosacrale, che contribuisce al controllo nervoso delle vie urinarie inferiori). L'uso di antagonisti dei recettori  $\alpha$ 1 consente il rilassamento della muscolatura liscia, quindi la dilatazione vascolare periferica e il rilassamento del collo vescicale, della capsula e dello stroma prostatico (effetto collaterale legato al rilassamento del collo vescicale è l'eiaculazione retrograda).

Tamsulosina è in assoluto il più usato; silodosina è in uso da 4-5 mesi.

Quali sono i benefici di una terapia combinata?

- sintomi/flusso urinario: benefici a breve e lungo termine
- riduzione del volume prostatico
- eventi a lungo termine: ritenzione urinaria acuta e chirurgia
- progressione dell'IPB

|                                            | 5ARIs | $\alpha$ -blockers |
|--------------------------------------------|-------|--------------------|
| Reduce PV                                  | ✓     |                    |
| Maintain reductions in PV                  | ✓     |                    |
| Improve symptoms/flow                      | ✓     | ✓                  |
| Onset of symptom relief in 1–2 weeks       |       | ✓                  |
| Maintain symptom/flow improvements         | ✓     | ✓                  |
| Prevent symptomatic progression            | ✓     | ✓                  |
| Reduce longer-term risk of AUR and surgery | ✓     |                    |

- *antagonisti recettoriali muscarinici* sono usati in pazienti selezionati: in presenza di un'importante ostruzione, l'inibizione della contrattilità può infatti peggiorare il quadro.

- *fitoterapici*: in uso *Serenoa repens*.

Complessivamente, il trattamento medico è “sintomatico” e “preventivo” (MTOPS, PCPT), garantisce una bassa incidenza di complicanze, ma risulta meno efficace del trattamento chirurgico

• Trattamento chirurgico (terapia endoscopica o intervento a cielo aperto): sono un'indicazione al trattamento invasivo:

- Ritenzione urinaria
- Ematuria ricorrente da adenoma prostatico
- Insufficienza renale da ostruzione cervico-uretrale
- Calcolosi vescicale da ostruzione cervico-uretrale
- IVU ricorrenti da ostruzione cervico-uretrale
- Diverticolosi vescicale
- *L'enucleazione digitale alla cieca* con approccio vescicale o prostatico prevede lo “snocciolamento” dell'adenoma dalla prostata
- *Adenectomia prostatica laparoscopica*
- Ad oggi la TURP rappresenta il gold standard nel trattamento dell'ostruzione cervico-uretrale in quanto:
  - Tecnica ampiamente diffusa
  - Studi in letteratura con lungo follow-up
  - Mini-invasività
  - Bassi costi
  - Elevata efficacia
  - Adeguata valutazione istologica

Tradizionalmente la TURP veniva eseguita con il *resettole monopolare* (costituito da un'ansa; la corrente passa attraverso il corpo del paziente dall'elettrodo attivo del resettole sino alla placca di ritorno posta generalmente sulla gamba del paziente): esso prevede l'utilizzo di liquido di lavaggio ipoosmolare (il sistema di lavaggio è continuo, serve per lavare via il sangue e per coagulare); il taglio del tessuto avviene per vaporizzazione cellulare a temperature tra 300 e 600 °C.

Il liquido di irrigazione poteva essere di vario tipo: Glicina 1.5% (iponatriemia con iperammoniemia), Sorbitolo-mannitolo (iponatriemia con iperosmolarità), Acqua distillata (iponatriemia, emolisi e emoglobinuria).

Del liquido di assorbimento interessano: tipo, volume, temperatura. Il volume del liquido di irrigazione assorbito varia in funzione della pressione endovescicale e in loggia prostatica, del tipo di resettole, della tecnica e della durata della TURP. (Resettole a bassa pressione endovescicale sono il resettole a flusso continuo di Iglesias e il trocar sovrapubico di Reuter).

Gli svantaggi di quest procedura erano:

- TUR syndrome\* - alterazioni elettrolitiche
- Stimolazione nervosa e muscolare
- Surriscaldamento dei tessuti profondi
- Problematiche nei pazienti con pacemaker

\* La TUR syndrome si verifica se l'assorbimento del liquido di irrigazione (normalmente drenato nello spazio periprostatico e perivescicale e nei seni venosi prostatici) è eccessivo; le manifestazioni cliniche comprendono:

cefalea, confusione mentale, coma, disturbi visivi, nausea, vomito, ipertensione, bradicardia, anemia, cianosi, dispnea, dolore addominale (liquido nello spazio pre/intraperitoneale).

La *TURP bipolare* prevede l'uso di un resettore costituito generalmente da due anse, una per il taglio e un'altra che funge da elettrodo di ritorno; la corrente non passa attraverso il corpo del paziente (il ritorno diretto della corrente attraverso l'elettrodo neutro evita la trasmissione di corrente attraverso la camicia; il circuito elettrico si chiude fra ansa e camicia del resettore). Questa tecnica prevede l'utilizzo di soluzione isotonica (fisiologica 0,9%) e consente l'ablazione tissutale per dissociazione molecolare (ionizzazione tramite applicazione delle radiofrequenze al liquido irrigante, formazione di campo di plasma -plasmakinesis- con particelle di Na<sup>+</sup> altamente ionizzate, disintegrazione del tessuto per rottura dei legami molecolari). Le temperature prodotte dalla resezione sono di 42-70 °C. Il resettore è collegato ad una pompa che periodicamente rimuove i frammenti che altrimenti ostruirebbero la vescica. Nelle 24 ore successive all'intervento si applica un catetere di lavaggio a 3 vie.

- Lo sviluppo tecnologico tumultuoso degli ultimi anni ha offerto alla sperimentazione una gamma svariatissima di proposte terapeutiche: crioterapia, terapia del caldo, dilatazione con palloncino, laser terapia, ultrasuoni focalizzati, TUNA). La *laser terapia* prevede di spingere l'adenoma in toto nella vescica; successivamente, uno strumento apposito inserito per via endoscopica provvede a frammentarlo per consentirne la rimozione.

#### TURP vs LASER TERAPIA

- Mancano studi randomizzati di confronto con TURP bipolare
- Rispetto alla TURP tradizionale risultati clinici sovrapponibili per HOLEP, inferiori per PVP con breve follow-up
- Le terapie laser sono associate a cateterizzazione e degenza più breve, ma anche a tempi operatori più lunghi
- Curva di apprendimento ripida per HOLEP
- Mancanza di esame istologico per PVP

Le caratteristiche del trattamento ideale dell'IPB sono:

- Risoluzione dell'ostruzione e miglioramento clinico significativo e durevole
- Assenza di complicanze maggiori e minimizzazione delle complicanze minori
- Breve cateterizzazione e degenza
- Ampia diffusione, breve learning curve, facilità di insegnamento
- Possibilità di esame istologico accurato
- Buon rapporto costo-efficacia

Complessivamente il trattamento chirurgico, che si avvale di TURP, adenomectomia chirurgica, adenomectomia laparoscopica, TUMT, TEAP, TUVAP, TULIP, risulta più efficace del trattamento medico ma si associa ad una maggiore morbidità.

## ***Tumori prostatici***

### □ ***Classificazione.***

#### • EPITELIALI

- adenocarcinoma (la quasi totalità dei tumori prostatici origina dalla componente ghiandolare, una minoranza da quella fibro-muscolare)
- carcinomi neuroendocrini (la componente neuroendocrina prostatica può aumentare a seguito dell'inibizione della secrezione androgenica)

#### • NON EPITELIALI

- sarcoma

A dispetto di quel che si pensa, l'intervento di prostatectomia radicale non è la norma in IPB. Quindi, nei soggetti operati di adenomectomia, il rischio di sviluppare adenocarcinoma è uguale a quello della popolazione normale. Ancora, nei soggetti con adenocarcinoma trattati con soppressione della stimolazione androgenica, aumenta la probabilità rispetto alla popolazione di sviluppare ca. neuroendocrino. Se invece questo si sviluppa fin dall'inizio come unità a sé stante, ha pessima prognosi. I sarcomi, piuttosto rari, hanno prognosi peggiore in assoluto.

### □ ***Fattori di rischio.***

1. Età. Il ca. prostatico colpisce maggiormente nella sesta-settima decade di vita, ma non sono rarissimi i casi diagnosticati intorno ai 40-50 anni (quanto più avanzata è l'età, tanto più probabile è la diagnosi, non l'insorgenza del tumore! Questo discorso vale soprattutto per il passato, oggi grazie al dosaggio del PSA non si aspettano i sintomi).

2. Razza. Negli USA rischio maggiore nei neri rispetto ai bianchi: i neri sembrano sviluppare più precocemente la malattia. Minore incidenza di carcinoma prostatico in Cina e Giappone.

3. Fattori occupazionali e ambientali. Settore chimico e nucleare. Esposizione al cadmio.

4. Area geografica. Il rischio è più elevato in Nord America e nei paesi dell'Europa settentrionale; rischio basso in Estremo Oriente e in Africa (per l'alimentazione protettiva e per un bias diagnostico). Negli studi di migrazione gli uomini che migrano da una zona a basso a una zona ad alto rischio assumono il rischio della popolazione locale in due generazioni.

5. Dieta. Sono fattori predisponenti: alto consumo di grassi saturi o di carne rossa, obesità, alto consumo di formaggio e latticini. Possibili meccanismi: produzione di radicali liberi o ridotto assorbimento di vitamina A che conduce a una riduzione dei livelli di beta carotene (sembra proteggere da alcuni tumori), aumento angiogenesi, riduzione della vitamina D. Alcol e fumo non sono stati implicati nell'eziologia del ca. prostatico. Nella dieta, quindi, si può vedere un mezzo di prevenzione importante: fito-estrogeni, a ruolo protettivo, tra cui *isoflavonoidi* (soia), *flavonoidi* in frutta (mela), verdura (cipolla), e foglia di the e *lignani* (cereali, grano, semi). Questo è testimoniato dal fatto che in Asia, con un consumo di 20 mg/die, l'incidenza sia minore rispetto all'Ovest, dove si consuma non più di 1 mg/die. Il *licopene* dei pomodori, carotenoide antiossidante privo di attività vitaminica e resistente alla cottura, non sembra essere più protettivo dei fito-estrogeni già citati.

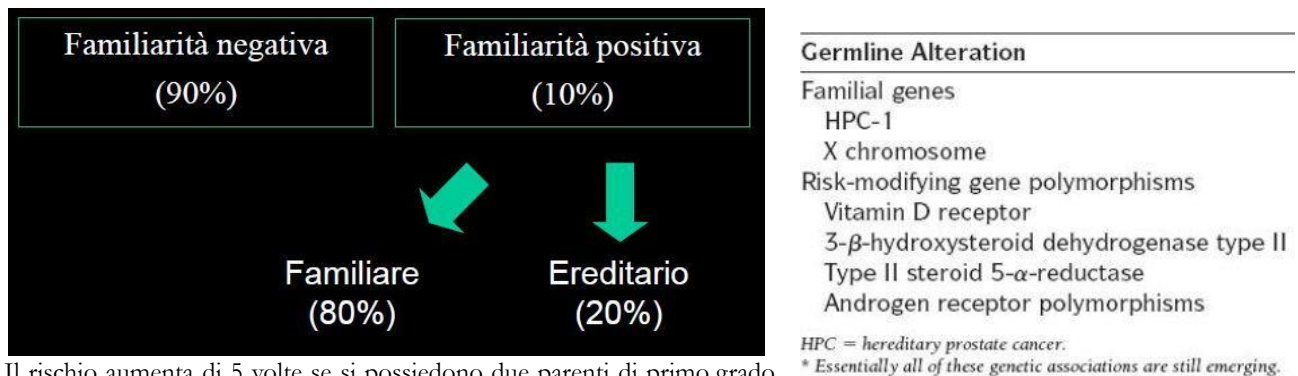
Volendo riassumere, si possono estrarre alcuni capisaldi della prevenzione con la dieta: restrizione dell'assunzione dei grassi animali, aumento di assunzione di frutta e verdura, cereali integrali e oli vegetali, somministrazione di vitamina D a dosi farmacologiche, integrazione nella dieta di selenio e zinco. Ormai di comune accordo che vada esclusa dall'elenco la vitamina E, la quale, ad alte dosi, aumenta il rischio cardiovascolare.

6. Scarsa esposizione alla luce solare. Mano a mano che ci si allontana dall'equatore, il rischio aumenta.

7. Fattori genetici. Lo sviluppo del ca. prostatico sembra essere legato a un polimorfismo del gene per la 5  $\alpha$  reduttasi, ma non ci sono test che consentano una diagnosi precoce.

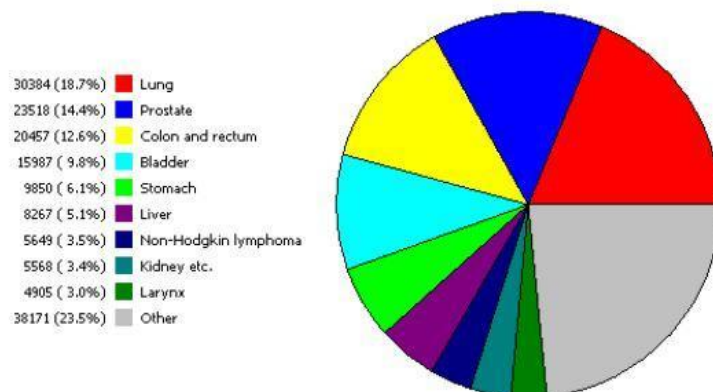
8. Androgeni. Testosterone e DHT sono di importanza fondamentale per una normale crescita della prostata. Soggetti castrati o con deficit della 5  $\alpha$  reduttasi non sviluppano il tumore prostatico ma il preciso ruolo degli androgeni e degli estrogeni rimane ancora da stabilirsi.

#### □ **Famigliarità.**



Il rischio aumenta di 5 volte se si possiedono due parenti di primo grado affetti, e di 8 volte se si possiedono un parente di primo e uno di secondo grado affetti.

#### □ **Epidemiologia.**



Attualmente, in Italia, il ca. prostatico rimane secondo solamente al ca. polmonare. Ma l'aumento dell'incidenza degli anni '90 è stato più che altro generato dall'introduzione in clinica del dosaggio del PSA, antigene prostatico specifico (scoperto negli USA nel 1986 e poi esportato). Questo ha permesso la diagnosi precoce del tumore.

Va precisato che PSA non è utilizzato nello screening di popolazione, perché non rispetta tutti i criteri necessari affinché possa essere considerato tale. Esso è cardine dello screening opportunistico, cioè quello operato dal curante o dall'urologo su richiesta del paziente o per motivo clinico.

Valutazione dell'efficacia dello screening per il carcinoma della prostata:

- Non c'è ancora riscontro di una riduzione della mortalità per carcinoma della prostata in seguito ai test di screening eseguiti sulla popolazione: una buona quota dei tumori ha decorso indolente e non porta a MTS e bisogna screenare moltissimi soggetti per dimostrare un vantaggio statisticamente significativo.
- Dal 1999 al 2003 l'aumento dei ricoveri e degli interventi chirurgici ha avuto un notevole incremento passando da 7000 a circa 14000 ricoveri.
- Il rischio per carcinoma della prostata è notevolmente correlato all'età con picco massimo di rischio oltre i 60 anni.

- Probabilità di sviluppare un carcinoma prostatico durante la vita (0-90 anni): 16,1% (1/6)

- Probabilità di morire per carcinoma prostatico: 3,2%

#### □ *Storia naturale.*

Il carcinoma della prostata è biologicamente eterogeneo: alcuni tumori della prostata crescono lentamente e non danno mai sintomi, altri tumori crescono rapidamente e metastatizzano velocemente, altri infine crescono moderatamente, passando attraverso una fase asintomatica, una pre-sintomatica e una sintomatica. Nella fase pre-sintomatica il PSA è già elevato ed è possibile fare diagnosi di carcinoma: pertanto oggi sussiste il rischio di sovratrattamento in questa fase, il problema è che non si può conoscere con certezza l'andamento del tumore, è questa la sfida.

Nel 25% dei casi il nodulo tumorale è nella zona di transizione, non è palpabile e, se piccolo, è asintomatico.

Nel 70% dei casi il tumore è nella zona periferica, è palpabile e, se piccolo, è asintomatico.

Spesso il tumore è multifocale.

Un carcinoma della prostata può essere:

- LATENTE (biologicamente non significativo, autoptico, cistectomia radicale)
  - Negli uomini tra i 30 e 40 anni la frequenza arriva sino al 27% nei riscontri autoptici
  - Nei riscontri autoptici degli uomini con 80 anni di età la frequenza diventa superiore al 50%
  - Un carcinoma prostatico latente è una variante biologica indolente del carcinoma prostatico o un carcinoma prostatico con potenzialità aggressive che si esprimerebbero se il paziente visse sufficientemente a lungo?
- INCIDENTALE (nel contesto di un adenoma)
- CLINICAMENTE/SIEROLOGICAMENTE MANIFESTO (esplorazione rettale sospetta e/o PSA aumentato e/o TRUS sospetta)

Studi del 2001 hanno rilevato che su 222 pazienti il 10% delle neoplasie non era significativo.

#### □ *Segni e sintomi.*

- Il tumore può essere diagnosticato in assenza di disturbi (PSA)
- Disturbi minzionali irritativi/ostruttivi (non dissimili dall'IPB - anzi, i sintomi minzionali sono provocati più spesso e più precocemente dall'IPB, che eventualmente si associa ad un tumore sottostante, a meno che il tumore non cresca tanto da occludere l'uretra e provocare anche ematuria)
- Emospermia (più del 90% delle emospermie sono benigne, dovute a debolezza capillare)
- Ritenzione d'urina
- Anuria
- Dolori secondari a mts

#### □ *Diagnosi.*

- Esplorazione rettale
- PSA (valore normale < 4 ng/ml)
  - serino proteasi ad attività callicreino simile
  - a livello pratico è specifico per la prostata
  - non è specifico per una patologia prostatica: si eleva in corso di IPB (15-47% dei casi con PSA > 4 ng/ml), prostatite, manipolazione della prostata, carcinoma, uso importante di bicicletta/moto, esplorazione rettale (è un marker organo-specifico ma non malattia-specifico)

- Ecografia prostatica sovrapubica e, meglio, transrettale (aree sospette sono quelle ipoecogene)
- BIOPSIA (eco/digito guidata, transrettale o transperineale - si esegue un mapping random, data anche la distribuzione multifocale del tumore; i prelievi, normalmente 12, ma talvolta anche 24-30, si eseguono in anestesia locale.)

#### □ *Grading.*

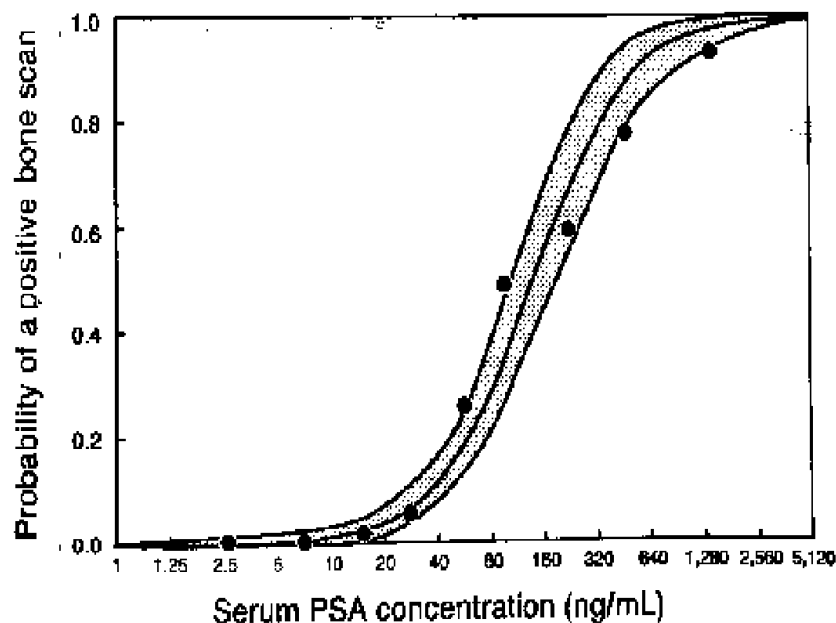
Gleason (grading architetturale, non istologico): scala da 1 a 10, sommando lo score dei due quadri istologici più rappresentati. Da 2-4 non si parla di tumore, uno score di 5-6 è un tumore a basso grado, 7 medio grado, >8 aggressivo.

Mostofi: scala da 1 a 3 in relazione alla differenziazione cellulare.

#### □ *Staging.*

- Esplorazione rettale
- PSA
- Gleason score
- TRUS
- Scintigrafia ossea total body per ricercare eventuali MTS (le più frequenti a colonna, bacino, coste, che vanno incontro a fratture patologiche, con crollo vertebrale e paraplegia)
- RMN con MdC (gadolinio) e con bobina endorettale
- TC addome per escludere MTS ad altri organi e valutare la dimensione dei linfonodi (un diametro >1cm è considerato arbitrariamente patologico, ma non se ne può stabilire immediatamente la natura neoplastica); eventualmente vi si abbina la PET per cogliere una malattia residua.

*Valori di PSA e rischio di metastasi ossee:*



*Classificazione TNM (c-TNM: clinica, pre-operatoria - p-TNM: patologica, post-operatoria):*

#### □ *Terapia.*

I tumori prostatici sono molto eterogenei, andando da forme indolenti a forme maligne con elevato rischio di mortalità: pertanto il trattamento deve essere diverso caso per caso e ben valutato; i criteri per impostare la terapia sono:

- Aspettativa di vita (età, comorbidità): il vantaggio garantito dalla chirurgia è netto in pazienti con aspettativa di vita pari o superiore a 10 anni (le curve di sopravvivenza che descrivono i pz in osservazione e quelli sottoposti a intervento chirurgico, pressoché sovrapposte nei primi anni dopo la diagnosi, si separano grandemente dopo circa 10 anni)
- Stadio clinico (algoritmi)
- Parere del paziente

#### *Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results*

- Uso dei criteri di Epstein - PSA ratio ( $> 0.15$ )
  - Non più di 2 prelievi positivi
  - Estensione del ca.  $< 50\%$
  - No Gleason 4 e 5
- Biopsia annuale, PSA e ER semestrali
- Età mediana 65 aa., PSA mediano 5,0 ng/ml, follow up mediano 23 mesi
- Progressione di malattia 25/81 (31%)
- Indicato in pazienti anziani, informato del rischio di perdere opportunità di un trattamento risolutivo

#### *Prostatectomy radical vs. osservazione in carcinoma prostatico precoce.*

- 1989-1999, 695 pz. randomizzati (età media 64 aa)
- cT1-cT2 (75% cT2); PSA medio 12 ng/ml
- Gleason score 5-6: 47% dei casi
- Prostatectomia radicale, riduzione relativa: mortalità causa specifica: 44%  
mortalità globale: 22%  
rischio di mts: 40%

progressione locale: 67%

*Candidato elettivo alla **prostatectomia radicale** (con garanzia quasi totale di risoluzione del quadro clinico):*

- Età < 70 anni
- Assenza di significative comorbidità
- Malattia localizzata < T2
- Gleason score < 7
- PSA < 10 ng/ml

L'intervento consiste nella rimozione totale della prostata, delle vescichette seminali e della porzione finale dei dotti deferenti (ampolle deferenziali); le vie d'accesso per l'esecuzione dell'intervento sono diverse:

- Retropubica (a cielo aperto, a partire da un'incisura lungo la linea mediana)
- Perineale (con paziente in posizione litotomica)
- Laparoscopica (con 5 fori in addome e passaggio attraverso il peritoneo)
- Preperitoneoscopica (con approccio sovra-peritoneale)
- (transcoccigea)

Il plesso vascolare più pericoloso è quello ad alta portata della vena dorsale profonda del pene; tale plesso deve pertanto essere legato e sollevato all'inizio dell'intervento; dopo la rimozione della prostata, si abbozza l'uretra (in cui è posizionato un catetere) al collo della vescica, precedentemente scollato dalla prostata.

A seguito di una prostatectomia radicale, il PSA dovrebbe annullarsi: con un PSA > 0,2 si parla di recidiva biochimica (non si sa dove ma ci sono ancora cellule neoplastiche), pur in assenza di un quadro clinico persistente; la sopravvivenza assoluta è complessivamente maggiore rispetto alla sopravvivenza libera da recidive.

La **radioterapia esterna** è una seconda possibilità di intervento radicale: prevede 40 applicazioni, 5 alla settimana per 8 settimane (per valutare i risultati di ogni approccio terapeutico occorre aspettare 10 anni, quindi oggi abbiamo riscontro delle tecniche usate 10 anni fa!). Nuova tecnica è quella della **IORT (intra-operative radiation therapy)**, riservata a tumori avanzati, sicura, in grado di garantire buoni risultati. Lo scopo è lo stesso della radioterapia post-operatoria, ossia distruggere eventuali cellule neoplastiche rimaste nel campo operatorio o nei linfonodi regionali, con il vantaggio che le radiazioni sono più mirate e non raggiungono ad es. il retto, a livello del quale potrebbero causare danni. Durante l'operazione chirurgica viene esposta la faccia anteriore della prostata e legato il complesso dorsale, quindi viene applicato alla prostata un collimatore legato alla macchina che fornisce radiazioni (18 Gy); quindi il chirurgo procede alla prostatectomia e il paziente è inviato poi al follow-up. La radioterapia intraoperatoria ha applicazione anche in altre chirurgie.

In pazienti con tumori a basso rischio si pratica la **brachiterapia**, che prevede l'inserzione a livello della prostata di semi radioattivi che emettono onde ad alta frequenza in grado di coprire tutto il tessuto.

I trattamenti del tumore prostatico sono gravati da complicanze specifiche per ciascuna tecnica (complicanze emorragiche, trombotiche, infettive per la prostatectomia; proctite attinica per la radioterapia, con evoluzione progressiva verso diarrea, fistole anali, dolori, sanguinamenti,...).

In caso di prostatectomia radicale, poi, a lungo termine l'equilibrio a livello pelvico risulta alterato, tanto che alla rimozione del catetere (che avviene 2 settimane dopo l'intervento) si verifica spesso incontinenza da sforzo; questo effetto collaterale va incontro a un progressivo miglioramento, fino a scomparire quasi del tutto in circa 6 mesi. Inoltre, l'interruzione dei nervi cavernosi (praticamente invisibili ma associati nel loro decorso a vasi importanti, in posizione "ore 5 e ore 7" rispetto alla prostata; penetrano alla radice dei corpi cavernosi e portano lo stimolo vasodilatatore che consente l'erezione) compromette la capacità erettile. Operando radenti alla prostata (interventi nerve-sparing) si può migliorare il risultato funzionale in questo

senso; inoltre un trattamento farmacologico con inibitori di PDE (es. viagra) permette una migliore vasodilatazione se i nervi non sono stati amputati completamente; sono inoltre possibili protesi peniene e somministrazioni di citochine come IL.

La radioterapia, invece, causa un danno più tardivo, in 2-3 anni, dovuto alla fibrosi progressiva.

***Terapia androgeno-soppressiva.*** Si pratica in caso di pazienti molto anziani e in tutti i casi in cui gli interventi radicali non sono indicati; prevede l'uso di:

- LHRH analoghi
- LHRH analoghi + antiandrogeni
- Antiandrogeni non steroidei
- Ciproterone acetato (antiandrogeno steroideo)

***Terapia delle metastasi ossee.***

- Androgeno soppressione
- Radioterapia a fasci esterni
- Radioterapia metabolica (stronzio o samario)
- Cortisonico
- Bifosfonati
- Bustino ortopedico
- Terapia antalgica (FANS, oppiacei)

# INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

È la presenza di un processo infiammatorio, sostenuto da un agente infettante (generalmente un batterio), a carico delle vie urinarie. I pazienti con IVU presentano in genere una batteriuria superiore, o uguale, a  $10^5$  unità formanti colonie (UFC)/ml (batteriuria significativa), mentre una carica inferiore in pazienti asintomatici indica l'assenza d'infezione (batteriuria non significativa) o una contaminazione.

Incidenza elevata: ogni anno si stima che vengano eseguite oltre 7 milioni di visite ambulatoriali per infezioni urinarie, oltre 100000 ricoveri per IVU, in particolare per pielonefrite. Le IVU nosocomiali sono le più frequenti infezioni acquisite in ambito ospedaliero soprattutto nei reparti di medicina generale e il riscontro di batteriuria significativa si identifica nel 40% dei pazienti ospedalizzati. Il rischio di sviluppare IVU nosocomiale aumenta progressivamente per ogni giorno di ospedalizzazione. La cistite acuta è la patologia più frequente.

## □ *Definizioni*

*Infezione non complicata:* Infezione in un individuo con vie urinarie strutturalmente e funzionalmente normali.

*Infezione complicata:* Infezione in un individuo con anomalie strutturali o funzionali tali da ridurre l'efficacia della terapia antibiotica.

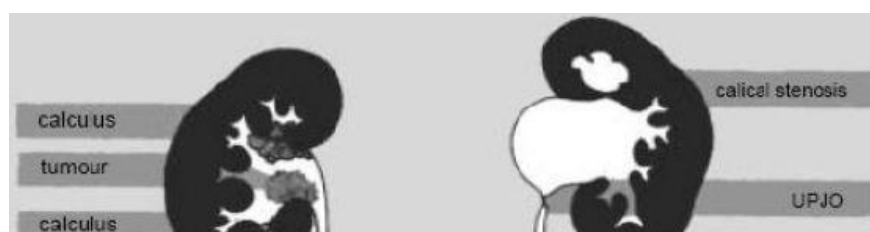
## □ *Classificazione*

| SEMPLICI                                                                                                                                                                   | COMPLICATE                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CISTITE ACUTA/CRONICA;<br>ORCHIEPIDIDIMITE;<br>URETRITE;<br>PROSTATITE ACUTA/CRONICA;<br>PIELONEFRITE;<br>PIONEFROSI;<br>ASCESSO RENALE O PERIRENALE;<br>NECROSI PAPILLARE | MALFORMAZIONI;<br>CALCOLOSI;<br>NEOPLASIE OSTRUENTI;<br>VESCICA NEUROLOGICA;<br>VALVOLE URETRALI;<br>IPB;<br>ECC.... |

I batteri possono raggiungere le vie urinarie attraverso diverse vie: canalicolare ascendente (meccanismo più frequente nelle donne), linfatica (dall'intestino), ematica, parietale, iatrogena. Numerose condizioni anatomiche, fisiologiche e para-fisiologiche predispongono ad un'infezione canalicolare ascendente (95% dei casi). In questi casi, la terapia deve includere il trattamento della condizione predisponente.

## □ *Fattori predisponenti.*

1. Età. All'aumentare dell'età, aumenta anche il rischio di sviluppare una infezione delle vie urinarie.
2. Sesso femminile. Per ovvi motivi anatomici.
3. Diabete
4. Gravidanza. Facilita la trasmissione canalicolare ascendente, ma non la batteriuria.
5. Reflusso vescico-ureterale
6. Stasi urinaria (malformazioni, IPB, vescica neurologica, stenosi uretrali o ureterali, calcoli infetti, ecc.)
7. Corpi estranei nelle vie urinarie (anche calcoli)
8. Manovre strumentali nelle vie urinarie
9. Rapporti sessuali
10. Contraccettivi intrauterini
11. Irregolarità dell'alvo



Tra i fattori anatomici, risultano di particolare importanza quelli mostrati qui a fianco.

#### □ **Fattori di rischio per IVU nosocomiali.**

1. Cateterismo vescicale, manovre invasive sulle vie urinarie
2. Diabete mellito
3. Sesso femminile
4. Tempo di permanenza del catetere vescicale
5. Sistema di raccolta delle urine aperto
6. Cateterismo per motivi diversi durante intervento chirurgico
7. Innalzamento della creatinina mia
8. Errori nella cura del catetere vescicale
9. Eta avanzata

Alcune norme per una corretta prevenzione di IVU nella applicazione di caterere vescicale, sono le seguenti:

1. Impiego del catetere vescicale sono in casi strettamente necessari
2. Applicazione del catetere vescicale in asepsi
3. Impiego di sistemi di raccolta delle urine chiusi con flusso unidirezionale
4. Rimozione del catetere non appena possibile
5. Sostituzione del catetere solo in caso di malfunzionamento, ostruzione, incrostazioni
6. Separazione dei pazienti con batteri uria

#### □ **Meccanismi di difesa dell'apparato genitourinario**

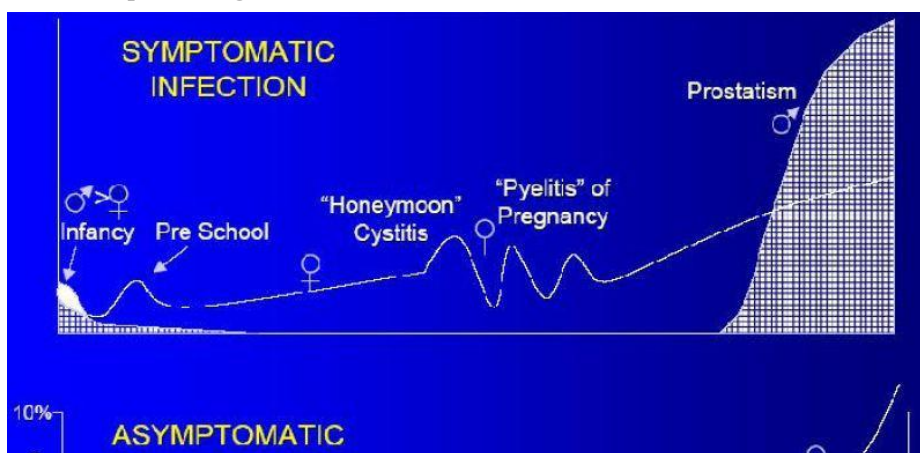
- Diuresi abbondante, minzione completa
- Osmolarità urinaria, pH urinario (la maggior parte delle IVU predilige un ambiente alcalino)
- Inibizione dell'adesione batterica da parte di mucopolisaccaridi che rivestono l'urotelio
- Flora vaginale
- Secrezioni prostatiche ad attività antibatterica
- Secrezione di anticorpi locali

#### □ **Agenti eziologici**

Escherichia coli è causa del 60% delle IVU. Ad esso si affiancano molti Gram negativi: Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp., Serratia spp (Proteus, Klebsiella, Enterobacter sono produttori di ureasi e alcalizzano l'urina, rendendo così più facile la colonizzazione batterica e la formazione di calcoli). Tra i Gram-positivi: Streptococcus faecalis, Staphylococcus saprophyticus.

| <b>Permanently:</b>   | <b>Partially/Some Species:</b> |
|-----------------------|--------------------------------|
| <i>Proteus spp.</i>   | <i>Klebsiella spp.</i>         |
| <i>M. morganii</i>    | <i>Staphylococcus spp</i>      |
| <i>P. rettgeri</i>    | <i>Enterobacter spp</i>        |
| <i>C. urealyticum</i> | <b>Rarely/Never:</b>           |
|                       | <i>E. coli</i>                 |
|                       | <i>Pseudomonas spp</i>         |
|                       | <i>Enterococci</i>             |

#### □ **Epidemiologia.**



Le infezioni delle vie urinarie sono più comuni nelle donne che negli uomini (fatta eccezione per le prime età della vita, in cui i maschi sono più a rischio per la maggior incidenza i

malformazioni congenite); questo divario si riduce progressivamente con l'età. Il 4% delle giovani donne all'inizio dell'età adulta presenta batteriuria; e tale percentuale aumenta poi di un ulteriore 1-2% per ogni decade d'età. La prevalenza della batteriuria aumenta nei pazienti ospedalizzati.

*Batteriuria non risolta*: infezione delle vie urinarie non eradicata dalla terapia antibiotica.

*Persistenza batterica*: recidiva infettiva sostenuta dallo stesso batterio proveniente da un focus all'interno delle vie urinarie (tipica situazione il calcolo infetto).

*Reinfezione*: recidiva infettiva sostenuta da un differente batterio proveniente dall'esterno delle vie urinarie.

#### □ **Terapia.**

- Antibiotici: *Chinolonici* (ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina,...), *Fosfomicina*. Cefalosporine di II e III generazione,  $\beta$ -lattamici + inibitori delle  $\beta$ -lattamasi, Monoterapia/Poliantibioticoterapia. Anche i sulfamidici (Bactrim).
- Probiotici: utilizzati a scopo di profilassi, somministrati per via orale o vaginale. Sono Lattobacilli (*L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. murinus*). L'estratto di mirtillo rosso ha comprovati effetti protettivi, nelle donne con cistiti recidivanti.
- Esistono anche vaccini, non commercializzati in Italia (Urovaxom, composto da antigeni estratti da 18 ceppi di *E. Coli* uropatogeni, somministrabile per os e anche utile per la terapia delle IVU ricorrenti; e Strovac, composto da elementi cellulari di *E. coli*, *P. mirabilis*, *M. morganii*, *K. Pneumoniae*, *E. faecalis*, somministrabile per via intramuscolare).

#### □ **Definizioni.**

Il termine *batteriuria* indica la presenza di batteri nelle urine che normalmente ne sono prive. È *significativa* quando nel campione di urine correttamente prelevato il numero di batteri riscontrati è superiore al numero di batteri che si riscontra in caso di contaminazione da cute o dalla vagina. Il termine *piuria* indica la presenza di leucociti nelle urine elemento in genere indicativo di risposta infiammatoria dell'urotelio all'invasione batterica. In presenza di *piuria senza batteriuria* si deve valutare la possibilità di infezione tubercolare, calcolosi o neoplasia. Per effettuare un corretto *prelievo delle urine*, è necessario divaricare le grandi labbra, detergere dall'avanti all'indietro l'area periuretrale e raccogliere le urine del getto intermedio in un contenitore sterile tenendo divaricate le grandi labbra. L'*urinocoltura* deve essere eseguita su urine conservate in frigorifero subito dopo la raccolta, entro 24 ore dal raffreddamento. Il valore soglia appropriato per definire una batteriuria significativa è maggiore o uguale  $10^5$  colonie per ml di urina.

Una *febbre settica* (cioè una febbre elevata, ad insorgenza improvvisa, con brivido ed un forte malessere generale) deve sempre indurre ad ipotizzare un'origine urologica. In molti casi la diagnosi è relativamente evidente:

- una sepsi di origine renale si associa spesso ad un forte dolore lombare
- febbre e dolore scrotale depongono per una orchiepididimite
- un paziente maschio con febbre elevata accompagnata da bruciori minzionali e dolore sovrapubico avrà molto probabilmente un'infezione alla prostata.

Una febbre settica in un paziente anziano può risultare fatale, in quanto evolve facilmente in un quadro complicato da perdita di coscienza e stato di shock (shock settico). Sono considerati soggetti particolarmente a rischio i portatori di catetere a permanenza o coloro che manifestano sintomi ostruttivi del basso apparato urinario.

### **1. CISTITE ACUTA BATTERICA**

Il quadro clinico è costituito da pollachiuria, stranguria, bruciori minzionali, piuria, eventualmente ematuria, non compromissione generale (no febbre). Entra in diagnosi differenziale con altre forme di cistite (es. attinica, tubercolare), anche emorragiche (eventuale altro segno clinico da non sottovalutare).

*Anamnesi ed Esame obiettivo:* irrinunciabili, anche se l'EO per la maggior parte dei casi non è significativo (a meno di dolore/dolorabilità addominale in corso di espansione del processo flogistico).

*Indagini di laboratorio:*

- Esame urine: pH, batteriuria, piuria >10WBC/ml, ematuria nel 40-60% dei casi.
- Urocoltura su mitto intermedio + antibiogramma: valore soglia di  $10^5$ /ml: il 20-40% delle donne sintomatiche ha una conta batterica di  $10^2$ /ml -  $10^4$ /ml.

*Indagini radiologiche-strumentali:* Ecografia addome, Urografia, Cistografia (indicati per valutare eventuali fattori di rischio in caso di cistiti ricorrenti o complicate).

## 2. URETRITE

Classificata, preliminarmente, in due categorie a seconda dell'agente eziologico. Si parla allora di uretrite *gonococcica* e *non gonococcica*.

### GONOCOCCICA.

Incidenza: 133/100.000 (USA 1998). I tassi sono più alti nelle comunità povere e nei giovani. *Neisseria gonorrhoeae*: diplococco Gram negativo. Incubazione: 3-7 giorni nell'uomo, 7-60 nella donna.

Nonostante circa 1-3% degli uomini rimanga asintomatico, la manifestazione più tipica della infezione è una secrezione purulenta dal meato uretrale esterno (generalmente non è davvero purulenta, ma solo torbida), associata a disuria e dolore durante il coito. Possibili complicanze: stenosi uretra (uomo), malattia infiammatoria pelvica (donna). Va ricordato che non esiste l'uretrite come entità patologica nella femmina, poiché è sempre elemento costituente della ben più frequente cistite (l'uretra femminile è lunga circa 3 cm). Nel 20-40% può essere associata una infezione da Chlamydia. Il trattamento prevede una dose singola di Fluorchinolone, Cefalosporina o Spectinomicina mentre il doppio trattamento (gonorrea e infezioni da Chlamydia) si basa su supposti teorici più che su studi controllati e randomizzati. È a pieno titolo una MST, pertanto sono imprescindibili l'informazione e la terapia per il partner.

### NON GONOCOCCICA.

I quadri clinici sono di solito ben meno eclatanti rispetto alla gonococcica. Sono agenti eziologici: Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis e genitalium, Trichomonas vaginalis, Ureaplasma urealyticum. Si presenta con un prurito al meato uretrale esterno nonché lungo il decorso dell'uretra, stranguria e secrezione uretrale non francamente purulenta, ma più lattiginosa, che sporca la biancheria.

*Anamnesi, esame obiettivo.*

*Esami di laboratorio:* esame delle urine su primo mitto, urocoltura su primo e secondo mitto, esame del secreto uretrale con tampone. Va specificato, nella richiesta al laboratorio, quale target di patogeni studiare. Quindi va condotto un batteriologico generale, seguito da ricerca specifica di Chlamydia, Mycoplasma, Ureaplasma, Trichomonas, Gonococco, Gardnerella e Miceti.

## 3. PROSTATITE

È una patologia frequente e diffusa, che colpisce un maschio su due almeno una volta nella vita. È la prima causa di consultazione specialistica nel soggetto sotto ai 50 anni, e la terza (dopo IPB e K prostatico) dopo i 50 anni. Può rappresentare una condizione di infertilità (alterazioni del plasma seminale con conseguenze sulla motilità e sulla morfologia degli spermatozoi, reazioni immunitarie scatenate dai patogeni contro gli spermatozoi,

|            |                                                                                                                                         |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b>   | <b>Prostatite acuta batterica</b><br><b>Infezione acuta della prostata</b>                                                              |
| <b>II</b>  | <b>Prostatite cronica batterica</b><br><b>Infezione cronica della prostata</b>                                                          |
| <b>III</b> | <b>Prostatite cronica abatterica</b><br><b>Sindrome da dolore pelvico cronico</b><br><b>Dolore pelvico / non infezioni dimostrabili</b> |
| <b>A</b>   | <b>Dolore pelvico cronico infiammatorio</b><br><b>leucociti nel seme o nel mitto terminale</b>                                          |
| <b>B</b>   | <b>Dolore pelvico cronico non infiammatorio</b><br><b>no leucociti nel seme o nel mitto terminale</b>                                   |
| <b>IV</b>  | <b>Prostatite infiammatoria asintomatica</b>                                                                                            |

reactive oxygen species, alterazioni della via seminale come ostruzione dei dotti eiaculatori).

Secondo la classificazione N.I.H. si distinguono quattro quadri clinici di prostatite.

### ***Classe I: Prostatite acuta batterica.***

Si definisce come una infezione acuta delle vie urinarie inferiori (dall'uretra ai dotti delle ghiandole prostatiche a livello del colloicol seminale), che coinvolga la ghiandola prostatica.

*Quadro clinico:* Importante sintomatologia minzionale irritativa, dolore pelvico/perineale, iperpiressia (febbre settica con brivido), talora ritenzione totale, frequente associazione con epididimiti. L'eziologia, in linea con quanto detto, è batterica: E.coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Serratia.

*Vie di diffusione:* infezione uretrale ascendente, reflusso intraprostatico di urina, infezione linfatica (dal retto), infezione ematogena.

*Gestione del paziente:* Anamnesi ed Esame Obiettivo (l'esplorazione rettale può non essere indicata, specialmente nella fase di acuzie, quando una manovra meccanica potrebbe peggiorare il quadro flogistico e causarne la diffusione). La terapia si avvale essenzialmente di antibioticoterapia (fluorochinoloni) protratta per non meno di 15-20 gg, 2-4 settimane secondo le linee guida più aggiornate (gli antibiotici arrivano con difficoltà alla prostata!), e di idratazione, antipiretici ed analgesici. Eventuale drenaggio delle urine. Gli esami colturali non fanno parte del primo step diagnostico, ma più che altro del controllo post-terapia.

La flogosi, nella maggioranza dei casi, va a guarigione; in rari casi si palesa il rischio di cronicizzazione; in altri ancora, raramente, l'infezione può complicarsi con la formazione di un ascesso prostatico (area ipoecogena all'ecografia). In pazienti a rischio (diabete, immunodepressione, terapia antibiotica non efficace) l'evoluzione può essere piuttosto seria; in questo caso la sintomatologia talvolta è atipica. La diagnosi ecografica (eventualmente con approccio transrettale) e la terapia medica sono analoghe a quella per la prostatite acuta. Altre possibilità il drenaggio percutaneo, nonché la resezione transuretrale.

### ***Classe II: prostatite batterica cronica.***

Infezione cronica della prostata, persistente (lo stesso agente microbico che, nel tempo, sviluppa resistenze agli antibiotici) o recidiva (sostenuta da una certa predisposizione a subire l'attacco dai patogeni). In generale, quando la prostatite nasce come acuta, si deve pensare ad un fallimento della terapia, alla diminuzione delle difese immunitarie o alla presenza di calcoli prostatici. In qualche raro caso, può essere cronica ab initio.

*Quadro clinico:* stesso corteo sintomatologico delle forme acute, di intensità minore, ma protratto nel tempo percepito dal paziente più gravoso e fastidioso. Pollachiuria, disuria, urgenza minzionale, emospermia, dolore eiaculatorio, Algie perineali, sovrapubiche ed uretrali. Andamento ricorrente con intervalli liberi da sintomatologia. Entra in diagnosi differenziale con Prostatite cronica non batterica, prostatodinia, Instabilità detrusoriale, TBC urinaria, prostatite tubercolare, Tis della vescica, calcolosi vescicale.

*Gestione del paziente.* La diagnosi si pone con:

Step obbligatori: anamnesi ed e.o., es. urine e urocoltura

Step raccomandati: test meares-stamey, symptom inventory or index, uroflussimetria, residuo post minzionale, citologia urinaria.

Step opzionali: spermioγραμμα e spermio coltura, tampone uretrale, studio pressione flusso, video urodinamica – emg, cistoscopia, ecografia trans rettale, psa, imaging

Per la terapia, fluorochinoloni, protratta. In post-terapia, controllo a tre mesi con test di Meares e Stamey per valutare l'eradicazione dell'agente patogeno. In caso di persistenza dell'infezione, l'antibiotico-terapia con fluorochinolone deve essere ripresa per altre tre settimane. Non esistono evidenze attuali che un trattamento antibiotico protratto per più di sei settimane aumenti la percentuale di eradicazione.

### ***Classe III: prostatite cronica non batterica.***

Sindrome caratterizzata da dolore prostatico, cui si associa una sintomatologia urinaria, in assenza di una dimostrabile eziologia batterica. Insieme a cistite interstiziale, vulvodinia e dispareunia, va considerata tra i "dolori pelvici cronici".

Due sottocategorie: Dolore pelvico cronico infiammatorio (leucociti nel seme o nel mitto terminale), Dolore pelvico cronico non infiammatorio (no leucociti nel seme o nel mitto terminale).

### ***Classe IV: prostatite asintomatica.***

Nel soggetto anziano possono rendere difficoltosa la diagnosi differenziale con il tumore. Nel soggetto giovane possono avere un impatto negativo sulla fertilità.

## **4. EPIDIDIMITE ACUTA**

*Sintomatologia:* tumefazione scrotale dolente e dolorabile con iperemia dei tegumenti, insorgenza progressiva ed ingravescente, possibili sintomi minzionali associati, febbre e malessere generale. Entra in diagnosi differenziale con torsione del funicolo spermatico (che comporta ostacolo allo scarico venoso, ipoafflusso e congestione, fino eventualmente alla necrosi), torsione dell'appendice testicolare, neoplasia del testicolo, trauma chiuso del testicolo con ematoma, idrocele infetto o emorragico.

*Diagnosi:* Anamnesi, Esame obiettivo, Esame urine, Ecocolordoppler scrotale.

*Terapia:* Terapia antibiotica ad ampio spettro attiva sui ceppi più frequenti, Antinfiammatori (FANS, Enzimatici), Utilizzo di sospensoio e semicupi caldi.

## **5. PIELONEFRITE ACUTA**

Infezione batterica acuta che coinvolge il parenchima e la via escretrice renale in cui compaiono brividi, febbre e dolore lombare associati a batteriuria e piuria. N.B.: in assenza di dolore lombare non si dovrebbe parlare di pielonefrite acuta.

Gli agenti eziologici sono gli stessi della cistite batterica (E. Coli, Proteus, Pseudomonas...), possono ascendere verso la pelvi di individui portatori di reflusso vescico-ureterale o di pazienti con maggiore suscettibilità alle infezioni (diabetici)

*Quadro clinico:* febbre elevata con brivido, dolore lombare omolaterale al rene colpito, bruciori minzionali, nausea e vomito. Dolore spiccato alla palpazione renale, distensione addominale, talvolta segno di Blumberg positivo (indice di un risentimento prostatico, dal momento che il rene poggia sul foglietto posteriore del peritoneo), leucocituria e piuria pressochè costanti, leucocitosi neutrofila.

## **6. PIELONEFRITE CRONICA**

Episodi di infezione renale acuta nei quali non siano stati rimossi i fattori predisponenti, possono condurre ad una pielonefrite cronica, cioè una progressiva fibrosi del parenchima con evoluzione in insufficienza renale.

*Quadro clinico:* paziente spesso oligosintomatico (non febbre, urocolture solo saltuariamente positive); talvolta, in caso di bilateralità delle lesioni, è presente un quadro di insufficienza renale cronica. All'anamnesi si rinvencono spesso pregressi episodi di pielonefrite acuta.

## 7. PIONEFROSI

Ogni forma di stasi renale (per un processo ostruttivo della via escrettrice) in cui le urine siano infette (calcolosi infetta).

## 8. ASCESSO RENALE

In un paziente diabetico, dializzato o defedato, una batteriemia da stafilococcus aureus (a partenza dalla cute) può determinare nel rene la formazione di microascessi che si ingrossano progressivamente sino a fondersi per formare uno o più ascessi renali corticali. L'ascesso corticomidollare, più frequente, riconosce invece come fattore eziologico un'infezione ascendente provocata da E. Coli in presenza di reflusso vescico-ureterale.

## 9. PIELONEFRITE XANTOGRANULOMATOSA

Infezione cronica con distruzione del rene che appare aumentato di dimensioni, sostituito da noduli giallastri e granulazioni pericalicali. Intensa fibrosi perirenale. Istiociti schiumosi infarciti di lipidi (cellule xantomatose). Pionefrosi di raro riscontro. Più frequente nel sesso femminile, 15% circa dei pazienti è diabetico, frequentemente è associata una calcolosi renale ed un'infezione da Proteus o E.coli. Diagnosi differenziale nei confronti del tumore renale è estremamente difficile.

### ...PER RIASSUMERE:

In presenza di una febbre di cui non si riesca a determinare la causa, occorre sempre pensare ad una infezione dell'apparato urogenitale. Questo discorso vale soprattutto per i bambini.

L'esecuzione di un dipstick su urine e l'invio di un campione di urine per urocoltura rappresentano azioni obbligate in tutti i pazienti con febbre di origine indeterminata.

Allo stesso modo, interrogando il paziente si dovranno raccogliere informazioni sui fattori di rischio o precedenti infezioni urinarie, sui sintomi minzionali ecc. L'esame obiettivo non dovrà trascurare l'esplorazione rettale/vaginale e la palpazione dei genitali maschili.

|                    |                                                      |
|--------------------|------------------------------------------------------|
| OSSERVAZIONE URINA | Torbidità (spesso segno di abbondante piuria)        |
|                    | Odore (urine maleodoranti in caso di infezione)      |
| DIPSTICK           | Leucocituria                                         |
|                    | Nitriti                                              |
|                    | PH (l'alcalinità si associa spesso ad infezione)     |
| ANAMNESI           | Recenti interventi urologici di endoscopia           |
|                    | Diabete (predispongono ad infezioni urinarie)        |
|                    | Catetere a permanenza                                |
|                    | Immunosoppressione                                   |
|                    | Gravidanza (predispongono ad infezioni urinarie)     |
| ESAME OBIETTIVO    | Curva termica                                        |
|                    | Ballottamento renale (dolorosissimo se pielonefrite) |
|                    | Palpazione sovrapubica (ritenzione urinaria)         |
|                    | Palpazione degli epididimi                           |
|                    | Esplorazione rettale                                 |

|                                |                                                                                                |                                                                          |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>PIONEFROSI***</b>           | Patologia ostruttiva della via escrettrice (es. litiasi). Sintomi come come nella pielonefrite | Tumefazione renale estremamente dolente alla palpazione                  |
| <b>ASCESSO RENALE****</b>      | Febbre elevata, brivido, dolore al fianco                                                      | Tumefazione renale palpabile (se di discrete dimensioni)                 |
| <b>ASCESSO PERIRENALE*****</b> | Sintomatologia spesso molto attenuata con febbre, astenia, malessere                           | Massa in loggia renale tumefazione cutanea arrossata con fistolizzazione |

| PATOLOGIA                         | ANAMNESI                                                                                  | ESAME OBIETTIVO                                                                                                           |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PROSTATITE BATTERICA ACUTA</b> | Febbre elevata con brivido, dolore sovrapubico e perineale, bruciori minzionali e disuria | All'esplorazione rettale prostata molto calda, dolente, di consistenza molliccia                                          |
| <b>ASCESSO PROSTATICO</b>         | Pregressi sintomi di prostatite acuta, febbre                                             | Sensazione di fluttuazione alla digitopressione prostatica                                                                |
| <b>ORCHI-EPIDIDIMITE ACUTA</b>    | Dolore scrotale continuo. Possibili bruciori minzionali.                                  | Epididimo e testicolo tumefatti, induriti ed estremamente dolenti alla palpazione. Possibile dipstick + per leucocituria. |
| <b>ASCESSO TESTICOLARE</b>        | Pregressa epididimite. E' frequente uno stato settico conclamato.                         | Cute scrotale edematosa e marcatamente arrossata. Possibile fluttuazione dell'ascesso alla palpazione. Possibile tragitto |
| <b>ORCHITE PAROTITICA</b>         | Prodromi di malattia infettiva (parotite). Dolore testicolare.                            | Edema scrotale con arrossamento, testicolo tumefatto ed epididimo normale alla palpazione.                                |

## IVU IN GRAVIDANZA

La prevalenza della batteriuria da screening durante la gravidanza è analoga a quella riscontrata nella popolazione di donne non gravide, ma per ragioni ormonali e meccaniche si riscontra l'idronefrosi più o meno fisiologica dell'uretere destro. L'incidenza di pielonefrite acuta in corso di gravidanza nella donna con batteriuria rispetto alla donna non gravida è significativamente aumentata. La ricerca di batteriuria nella donna gravida deve essere effettuata all'atto della prima visita prenatale e in tutti successivi controlli con urino colture. La presenza di una batteriuria in donna gravida sintomatica o asintomatica dovrebbe essere ugualmente trattata per evitare lo sviluppo di pielonefrite con le sue possibili conseguenze per la madre. Solo le penicilline e le cefalosporine per somministrazione orale e parenterale sono considerate sicure ed efficaci durante ogni fase della gravidanza (non usare chinolonici!). Le donne affette da pielonefrite in gravidanza dovrebbero essere ospedalizzate per istituire un adeguato trattamento con agenti parenterali.

## *Tubercolosi uro-genitale*

### □ Epidemiologia

Tra le cause dell'aumento dell'incidenza:

- Declino dei programmi di controllo
- Immigrazione dai paesi ad alta incidenza
- Diffusione dell'HIV (Riattivazione di vecchie infezioni - Progressione di nuove infezioni)

□ **Caratteristiche attuali della TBC uro-genitale**

- Quadro clinico essenzialmente invariato
- Eta media più avanzata
- Lesioni più gravi
- Meno forme genitali isolate

□ **Classificazione dei micobatteri**

|                                                                                                                 |                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Patogeni per l'uomo:<br>M. Tuberculosis<br>M. Bovis<br>M. Africanum<br>M. Leprae                                | Non patogeni a crescita lenta:<br>M. Gordonae<br>M. Gastri<br>M. Flavescens     |
| Patogeni potenziali, crescita lenta:<br>M. Avium<br>M. Kansasii<br>M. Ulcerans<br>M. Marinum<br>M. Scrofulaceum | Non patogeni, crescita rapida:<br>M. Smegmatis<br>M. Vaccae<br>M. Parafortuitum |

□ **Eziologia**

Mycobacterium hominis: 95%

Mycobacterium bovis + Mycobacterium africanum: 5%

□ **Patogenesi**

TBC polmonare □ tubercoloma renale □ lesioni renali evolutive

□ **Clinica: segni e sintomi**

- Aumentata frequenza minzionale
- Bruciore minzionale
- Imperiosità
- Ematuria macroscopica o microscopica
- Dolore lombare e/o sovrappubico
- Colica reno-ureterale
- Emospermia
- Tumefazione scrotale dolente
- Febbricola
- Astenia
- Calo ponderale

- Anoressia o iporessia ingravescente

#### □ **Diagnosi**

- Esame urine
- Test alla tubercolina
- Esami colturali su urine
- Spermicoltura
- Diagnostica per immagini: ecografia, urografia-URO TC, cistografia, uretero-pielografia ascendente (cistografia e uretero-pielografia ascendente forniscono immagini patognomoniche, sono dotate di alta sensibilità e specificità e quindi rappresentano ancora le indagini di riferimento.)

#### DIAGNOSI MICROBIOLOGICA TRADIZIONALE

|                                 |                               |                                                                                                            |
|---------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Es. batterioscopico diretto     | Ziehl Neelsen<br>Fluorescenza | Risposta immediata<br>Scarsa sensibilità (50-70%)<br>Non riconosce i micobatteri patogeni                  |
| Es. colturale con antibiogramma | Middlebrook<br>Lowenstein-J   | Elevata sensibilità (95-97%)<br>Riconosce i micobatteri patogeni<br>Lunghi tempi di attesa (4-8 settimane) |

#### DIAGNOSI MICROBIOLOGICA

| Sensibilità                              |                                                        |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Metodi colturali rapidi (1 sett.)        | Bactec<br>HPLC<br>AccuProbe Test (sonda RNA)<br>90-95% |
| Metodi biologici ultrarapidi (poche ore) | PCR<br>RFLP<br>MTBDA (sonda RNA)<br>92%                |

#### □ **Terapia**

- Terapia medica: farmaci anti-tubercolari
- 1° linea: Rifampicina, Isoniazide, Etambutolo, Pirazinamide, Streptomina.
- 2° linea: Ac. Para-amino-salicilico, Protionamide, Etionamide, Viomicina, Cicloserina.
- Terapia medica seguita da terapia chirurgica demolitiva o ricostruttiva

*Schema terapeutico short term (6 mesi)*



**Razionale della multiterapia prolungata**

- Lenta replicazione del Micobetterio (10-20 ore)
- Coesistenza di MB con diversi tipi di crescita: continua/intermittente
- Resistenza da mutazione genica spontanea
- Compartimentalizzazione dei MB: intracellulare/extracellulare

# CALCOLOSI URINARIA

## □ **Epidemiologia**

- Causa più frequente di ricovero urologico (oggi si cerca di ridurlo al minimo, il tasso di ricovero è <10%), complessivamente il 30% degli accessi al Pronto Soccorso è per causa urologica
- Prevalenza: 2.6% (USA), 4-7.5% (Europa)
- Prevalente nel sesso maschile e nella razza bianca
- L'incidenza (1-12 %) della calcolosi è più elevata nei paesi socialmente più evoluti e con condizioni di vita e di alimentazione migliori
- Le cattive abitudini alimentari (maggior consumo di grassi e proteine animali; non adeguata idratazione) si sono associati negli ultimi anni ad un aumento dell'incidenza e della prevalenza della calcolosi
- In Italia oggi (dati ISTAT 2003): prima causa di ricovero per patologia urologica, 18° fra tutti i ricoveri ospedalieri (102.000), degenza media 4.2 giorni

CURIOSITÀ: il 20% dei medici ha avuto almeno un episodio di colica renale per litiasi.

## □ **Patogenesi**

La patogenesi è multifattoriale e in pochi casi si può identificare una chiara causa scatenante.

- Fattori intrinseci (familiarità, età, sesso)
- Fattori estrinseci (residenza geografica, temperatura ambientale, apporto idrico, dieta, occupazione)
- Aspetti comuni nella formazione dei calcoli indipendentemente dalla loro natura chimica: 4 teorie sovrapposte

1. Supersaturazione/cristallizzazione: l'urina è una soluzione soprasatura per diversi sistemi cristallini e polionica (interazioni tra sostanze elettricamente attive in

grado di modificare la solubilità degli altri elementi). Nell'urina alcuni soluti raggiungono concentrazioni molto elevate pur mantenendosi disciolti; ciò non sarebbe possibile se il soluto fosse nell'acqua. Nell'urina i distinguono:

- *Zona sottosatura o stabile*: basse concentrazioni del soluto. I cristalli del sale aggiunti alla soluzione si dissolvono. Prodotto di solubilità: viene raggiunta una concentrazione di equilibrio alla quale tanti cristalli si formano quanti se ne dissolvono.
- *Zona metastabile*: le sostanze rimangono in soluzione anche quando viene superato il prodotto di solubilità (supersaturazione)
- *Zona instabile spontanea*: ioni attivi e le molecole non fluiscono più casualmente in modo dissociato ma ammassati formando delle strutture cristalline. La nucleazione dei cristalli (prodotto di formazione) può essere omogenea (in soluzione pura) o eterogenea (nuclei dati da particelle di polvere, frammenti di cristalli e altri contaminanti)

2. Matrice extracellulare: è il prodotto di mucoproteine sieriche ed urinarie; rappresenta il 3-65% del contenuto dei calcoli.

In individui normali: inibitore della cristallizzazione e della formazione dei calcoli.

In pazienti con calcolosi: alterata capacità inibente della cristallizzazione, promuove e causa la formazione dei calcoli.

3. Inibitori della cristallizzazione

- Organici: peptide inibitore, nefrocalcina, alanina, citrato (è il fattore più importante, somministrato in pz con storie di calcolosi, a scopo terapeutico e preventivo)
- Inorganici: pirofosfato, magnesio, zinco

4. Epitassi: crescita orientata di un cristallo al di sopra di un altro. È fondamentale la similitudine morfologica tra un cristallo ed un altro (griglia cristallina). Ossalato di calcio e acido urico possiedono griglie cristalline simili.

#### □ **Composizione dei calcoli**

##### • **73%: litiasi calcica (ossalato, fosfato, carbonato, mista)**

- 40%: ossalato di calcio mono e diidrato
- 10 %: fosfato di calcio
- 50 %: misti

##### *Forme primitive (80%):*

- Aumentata escrezione di soluti: ipercalciuria (assorbitiva, renale, perdita urinaria di fosfati, aumentata sintesi della vit. D), iperossaluria (Mild Hyperoxaluria)
- Ridotto volume urinario
- Difetti di acidificazione: ridotta ammoniogenesi, acidosi tubulari incomplete
- Ridotta escrezione di inibitori: citrato, pirofosfato, mucopolisaccaridi acidi, glicoproteine acide
- Idiopatica

##### *Forme secondarie (20%)*

- Malformazioni e ostruzione delle vie urinarie
- Condizioni associate ad aumentato riassorbimento osseo e/o ipercalcemia (iperparatiroidismo, malattia di Paget, Sarcoidosi, S. di Cushing, ipertiroidismo, intossicazione da vitamina D, immobilizzazione prolungata)
- Iperossaluria (aumentato apporto, patologie intestinali)
- Acidosi tubulari renali

##### • **15%: litiasi fosfo-ammonio-magnesiaca (struvite)**

##### *Litiasi da infezione*

- Costituiti da struvite (fosfato ammonico-magnesiaco), di consistenza molle, e da carbonato apatite
- Formazione in presenza di batteri ureasi-produttori (Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Providencia)
- Ureasi □  $\text{CO}_2 + \text{NH}_3$  □ legame con gli anioni e alcalinizzazione del pH urinario □  $\text{HCO}_3^-$  e fosfato tribasico

Si tratta di una calcolosi difficile da trattare, perché i frammenti di calcolo che si staccando possono fungere da matrice per un'ulteriore proliferazione; i calcoli di struvite hanno la caratteristica forma a stampo.

##### • **8%: litiasi uratica**

- Gotta primaria
- Aumento dell'introito di purine
- Malattia da alterata glicogenesi
- Deficit G6PD
- Aumentata attività della fosforibosil pirofosfato sintetasi
- S. di Lesch-Nyhan (deficit della ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi)
- Neoplasie, policitemia secondaria, anemia ed emoglobinopatie, psoriasi, cistinurie

##### • **3%: litiasi cistinica**

- Malattia genetica autosomica recessiva
- Difetto del riassorbimento tubulare degli aminoacidi dibasici (cistina, ornitina, lisina, arginina)
- Maggior incidenza nell'età giovanile
- Alto tasso di recidiva (difficile da trattare per via della durezza dei calcoli)
- Refrattarietà alla terapia medica

- Negli omozigoti eliminazione maggiore di 300 mg/l

• **1%: altro**

*Cause genetiche*

- Cistinuria
- Iperossaluria primaria
- Acidosi ereditaria del tubulo renale distale (calcoli di fosfato di calcio)
- Malattia di Dent (ipercalciuria, proteinuria)
- Ipomagnesiemia-ipercalciuria ereditaria

N-B. Di fronte a una calcolosi recidivante si pratica uno screening metabolico per individuare la causa scatenante (presente nel 5% dei casi) o i fattori predisponenti.

□ **Quadro clinico**

- Assenza di sintomi/segni
- Colica renale \*
- Lombalgia
- Febbre
- Ematuria (macroematuria o microematuria persistente)

\* **COLICA RENALE.** Complesso dei sintomi conseguenti a iperperistalsi dell'utero e della pelvi in risposta a un'ostruzione parziale o completa delle alte vie urinarie (3-5% delle patologie di P.S., 30-35% delle urgenze urologiche)

- Cause intrinseche: calcoli (70-95%), coaguli, neoplasie, stenosi (malformazioni, TBC, iatrogena)
- Cause estrinseche: neoplasie, fibrosi retroperitoneale, endometriosi/endometriosi

Quadro clinico:

- esordio improvviso, dolore acuto, a poussées
- sede lombare: irradiazione lungo il decorso dell'uretere (regione iliaca e ipogastrica) □ regione inguinale (testicolo/grandi labbra) □ faccia interna della coscia - il dolore si irradia lungo il decorso dei metameri corrispondenti
- segni e sintomi associati: agitazione, sudorazione, tachicardia, nausea, vomito, meteorismo, ipertensione (la febbre è conseguenza del ristagno di urina, che predispone allo sviluppo di infezioni), disturbi mictionali irritativi (pollachiuria, urgenza, minzione imperiosa - per incuneamento del calcolo a livello dello sbocco in vescica), ematuria (30-40%)

Diagnosi clinica:

N.B. Il dolore lombare non è sempre associato a una colica renale. Diagnosi differenziale con: cisti ovarica tesa, annessite, appendicite acuta, appendicite retrocecale, PNA, gravidanza extratubarica, colica biliare, sindromi radicolitiche, torsione testicolo non disceso,...

- Anamnesi
- E.O.
- Esame urine (pH, sedimento)
- Es. ematochimici (per valutare la flogosi - VES, leucocitosi, PCR,... e la funzionalità renale - creatinemia)
- Diagnostica per immagini: ha lo scopo di stabilire
  - presenza e sede dei calcoli
  - funzione renale
  - grado di dilatazione della via escretrice

- malformazioni associate
- probabilità di eliminazione
- *Rx reno-vescicale (addome in bianco):*
- evidenza calcoli radio-opachi (90%)
- basso costo
- rapida
- scarsa morbilità (donne in gravidanza!)
- .....limiti:
- calcoli radio-trasparenti
- preparazione intestinale
- sovrapposizione di segmenti scheletrici: l'osso pubico maschera la parte inferiore della vescica, le ossa pelviche l'uretere iliaco
- presenza di altre calcificazioni (fleboliti, calcoli biliari, linfonodi calcifici, etc.)
- no dati funzionali

Complessivamente sensibilità: 45-62% e specificità: 67-77%

- *Ecografia addominale:*
- rapida, economica, non invasiva, dà molte più informazioni rispetto all'RX
- dati morfologici (sede e volume calcoli, idronefrosi, valutazione parenchima renale, urinoma, falde perirenali di urina, malformazioni)
- possibilità di valutare organi vicini
- .....limiti:
- meteorismo
- calcoli ureterali lomboiliaci senza ectasia a monte (difficoltà di vedere calcoli nella parte intermedia dell'uretere) - con Color Doppler si valuta il jet ureterale
- operatore-dipendente
- *Urografia (sostituita in toto dall'uroTC)*
- informazioni funzionali
- presenza e grado di ostruzione
- identifica tutti i calcoli e la loro sede (ad eccezione dei casi di rene escluso)
- valutazione morfologica delle vie escrettrici (stenosi, malformazioni, neoplasie, etc.)
- nel caso di calcoli radiotrasparenti diagnosi differenziale con coaguli, neoplasie (ecog.)
- .....limiti:
- necessita di preparazione e studio pre-contrastografico (si comincia con lo studio in bianco, poi si inietta il MdC e si valutano eventuali asimmetrie nella sua distribuzione; se il rene non capta il MdC rimane nero, e le informazioni sono le stesse di un RX addome in bianco)
- morbidità: 5-10% da MdC (l'insufficienza renale è una controindicazione all'uso di MdC)
- lunga durata
- elevati costi (3.4 volte ecografia)
- *TC spirale senza MdC:*
- identifica ogni tipo di calcolo, a ogni livello
- DD con coaguli, neoplasie, etc

- calcoli > 1mm (Sali di Ca 2+: 1000 HU, acido urico: 300-500 HU)
- presenza e grado di ostruzione
- valutazione del parenchima renale
- urinoma

.....vantaggi:

- no MdC
- veloce
- non necessita di preparazione
- dose raggi < IVP (intra venous pyelography)
- valuta organi vicini

Metodica di scelta nella diagnosi di colica renale

.....limiti:

- DD con fleboliti (sensibilità del 77%)
- difficile vedere uretere nei soggetti magri
- no dati funzionali
- elevati costi dell'apparecchiatura
- necessita personale specializzato

#### □ ***Terapia della litiasi.***

Dipende da alcuni fattori:

- Sede, dimensioni e composizione del calcolo. Le localizzazioni, ben visibili alla urografia, sono: al calice inferiori, al bacinetto, uretere lombare, iliaco, pelvico e prevescicale (in questo caso è molto significativa l'indagine ecografica della vescica).
- Presenza e grado di ostruzione
- Sintomatologia
- Funzionalità renale.

Sono costituenti della terapia:

- Idropinoterapia (ossia, bere molto, non meno di 1.5 litri/die, ma smettere alla comparsa del dolore, per non esacerbarlo. Il peso specifico urinario desiderabile per questi pazienti non deve superare i 1010).
- Citrato di potassio e di magnesio (il citrato è un fattore inibente la cristallizzazione).
- Alimentazione (si cerca di ridurre l'apporto di sostanza pro litiasiche).
- Diuretici tiazidici.
- Alcalinizzazione/acidificazione delle urine (alcalinizzazione per trattare i calcoli di acido urico).
- Antibioticoterapia (per le complicanze infettive, di prima scelta i fluorochinoloni).
- $\alpha$ 2-litici e antiinfiammatori. L'uso di nifedipina o di tamsulosina ( $\alpha$ -litico) serve a ridurre lo spasmo ureterale senza interferire con la normale peristalsi. Infatti un ostacolo improvviso con ostruzione completa determina, in reazione, edema della mucosa ureterale nel territorio adiacente all'ostacolo e spasmo della muscolatura sottostante.

#### **1) Litiasi renale.**

Gli approcci sono diversi. In prima istanza, nel caso di una calcolosi accidentale asintomatica <5mm, si può attendere la naturale evacuazione o semplicemente l'evoluzione in calcolo chirurgicamente significativo. Gli approcci più tipici sono due:

ESWL (litotrixxia ad onde d'urto extracorporee), PCNL (nefrolitotomia percutanea). Meno frequente al giorno d'oggi è l'approccio laparoscopico, ancor meno usata è la chirurgia a cielo aperto.

#### ESWL

Il litotritore produce delle onde d'urto (onde acustiche) che vengono focalizzate sul calcolo provocandone la frammentazione. La centratura del calcolo nel punto focale utilizza la tecnica radiologica ed ecografica. In generale la localizzazione per via radiologica si adatta ad ogni possibile posizione, ma non è utile quando il calcolo sia radiotrasparente. Al contrario, l'ecografia permette il controllo in tempo reale dell'intervento, ma si controindica nei pazienti obesi e per i posizionamenti ureterali.

È uno strumento costituito da una sorgente di energia (elettroidraulica, elettromagnetica, piezoelettrica), un sistema di focalizzazione (elissoide, calotta sferica, lente acustica), un mezzo di trasmissione delle onde d'urto (acqua: inizialmente il paziente era immerso in una grande vasca, poi sostituita da una piccola vasca e infine da un cuscino pieno d'acqua) e un sistema di localizzazione del calcolo (radiologico e/o ecografico). Si nota come vi sia stata una progressiva evoluzione: ad oggi, la sorgente è piezoelettrica, la focalizzazione si ottiene con lente acustica e la trasmissione delle onde con piccolo cuscino pieno d'acqua.

| Calcolosi renale | Indicazione | Eccezione                     |
|------------------|-------------|-------------------------------|
| < 20 mm          | ESWL        | -                             |
| 21 - 25 mm       | ESWL        | PUL per calice inf. e cistina |
| > 30 mm          | PUL         | ESWL per pelvi, calice sup.   |
| stampo           | PUL + ESWL  | -                             |

Le indicazioni all'uso della tecnica derivano da considerazioni sulla dimensione del calcolo, sulla localizzazione e sulla tipologia. Sono controindicazioni assolute la gravidanza e i disordini di coagulazione non risolvibili.

Il paziente viene posto in decubito prono, o supino se il calcolo è nell'uretere terminale. Si procede con puntamento radiologico del calcolo, facendo coincidere l'immagine del calcolo con il puntatore in centro allo schermo (assi X e Y). Per l'allineamento nella terza dimensione spaziale (asse Z) si ruota il braccio a C dell'amplificatore di brillantezza. Iniziato il trattamento, si esegue controllo radiologico/ecografico per verificare il mantenimento della centratura e l'effettiva frammentazione del calcolo.

Sono da considerarsi alcune complicanze, tra cui: ematoma sottocutaneo, ematoma perirenale, febbre, ostruzione ureterale (il paziente deve poi espellere i frammenti del calcolo: l'espulsione può essere anche piuttosto dolorosa, ed è eventualmente possibile inserire uno sten ureterale che permette il deflusso del calcolo senza coliche) e le peggiori rotture di rene o milza.

#### PCNL

L'indicazione maggiore è la dimensione del calcolo, superiore ai 2 cm. Ma anche multiple litiasi, nonché litiasi dell'uretere inferiore oppure tentativi infruttuosi di ESWL.

Si prende accesso percutaneo anterogrado alle cavità pielo-caliceali per la frammentazione e la rimozione dei calcoli renali e dell'uretere prossimale. L'accesso non differisce da quello utilizzato per la nefrotomia: si effettua una piccola incisione della

|             |                          |   |                                                              |
|-------------|--------------------------|---|--------------------------------------------------------------|
| Litotrixxia | Ultrasuoni + aspirazione | → | eliminazione simultanea dei frammenti                        |
|             | Balistica                |   |                                                              |
|             | Elettro-idraulica        | → | Frammentazione semplice e successiva rimozione dei frammenti |

cute con bisturi, si inseriscono sul filo guida dei dilatatori di diametro crescente per la creazione del tramite, si applica una guaina di lavoro Amplatz. Segue la litotrixxia e poi la rimozione dei frammenti.

#### Approccio Combinato

Indicazioni: calcolosi multipla renale e ureterale, difficoltà nel superare stenosi o tortuosità dell'uretere, pazienti con derivazioni urinarie, applicazione di stent in casi complessi, stenosi dell'ureterocistostomia dopo trapianto renale, stenosi ureterali in pazienti con derivazioni urinarie.

Si prende un duplice accesso retrogrado e anterograde che consente la gestione di casi complessi in cui uno solo degli approcci può risultare non risolutivo: si esegue accesso percutaneo, poi il filo guida viene condotto attraverso nefrostomia fino alla vescica e lì recuperato con cistoscopia facendolo fuoriuscire dall'uretra. Da qui, si prosegue a seconda dei casi, con l'ureteroscopia, la pielografia, la litotripsia, la rimozione dei frammenti, l'applicazione dello stent ureterale, il posizionamento della nefrostomia.

## 2) Litiasi ureterale.

Gli approcci d'attesa o di ESWL sono analoghi a quelli per la litiasi renale. Qualora il calcolo sia inferiore ad 1 cm e non complicato, si esegue terapia medica espulsiva più osservazione per 20 gg.

In più sono possibilità l'ureterolitotripsia e l'ureterolitotomia laparoscopica. Tra i farmaci si usano ancora nifedipina e tamsulosina. In generale, è più probabile che un calcolo di dimensione inferiore ai 5 mm possa essere espulso spontaneamente rispetto ad uno di dimensioni maggiori.

### *Alcune precisazioni.*

L'approccio, molto generale, atto alla diagnosi e all'evacuazione di calcoli renali e ureterali, è quello di *ureterorenoscopia*, con accesso retrogrado dall'uretra. Le indicazioni sono le seguenti:

- Calcolosi ureterale con coliche ricorrenti e idronefrosi: ureteroscopia operativa +/- posizionamento JJ (stent ureterale di posizione)
- Calcolosi ureterale con coliche ricorrenti e idropnefrosi: posizionamento di stent ureterale e successiva ureteroscopia operativa.

Gli strumenti utilizzati sono:

- Ureteroscopia con punta rastremata, semirigida o flessibile. Logicamente lo strumento flessibile permette di esplorare tutte le cavità renali, può farsi strada attraverso stenosi ureterale o nel caso in cui l'uretere non sia compiacente. Costa di più e l'immagine è di qualità inferiore.
- Telecamera, fonte luminosa e monitor.
- Sistema di irrigazione.
- Fonte di energia per litotripsia, ad ultrasuoni (la rottura del calcolo si verifica grazie alla trasformazione con trasduttore piezoelettrico dell'energia elettrica in onde meccaniche ad ultrasuoni vibranti a 26.000Hz), elettroidraulica (la rottura del calcolo si verifica grazie alla trasformazione dell'energia elettrica - scintilla, estremità distale della sonda - in energia meccanica - onda pressoria d'urto), balistica (la rottura del calcolo si verifica grazie alla trasmissione dell'energia cinetica di un proiettile - aria compressa - all'estremità di una sonda intracorporea - urto elastico), laser Holmio (la rottura del calcolo si verifica grazie alla trasformazione dell'energia luminosa in energia termica localizzata - Holmium laser).
- Strumenti, di solito a gabbia, per la rimozione dei frammenti.

L'anestesia può essere generale, o più facilmente spinale. La posizione del paziente è del tutto peculiare: decubito dorsale con la coscia del lato opposto all'uretere da esplorare posta più in alto e più indietro. L'amplificatore di brillantezza deve essere posto in modo da poter studiare tutta la via escrettrice.

La tecnica ha alcune complicanze, tra cui:

- Perforazione ureterale. Si sospende la procedura posizionando uno stent JJ o una nefrostomia
- Stripping ureterale. Se uretere pelvico: reimpianto vescico-ureterale. Se uretere lombare: anastomosi piel-ureterale
- Infezioni
- Stenosi ureterale (tardiva)

L'*approccio laparoscopico* e ancor di più quello *chirurgico* sono poco utilizzati in virtù dei vantaggi delle tecniche endoscopiche e percutanee, ma possono risultare utili quando vi siano calcoli a stampo molto voluminosi e/o complicati da pionefrosi, grossi calcoli impattati dell'uretere, insuccessi delle tecniche mini-invasive. In chirurgia a cielo aperto si possono eseguire quattro tipi di intervento:

- Pielolitomia. Previa esposizione della pelvi e sua apertura sulla faccia posteriore, si localizzano i calcoli che vengono estratti con cucchiari da calcoli. Si posiziona stent JJ e si sutura.
- Nefrolitomia, di minima oppure estesa.
- Nefrectomia.
- Ureterolitomia.

Dubbi invece pendono sulla tecnica laparoscopica; infine non è condiviso da tutti l'uso per pielolitomia, nefrectomia, ureterolitomia.

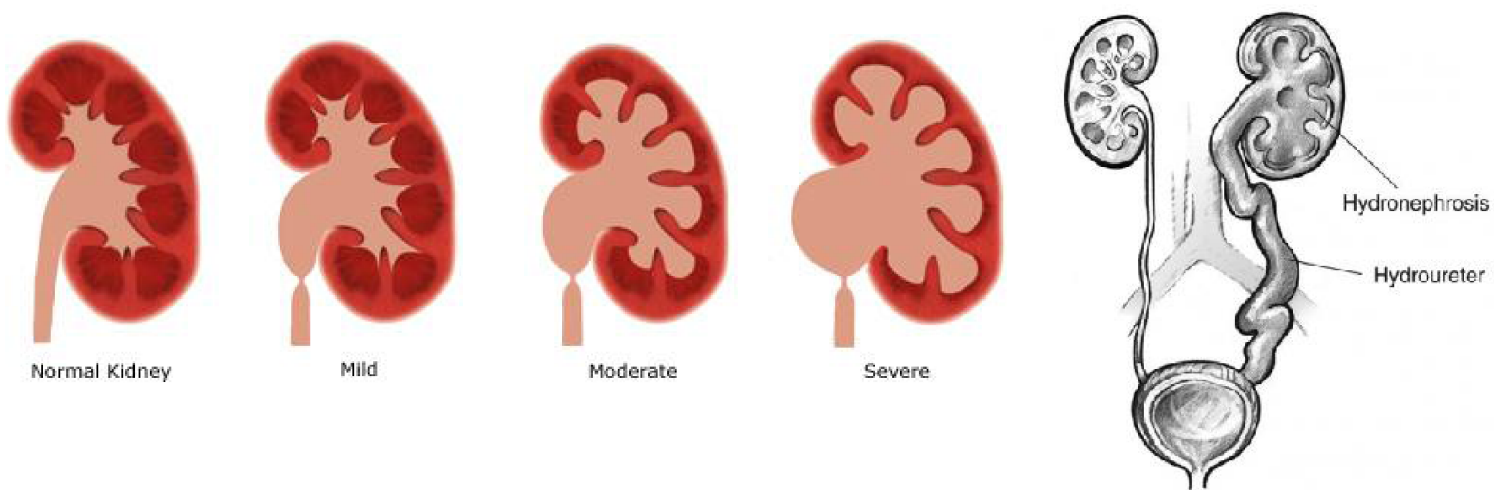
# IDRONEFROSI

## □ Definizione

Dilatazione della pelvi e dei calici renali con danno della funzionalità renale conseguente ad aumento della pressione all'interno della via escrettrice ed atrofia parenchimale dovuti ad ostacolo al deflusso lungo la via urinaria (i calici cambiano morfologia: da concavi diventano dapprima piani, poi convessi - corticalizzazione dei calici - per perdita della massa nefronica).

In presenza di una dilatazione dell'uretere in toto o in parte (kinking, ossia tortuosità dell'uretere per un'ostruzione a livello delle basse vie urinarie) si parla di **idroureteronefrosi**.

Diagnosi differenziale con **ectasia delle vie urinarie** (caliectasia, pieloectasia, pielocaliectasia) in cui c'è una dilatazione senza ostacolo che non causa danno renale.



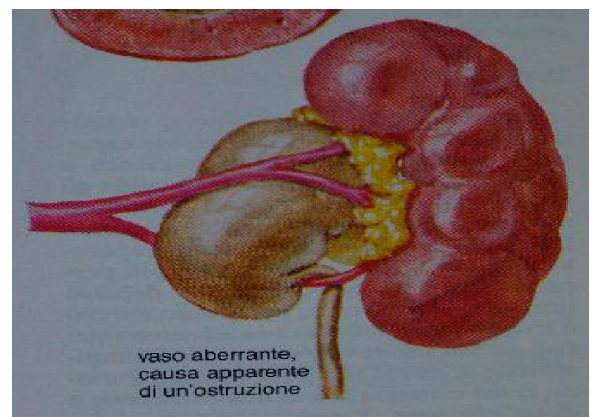
## □ Classificazione

### - clinica

- idronefrosi ACUTA: esordio rapido per comparsa di ostruzione acuta (es. calcolosi ureterale ostruente) e dolore a colica per contrazione muscolare (sarebbe più corretto parlare di pielocaliectasia acuta)
- idronefrosi CRONICA: a lento sviluppo, secondaria ad ostruzione persistente nel tempo (es. IPB scompensata o carcinoma vescicale infiltrante il meato ureterale)

### - eziopatogenetica

- PRIMITIVA (IDIOPATICA): causata da:
  - anomalie di sbocco ureterale
  - kinking ureterale congenito
  - doppio distretto completo (legge di Weigert-Meyer)
  - vasi anomali che incrociano e inginocchiano l'uretere
  - malattia del giunto pieloureterale\*
- ACQUISITA (SECONDARIA):
  - cause meccaniche intrinseche
    - calcolosi pielo-ureterale (più frequente)
    - uroteliomi delle alte vie
    - carcinoma della vescica

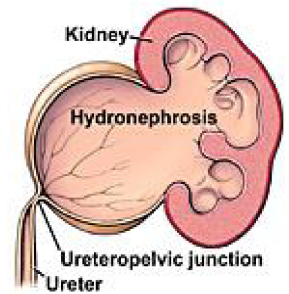


- iatrogene (manovre endoscopiche)
- *cause meccaniche estrinseche*
  - neoplasie retroperitoneali
  - neoplasie ginecologiche (utero, ovaio)
  - carcinosi peritoneale
  - fibrosi retroperitoneale (primitiva/secondaria, condizione criptogenetica in cui il tessuto fibroso si addensa intorno ai vasi tendendo a ostruirli)
  - tumefaz. linfonodali (reattive/metastatiche)
  - gravidanza (il progesterone tende a rilassare le vie urinarie e l'uretere; il feto esercita una compressione meccanica)
  - flogosi periureterale (protesi aortiche)
- *cause dinamiche* (secondarie a patologie a carico del SNC e/o SNP (sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica, traumi midollari)
  - atonia vescicale (che causa una sovradistensione con accumulo a monte)
  - atonia (acalasia) ureterale

\* La **malattia del giunto pielo-ureterale** è una condizione patologica con diversi fattori causali, anatomici e funzionali di ostacolo escretorio a livello del giunto pielo-ureterale potenzialmente atto ad indurre danno renale.

È determinata da fattori congeniti:

- intrinseci
  - malstrutturazioni parietali (abnorme orientamento delle miocellule; ipoplasia miocellulare; incremento del collagene; fibrosi) configuranti la “malattia propria” del giunto pieloureterale
  - valvole (flap valve)
  - atresie, stenosi congenite
  - inserzione alta dell'uretere nella pelvi
  - morfotipologia pelica “a palla” (pelvi chiusa) con anomala geometria d'impianto, ad angolo retto anziché imbutiforme, dell'uretere alla limitante inferiore pelica
  - implicanze neurogene: alterazioni della neurotrasmissione nitrergica, peptidergica a livello giuntale
- estrinseci
  - vasi incrocianti il giunto pieloureterale (crossing vessels)
  - briglie, membrane avventiziali fetali



#### □ **Fisiopatologia**

Il *primum movens* è l'agente eziologico che causa ostruzione al deflusso dell'urina lungo la via escrettrice; seguono la dilatazione della pelvi e dei calici renali con conseguente aumento della pressione intrapielico-caliceale, aumento della pressione nel sistema dei tubuli renali e nella capsula di Bowman e riduzione del filtrato glomerulare renale.

In caso di ostruzione acuta c'è passaggio di urina nel connettivo interstiziale attraverso le soluzioni di continuo della parete dei tubuli renali (oltre che a livello dei tubuli e in sede perirenale con formazione di falde urinarie): quadro del **rene tumefatto** (possibile aumento della creatininemia).

In caso di ostruzione cronica la pressione idraulica all'interno delle vie escrettrici determina atrofia del parenchima renale, riduzione del numero di nefroni e comparsa di insufficienza renale cronica: quadro del **rene grinzoso**.

### *Fisiologia dell'alto apparato urinario*

- I calici si contraggono 12 volte al minuto con un'ampiezza di 3-5 cmH<sub>2</sub>O (ritmicamente, asincroni tra loro);
- La pelvi si lascia distendere con pressione di 3-7 cmH<sub>2</sub>O, minor frequenza di contrazione dei calici (da 2-3 a 4-6 al minuto in base alla diuresi);
- Iperpressione = riassorbimento pielovenoso e pielolinfatico, interstiziale e tubulare;
- Aumento degli spazi intercellulari, atrofia e maggior collagene, alterazione della permeabilità glomerulare alle proteine, con accumulo mesangiale, distanziamento dei nervi dalle cellule con disfunzione.

### □ **Diagnosi**

In generale la diagnosi è basata su:

#### **Clinica**

- massa addominale: può accadere, anche in età adulta, che un'importante idronefrosi porti alla formazione di una massa addominale palpabile
- dolore lombare con nausea e vomito
- ematuria, infezioni e calcoli

#### **Esame obiettivo**

#### **Esami di laboratorio**

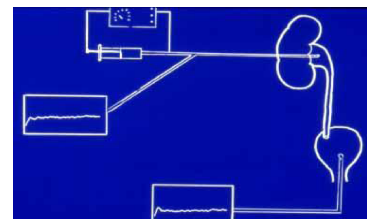
#### **Imaging**

- Ecografia reno-vescicale (immagine della pelvi "bombè")
- Scintigrafia renale dinamica: esame morfo-funzionale suddiviso in più fasi (somministrazione di un radiofarmaco, acquisizioni di immagini dinamiche, attesa, prelievi di sangue e interpretazione del risultato) che consente di stimare la funzione del rene e la risposta allo stimolo diuretico. Prima dell'esecuzione dell'esame il paziente viene idratato con 500 ml di soluzione fisiologica e.v., quindi si somministra per via e.v. il radiofarmaco, le cui radiazioni sono rilevate dalla gamma camera e trasformate in immagini che riproducono l'andamento della captazione e dell'eliminazione del MdC. Nel corso dell'esame è possibile la somministrazione di furosemide (es. 1,5 min dopo) per migliorare l'eliminazione del tracciante dalle vie urinarie.
- TC con MdC e ricostruzione vascolare 3D (crossing vessels)

N.B. Né l'ecografia né la TC danno informazioni sul grado di ostruzione!

Il *test di whitaker* consente uno studio urodinamico invasivo dell'alto apparato e non viene praticamente mai eseguito; consiste nel posizionamento di due cateteri dotati di un manometro in punta, uno a livello del parenchima renale e un altro a valle, a livello della vescica. Una differenza di pressione pelvica/vescicale maggiore di 15 cm H<sub>2</sub>O è indice di ostruzione.

Si praticano invece test funzionali che misurano il tempo impiegato dal rene per far progredire l'urina (scintigrafia renale sequenziale).



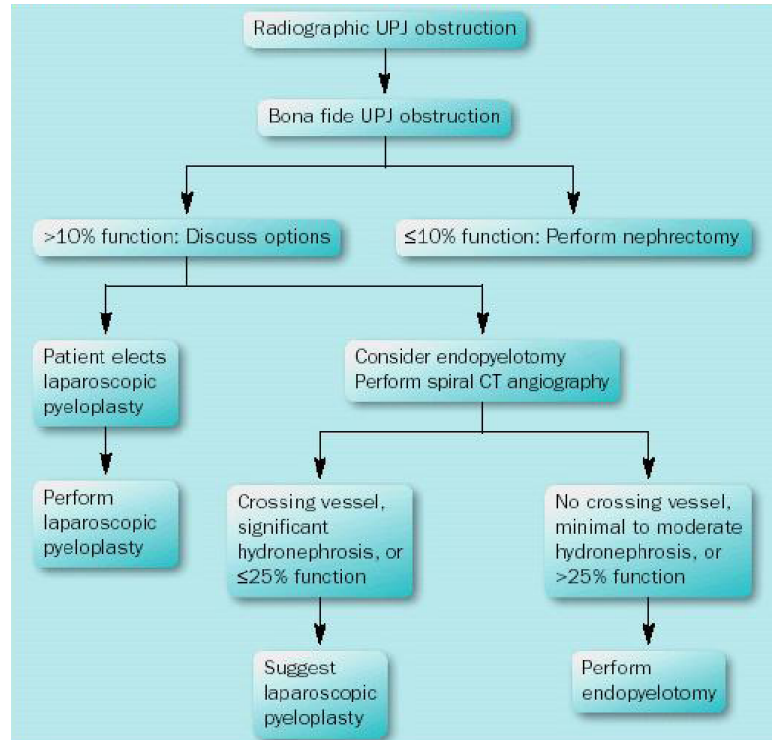
### □ **Complicanze**

- **Pionefrosi:** l'impianto di germi piogeni nella pelvi determina la trasformazione purulenta dell'urina (patogenesi: via ascendente, via discendente, via ematogena, iatrogena dopo applicazione di pielostomia)
- **Urosepsi (MOF)**
- **Insufficienza renale cronica**

## □ **Terapia**

La terapia dell'idronefrosi consiste nella risoluzione della causa dell'ostruzione urinaria, es. malattia del giunto pielo-ureterale (esistono approcci che consentono una risoluzione temporanea del problema e consentono di rimandare l'intervento eventualmente):

- Applicazione di endoprostesi ureterale (stent JJ, chiamato così perché dotato di due “riccioli” che gli consentono di stare in posizione: uno in alto ancorato al rene, uno in vescica): consente il deflusso dell'urina verso il basso anche in presenza di ostruzione. Applicato in endoscopia, è un approccio mini-invasivo e non dà segni di sé, ma in caso di ostruzione serrata non è più sufficiente e bisogna ricorrere alla pielostomia, che consente la fuoriuscita dell'urina direttamente dal fianco: si pratica pungendo la via urinaria per via percutanea sotto guida ecografia (si inserisce prima l'ago, poi un filo guida e infine il tubo di drenaggio; un intensificatore di brillanza e la TC consentono di ottenere un alto contrasto.

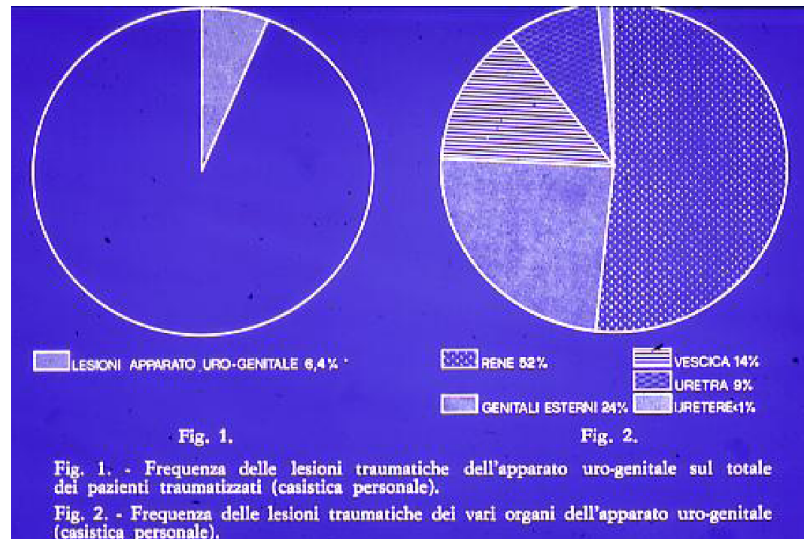


- Pieloplastica Laparoscopica/Open: consiste nella rimozione del tratto ostruito e nella sua ricostruzione (oggi all'intervento “open” si preferisce la tecnica laparoscopica robot-assistita); un mese dopo l'intervento, considerato ad oggi il gold standard, si rimuove lo stent JJ.
- Endopielotomia: effettuata con laser o con tecnica a freddo (tramite appositi coltellini endoscopici), si usano devices dotati di palloncino.
- Dilatazione endoscopica del giunto con palloncino/Acusize
- Trattamento laser di stenosi
- Chirurgia retroperitoneale, asportazione chirurgica dei linfonodi o chemioterapia mirata alla malattia di base (in caso di ostruzione causata dall'ingrandimento dei linfonodi)
- Intraperitoneizzazione degli ureteri (in caso di fibrosi retroperitoneale)

# TRAUMI GENITO-URINARI

## □ Epidemiologia

- Il 3-10% dei pazienti osservati nelle unità traumatologiche presentano lesioni dell'apparato genito-urinario
- Tale percentuale sale al 25% per i traumi che coinvolgono la base del torace ed il piccolo bacino.



## □ Classificazione

Il 75% di tutte le lesioni uro-genitali è causato da un POLITRAUMA.

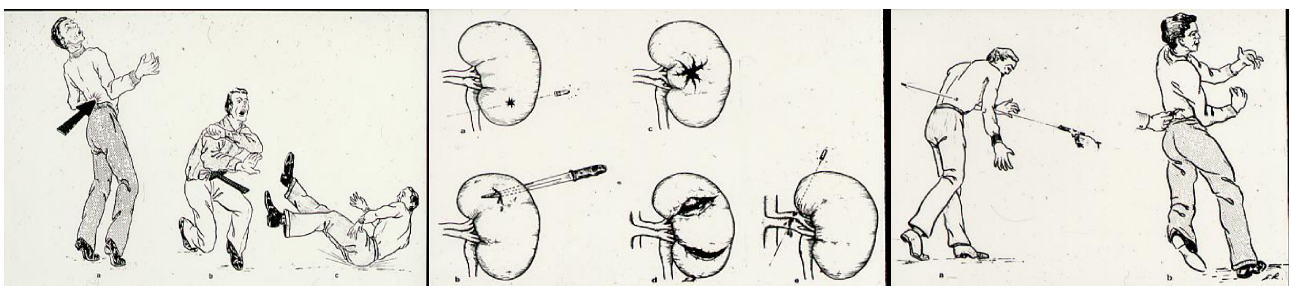
| Traumi Contusivi                                                                                                                    | Traumi Penetranti                                                                                           | Traumi di Origine Iatrogena                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidenti stradali</li> <li>• Infortuni sul lavoro</li> <li>• Attività sportiva</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidenti stradali</li> <li>• Armi da fuoco e da taglio</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nell'ambito di interventi di natura ginecologica, urologica, ostetrica o chirurgica; l'uretere è spesso interessato nell'isterectomia e nell'ovariectomia; ematomi perirenali possono essere esito di interventi di nefrolitotomia.</li> </ul> |

## 1. TRAUMI RENALI

Si verificano nel 10% dei pazienti che hanno subito un trauma addominale.

Il 90% dei casi è rappresentato da TRAUMI CHIUSI, il rimanente 10% da TRAUMI PENETRANTI.

La maggioranza dei traumi renali può essere trattata conservativamente, solo l'8% richiede terapia chirurgica.



## □ Classificazione traumi renali

- **Grado I:** contusioni, ematomi sottocapsulari
- **Grado II:** lacerazioni del parenchima senza interessamento della midollare e della via escrettrice.
- **Grado III:** lacerazioni parenchimali con interessamento della corticale e della midollare senza la via escrettrice.
- **Grado IV:** interessamento della via escrettrice, lesioni vascolari.
- **Grado V:** lacerazioni multiple profonde, lesione vascolare maggiore.

*Ematoma subcapsulare*

*senza lacerazione del  
parenchima.*

*Ematoma perirenale con  
lacerazione della capsula <1cm.*

*Ematoma perirenale con estesa  
lacerazione della capsula.*

*Estesa lacerazione del parenchima,  
dei calici e del peduncolo vascolare.*

*Rene completamente devascularizzato con  
infrazioni parenchimali in più punti.*

□ **Diagnosi**

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| Dolore                             | 100% |
| Ematuria macroscopica*             | 92%  |
| Contrattura lombare e/o addominale | 60%  |
| Segni di contusione parietale      | 40%  |
| Shock                              | 20%  |
| Massa lombare                      | 15%  |

**\*Ematuria:** rappresenta il riscontro clinico di più immediata acquisizione indicativo di possibili lesioni a carico dell'apparato genito-urinario. Il campione di urina può essere raccolto da minzione spontanea o in seguito a cateterismo.

| <b>EMATURIA MICROSCOPICA</b>                                                                                                       | <b>EMATURIA MACROSCOPICA</b>                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Presente nel 64% dei traumi renali contusivi.<br>Se è associato quadro di shock vi è elevata probabilità di lesioni renali estese. | Indicativa di lesioni a carico del parenchima. |

N.B: Non vi è alcuna correlazione fra il grado di ematuria e l'entità del trauma renale.

| <b>Anamnesi</b> | <b>Esame Obiettivo</b> |
|-----------------|------------------------|
|-----------------|------------------------|

|                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modalità con cui è avvenuto il trauma</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Rapida valutazione dei segni vitali:</i> polso, pressione, ecc, eventuale presenza di OLIGO-ANURIA (si inserisce subito un catetere vescicale per vedere se la vescica è piena o vuota)</li> <li>• <i>Ispezione:</i> presenza e localizzazione di ematoma cutaneo; localizzazione ferite da taglio e da arma da fuoco.</li> <li>• <i>Ballottamento della loggia renale:</i> una massa lombare palpabile può essere indicativa di importante emorragia retroperitoneale.</li> <li>• Valutazione di eventuale concomitante presenza di addome acuto, ileo paralitico indicativi di lesioni a carico di altri organi addominali.</li> </ul> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### Nel trauma renale contusivo:

- Dolorabilità al ballottamento della loggia renale
- Colica Renale durante l'espulsione di coaguli

#### Nel contesto di un politrauma:

- Quadro di Shock
- Stato febbrile
- Oligo-Anuria
- Peritonismo, Ileo Paralitico, dolorabilità diffusa a tutti i quadranti addominali

#### Indicazione agli accertamenti radiografici

- Traumi penetranti
- Traumi chiusi dell'adulto con macroematuria o microematuria e shock
- Traumi da impatto violento
- Microematuria con gravi lesioni addominali associate
- Tutti i pazienti in età pediatrica

**Rx Torace + Colonna Vertebrale + Bacino** per evidenziare fratture costali, dei corpi vertebrali e/o fratture del cingolo pelvico.

**Esami Ematochimici:** Valutazione periodica Hb; Creatinina + Quadro elettrolitico.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Ecografia Renale:</b> permette di distinguere facilmente grossolane infrazioni a carico del parenchima renale, ematomi subcapsulari o perirenali. Utile per un rapido orientamento ma possiede scarsa accuratezza e non valuta la funzionalità renale.</p> <p><b>Tc Addome con MDC:</b> metodica d'elezione per lo studio dei traumi renali; fornisce informazioni sul grado di <i>funzionalità renale</i>, sull'eventuale presenza di <i>stravaso d'urina</i>, di porzioni parenchimali non perfuse, di lesioni in altri organi (politrauma), presenza del rene controlat. e sua funzionalità.</p> | <p><b>Indicazione all'esecuzione di Tc Addome:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pz con quadro di shock o emodinamicamente instabile</li> <li>• Riscontro di progressiva diminuzione del livello di HB</li> <li>• Pz con trauma penetrante</li> <li>• Nel contesto di un politrauma</li> </ul> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## □ **Terapia**

Le lesioni renali da trauma chiuso raramente richiedono un trattamento chirurgico (2-3%).

### **Terapia Conservativa**

*Traumi di grado I e II* (ematoma subcapsulare o perirenale)

*Traumi di grado III e IV* (ematoma perirenale esteso con infrazioni a carico della via escrettrice):

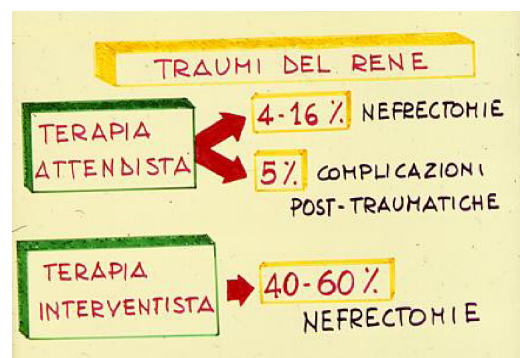
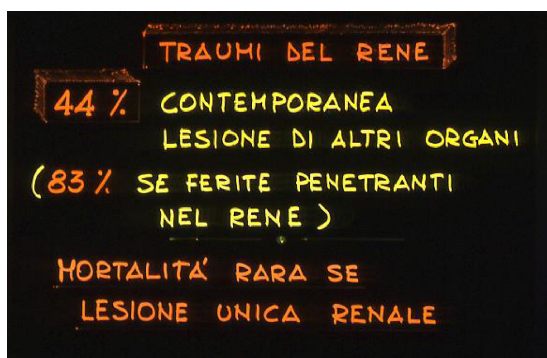
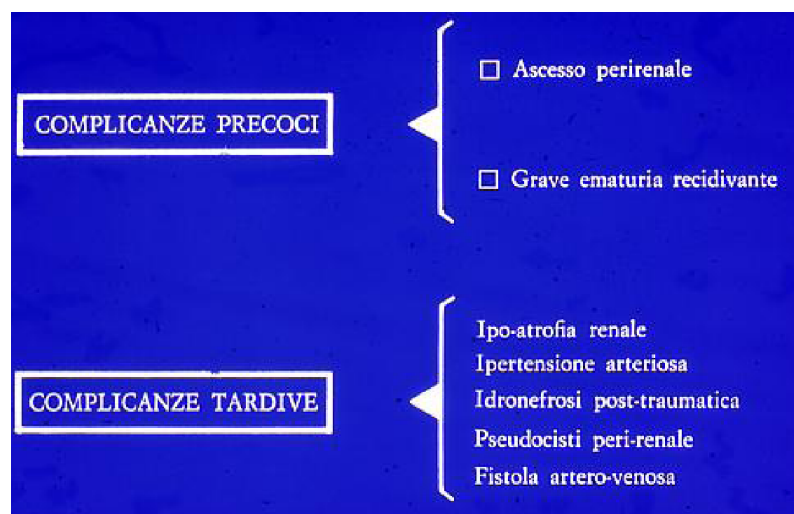
- Paziente emodinamicamente stabile
- Lieve infrazione della via escrettrice
- Valutare eventuale posizionamento di stent ureterale JJ (che consente la riduzione della pressione nell'alta via escrettrice ed eventualmente la risoluzione del problema senza ricorrere all'intervento chirurgico)
- Periodica valutazione di diuresi, creatinina ed HB
- Adeguata terapia antibiotica (ad ampio spettro o dopo urinocoltura)
- Periodiche valutazioni TC in caso di lesioni di III e IV grado

### **Terapia Chirurgica**

Indicazione assoluta in caso di trauma renale di grado III, IV e V con paziente emodinamicamente instabile.

Rapida identificazione e clampaggio del peduncolo renale e rimozione delle parti di tessuto necrotico:

- Se il pz è in grave quadro di Shock si esegue una NEFRECTOMIA.
- Se le condizioni emodinamiche del paziente lo permettono:
  - Toilette chirurgica di eventuale parenchima non vitale
  - Nefrorrafia (ricostruzione e riparazione con nefrotomie parziali)
  - Nefrectomia parziale



## **2. TRAUMI DELL'URETERE**

L'uretere è la parte del tratto genito-urinario che viene lesionata meno frequentemente a causa del suo piccolo calibro, la sua grande mobilità e la protezione garantita dai muscoli del dorso e dal grasso retroperitoneale.

Se si escludono le lesioni iatrogene in corso di interventi chirurgici o endoscopici che costituiscono la causa più frequente di danno ureterale, le cause di trauma dell'uretere isolato sono:

- I proiettili o le ferite da arma da punta.
- Le lesioni contusive ureterali sono ancora più rare con un'unica eccezione: l'avulsione della giunzione pieloureterale in bambini in seguito a gravi flessioni/iperestensioni riportate durante incidenti automobilistici.

In caso di trauma ureterale occorre ricercare l'ematuria, presente nel 90% dei casi.

Il *dolore persistente*, la *febbre*, la presenza di *ileo*, l'*aumento* dei valori di *creatininemia* dopo un trauma suggeriscono la presenza di uno stravasamento d'urina in presenza di lesione ureterale misconosciuta.

L'urografia/uroTC costituisce lo studio più utile quando si sospetti la presenza di una lesione ureterale durante l'iniziale valutazione di un politrauma.

### **□ *Classificazione***

Nella classificazione dei traumi ureterali occorre considerare:

- 1) MECCANISMO – Contusivo o penetrante
- 2) LIVELLO DI LESIONE (quanto più prossimale, tanto più grave)
- 3) TEMPO DI RISCONTRO – Immediato o ritardato (anche dopo 4gg oppure reso noto da un drenaggio che continua a spurgare; quanto più il riscontro è tardivo, tanto più improbabile è la restitutio ad integrum)
- 4) PRESENZA DI LESIONI ASSOCIATE – le condizioni generali del paziente condizionano i tempi e i modi di un intervento terapeutico.

### **□ *Terapia***

#### **1) RIPARAZIONE CHIRURGICA A CIELO APERTO**

Per ottenere risultati ottimali occorre che la riparazione sia priva di tensione.

*Psoas hitch*

- rianastomosi termo-terminale diretta dopo toilette e spatulazione dei capi ureterali a tutti i livelli
- ureteroneocistostomia
- psoas hitch (consiste nella mobilitazione della vescica, nel suo sollevamento verso l'alto e nel suo ancoraggio al muscolo psoas; ne consegue il suo allungamento verso l'alto, che consente di colmare il difetto tra uretere e vescica) +/- lembo di Boari (per colmare il gap tra uretere e vescica viene utilizzato un lembo di vescica tubularizzato; l'esposizione e la mobilitazione della vescica sono identiche a quelle della psoas hitch, tanto che le due tecniche possono anche essere associate, con la differenza che in questo caso si evita il sacrificio delle arterie vescicali superiori).

Quando non è possibile utilizzare le più semplici tecniche di riparazione chirurgica ureterale:

- sostituzione dell'uretere con ileo
- transureteroureterostomia
- autotrapianto

#### **2) STENTING URETERALE RETROGRADO O ANTEROGRADO**

### 3. TRAUMI VESCICALI

I traumi vescicali, dopo quelli renali, rappresentano i più frequenti del tratto genitourinario. Sono il 20% dei traumi genito-urinari.

#### □ *Eziologia*

- Traumatica:
  - Traumi chiusi (67-86%) da cadute, incidenti stradali, aggressione.
  - Traumi penetranti (14-33%) da arma da fuoco, arma da taglio.
- Iatrogena:
 

Storia di manovre endoscopiche urologiche, chirurgia generale, ginecologica, etc...
- Spontanea:
 

Associate all'autocateterismo intermittente, a disfunzione vescicale nota, a neovesciche ortotopiche.

| TRAUMI VESCICALI |                                                        |
|------------------|--------------------------------------------------------|
| 70%              | TRAUMI CHIUSI VESCICALI ASSOCIATI A FRATTURE PELVICHE. |
| 10%              | FRATTURE PELVICHE ASSOCIATE A LESIONI VESCICALI.       |

#### □ *Classificazione*

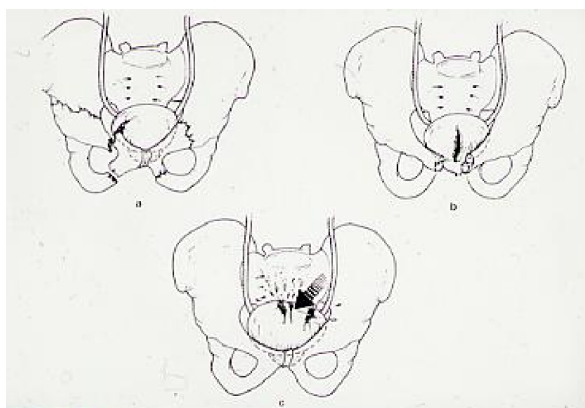
- Contusioni vescicali
- Rotture extraperitoneali
  - 56%: adulti
  - 14%: bambini
- Rotture intraperitoneali
  - 36%: adulti
  - 77%: bambini
- Rotture combinate (8%) (intra ed extraperitoneali)

#### □ *Patogenesi*

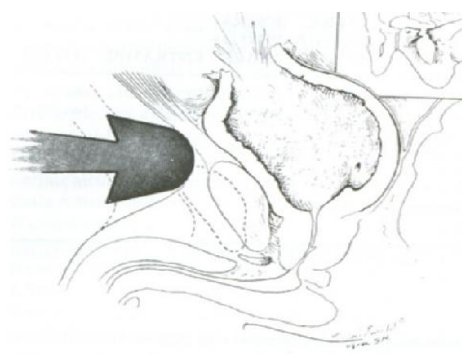
- Fratture pelviche: la forza che detorce l'anello pelvico stirava violentemente la vescica fra i suoi punti di fissazione (rottture extraperitoneali) cioè i legamenti pubo prostatici, pubo vescicali, retto vescicali, ombelicale mediano (residuo dell'uraco)
- Contusione con scoppio della vescica (rottture intraperitoneali, specialmente a carico della cupola)
- Arma da fuoco
- Arma da taglio

*A: rottura intraperitoneale*

*B: rottura extraperitoneale*



*Fratture pelviche: i monconi ossei possono ledere la vescica; se essa è piena viene colpita la cupola e si genera una rottura intraperitoneale.*



*Contusione con scoppio della vescica (rottura intraperitoneale)*

**ROTTURA EXTRAPERITONEALE:** è più frequente rispetto alla rottura intraperitoneale. Il dolore della parte bassa dell'addome è più diffuso ma meno forte rispetto a quello che si associa ai processi acuti intraaddominali.

La cistografia documenta lo stravasamento di m.d.c. nella pelvi intorno alla vescica e spesso la vescica ha un aspetto a lacrima a causa della compressione da parte di un voluminoso ematoma pelvico.

**ROTTURA INTRAPERITONEALE:** si verifica in genere nei politraumatizzati più gravi. Il punto più debole della vescica è la superficie peritoneale sulla cupola. Una forza contusiva esercitata in questo punto a vescica piena determina una rottura intraperitoneale. La cistografia documenta la presenza di stravasamento di m.d.c. tra le anse intestinali, nelle docce coliche e sotto il diaframma.

#### □ *Semeiotica*

Quadro clinico: dolore e tensione sovrapubici, difficoltà o impossibilità alla minzione, ematuria, ileo paralitico.

- fratture pelviche; ferita da taglio/d'arma da fuoco
- ematomi palpabili
- perdita dei rapporti anatomici all'Esplorazione Rettale (consente di valutare l'integrità dei rapporti tra vescica, prostata e uretra, e in qualche caso si riscontra la risalita del blocco vescico-prostatico verso l'alto; in alcuni casi è palpabile solo un ematoma al posto della prostata)
- disuria
- dolore sovrapubico - addominale
- macroematuria - microematuria
- shock emorragico
- segni di peritonismo; addome acuto

| <b>ROTTURA DELLA VESCICA<br/>LESIONI ASSOCIATE</b> |                            |                            |                                  |
|----------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| <b>Lesioni associate</b>                           | <b>Rottura intraperit.</b> | <b>Rottura extraperit.</b> | <b>Rottura intra/extraperit.</b> |
| Fratture pelviche                                  | 62%                        | 89%                        | 50%                              |
| Lesioni intestinali                                | 11%                        | 10%                        | 50%                              |
| Lesioni genitourinarie                             | 8%                         | 13%                        | -                                |
| Rottura milza                                      | 9%                         | 9%                         | 12%                              |
| Rottura fegato                                     | 4%                         | 4%                         | -                                |
| Altro                                              | 13%                        | 13%                        | 25%                              |

Cass A.S., J Trauma 1984

#### □ *Diagnosi*

Tutti i pazienti con fratture pelviche e macro o microematuria devono essere sottoposti ad indagini radiologiche per il sospetto di una lesione vescicale. Bisogna sospettare sempre una concomitante lesione dell'uretra prostato-membranosa (uretrorragia con sangue al meato uretrale esterno senza minzione), 10-25% dei casi. In queste condizioni NON deve essere posizionato il catetere vescicale per via transuretrale prima dell'uretrografia retrograda; se necessario, in caso di spandimento di urina, dovrà essere introdotto il catetere sovrapubico.

La diagnostica per immagini deve chiarire il tipo di rottura (intra/extraperitoneale), la presenza di eventuali lesioni scheletriche associate, di ematoma perivescicale, di lesioni di organi endo- e retroperitoneali. L'entità della lesione vescicale non è correlata all'entità dello spandimento del MdC, che dipende dal suo volume e dalla velocità con cui viene instillato in vescica.

L'uro-Tc viene eseguita solo dopo la uretrografia retrograda ed è utile per la stadiazione della lesione traumatica.

| <b>LESIONI VESCICALI<br/>DIAGNOSI</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• IN PRESENZA DI <b>URETRORRAGIA</b> OCCORRE ESCLUDERE UNA LESIONE DELL'URETRA TRAMITE UNA <b>URETROGRAFIA RETROGRADA</b>.</li> <li>• L'<b>UROGRAFIA</b> HA SCARSO VALORE NELLA VALUTAZIONE DELLE LESIONI VESCICALI (<b>accuratezza del 15%</b>)</li> <li>• LA <b>CISTOGRAFIA RETROGRADA</b> HA UN'<b>ACCURATEZZA DELL'85-100%</b></li> </ul> |

| <b>LESIONI VESCICALI<br/>DIAGNOSI RADIOLOGICA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• La scelta dell'indagine radiologica di primo impiego dipende dal tipo di trauma, dalle condizioni del paziente, dalla possibilità di lesioni associate alla alla presunta rottura vescicale</li> <li>• L'esame che fornisce la migliore "stadiazione" delle lesioni traumatiche addominali e che presenta un'elevata accuratezza a livello vescicale è la <b>TC</b></li> <li>• La <b>cistografia retrograda</b> ha il vantaggio di non richiedere mdc per via endovenosa, può essere effettuata direttamente in sala operatoria e quindi anche in pazienti emodinamicamente instabili</li> </ul> |

#### □ *Terapia*

Chirurgica precoce vs terapia ttendista (in caso di traumi extraperitoneale, ben drenati, urine sterili).

- Il 15-37% dei pz è condotto immediatamente al tavolo operatorio per condizioni emodinamiche instabili
- La mortalità p del 22-44%, non correlata alla lesione vescicale ma a quelle associate.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Traumi chiusi:<ul style="list-style-type: none"><li>- Contusioni: catetere vescicale/cistostomia</li><li>- Rotture extraperitoneali: catetere vescicale/cistostomia per 10-15 gg oppure esplorazione chirurgica in caso di lacerazioni del collo vescicale</li><li>- Rotture intraperitoneali: esplorazione chirurgica e sutura della breccia vescicale</li></ul></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Traumi penetranti:<ul style="list-style-type: none"><li>- Esplorazione chirurgica</li></ul></li></ul> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Complicanze</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ascesso pelvico profondo</li><li>• Peritonite acuta o tardiva</li><li>• Incontinenza parziale se la lacerazione si estende all'uretra membranosa</li></ul> | <i>Prognosi</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eccellente se il trattamento è adeguato</li><li>• Rimozione della cistostomia dopo 10-15 giorni</li></ul> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## **4. TRAUMI DELL'URETRA**

#### □ *Incidenza*

- Uomini 70%
- Donne 3%
- Bambini 27% (91% maschi, 9% femmine)

Lesioni relativamente poco frequenti.

#### □ *Classificazione*

- **Contusione:** danno a carico della sola mucosa uretrale senza interruzione di continuità della parete.
- **Rottura incompleta:** parziale lacerazione uretrale.
- **Rottura completa:** lacerazione completa a tutto spessore della parete uretrale.
- **Uretra membranosa:** è il tratto più frequentemente interessato.

Per scopi terapeutici le lesioni dell'uretra maschile vengono classificate in 2 gruppi:

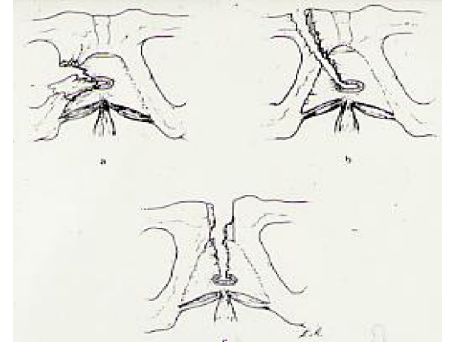
- Posteriori (uretra prostatica e membranosa, a livello della quale si trovano le strutture deputate al mantenimento della continenza). La lesione dell'uretra posteriore è la più grave e di solito è il risultato di una violenta forza esterna.
- Anteriori (uretra bulbare e peniena).

La frattura pelvica si associa in oltre il 90% dei pazienti.

## TRAUMI DELL'URETRA POSTERIORE.

### □ *Eziopatogenesi*

- Trauma chiuso (90%): pressochè tutte le lesioni dell'uretra posteriore da trauma chiuso sono associate ad una frattura del cingolo pelvico, che avviene attraverso i seguenti meccanismi:
  - Spostamento verso l'alto dell'emipelvi e della sinfisi.
  - Fratture multiple del pube anteriore in particolare fratture bilaterali dei rami superiori ed inferiori del pube con formazione di un frammento osseo libero e fluttuante.
  - Diastasi della sinfisi pubica con rottura di uno dei legamenti puboprostatici.
  - Lacerazione diretta da frammento osseo appuntito.
- Trauma penetrante (raro): arma da fuoco, arma da taglio, iatrogeno.



### □ *Diagnosi*

I pazienti possono aver tentato di urinare senza successo prima di arrivare in ospedale.

Spesso il collo vescicale rimane continente quindi lo stravasamento urinario risulta essere minimo, con scarso rigonfiamento perineale, scrotale o penieno.

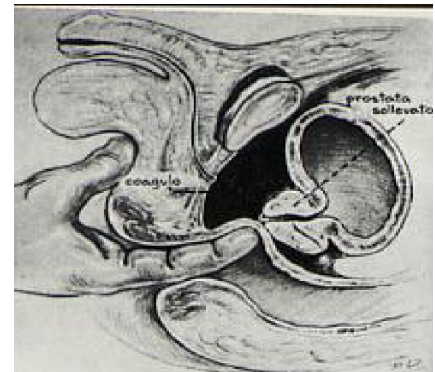
Se il paziente è in grado di urinare sarà presente praticamente in tutti i casi ematuria macroscopica.

All'esame obiettivo generalmente è presente sangue al meato uretrale esterno.

L'esplorazione rettale digitale dopo lacerazione dell'uretra posteriore si avverte una raccolta di fluido sangue e urina al posto della prostata che risale al di sopra della naturale sede anatomica.

### SEMEIOTICA

- sangue a livello del meato uretrale esterno o uretrorragia (37-93% dei casi).
- globo vescicale con incapacità ad ottenere minzioni spontanee.
- frattura pelvica.
- ematoma pelvico-perineale palpabile (a seconda della sua localizzazione si si può orientare sulla sede della lesione)
- ER: riscontro della prostata dislocata verso l'alto ("bladder in the sky").
- dolore sovrapubico.
- interessamento della fascia di Colles: grande ematoma scrotale.



N.B.: in presenza di segni clinici sospetti per un trauma uretrale è controindicato il posizionamento di un catetere vescicale perché:

- Una lesione parziale può essere trasformata in completa.
- Possibilità di infezione del piccolo bacino con ascessualizzazione.

### ESAMI STRUMENTALI

- esami ematochimici
- Uretrografia retrograda (20-30 ml di mezzo di contrasto)

Urografia? TC?

### □ **Terapia**

Con una piccola lacerazione dell'uretra posteriore è possibile inserire in vescica un catetere da mantenere per 7-14 giorni. Un delicato tentativo di cateterismo è improbabile che trasformi una lesione parziale in una lacerazione completa dell'uretra. Se è stato possibile introdurre un catetere, la maggior parte di queste lesioni guariscono senza stenosi o con una stenosi lieve che può essere trattata con dilatazione periodica.

- Misure di emergenza: shock ed emorragia
- Distacco parziale:
  - Cistostomia sovrapubica per 2-3 sett: ev. risoluzione spontanea
- Distacco completo:
  - Cistostomia sovrapubica a dimora per 3 mesi: ematoma si riassorbe, ripristino dei rapporti anatomici.

□ Riparazione tardiva: dopo tre mesi; escissione del tratto stenotico (generalmente 1-2cm) ed anastomosi su catetere 16 Ch.

□ Allineamento primario: tecnicamente più difficile per il sanguinamento in atto; correlato con incidenza più alta di complicanze

□ Allineamento primario elettivo in caso di:

- Vescica che ha “preso il volo”
- Lesione del collo vescicale
- Lacerazione del retto

### □ **Prognosi**

- Stenosi.
- Deficit erettile.
- Incontinenza urinaria.



## TRAUMI DELL'URETRA ANTERIORE

### □ **Eziologia**

- Lesione esterne:
  - trauma chiuso.
- Lesioni a sella (forze che schiacciano l'uretra bulbare contro la parte inferiore della sinfisi pubica).
- Associate a rottura dei corpi cavernosi
  - trauma penetrante.
- Ferite da arma da fuoco.
- Ferite da taglio (tra cui l'amputazione del pene)
- Impalamento.
- Lesioni iatrogene:

### □ **Semeiotica**

- Sangue a livello del MUE od uretrorragia.
- Segni di infezione (anche importanti).
- ER: prostata in sede.
- Tumefazione improvvisa se minzione spontanea.
- Tumefazione o soffiatura emorragica a manicotto del pene (fascia di Buck).
- Tumefazione o soffiatura emorragica a livello perineale a farfalla (fascia di Colles).
- Tumefazione o soffiatura emorragica a livello addominale (fascia di Scarpa).

|                                                                                                                                                     |                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- procedure endoscopiche.</li> <li>- posizionamento o rimozione traumatica di cateteri vescicali.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore lungo il decorso uretrale.</li> <li>• Disuria.</li> </ul> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>□ <b>Diagnosi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esami ematochimici.</li> <li>• <b><u>Uretrografia retrograda.</u></b></li> </ul> | <p>□ <b>Terapia</b></p> <p>Bisogna impedire la minzione spontanea prima della diagnosi per evitare stravasi urinosi e conseguente infezione.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Misure di emergenza: sepsi ed emorragia.</li> <li>• Misure generali: compressione locale; ghiaccio.</li> <li>• Misure chirurgiche:</li> </ul> <p>A) Contusione: catetere a dimora per 10-15 gg.</p> <p>B) Lacerazione: cistostomia sovrapubica a dimora</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- per 7 giorni se lesioni minori;</li> <li>- per 2-3 settimane se lesioni maggiori.</li> </ul> <p>C) Lacerazioni gravi con importante stravaso-lesioni penetranti: drenaggio chirurgico (ascesso); courettage dei tessuti necrotici; cistostomia/ev. riparazione immediata.</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

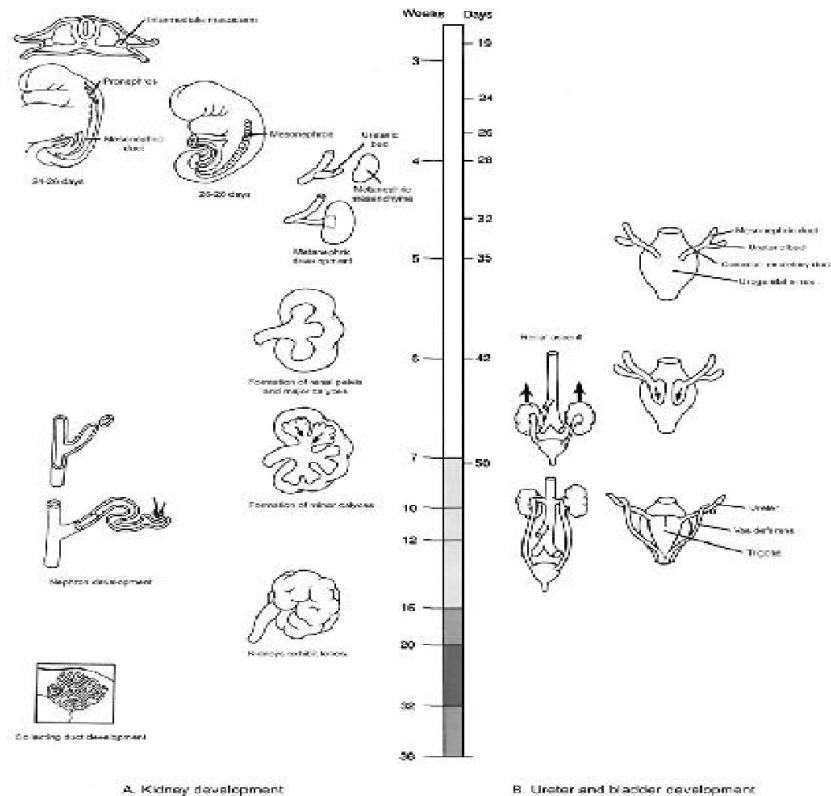


- **Prognosi**
- stenosi/substenosi
  - infezione-sepsi
  - fistola uretrale

# LE MALFORMAZIONI UROGENITALI

## □ Embriologia

Il sistema renale si sviluppa progressivamente in tre entità distinte: pronefro, mesonefro e metanefro.



### Pronefro:

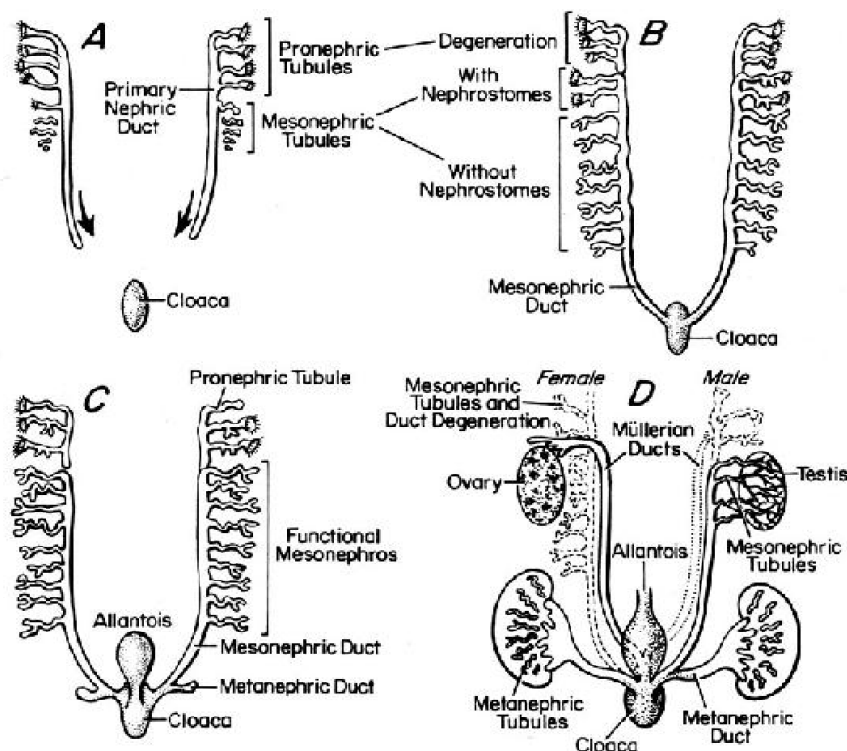
- Rappresenta lo stadio nefritico più precoce. È una struttura primitiva che scompare completamente entro la 4<sup>a</sup> settimana di vita embrionale.
- Origina dalla porzione craniale del mesoderma intermedio, successivamente viene sostituito dallo sviluppo della porzione caudale, che poi darà origine all'apparato urogenitale maturo. Si estende dal 4° al 14° somite e consiste di 6-10 paia di tubuli, che si aprono in un paio di dotti primari che si estendono caudalmente fino a raggiungere la cloaca.

### Mesonefro:

- È l'organo escretore principale durante le prime 4-8 settimane della vita embrionale. Raggiunge le sue dimensioni massime entro la fine del II mese. Subisce un'involuzione graduale.
- Dal mesoderma intermedio, caudalmente al pronefro si sviluppano i tubuli mesonefrici che differiscono da quelli pronefrici per il tipo di crescita a forma di tazza (capsula di Bowman) all'interno della quale viene spinto un groviglio di capillari (glomerulo).
- I tubuli mesonefrici, nella loro crescita, si estendono e stabiliscono una connessione con il dotto nefritico primario, chiamato anche dotto mesonefrico, che si sviluppa caudalmente per riunirsi alla cloaca.
- Contemporaneamente, una serie di ramificazioni secondarie aumenta la propria superficie di assorbimento, incrementando la capacità di scambiare materiale con il sangue nei capillari adiacenti.

### Metanefro:

- Rappresenta la fase terminale dello sviluppo renale
- Origina sia dal mesoderma intermedio per gemmazione sia dal dotto mesonefrico
- La gemma ureterale si accresce cranialmente e caudalmente
- Durante la crescita craniale la gemma ureterale raccoglie intorno all'apice del mesoderma il cordone nefrogenico del mesoderma intermedio.
- Questo complesso (gemma-capsula metanefricomesoderma) migra fino al raggiungimento della porzione più cefalica rispetto al suo punto d'origine. Qui si differenzia per formare la pelvi renale.
- Dalla pelvi renale originano numerosi setti che si spingono radialmente nel metanefro, diventando pervi e ramificati in periferia formano i dotti collettori primari del rene.
- Le cellule mesodermiche si dispongono a formare delle piccole masse vescicolari che si collocano vicino all'estremità cieca dei dotti collettori. Ognuna di queste masse formerà un tubulo renale.
- Le masse vescicolari sviluppano una cavità centrale assumendo una forma ad S composta da un tratto prossimale ed uno terminale.
- La porzione prossimale si unisce ai tubuli collettori dando origine ai tubuli contorti prossimali e all'ansa di Henle.
- La porzione terminale diventa il glomerulo (interamente sviluppato entro la 36ª sett.) e la capsula di Bowman.
- Il metanefro, a termine del suo sviluppo, risale a livello della 1ª vertebra lombare o della 12ª toracica. Durante la fase iniziale dell'ascesa, slitta al di sopra della biforcazione arteriosa e ruota di 90 gradi.
- L'ascesa procede lentamente fino a che il rene non raggiunge la sua posizione finale.



## 1. ANOMALIE DELLO SVILUPPO RENALE

### □ *Anomalie di numero:*

- **Agenesia bilaterale:** estremamente rara, letale, caratterizzata da oligoidramnios, facies di Potter, ipoplasia polmonare.
- **Agenesia unilaterale:** 1:1.100, manca il meato ureterale (non si è formata la gemma ureterale, l'assenza del meato è ben visibile in cistoscopia), atrofia dell'emitrigono e delle vie genitali omolaterali, ma anche anomalie cardiache, anali e scheletriche. Entra in diagnosi differenziale con condizioni in cui il rene è troppo piccolo (ipoplasia/atrofia), è in posizione anomala (ectopia) oppure ha morfologia anomala (fusione, disgenesia).
- **Rene sovranumerario:** molto raro, spesso ipoplastico e mal funzionante; deriva dallo sviluppo di una doppia gemma ureterale o da una sua biforcazione. Spesso localizzato in posizione caudale al rene dominante, il rene sovranumerario può dare dolore, IVU, ipertensione, massa palpabile o essere asintomatico.

### □ *Anomalie di volume e struttura:*

Derivano da uno sviluppo incompleto o da un arresto della crescita renale. Nel rene adulto non deve essere presente alcuna lobatura (la distinzione in lobi è più che altro funzionale); nei bambini, invece, si può assistere ad una loro incompleta fusione, fisiologica se scompare oltre il primo anno di vita.

- **Ipoplasia renale** (aplasia se di grado estremo): arresto di sviluppo del rene in formazione; rene "nano" con aree amartomatose/displastiche; può essere organoide o segmentaria.
- **Ipotrofia renale** (atrofia se di grado estremo): mancato normale sviluppo volumetrico; può essere postinfettiva o vascolare.

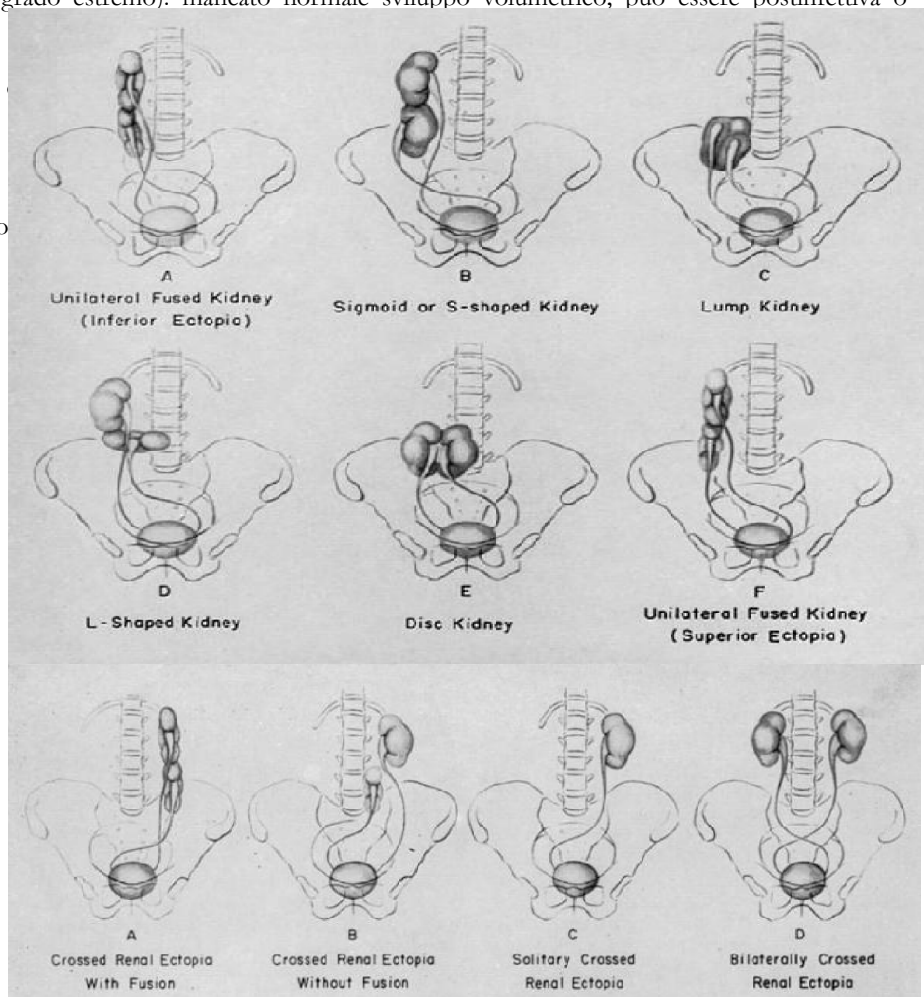
In queste condizioni vi è indicazione

### □ *Anomalie di forma e fusione:*

- **Ectopia crociata** con o senza fusione

- **Fusione renale** unilaterale, rene sigmoide a forma di S, fusione in rene unico, rene a forma di L, rene a disco, fusione renale unilaterale.

- **Rene a ferro di cavallo** (anomalia di fusione, ectopia e malrotazione): 1:400, incidenza due volte superiore nei maschi; 95% dei casi la fusione è a livello dei poli inferiori ed è localizzato per lo più anteriormente alla vena cava inferiore e all'aorta (tipologia di Gutierrez); la vascolarizzazione è estremamente variabile, e garantita da molteplici vasi (l'istmo riceve rami dalle arterie mesenterica inferiore, iliaca comune o esterna,



sacrale media). Un rene a ferro di cavallo espone a un maggior rischio di neoplasia istmica; un'entrata troppo precoce della gemma ureterale nel blastema nefrogenico, poi i vasi (a. mesenterica inferiore) impediscono la risalita dell'istmo.

#### □ *Ectopia della fase di ascesa:*

- **ectopia semplice**
- **ectopia craniale**
- **ectopia renale toracica**

In questi casi è importante la diagnosi differenziale con la ptosi che può comparire dopo la gravidanza o dopo un'importante perdita di peso: in questo caso l'uretere è di lunghezza normale (nell'ectopia è più corto) e può presentare degli inguinocchiamenti.

Anomalie della fase di ascesa sono spesso associate ad anomalie della rotazione che possono essere diagnosticate con una radiografia dell'addome con MDC uroangiografico; si osserva una anteriorizzazione della pelvi renale (pericolo per biopsia renale).

#### □ *Malattie cistiche del rene:*

• **Genetiche. Rene policistico:** il rene è disseminato di cavità cistiche che comprimono il parenchima circostante alterandone la funzionalità (insufficienza con necessità di dialisi o trapianto); il rene può raggiungere dimensioni tali da dislocare gli organi della cavità addominale. Compare una franca palpabilità del rene, che nei casi più gravi può raggiungere la fossa iliaca. Il rene policistico è inoltre una condizione predisponente lo sviluppo di infezioni del parenchima renale. Ne esistono due forme:

- Autosomico recessivo o tipo infantile, 1:40.000, più precoce e più grave (forma perinatale, neonatale, infantile e giovanile), interessamento epatico.
- Autosomico dominante o tipo adulto (10% dializzati), è interessato il braccio corto del crom.16, con conseguente alterazione degli antigeni della membrana basale dei tubuli ed iperplasia epiteliale.

#### • **Non genetiche:**

##### - **Rene multicistico.**

- Rene dismorfo senza sistema calicopielico, per mancanza di unione fra la gemma ureterale e il blastema nefrogenico;
- Se bilaterale è letale;
- Se monolaterale entra in diagnosi differenziale con grave idronefrosi e masse addominali;
- Rischio di degenerazione maligna.

##### - **Cisti multiloculare.**

- Forma benigna – con nefroblastoma parzialmente differenziato – con noduli di tumore di Wilms – tumore di Wilms cistico: spettro continuo; (?)
- Terapia: nefrectomia;
- Forma segmentale di displasia renale? Forma amartomatosa? Malattia neoplastica?

##### - **Rene a spugna midollare.**

- Radiologicamente descritta da Leonarduzzi. è nota come malattia di Cacchi Ricci
- Consiste nella dilatazione semplice o cistica dei nuclei collettori papillari (pre-caliciale)
- Non è ereditaria e nel 5% dei casi presenta familiarità.
- 1 su 200 urografie
- Incidenza 1:5.000/1:20.000.

- Piccole cisti e dilatazioni papillari (1-8mm) creano l'aspetto a spugna.
- Cisti tappezzate dall'epitelio dei dotti collettori; frequenti concrezioni di apatite
- Sintomatologia legata all'infezione e alla calcolosi (2-21% dei calcolotici)
- DIAGNOSI: ingrandimento renale, allungamento dei tubuli papillari, calcificazioni, persistenza del contrasto, grappolo d'uva o bouquet di fiori.

#### - **Cisti semplice:**

E' assai frequente (50-60% dei pazienti ha più di 50 anni), definita semplice per la presenza di un epitelio di rivestimento semplice non atipico, ha contenuto liquido e non presenta concamerazioni da tralci.

- Bosniak tipo I = singole e benigne, la diagnosi può essere effettuata con ECT.
- Bosniak tipo II = minimamente complicate, setti, piccole calcificazioni, iperdense per infezioni,...
- Bosniak tipo IIF = benigna ma necessita di follow up.
- Bosniak tipo III = più complicate, setti irregolari, grosse calcificazioni,...
- Bosniak tipo IV = tumori cistici maligni (nodi solidi). Terapia: nefrectomia radicale.

Le cisti semplici vengono seguite periodicamente e spesso rimangono asintomatiche, tuttavia possono crescere e schiacciare le strutture circostanti (pelvi renale, causando idronefrosi). La sola puntura evacuativa non è sufficiente a risolvere il problema in maniera definitiva (è effettuata solo in pazienti anziani o compromessi nei quali eventualmente si possono iniettare delle sostanze cicatrizzanti): la "marsupializzazione" della cisti prevede la resezione della porzione eccedente della cisti onde prevenire la recidiva.

NB: diagnosi differenziale con diverticoli della via escrettrice.

## **2. ANOMALIE DELLO SVILUPPO URETERALE**

- **Atresia ureterale:** uretere completamente assente o corto a fondo cieco. Mancata formazione della gemma ureterale o arresto nel suo sviluppo prima del contatto con il blastema metanefrico.

#### - **Il doppio distretto:**

- Per duplicazione del bottone ureterale le cui gemme penetrano nel blastema nefrogenico unico;
- Incompleto (unico sbocco in vescica) o completo (sbocchi separati);
- Legge di Weigert-Meyer: nel 97% dei casi l'uretere del distretto superiore sbocca più mediale e più basso, l'uretere del distretto inferiore sbocca più alto ma più laterale con tragitto più perpendicolare e breve e maggior rischio di RVU.
- Ev. sbocco ectopico (vescicola seminale o deferente, canale cervicale o vagina), per scorretta tempistica della nefrogenesi.

- **Megauretere:** (?) paragonabile in alcune forme alla malattia Hirschprung

- *Ostruttivo primitivo* (ipertrofia delle fibre muscolari della giunzione con la vescica);
- *Ostruttivo secondario* (ostruzione infravesicale da valvole o ureterocele prolassato);
- *Refluente primitivo* (da anomalie della giunzione ureterovesicale);
- *Refluente secondario* (vescica neurologica, ostruzione cervico-prostatica);
- *Non ostruttivo e non refluyente primitivo*;
- *Non ostruttivo e non refluyente secondario* (IVU, diabete insipido, tutte le cause di iperdiuresi)

#### - **Ureterocele:**

- Ortotopico versus ectopico (distale al trigono, su collo o uretrale);
- Ectopico (stenotico, sfinterico, sfinterostenotico,...);

- Varie teorie dell'anomalia di sviluppo: Chwalle (persistenza di membrana che copre lo sbocco), Ericsson (mancato riassorbimento di membrana tra Wolff e canale vescicoureterale), Stephens (risposta a sollecitazione dilatativa, migrazione distale con Mueller), Tanagho (difetto di canalizzazione con ostruzione ureterale alta).

- Favorisce la formazione di calcoli; all'imaging è importante la diagnosi differenziale con la patologia neoplastica e all'analisi contrastografica compare il segno della "testa di cobra".

#### **- Anomalie di posizione ureterali**

*Uretere retrocavale*

*Uretere retroiliaco*

#### **- Malattia del giunto pieloureterale**

#### **- Reflusso vescico-ureterale**

- Parafisiologico entro il primo anno di vita.

- La giunzione vescico-ureterale diventa incompetente provocando il reflusso di urine in vescica.

- Primitivo (da lateralizzazione del meato ureterale o brevità del tratto sottomucoso);

- Secondario: da ostruzione cervico-prostatica anatomica (stenosi MUE, valvole uretrali, diverticoli uretrali); da ostruzione cervico-prostatica funzionale (dissinergia vescico-sfinterica, vescica neurologica,...); da instabilità vescicale;

- I grado incompleto (ureterale), II grado completo (con via escretrice normale), III grado completo con via escretrice dilatata (ma calici normali), IV grado (calici appiattiti), V grado (calici convessi).

*Eziopatogenesi:*

- cause congenite: reflusso primitivo, duplicazione ureterale incompleta, ectopia ureterale, megauretere e ureterocele

- cause acquisite: vescica neurologiche, cistiti, alterazioni della muscolatura vescicale, interventi chirurgici su vescica e uretere

*Fisiopatologia:*

- aumento della quantità di urina trasportata nell'unità di tempo

- aumento della pressione idrostatica

- debolezza muscolatura ureterale

*Sintomatologia:* segni delle infezioni delle vie urinarie recidivanti, dolore lombare.

*Diagnosi:*

- urografia e.v.

- cistografia minzionale

- scintigrafia vescicale

*Terapia:*

- forme lievi: profilassi antibiotica

- forme gravi: reimpianto ureterale

*Screening ecografico pre-natale:*

- 3% dei bimbi hanno malformazioni dell'apparato urinario;

- Problema dei falsi positivi (5%) e dei falsi negativi (17%);

- Pielectasia 10-15 mm □ follow up ecografico fino all'anno;

- Pielectasia >15 mm □ cistografia (ora anche isotopica); ecocisto con sostanze sonicate;

- Pielectasia >25 mm senza RVU □ scintigrafia renale dinamica;

- Ureterectasia grave senza RVU □ Rx delle vie urinarie inferiori (radiazioni 200 volte superiori rispetto alla scintigrafia)

#### **- Nefropatia da reflusso**

- Fino a 5 anni le papille renali sono confluenti, piatte o concave, con apertura dei tubuli collettori ad angolo retto direttamente nella via escrettrice, quindi refluenti;
- La papilla semplice è convessa, con sbocco a falce o a fessura dei collettori, che si aprono obliquamente, e quindi non refluyente.
- Cicatrici focali anche se le urine sono sterili per l'iperpressione (teoria del big bang di Ransley e Ridson).

#### CAUSE DI DIALISI IN ETA' PEDIATRICA

- Uropatia ostruttiva
- Pielonefrite da reflusso
- Ipodisplasia renale (36% tutte e tre)
- Malattie cistiche (8%)
- Pielonefriti e cause nefrologiche varie (56%)

### **3. ANOMALIE DELLO SVILUPPO DELLA VESCICA**

#### ☐ *Anomalie congenite:*

- agenesia e ipoplasia
- duplicazione
- diverticolo vescicale congenito
- megavescica congenita
- anomalie dell'uraco

#### ☐ *Anomalie complesse:*

- complesso estrofia-epispadia
- **sindrome di prune belly:** incidenza di 1:35.000/50.000; ventre a prugna secca; assenza congenita o scarsità dei muscoli addominali; vescica ipotonica, ureteri dilatati e tortuosi; criptorchidismo bilaterale; pervietà uracale; displasia renale; associazione con anomalie cardiache, GI, ...; ostruzione dell'uretra posteriore o disgenesia prostatica? Dilatazione delle vie urinarie e ascite fetale, con ostacolo alla discesa testicolare e sfiancamento della parete addominale.

### **4. ANOMALIE DELLE BASSE VIE URINARIE E DEI GENITALI ESTERNI**

- valvole uretrali anteriori e posteriori
- siringocele
- megalouretra
- duplicazioni uretrali
- **epispadia:** Nel maschio: malformazione caratterizzata dalla posizione dorsale dell'uretra (glandulare, peniena e penopubica). Nella donna: clitoride bifido con separazione delle piccole labbra e difetto dello sfintere uretrale che causa incontinenza urinaria.

- **ipospadia** (glandulare, coronale, peniena, penoscrotale e perineale): malformazione caratterizzata dallo sviluppo incompleto dell'uretra anteriore in modo che il meato uretrale si apre prossimalmente rispetto all'apice del glande. La frequenza sembra aumentare nei bambini di madri che hanno assunto estroprogestinici durante la gravidanza.

- **diverticoli dell'uretra**

□ ***Anomalie della discesa testicolare: ectopie e criptorchidismo***

- Processo androgeno-dipendente;
- Ruolo dell'accrescimento della colonna;
- VIII settimana degenera la plica peritoneale che lo fissa alla parete addominale posteriore, e il legamento genitale caudale collegato al gubernaculum in sede inguinale lo fa scendere;
- III mese erniazione della cavità celomatica (tonache vaginali) attraverso il canale inguinale;
- XXIII settimana il gubernaculum rende pervio il canale inguinale allargandolo prima di diventare fibrotico;
- XXX settimana 60% dei testicoli sono discesi nello scroto; 93% alla XXXII settimana.