

**UNIVERSITA' DI TORINO
CORSO DI LAUREA IN SCIENZE INFERMIERISTICHE
POLO IVREA**

CORSO DI UROLOGIA

MATERIALE DIDATTICO

Prof. Ag. Carlo Ceruti
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Città della Salute e della Scienza di Torino
Clinica Urologica

CAPITOLO I

L'IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA

Che cos'è, a che cosa serve, come funziona la prostata

La prostata è una ghiandola dell'apparato genitale maschile, situata nella cavità pelvica tra la vescica e il pavimento pelvico, posteriormente al pube e anteriormente al retto. È attraversata in senso cranio-caudale dall'uretra (che in questo tratto si dice appunto uretra prostatica), l'ultimo tratto della via urinaria che mette in comunicazione la vescica con l'esterno. Gli stretti rapporti anatomici con il collo vescicale, in intimo contatto con l'aspetto superiore della prostata, e con l'uretra che la attraversa rendono ragione del fatto che le patologie della ghiandola prostatica si estrinsecano con una sintomatologia prevalentemente urinaria e minzionale. FIGURA 1

La prostata è indispensabile per la fertilità del maschio in quanto produce gran parte del liquido seminale; la restante parte del liquido seminale è prodotta dalle vescicole seminali e, solo per l'1 – 2% in volume, dai testicoli. Il secreto della prostata e delle vescicole seminali è il “medium” attraverso cui gli spermatozoi prodotti dai testicoli, possono giungere vitali ad esplicare la loro azione fecondante. Il secreto vescicolare e testicolare raggiunge l'uretra prostatica durante le prime fasi del rapporto tramite i due dotti eiaculatori, che attraversano la prostata in direzione postero-anteriore; qui si unisce al secreto prostatico, e il liquido seminale così costituito viene espulso all'esterno durante il riflesso eiaculatorio.

Il “basso apparato urinario”

Si intende con basso apparato urinario (dall'inglese Lower Urinary Tract) il sistema vescico-sfinterico e l'uretra. Il sistema vescico-sfinterico ha la funzione di raccogliere l'urina prodotta in maniera continua dai reni (fase di riempimento) e di permetterne l'espulsione volontaria in tempi e luoghi socialmente accettabili (fase di svuotamento). La vescica è un organo muscolare cavo che deve avere due comportamenti ben distinti nelle due fasi funzionali: durante la fase di riempimento deve distendersi per mantenere bassa la pressione interna, mentre nella fase di svuotamento deve contrarsi per permettere l'espulsione dell'urina. L'apparato sfinterico è costituito da due entità anatomiche: lo sfintere interno, formato da muscolatura liscia, che corrisponde al collo vescicale, e lo sfintere esterno, situato attorno all'uretra nello spessore del pavimento pelvico, subito al di sotto della prostata. Lo sfintere esterno contraendosi comprime l'uretra ed è il principale responsabile della continenza: è semivolontario, in quanto noi possiamo determinarne volontariamente rilassamento e contrazione (possiamo decidere di iniziare e interrompere una minzione), ma garantisce in maniera automatica la continenza anche quando noi pensiamo totalmente ad altro. Lo sfintere interno/collo vescicale, involontario, è invece più importante ai fini dell'eiaculazione, in quanto contraendosi durante l'attività sessuale impedisce la retromigrazione del liquido seminale in vescica (eiaculazione retrograda); durante la fase di svuotamento vescicale il collo si rilassa e assume una conformazione ad imbuto, favorendo il deflusso dell'urina nell'uretra prostatica. FIGURA 2

Prostata ed invecchiamento

Il trofismo della prostata (e quindi il suo volume) dipende dal controllo ormonale, principalmente il testosterone, che agisce prevalentemente sul tessuto ghiandolare; un ruolo importante è giocato dagli estrogeni, presenti anche nel maschio, che agiscono in prevalenza sul tessuto fibromuscolare che nell'architettura interna della prostata forma la struttura “di supporto” del tessuto ghiandolare. Così si spiega come il volume della prostata, molto basso nel bambino, ha una prima fase di crescita sotto l'azione del testosterone durante la pubertà, fino al raggiungimento del volume dell'adulto.

Con l'invecchiamento si registra fisiologicamente, quindi in tutti gli individui, una variazione del rapporto tra testosterone ed estrogeni con un aumento di importanza relativa di questi ultimi; questo diverso ambiente ormonale determina all'interno della prostata una iperplasia, cioè un aumento del numero delle cellule (soprattutto a carico del comparto fibromuscolare), con aumento del volume totale della ghiandola. Queste modificazioni si rendono particolarmente evidenti nella parte centrale della ghiandola, quella che contorna l'uretra: questa porzione ghiandolare (potremmo pensare ad una specie di “nòcciolo” all'interno della prostata) aumentando di volume diventa riconoscibile anatomicamente e agli esami di imaging (ecografia soprattutto), e viene comunemente definita “adenoma prostatico” o Iperplasia Prostatica Benigna (IPB).

In molti soggetti queste modificazioni “fisiologiche” assumono carattere di patologia clinicamente significativa: la prostata cresce di volume in misura importante o comunque in modo tale da andare ad interferire con il normale funzionamento degli organi del basso apparato urinario con cui è in stretto rapporto (collo e base della vescica, uretra prostatica).

Quando la prostata interferisce con l'apparato urinario

Lo sviluppo all'interno della prostata di un “adenoma”, influisce negativamente attraverso almeno due meccanismi con la normale funzionalità del basso apparato urinario, determinando la comparsa di sintomi minzionali (noti in lingua inglese come LUTS, Lower Urinary Tract Symptoms).

1) La crescita di un adenoma all'interno della prostata può interferire con il normale svuotamento vescicale per un'azione meccanica di compressione sull'uretra e sul collo vescicale che, ostacolato e rialzato dal tessuto adenomatoso, non può assumere la configurazione ad imbuto necessaria per una minzione valida; spesso, poi, l'adenoma forma una protusione nel lume della vescica, il cosiddetto “lobo medio”, che agisce come valvola a palla che occlude il meato uretrale interno (cioè l'imbocco dell'uretra prostatica). Inoltre recenti ricerche hanno dimostrato che all'ipertrofia prostatica si associa un aumento del tono della muscolatura liscia presente nella prostata e nel collo vescicale, mediato da una iperattività cronica del sistema simpatico che determina uno stato di ipertono adrenergico, che contribuisce all'aumento delle resistenze cervico uretrali (cioè a livello del collo della vescica e dell'uretra prostatica).

Sia la componente statica, da compressione, sia la componente dinamica, da ipertono muscolare liscio, dell'ostruzione determina una serie di sintomi che vengono denominati sintomi “di svuotamento” o ostruttivi: una diminuzione del flusso, la sensazione di difficoltà ad urinare (disuria), l'utilizzo della contrazione addominale per aiutare la minzione, un incompleto svuotamento della vescica con la conseguente necessità di andare più spesso ad urinare (pollachiuria), in alcuni casi il blocco completo della minzione (ritenzione urinaria acuta) con la necessità della cateterizzazione.

2) Parallelamente il tessuto adenomatoso può stimolare i recettori nervosi posti nel collo vescicale e nell'uretra prostatica comportandosi da spina irritativa durante la fase di riempimento della vescica, ostacolandola. Ne risultano sintomi denominati “di riempimento” o irritativi: ancora un aumento della frequenza minzionale (pollachiuria), la necessità di urinare in breve tempo dalla comparsa dello stimolo (urgenza e imperiosità minzionale), la sensazione di aver voglia di urinare senza poi riuscire nell'intento (tenesmo vescicale). Questi sintomi sono esacerbati, come vedremo, nelle fasi più avanzate di malattia dal deterioramento della funzione vescicale.

I sintomi di riempimento o irritativi sono anche tipici delle patologie flogistiche/infettive, tipicamente le prostatiti nell'uomo e le cistiti nella donna.

Le fasi della malattia

L'ostruzione determinata dalla prostata ingrandita oltre che sintomi fastidiosi provoca vere e proprie alterazioni funzionali e anatomiche progressive a carico dell'apparato urinario; è quindi essenziale

riconoscere la patologia in tempo per prevenirne le conseguenze negative.

In una prima fase l'ostruzione viene compensata in maniera soddisfacente dalla capacità della vescica di sviluppare una maggiore pressione a monte, e il paziente è praticamente asintomatico.

Nella seconda fase cominciano a rendersi evidenti le prime modificazioni anatomiche a carico della vescica: la muscolatura della vescica (detrusore), chiamata a svolgere un lavoro maggiore, come tutta la muscolatura risponde con un processo di ipertrofia. Inizia quindi un progressivo aumento dello spessore della parete vescicale in toto, ed in particolare si ipertrofizzano le travate muscolari che, incrociandosi su tutta la sua superficie, formano la struttura portante della vescica (queste travature diventano ben visibili in cistoscopia): si configura il quadro della "vescica da sforzo". Lo svuotamento è ancora possibile, ma a prezzo di una pressione sempre più alta all'interno della vescica, e sono presenti i sintomi di riempimento e di svuotamento sopra menzionati.

Nella terza fase si entra in una situazione di scompenso: l'ipertrofia detrusoriale non riesce a determinare una pressione così elevata da compensare l'aumento di resistenze a valle cosicchè, oltre a un ulteriore peggioramento dei sintomi, si perde la capacità di svuotare completamente la vescica e si determina la presenza di un residuo postminzionale ingravescente. Le elevate pressioni endovesicali provocano lo sfiancamento delle porzioni più deboli della parete vescicale, cioè le "lacune" tra le travate muscolari ipertrofiche, ed inizia qui la comparsa di veri e propri sfondati diverticolari, di volume crescente nel tempo e difficili da svuotare completamente con la minzione in quanto non rivestiti da parete muscolare contrattile. Il residuo postminzionale nella cavità vescicale e le urine che ristagnano nei diverticoli predispongono a complicanze quali infezioni e formazione di calcoli vescicali.

Nell'ultima fase, fortunatamente oggi visibile in una bassissima percentuale di casi, si realizza la cosiddetta ritenzione cronica d'urina: il residuo postminzionale può occupare tutta la capacità vescicale, e in questo caso non vi è più una vera e propria minzione, ma l'urina defluisce goccia a goccia, continuamente (si parla di iscuria paradossa o di incontinenza da overflow). Il mancato deflusso si ripercuote sulle alte vie, determinando idronefrosi bilaterale fino all'insufficienza renale cronica. FIGURA 3

Studiare la prostata e il basso apparato urinario: le indagini strumentali

Da quanto detto si comprende quanto sia importante una diagnosi tempestiva di ostruzione da IPB e la definizione dello fase in cui si trova la malattia. Gli obiettivi della diagnostica strumentale in un paziente con (sospetta) IPB sono essenzialmente di ordine morfologico, cioè avere informazioni su dimensioni e struttura di prostata (e vescica), e di ordine funzionale, cioè avere una misura di quanto la prostata ingrandita interferisca sulla funzionalità del basso apparato urinario.

Tutti questi esami ovviamente devono essere considerati alla luce di un'attenta valutazione anamnestica e di un accurato esame obiettivo comprendente l'esplorazione rettale.

L'esame principe per la valutazione morfologica della prostata è l'ecografia transrettale: fornisce informazioni abbastanza precise sulla forma e sulle dimensioni di prostata ed adenoma, sulla ecostruttura, sulla presenza eventuale di calcificazioni, ascessi o nodularità sospette per carcinoma, sulla presenza di un "lobo medio" che aggetta in vescica. E' un esame utile per la scelta della metodica da utilizzare in previsione di una disostruzione endoscopica o chirurgica.

L'ecografia sovrapubica (addominale) è invece più utile per studiare la vescica (alterazioni da sforzo, diverticoli presenza di un eventuale residuo postminzionale) oltre che i reni e le alte vie.

Il residuo postminzionale misurabile all'ecografia rappresenta anche una prima semplice ma importantissima valutazione funzionale, seppure indiretta, dell'apparato vescico sfinterico; la presenza di residuo orienta per una situazione di ostruzione già in fase di scompenso.

Dati più precisi sono forniti, a prezzo di una maggiore invasività e dell'utilizzo di raggi X (quindi solo in casi selezionati), dalla cistografia retrograda e minzionale: si infonde del mezzo di contrasto per mezzo di un catetere dall'uretra fino in vescica e si osserva in radioscopia sia in fase di riempimento sia in fase di svuotamento (dopo aver rimosso il catetere di infusione e aver invitato il

paziente a mingere) la dinamica del mezzo di contrasto che riempie il basso apparato urinario. Si valuta così la distensibilità della vescica, la presenza e la morfologia di eventuali diverticoli, l'imbutizzazione del collo vescicale, il calibro dell'uretra prostatica e dell'uretra anteriore, oltre ovviamente alla completezza dello svuotamento sia della vescica sia dei diverticoli. FIGURA 4

Un esame funzionale molto semplice e non invasivo è la uroflussometria: il paziente viene invitato a mingere in un apparecchio che misura e riporta su un grafico il flusso urinario libero. L'analisi del grafico fornisce una prima valutazione dell'entità dell'ostruzione, anche se ovviamente l'entità del flusso è funzione non solo delle resistenze a livello cervico-uretrale, ma anche della pressione a monte esercitata dalla vescica, non valutabile con questo esame. Un flusso basso, prolungato, magari con degli spikes che corrispondono alle contrazioni ritmiche del torchio addominale utilizzato dal paziente per svuotare la vescica è indice di ostruzione.

L'esame funzionale per eccellenza è l'indagine urodinamica: semplificando, si inserisce in vescica un sottile cateterino attraverso il quale si misurano le pressioni vescicali durante il riempimento retrogrado e durante la minzione. I dati, elaborati da un computer dedicato e riportati su grafici, danno informazioni molto precise sull'entità dell'ostruzione e sulla buona funzionalità della vescica sia in termini di contrazione valida in corso di svuotamento sia in termini di capacità di lasciarsi distendere e mantenere basse pressioni in fase di riempimento. Per la sua complessità, questa metodica è di solito eseguita solo su indicazione specialistica.

Curare l'ipertrofia prostatica con i farmaci

Sono oggi disponibili diverse classi di farmaci efficaci per la terapia dell'iperplasia prostatica benigna e degli effetti ostruttivi che questa ha sul basso apparato urinario: gli antagonisti dei recettori alfa adrenergici (alfa-litici), gli inibitori della 5-alfa-reduttasi, i farmaci di origine vegetale. Poiché queste classi di farmaci agiscono attraverso vie diverse, all'occorrenza possono essere assunti contemporaneamente in terapie di associazione al fine di ottenere un migliore risultato terapeutico.

Un punto importante da sottolineare è che la terapia deve essere instaurata tempestivamente, al fine di impedire che si instaurino alterazioni vescicali permanenti conseguenti all'ostruzione di lunga durata.

Alfa litici

Come si è visto, l'ipertrofia prostatica si associa ad un aumento del tono della muscolatura liscia, mediata dall'attività dell'adrenalina sui recettori alfa adrenergici della muscolatura cervicale e prostatica, responsabile della cosiddetta componente dinamica dell'ostruzione.

E' noto da tempo che farmaci antagonisti dell'adrenalina sui recettori alfa possono ridurre il tono della muscolatura liscia creando una significativa riduzione dell'ostruzione cervico prostatica, con un rapido miglioramento dei parametri flussimetrici, dello svuotamento vescicale e con una riduzione della gravità della sintomatologia.

Il problema principale nell'uso in terapia dei primi alfa litici (doxazosina) era correlato alla azione contemporanea sui recettori alfa vascolari, che determinava una azione ipotensivizzante a volte utile e sfruttabile in terapia, ma spesso indesiderata e mal tollerata. Via via sono comparse in commercio altre molecole caratterizzate da una sempre maggiore selettività per i sottotipi recettoriali alfa presenti sulla muscolatura liscia urinaria, e quindi gravati da una minore incidenza di effetti indesiderati cardiovascolari: terazosina, alfuzosina, tamsulosina, fino all'ultima molecola uscita silodosina. Effetti cardiovascolari a parte, l'effetto indesiderato più frequentemente lamentato in seguito all'assunzione degli alfa litici, soprattutto delle molecole più recenti, è l'eiaculazione retrograda, determinato dalla incapacità del collo vescicale di chiudersi sotto stimolo alfa adrenergico durante il rapporto sessuale e il riflesso eiaculatorio; i pazienti dovrebbero essere preventivamente informati su questo effetto, comunque reversibile alla sospensione del farmaco.

Inibitori della 5 alfa reduttasi

Il testosterone agisce sulla ghiandola prostatica dopo essere stato trasformato da un enzima

presente nelle stesse cellule ghiandolari prostatiche, la 5 alfa reduttasi, nel suo metabolita attivo 5-idrossi-testosterone. Sono disponibili in commercio inibitori dell'enzima 5 alfa reduttasi in grado di ridurre l'azione del testosterone sulla ghiandola prostatica senza alterare i valori circolanti di testosterone, e quindi senza alterare l'azione del testosterone sugli altri organi bersaglio; l'inibizione così ottenuta dello stimolo androgenico sulla prostata provoca una riduzione del trofismo ghiandolare con una certa riduzione della componente ostruttiva, riduzione più evidente negli adenomi di volume importante. I principi attivi disponibili in commercio sono la finasteride e la dutasteride, quest'ultima caratterizzata da un'azione su entrambi i sottotipi enzimatici della 5 alfa reduttasi. I principali inconvenienti di questa soluzione terapeutica sono la necessità di terapie di lunga durata per ottenere risultati terapeutici e la presenza (seppur non frequente) di effetti indesiderati a carico della sfera sessuale quali calo della libido e deficit erettile, dovuti ad una azione del 5 idrossitestosterone a livello del sistema nervoso centrale. Un altro problema correlato con l'utilizzo di questi farmaci è la riduzione dei valori di PSA, di norma di circa il 50%, da tenere in considerazione soprattutto nella valutazione di pazienti con PSA borderline.

Farmaci di origine vegetale

E' nota da tempo l'azione di sollievo dei sintomi irritativi ed ostruttivi da IPB, soprattutto in fase iniziale o in presenza di componenti flogistiche, determinata da principi attivi di origine vegetale quale ad esempio l'estratto della *Serenoa Repens*, attraverso un'azione combinata di riduzione delle componenti statiche e dinamiche dell'ostruzione, insieme ad una attività antinfiammatoria e decongestionante. Recentemente sono entrati in commercio come integratori numerosi preparati in cui estratti di *Serenoa Repens* sono variamente combinati con altri estratti vegetali ad azione antiflogistica. Questi integratori possono avere un ruolo di supporto soprattutto nei casi in cui si sospetta la presenza di uno stato flogistico prostatico alla base di una sintomatologia con più importante componente irritativa; un problema può essere rappresentato dalla possibile incostanza delle dosi di principio attivo presente nelle diverse preparazioni.

Quando operare e come operare

Nonostante l'efficacia delle terapie mediche, molti casi di IPB devono essere risolti endoscopicamente o, più di rado, mediante chirurgia a cielo aperto. In generale, l'indicazione alla disostruzione si pone quando la terapia medica non è sufficiente a garantire lo svuotamento completo a basse pressioni, il controllo dei sintomi, la prevenzione delle complicanze.

Più in particolare, ci sono indicazioni di necessità e indicazioni relative. Tra le indicazioni di necessità figurano pregressi episodi di ritenzione acuta d'urina, la presenza di residuo postmizionale o addirittura di una ritenzione cronica, la presenza di calcoli vescicali o diverticoli, episodi ricorrenti di infezioni d'urina, episodi di ematuria per sanguinamento da vasi cervicali resi congesti dall'adenoma. Indicazioni invece relative sono date da un quadro ostruttivo significativo, controllato dalla terapia medica in modo parziale o in peggioramento, quando non si desideri sottoporsi a una terapia farmacologica sine die o quando si preferisca non procrastinare un molto probabile intervento ad una età più avanzata. Il principio ispiratore deve comunque essere, come già ricordato per la terapia medica, intervenire prima che si instaurino alterazioni vescicali irreversibili: in presenza di una vescica ormai "sfiancata", acontrattile neppure la risoluzione endoscopica o chirurgica del quadro ostruttivo può garantire un soddisfacente svuotamento vescicale dopo l'intervento.

Per quanto riguarda il tipo di intervento, diverse variabili sono da tenere in considerazione, tra cui molto importante il volume dell'adenoma. Di norma adenomi di dimensioni non particolarmente grandi (in pratica la grande maggioranza dei casi) sono trattabili in tutta sicurezza con metodiche di tipo endoscopico. Il gold standard, cioè il trattamento di riferimento, è rappresentato dalla resezione endoscopica dell'adenoma, oggi eseguibile con corrente elettrica bipolare (che comporta numerosi vantaggi rispetto alla tecnica monopolare): lavorando dall'interno dell'uretra, si tagliano con un'ansa in cui viene fatta passare corrente elettrica fettine di adenoma che vengono evacuate all'esterno attraverso lo stesso strumento, fino ad asportare completamente l'adenoma ed arrivare alla capsula

prostatica. FIGURA 5

Adenomi di dimensioni molto grandi, oggi di più raro riscontro, possono non essere efficacemente trattabili mediante tecniche endoscopiche, in quanto comporterebbero tempi operatori troppo lunghi, rischio di sanguinamento elevato e probabilità di non asportare tutto il tessuto adenomatoso, con conseguente maggior rischio di recidiva; in questi rari casi, può essere preferita l'asportazione chirurgica con l'intervento di adenomectomia.

Allo scopo di diminuire i tempi di cateterizzazione e di degenza (di norma 3 – 4 giorni dopo la resezione endoscopica, 5-6 giorni dopo l'adenomectomia a cielo aperto) e diminuire i rischi di sanguinamento sono state di recente introdotte metodiche endoscopiche che utilizzano apparecchiature laser ad alta potenza. Queste metodiche si possono dividere in tecniche che prevedono la vaporizzazione dell'adenoma e tecniche che invece prevedono la enucleazione dell'adenoma. Le prime tecniche consistono nella vaporizzazione progressiva con il raggio laser, dall'uretra verso la capsula, dell'adenoma, mentre le seconde, che permettono il trattamento anche di adenomi di considerevoli dimensioni, sono più complesse e prevedono prima il distacco per via endoscopica dell'adenoma dalla capsula della prostata e poi, una volta staccato e sospinto in vescica l'adenoma, la sua riduzione in pezzi (morcellazione) all'interno della vescica con un particolare strumento e all'aspirazione dei frammenti.

Alcuni laser sono raccomandati anche per l'uso in concomitanza con terapie anticoagulanti non sospensibili. Oggi vi è molto interesse attorno alle tecniche laser, anche per motivi economici legati alla riduzione dei giorni di degenza; un problema rappresentato dalle tecniche laser in generale è la possibile presenza di sintomi irritativi dovuti all'effetto sul tessuto prostatico residuo delle alte energie utilizzate, sintomi reversibili ma che possono perdurare diversi giorni e di cui deve essere per correttezza informato il paziente.

Virtualmente tutti gli interventi disostruttivi, siano essi endoscopici o chirurgici a cielo aperto, provocano eiaculazione retrograda per l'ablazione del collo vescicale, necessaria all'ottenimento della disostruzione, e la distruzione dei tessuti adiacenti al veru montanum, sede dello sbocco dei doti eiaculatori; il paziente deve esserne informato, tenendo in considerazione che, con i cambiamenti sociali, oggi è possibile che vi siano soggetti che ricercano prole anche in età avanzata. Sono state descritte tecniche di disostruzione endoscopica che preservando i tessuti adiacenti al veru montanum permettono di mantenere un certo grado di eiaculazione anterograda e contemporaneamente di ottenere una buona disostruzione.

Sono recentemente state proposte anche tecniche alternative, che vanno sotto la denominazione comune di tecniche "ultra mini invasive", che permettono di ottenere discreti effetti disostruttivi a prezzo di rischi operatori e invasività ancora minori rispetto alle tecniche laser. In generale, queste tecniche hanno un ruolo nel disostruire (e affrancare dalla necessità di portare un catetere a permanenz) pazienti molto anziani o con importanti comorbidità.

L'incontinenza dopo interventi disostruttivi per patologia benigna è rara, e spesso correlata con una situazione di iperattività vescicale reversibile o comunque trattabile con farmaci. Un mito da sfatare è anche il rischio di sviluppare una disfunzione erettile, che è invece una sequela importante degli interventi di prostatectomia radicale per carcinoma (vedi Capitolo II)

CAPITOLO II

PSA E CARCINOMA PROSTATICO

Il ruolo del PSA nell'iter diagnostico del carcinoma prostatico

Il percorso formativo sul carcinoma prostatico parte dal PSA, perchè oggi nella maggior parte dei casi l'evento che porta alla diagnosi di un carcinoma prostatico è il riscontro di un rialzo nei valori dell'antigene prostatico specifico.

Quello che noi chiamiamo “antigene prostatico specifico” è in realtà è un enzima, prodotto normalmente dalla prostata, che ha la funzione di lisare il coagulo seminale. Il liquido seminale, infatti, dopo essere stato eiaculato si rapprende per azione di un enzima detto seminogelina, in modo tale da aderire ai fornici vaginali; più tardi l'eiaculato si fluidifica permettendo così agli spermatozoi una maggiore mobilità, e l'enzima responsabile della fluidificazione è proprio il PSA. Quindi il PSA è normalmente riversato nel secreto prostatico; in caso di patologie prostatiche, una parte del PSA viene “erroneamente” riversata nel circolo sanguigno, quindi un rialzo dei valori di PSA nel siero, riflette una patologia a livello prostatico.

La denominazione “antigene prostatico specifico” indica che il rialzo del PSA è specifico per patologia prostatica, in quanto non viene prodotto da altri tessuti dell'organismo, ma non è specifico per una determinata patologia: infatti il PSA sierico può aumentare in caso di iperplasia prostatica benigna, infezione prostatica (prostatite) oppure carcinoma prostatico.

Quindi un aumento del PSA non fornisce una diagnosi di carcinoma prostatico, ma solamente un elemento di sospetto clinico, un campanello d'allarme che ci dice di andare a vedere che cosa c'è che non va nella prostata; i pazienti devono essere adeguatamente informati sul fatto che un rialzo del PSA non significa essere portatori di un carcinoma prostatico. Un rialzo del PSA impone di iniziare un iter diagnostico impegnativo per il paziente, e spesso foriero di ansie; una parte dei pazienti alla fine non risulterà avere un carcinoma prostatico, e avrà quindi dovuto sottoporsi a procedure diagnostiche che, con il senno di poi, si riveleranno inutili. Ma è un fatto innegabile che la disponibilità del PSA ha fatto sì che oggi la maggior parte dei carcinomi prostatici siano diagnosticati in stadio precoce, e ha reso in pratica curabile e guaribile una malattia che un tempo veniva diagnosticata nella maggior parte dei casi in fase metastatica. In conclusione il PSA è uno strumento utile, ma con dei limiti che è indispensabile conoscere.

Primo obiettivo: fare diagnosi

Il valore di riferimento accettato per il PSA è 4 ng/ml; al di sopra di tale soglia, come si è detto, non vi è diagnosi di carcinoma prostatico, ma un “sospetto clinico”, quindi si entra nel campo delle probabilità; più è alto il valore di PSA, più è probabile (in assenza di altri elementi clinici che indirizzino chiaramente la diagnosi verso altre patologie, ad esempio una prostatite) che vi sia un carcinoma prostatico. Scolasticamente si riconosce una “zona grigia” tra 4 e 10 ng/ml e una zona patologica sopra i 10 ng/ml, ma ricordiamo che anche valori al di sopra dei 10 ng/ml non sono diagnostici per carcinoma prostatico.

Oltre al riscontro di valori di PSA, il sospetto clinico di carcinoma prostatico può nascere dal riscontro di un nodulo duro all'esplorazione rettale o al riscontro di una nodularità sospetta alla ecografia transrettale. Le probabilità che sia effettivamente presente un carcinoma prostatico sono più alte se sono presenti più di un elemento di sospetto clinico.

Da qualche anno è disponibile una nuova metodica diagnostica, la Risonanza Magnetica Prostatica Multiparametrica, che può essere utile per circostanziare meglio un sospetto di carcinoma prostatico (ad esempio evidenziando un'area sospetta ad alta attività metabolica in un soggetto con PSA elevato), per contribuire alla stadiazione della neoplasia (eventuale sconfinamento extracapsulare, che configura una stadio T3) e per fornire informazioni sulla localizzazione del tumore nell'ambito della ghiandola prostatica utili nel programmare la strategia chirurgica (ad esempio per stabilire che “margini di sicurezza” prevedere nell'isolamento chirurgico della prostata nelle varie zone

topografiche).

Il sospetto clinico di carcinoma prostatico deve essere verificato mediante mapping biptico prostatico: si eseguono per via transrettale o transperineale più prelievi biptici in modo da “mappare” uniformemente la ghiandola prostatica, comprendendo ovviamente nella mappatura, quando presenti, eventuali aree focali evidenziate con l'esame obiettivo o l'ecografia. Se è stata eseguita una Risonanza Magnetica multiparametrica che ha evidenziato un'area nodulare sospetta per tumore, alcune biopsie verranno indirizzate su quest'area mediante la metodica della “fusione d'immagini”: le immagini della RM in cui si evidenzia l'area sospetta vengono “fuse” con le immagini della prostata acquisite in real time durante la procedura biptica e utilizzate per guidare la biopsia.

Oggi la maggior parte dei centri esegue, al primo mapping, almeno 10-12 prelievi, al fine di avere un campionamento sufficientemente rappresentativo di tutta la ghiandola prostatica.

Nel caso in cui in uno o più prelievi si riscontri la presenza di carcinoma prostatico la procedura è stata diagnostica e si ha una diagnosi di certezza, indispensabile per procedere alla terapia.

L'anatomo patologo, oltre a chiarire la diagnosi (presenza o assenza di carcinoma prostatico), in caso di carcinoma prostatico provvederà anche a fornirne il grado istologico, cioè una misura di quanto l'aspetto istologico si discosti da quello della prostata normale e si avvicini verso forme di crescita più anarchica; quanto più è alto il grado, tanto più maligno sarà quindi il comportamento del tumore. Poiché spesso all'interno del campione biptico non tutti i campi presentano la stessa gradazione istologica, si utilizza un sistema di classificazione combinato, detto Gleason Score, formato da due numeri che indicano rispettivamente il grado istologico più rappresentato (grado primario) e quello a rappresentazione immediatamente minore; i due numeri vengono poi sommati, ma bisogna tenere presente che il Gleason primario è più rilevante ai fini della previsione dell'aggressività del tumore, quindi ad esempio un GleasonScore di 4+3 avrà un comportamento più aggressivo, e un rischio di prognosi peggiore, rispetto a un Gleason Score 3+4.

Il problema delle biopsie negative

Quando al contrario in nessuno dei prelievi sia stato possibile rilevare carcinoma prostatico sono possibili due scenari: non vi è carcinoma prostatico oppure c'è un focolaio di carcinoma, verosimilmente di piccole dimensioni, che non è ricaduto in nessuno dei punti campionati. La gestione dell'iter diagnostico dopo un risultato biptico negativo non è sempre agevole, e si basa sui seguenti provvedimenti:

- ricontrollare il PSA dopo 6 mesi, prescrivendo nel frattempo eventualmente una terapia antibiotica (se riscontro colturale di batteri nell'urina o nello sperma) e/o con farmaci “di supporto” ad azione antiflogistica, per permettere la regressione di un eventuale stato flogistico prostatico

- eseguire esami che possono dare una valutazione più precisa del rischio che esista una malattia neoplastica, al fine di decidere quanto deve essere “aggressivo” il successivo iter diagnostico: ad esempio il PSA free, il PCA-3, la Risonanza Magnetica multiparametrica se non già eseguita.

Se sussiste ancora il sospetto di carcinoma prostatico, si ripeterà il mapping aumentando il numero di prelievi (cosiddetto “mapping di saturazione”).

La gestione dei pazienti con PSA costantemente elevato e ripetute biopsie negative deve essere necessariamente personalizzata dallo specialista: il protocollo da seguire deve essere guidato da vari parametri, quali la cinetica del PSA, l'esame obiettivo, la presenza di un voluminoso adenoma prostatico, l'età del paziente e le sue condizioni generali, i risultati di esami quali PCA-3 e RMN ecc. Solo quando uno stato ostruttivo da concomitante adenoma prostatico coesiste con il sospetto clinico di carcinoma, dopo ripetute biopsie negative, può essere presa in considerazione una resezione endoscopica dell'adenoma prostatico che potrà fornire all'anatomo-patologo più abbondante materiale su cui fare diagnosi (anche se spesso il carcinoma risiede proprio nella parte periferica che non viene resecata completamente...) e può in alcuni casi permettere l'asportazione del tessuto, pur benigno, responsabile dell'aumento del PSA, consentendo una brillante risoluzione del quadro.

Capire quanto è avanzato un carcinoma prostatico e quale è il suo rischio di progressione

Una volta posta diagnosi di carcinoma prostatico è necessario eseguire la stadiazione della malattia, cioè stabilire se la malattia è confinata alla prostata, se è presente una progressione locale o se sono presenti delle metastasi (linfonodali, ossee, ad altri organi). FIGURA 6

L'esplorazione rettale, l'eventuale ecografia transrettale e la risonanza magnetica, che il paziente dovrebbe avere già eseguito durante il work-up diagnostico, forniscono informazioni utili a stabilire se il tumore è confinato all'interno dell'organo oppure ha una progressione ai tessuti circostanti e quindi permettono di definire il parametro T clinico della classificazione TNM.

La stadiazione locale (T), il grado istologico (Gleason Score) e i valori di PSA preoperatori permettono di stratificare i casi in tre classi di rischio: rischio basso, rischio intermedio, rischio elevato. La stratificazione ci permette innanzitutto di riconoscere i pazienti a rischio più alto di avere metastasi per sottoporli ad esami di stadiazione più completi: un esame TC dell'addome con mezzo di contrasto potrà evidenziare l'eventuale presenza di metastasi ai linfonodi pelvici, sempre che siano di diametro superiore al centimetro, mentre una scintigrafia ossea total body potrà rilevare iperaccumuli di tracciante suggestivi di metastasi ossee.

Con tutti questi mezzi è possibile effettuare la cosiddetta stadiazione *clinica*, che potrà essere confermata o meno da quanto rilevato dall'anatomo patologo dopo l'intervento (stadiazione *patologica*).

Una corretta stadiazione è indispensabile per una corretta scelta terapeutica; semplificando, possiamo dire che quando la neoplasia è "organo confinata", cioè solo all'interno della prostata senza metastasi linfonodali o a distanza, o al massimo quando si estende al tessuto connettivo periprostato, è proponibile una terapia con intento radicale. Stadiazione clinica e stratificazione di rischio ci permettono inoltre di "graduare" le manovre chirurgiche durante l'intervento di prostatectomia: pazienti a rischio elevato richiederanno sicuramente anche l'asportazione dei linfonodi loco regionali (linfadenectomia pelvica), e a livello locale richiederanno di mantenere margini di sicurezza più ampi durante l'asportazione della prostata.

Quando la malattia è già metastatica, o quando c'è un impegno locale extraprostatico molto importante, una terapia aggressiva a livello locale diventa non conveniente in termini di rapporto rischio-beneficio, in quanto espone il paziente al rischio di complicanze invalidanti senza poter offrire alcuna garanzia di guarigione oncologica.

La prostatectomia radicale

La prostatectomia radicale e i trattamenti radioterapici sono considerate terapie "con intento radicale", cioè che si prefiggono come scopo la guarigione dalla malattia; sono entrambe terapie molto efficaci dal punto di vista oncologico ma, come vedremo, possono esporre a sequele e complicanze fastidiose.

La prostatectomia radicale consiste nell'asportazione chirurgica della prostata e delle vescicole seminali, ripristinando poi la continuità della via urinaria con una anastomosi (cioè una giunzione) tra l'uretra e la vescica. FIGURA 7

La prostatectomia radicale "tradizionale", a cielo aperto, si esegue attraverso un'incisione che va da sotto l'ombelico al pube, accesso che permette anche la linfadenectomia locoregionale, cioè l'asportazione dei linfonodi iliaci esterni ed otturatori che raccolgono la linfa che proviene dalla prostata.

I rischi intraoperatori della prostatectomia radicale sono rappresentati dall'emorragia e, molto più raramente (soprattutto in caso di tumori avanzati, aderenze, esito di precedenti interventi o radioterapie) da lesioni del retto, ma i principali inconvenienti di questo intervento si manifestano dopo l'intervento e sono il rischio di incontinenza e il rischio di disfunzione erettile.

L'incontinenza definitiva (una incontinenza transitoria che può durare da qualche giorno a qualche

mese dopo la rimozione del catetere è abbastanza normale) è una complicanza oggi non molto frequente, ma comunque non rara, ed è dovuta all'indebolimento dello sfintere striato (vedi Capitolo I): oltre a prevedere la sezione dell'uretra a stretto ridosso dello sfintere, l'asportazione della prostata provoca l'interruzione dei sistemi legamentosi pubo-prostato-retto-sacrali, due "longheroni" che decorrono in senso anteroposteriore dal sacro al pube e formano una impalcatura importantissima per la statica pelvica e il buon funzionamento del sistema di continenza urinaria.

La disfunzione erettile è invece pressochè la regola se si esegue la cosiddetta prostatectomia extrafasciale, cioè l'intervento standard che prevede l'asportazione della prostata con i tessuti e le strutture fasciali che la circondano: in questa procedura vengono sacrificati i bundles neurovascolari entro cui decorrono le fibre nervose che, attraverso i nervi cavernosi, innervano il tessuto cavernoso del pene e controllano lo stato di erezione/flaccidità del pene. FIGURE 8 E 9

Con la denervazione motoria del pene si perde completamente la possibilità di avere un'erezione, anche con l'ausilio delle terapie orali; rimane invece la possibilità di ottenere un'erezione con l'iniezione intracavernosa di agenti vasodilatatori.

In casi selezionati, con tumori a basso rischio, si possono eseguire delle varianti di intervento, cosiddette "nerve sparing", che hanno l'intento di preservare i bundles neurovascolari sopra citati seguendo un piano di dissezione strettamente aderente alla prostata da uno o da entrambi i lati. La selezione dei pazienti da sottoporre a questi tipi di intervento deve essere particolarmente attenta sia per quanto riguarda le caratteristiche sessuologiche (pazienti piuttosto giovani, con una buona attività sessuale e con erezioni valide) sia per quanto riguarda i parametri oncologici (tumori a rischio basso o intermedio: tumore non palpabile sulla capsula, grado istologico e PSA non troppo elevati...).

Nell'informazione al paziente è necessario essere molto chiari ed obiettivi su ciò che si può ottenere dall'intervento e quali sono rischi e complicanze. Innanzitutto è possibile che l'intervento non risulti risolutivo: ad esempio nel caso l'anatomo patologo rilevi un cosiddetto "margine positivo", cioè una situazione in cui il tumore arriva ad affacciarsi sul margine di resezione, se questo interessamento è di entità ingente vi può essere la possibilità che nel punto corrispondente della loggia prostatica siano rimaste delle cellule di carcinoma prostatico, e può quindi essere prudenzialmente indicato eseguire un trattamento radioterapico adiuvante postoperatorio.

Come è facile capire, gli approcci nerve-sparing (che seguono un piano di dissezione a più stretto contatto con la prostata) hanno un maggior rischio teorico di margini positivi, quindi è importante una attenta selezione dei pazienti. Inoltre bisogna ricordare che anche se si esegue una procedura con un risparmio dei nervi ottimale (e comunque il grado di risparmio dei nervi ottenibile dipende da variabili come presenza di aderenze, dimensioni della prostata, conformazione fisica del paziente ecc.), la ripresa completa di erezioni valide non è né immediata (vi è un periodo di mancata funzionalità dei nervi, detto neuraprassia, che può durare diversi mesi dovuto alle sole trazioni, per quanto modeste, eseguite necessariamente sui bundles durante l'intervento) né tantomeno garantita in tutti i casi.

Le metodiche laparoscopiche e robotiche

L'intervento di prostatectomia radicale può essere eseguito anche per via laparoscopica, cioè attraverso il posizionamento di più "trocars", di solito da 4 a 6, e la creazione di una camera di lavoro insufflando CO₂ all'interno del peritoneo o nello spazio preperitoneale. L'approccio laparoscopico alla prostatectomia radicale condivide con ogni altro intervento in laparoscopia i vantaggi della mini invasività, che si traducono in una più pronta ripresa della normale attività del paziente con minori disagi; in più, data la collocazione anatomica della prostata, profonda nella pelvi e dietro il pube, la laparoscopia consente una visione molto più agevole del campo operatorio rispetto all'intervento a cielo aperto, che si traduce in una miglior precisione chirurgica e quindi in minori rischi di perdite ematiche.

Due importanti limiti della laparoscopia classica sono rappresentati dalla visione bidimensionale e dalla difficoltà di effettuare con gli strumenti movimenti con rotazioni complesse su più assi; la

necessità, in corso di prostatectomia radicale, di una grande precisione sia nella dissezione, al fine di rispettare le strutture anatomiche contigue alla prostata (lo sfintere esterno e, negli interventi nerve-sparing, i bundles neurovascolari) sia nella successiva fase di ricostruzione della continuità della via urinaria (anastomosi tra vescica e moncone uretrale) ha aperto quindi la strada all'utilizzo del robot chirurgico “da Vinci”, ormai presente negli ospedali di riferimento, che consente il superamento dei problemi sopra menzionati.

Il sistema robotico consiste di due unità, una “consolle” sulla quale lavora l'operatore e una colonna operativa che agisce sul paziente. La consolle è costituita da un visore tridimensionale e da un sistema che attraverso 2 manipoli collegati al pollice e all'indice delle mani del chirurgo rileva i movimenti di queste nello spazio e li trasmette alla colonna operativa. La colonna operativa è dotata di bracci automatici collegati a particolari strumenti snodati in punta (sistema “endo-wrist”, letteralmente “polso endoscopico”) che, posizionati nell'addome del paziente attraverso dei trocar laparoscopici, ripetono all'interno del paziente i movimenti delle mani dell'operatore alla consolle; vi sono diversi tipi di strumenti robotici che svolgono, in miniatura e con possibilità di articolarsi e ruotare nei tre assi dello spazio, tutte le funzioni degli strumenti chirurgici, dalle forbici alle pinze agli strumenti per coagulare fino ai porta-ago per realizzare le suture. Un braccio del robot controlla la telecamera, ovviamente 3D, che illumina il campo e fornisce all'esterno le immagini di ciò che sta accadendo all'interno del paziente. In questo modo l'operatore può comandare con grande precisione e con movimenti intuitivi gli strumenti che, all'interno del paziente, svolgono i movimenti più complessi; l'operatore alla consolle è coadiuvato al letto operatorio da uno o due chirurghi, che contribuiscono allo svolgimento dell'intervento con strumenti laparoscopici classici controllando il campo attraverso uno o più monitor, e da uno strumentista. FIGURE 10 E 11

Le metodiche laparoscopiche (classiche e robot assistite) negli anni si sono dimostrate in grado di offrire le stesse garanzie di radicalità oncologica offerte dalla chirurgia a cielo aperto, ma con minore invasività e perdite ematiche incontestabilmente minori; per quanto riguarda i risultati in termini di continenza e potenza sessuale il dibattito è ancora aperto, ma ultimi dati di letteratura sembrano riportare migliori risultati con le tecniche laparoscopiche e robotiche.

La riabilitazione del pavimento pelvico

La ripresa della continenza può essere significativamente migliorata “allenando” giorno per giorno la muscolatura del pavimento pelvico, che comprende lo sfintere esterno; è necessario per questo insegnare al paziente a “sentire” quali sono i movimenti corretti di contrazione della muscolatura perineale, e contemporaneamente a capire come contrarre solo questi muscoli, rilassando invece la muscolatura addominale e degli arti inferiori. Quasi tutti i centri prevedono dopo l'intervento (o, ancora meglio, prima dell'intervento) una seduta di training, che di solito è sufficiente a insegnare la tecnica di allenamento, e visite di controllo per controllare se la riabilitazione continua ad essere eseguita correttamente; per la maggior parte dei pazienti è sufficiente il programma base, ma bisogna ricordare che alcuni soggetti (fortunatamente pochi) necessitano di metodiche fisioterapiche più complesse (biofeedback, elettrostimolazione ecc) che, per essere efficaci, devono comunque essere messe in atto nei mesi immediatamente successivi l'intervento.

Alcuni farmaci possono essere utilizzati durante il periodo di ripresa della continenza come trattamento di supporto per contribuire a diminuire quantitativamente le fughe durante l'indispensabile periodo di riabilitazione, accelerando il reinserimento del paziente nella vita sociale-lavorativa e fornendo anche un “rinforzo positivo” utile a motivarlo a perseguire con l'esercizio il recupero di una buona funzionalità sfinterica.

Poiché è possibile che coesista una iperattività vescicale (magari già presente prima del trattamento secondariamente a una condizione di ostruzione cronica, e comunque facilitata dalle manovre eseguite sulla vescica in corso di intervento) c'è un rationale per tentare l'utilizzo transitorio di farmaci anticolinergici. Questi farmaci non hanno alcun effetto sulla funzionalità dello sfintere, vera causa dell'incontinenza post prostatectomia, ma diminuendo eventuali contrazioni vescicali a basso riempimento possono indirettamente contribuire alla riduzione delle fughe; ovviamente in caso di

mancata risposta dopo una decina di giorni non c'è alcuna indicazione a proseguire la terapia. Vi sono in prontuario diverse molecole, dalla ossibutinina ai principi attivi più recenti quali il cloruro di tropsio, la solifenacina, la tolterodina e la fesoterodina, fino ai nuovi beta 3 agonisti; di norma le nuove molecole hanno una maggiore selettività sul detrusore consentendo una riduzione degli effetti indesiderati anticolinergici sistemici (soprattutto gastrointestinali: secchezza delle fauci, stipsi, nausea), ma hanno un costo decisamente più alto. Gli effetti indesiderati di norma non costringono alla sospensione della terapia e, così come gli effetti terapeutici, sono dose dipendenti, quindi è possibile entro certi ambiti una modulazione della posologia; sono farmaci controindicati in caso di glaucoma ad angolo acuto, gravi patologie gastrointestinali, insufficienza epatica e renale gravi.

E' da qualche anno in prontuario un principio attivo appartenente alla classe dei SSRI, la duloxetina, che ha un'azione migliorativa direttamente sulla funzionalità dello sfintere striato; il farmaco ha in scheda tecnica l'indicazione per incontinenza urinaria femminile, quindi l'utilizzo nel maschio è off label, ma sono presenti in letteratura studi che supportano la sua utilità nel migliorare come farmaco di supporto la continenza dopo prostatectomia radicale. E' consigliabile iniziare scalarmente con la dose più bassa (20 mg due volte al giorno) per due settimane prima di aumentare la dose, se necessario, al livello standard di 40 mg due volte al giorno, mentre è obbligatorio in caso di sospensione, la preventiva riduzione scalare per almeno due settimane.

La riabilitazione sessuale

La riabilitazione sessuale trova il suo razionale nel fatto che il tessuto cavernoso del pene (in particolare le cellule muscolari lisce delle trabecole cavernose, responsabili, con il loro passaggio dallo stato di contrazione a quello di rilassamento, dell'ingorgo ematico alla base del fenomeno erettile) necessita per il suo trofismo di essere "nutrito" ed ossigenato da ciclici episodi di erezione.

Durante il già citato periodo di temporanea neuraprassia che segue gli interventi nerve-sparing viene persa sia l'attività erettile volontaria, sia quella spontanea notturna, e questa condizione è sufficiente a innescare un processo di involuzione fibrosa che in pochi mesi può compromettere in maniera definitiva la funzionalità del corpo cavernoso; questa situazione può inficiare la ripresa di erezioni valide anche quando i nervi abbiano ripreso la loro completa funzionalità. Quindi è importante favorire la ripresa precoce dell'attività erettile allo scopo di ossigenare il corpo cavernoso; questo si può ottenere attraverso la somministrazione di farmaci proerettili orali (inibitori della fosfodiesterasi 5), la somministrazione all'interno del corpo cavernoso di sostanze vasodilatatrici (la cosiddetta farmacoerezione intracavernosa) da eseguirsi almeno due volte alla settimana a domicilio dopo opportuno training all'autosomministrazione in ambulatorio, l'utilizzo giornaliero del "vacuum device" (un dispositivo a vuoto che viene applicato esternamente al pene e richiama sangue all'interno dell'organo).

E' opportuno iniziare quanto prima la riabilitazione, almeno con i farmaci orali; se si ottiene già da subito una certa risposta in tumescenza (a scopo riabilitativo in questa fase non è necessaria una erezione rigida) si può continuare con i soli farmaci orali, altrimenti è consigliabile affiancare per un periodo la farmacoerezione intracavernosa.

Non tutti i pazienti sono disponibili di primo acchito ad iniziare precocemente (anche 15-20 gg dopo l'intervento) la riabilitazione sessuale, in quanto la loro attenzione è ancora polarizzata sulla guarigione dalla malattia oncologica, e tutto ciò che non attiene a questo campo viene svalutato; sta alla capacità comunicativa del medico e dell'équipe curante far comprendere l'utilità della riabilitazione precoce al fine di ottenere nel tempo una guarigione completa sotto tutti gli aspetti.

La radioterapia

Oltre alla prostatectomia radicale, vi sono modalità alternative di terapia con intento radicale rappresentate dalle metodiche radioterapiche, la radioterapia esterna e la brachiterapia.

La radioterapia esterna prevede la somministrazione di fasci di raggi X che dall'esterno raggiungono

l'organo bersaglio; il problema tecnico di base è fornire la dose terapeutica a tutto l'organo bersaglio e minimizzare le dosi agli organi circostanti, che nel caso della prostata sono rappresentati da uretra, vescica e retto.

Oggi il controllo della macchina (acceleratore lineare) che eroga i raggi X avviene attraverso un sistema computerizzato. All'inizio del trattamento viene eseguita una TC dedicata sulle cui immagini, caricate sul sistema computerizzato, medico radioterapista e fisico sanitario in équipe disegnano il volume da irradiare e impostano i parametri di irradiazione (verificando con il programma di simulazione le dosi somministrate a prostata); si praticano poi dei piccoli tatuaggi al fine di poter riposizionare il paziente sempre nella stessa posizione rispetto alla macchina ad ogni seduta. FIGURA 12

Il principio di base del trattamento è la somministrazione in successione di fasci che provengono da diverse direzioni e che si incrociano sull'organo bersaglio, in modo che questo sia l'unico volume compreso nel campo di tutti i fasci e riceva così una dose nettamente maggiore dei tessuti circostanti. Lo standard attuale è la cosiddetta radioterapia “conformazionale” (3D-CRT), in cui non si utilizzano fasci di sezione fissa ma, per ogni campo, fasci conformati esattamente sul profilo dell'organo bersaglio su cui andranno ad incidere. Una ulteriore evoluzione è rappresentata dalla radioterapia con fasci ad intensità modulata (IMRT), in cui durante l'erogazione del fascio viene modificata la fluenza delle radiazioni sulle singole aree del bersaglio; anche questa tecnica ha il fine di ottimizzare la dose all'organo bersaglio minimizzando l'irradiazione degli organi vicini.

Il trattamento è indolore e prevede circa 40 sedute giornaliere della durata di 15 minuti l'una circa, anche se nuovi protocolli con un minor frazionamento di dose (e quindi un minor numero di sedute) stanno entrando nella pratica clinica.

Nella brachiterapia, invece, le radiazioni non provengono dall'esterno, ma da piccoli cilindretti di materiale radioattivo (cosiddetti “semi”) che vengono infissi nella prostata per via transperineale sotto guida ecografica (in anestesia spinale); anche qui la scelta di quanti semi posizionare e dove posizionarli viene fatta in équipe da urologo, radioterapista e fisico sanitario su un sistema computerizzato che utilizza immagini ecografiche della prostata del paziente e permette di simulare con precisione le dosi alla ghiandola prostatica e agli organi vicini. I semi decaduti, ormai inerti, vengono poi ovviamente lasciati in situ.

I progressi tecnologici hanno permesso di migliorare moltissimo i risultati dei trattamenti radioterapici, sia in termini di risultati oncologici, sia in termini di complicanze. Nonostante ciò, così come i trattamenti chirurgici, anche radioterapia esterna e brachiterapia hanno dei limiti e delle complicanze.

Innanzitutto vi è il rischio di irradiazione dei tessuti vicini, che può dare sintomatologia di diversa gravità, da lievi fastidi fino a sindromi da irradiazione anche molto gravi (cistiti emorragiche, stenosi uretrali, proctiti importanti). Una lieve cistite attinica con disturbi minzionali irritativi o una lieve proctite sono disagi non rari nei mesi successivi al trattamento, ma di solito si risolvono senza reliquati con l'ausilio di blandi antinfiammatori. Anche le tecniche radioterapiche provocano, come è facile intuire, lesioni ai nervi erettori che decorrono a stretto contatto con la prostata, con percentuali di disfunzione erettile molto alte nel caso della radioterapia esterna, meno nel caso della brachiterapia.

Mentre per essere sottoposti con margini di sicurezza accettabili ad intervento chirurgico sono necessarie buone condizioni generali, il trattamento radioterapico per la minore invasività può essere praticato anche su pazienti con più importanti comorbilità, sempre che abbiano una aspettativa di vita abbastanza lunga da giustificare la terapia.

Ma non tutti i pazienti possono essere sottoposti a qualsiasi trattamento. L'azione delle radiazioni può provocare un peggioramento di una eventuale sintomatologia irritativa e, soprattutto, ostruttiva a causa dell'infiammazione e dell'edema prostatico che si determina durante la terapia e nei mesi successivi; in casi gravi si possono determinare episodi di ritenzione acuta di urina con necessità al posizionamento di catetere vescicale a permanenza. Per prevenire questi eventi è indispensabile una attenta valutazione pretrattamento, e nel caso si ravvisasse una condizione di ostruzione significativa, è consigliabile prima di una radioterapia esterna l'intervento endoscopico disostruttivo

(una dilazione di qualche mese di norma non influisce sulla prognosi). La brachiterapia invece dovrebbe essere evitata del tutto in pazienti con ostruzione prostatica e prostate di elevato volume.

I risultati oncologici delle metodiche radioterapiche sono molto buoni, con sopravvivenze confrontabili con la chirurgia nei primi 5 anni; a lungo termine si evidenzia invece un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti trattati con prostatectomia radicale. Inoltre, se dopo una prostatectomia radicale in caso di margini positivi o ripresa locale di malattia è possibile un trattamento radioterapico senza grossi problemi (aumenta però il rischio di incontinenza, e si perdono i vantaggi in termini di erezione se si è fatta una nerve sparing), al contrario in caso di ripresa dopo radioterapia il trattamento chirurgico, per la necessità di operare su tessuti irradiati, si presenta più indaginoso e ad alto rischio di complicanze (soprattutto incontinenza e lesioni del retto).

Da quanto detto si comprende come la scelta del trattamento debba necessariamente tenere conto di numerosi fattori, tra cui le condizioni generali e le comorbidità, l'età, l'aspettativa di vita, la conformazione fisica, la stadiazione della malattia, le preferenze del paziente: è una decisione che urologo e paziente, adeguatamente informato, devono prendere insieme.

Il follow up dopo le terapie con intento radicale e le terapie di salvataggio

Il follow up dopo prostatectomia e radioterapia si esegue con dosaggi del PSA secondo un calendario che prevede una misurazione ogni 3 mesi nel primo anno per poi passare ad una misurazione ogni 6 mesi.

Il PSA dopo prostatectomia dovrebbe essere virtualmente azzerato, in assenza di localizzazioni tumorali residue, perché la prostata viene asportata integralmente. Poiché è ammessa una produzione extraprostatica "benigna" di bassi quantitativi di PSA, si assume come cutoff un valore di 0.2 ng/ml sopra il quale si parla di recidiva sierologica.

La radioterapia invece non provoca la distruzione di tutto il tessuto prostatico, quindi non si assiste all'azzeramento del PSA, il che complica un po' la gestione del follow up e impone un cutoff più alto rispetto alla prostatectomia radicale, fissato a 2 ng/ml.

Per stabilire se la produzione del PSA è dovuta ad una recidiva locale o a metastasi a distanza, informazione che può essere estremamente utile per programmare un trattamento di seconda linea, può essere indicata l'esecuzione di una PET con colina, che fornisce però risultati attendibili soltanto a partire da valori di PSA relativamente alti, intorno a 0.8-1 ng/ml, oppure di una PET-PSMA, esame più sensibile che riesce a localizzare produzioni di PSA anche intorno a 0.3-0.4 ng/ml.

In linea di massima, in presenza di una recidiva locale dopo prostatectomia radicale è indicata l'esecuzione di un trattamento radioterapico sulla loggia di prostatectomia, mentre in presenza di una ripresa di malattia dopo una radioterapia può essere presa in considerazione l'esecuzione di una prostatectomia radicale di salvataggio con linfoadenectomia; se la recidiva è locale questi interventi hanno una ottima probabilità di recuperare una guarigione definitiva. E' però opportuno ricordare che la prostatectomia di salvataggio agisce su un campo chirurgico già sottoposto a radiazione, quindi è un intervento più delicato e con un tasso di complicanze maggiori rispetto alla prostatectomia radicale fatta in prima battuta.

Le terapie ormonali

Quando non c'è l'oggettiva possibilità di perseguire un intento radicale (malattia già metastatica, comorbidità molto importanti, aspettativa di vita limitata), o in presenza di recidive di malattia non trattabili con altre strategie, è possibile mettere in atto terapie farmacologiche chiamate comunemente, anche se non in modo del tutto appropriato, "ormonali" (meglio sarebbe usare il termine "ormonosoppressive"). Il razionale della terapia è basato sul fatto che le cellule

ghiandolari prostatiche, e fino ad un certo punto anche le cellule di neoplasia prostatica, sono androgeno-dipendenti, cioè necessitano di un continuo stimolo ormonale da parte degli androgeni (principalmente testosterone) per mantenere il trofismo e replicarsi; bloccare la produzione di testosterone, o impedire l'azione degli androgeni sul tessuto prostatico con antagonisti recettoriali può quindi permettere una evidente e rapida regressione delle masse neoplastiche sia a carico della prostata sia in sedi metastatiche, con azzeramento del PSA. Il principale limite della terapia ormonosoppressiva è rappresentato dal fatto che, in tempi diversi (anche molto lunghi), ma invariabilmente, all'interno del carcinoma prostatico nascono e si selezionano cloni cellulari non ormono dipendenti che possono crescere rapidamente con ripresa delle manifestazioni cliniche della malattia (si parla di "hormonal escape").

I farmaci utili a tagliare l'azione trofica degli androgeni sul tessuto prostatico appartengono a due grosse categorie: i farmaci che bloccano la produzione testicolare di testosterone e i farmaci che, pur non influenzando sui valori di testosterone circolanti, ne bloccano l'azione sul recettore prostatico.

Il blocco della produzione testicolare di testosterone si ottiene bloccando a monte l'asse ipotalamo-ipofiso-gonadico.

E' qui necessario qualche richiamo di fisiologia. L'ipotalamo produce un ormone, LH-RH (LH Releasing Hormone) che raggiunge direttamente l'ipofisi e la stimola a produrre LH; LH rilasciato nel circolo sanguigno raggiunge il testicolo e induce la produzione di testosterone da parte delle cellule di Leydig. L'ipotalamo produce fisiologicamente LHRH con un andamento pulsatile; se si "bombarda" l'ipofisi con livelli costantemente alti di LHRH o di un suo agonista, l'ipofisi all'inizio risponde, come ovvio, producendo più LH, ma subito dopo diminuisce progressivamente l'espressione del recettore per LHRH fino a diventare completamente insensibile al releasing hormone e a sospendere la produzione di LH (fenomeno della "downregulation recettoriale"). La caduta dell'incremento di LH si traduce nella sospensione della produzione di testosterone da parte del testicolo. Utilizzando dei potenti agonisti dell'LHRH somministrati in forma depot in modo da garantire livelli ematici costantemente elevati, è possibile ottenere la downregulation recettoriale dell'ipofisi e di conseguenza il blocco della produzione di testosterone da parte del testicolo; si tratta dei cosiddetti "LHRH analoghi" (leuprorelina, triptorelina, buserelina...). L'abolizione della produzione di testosterone si può anche ottenere chirurgicamente asportando entrambi i testicoli; questa metodica veniva comunemente usata prima dello sviluppo degli LHRH analoghi e ancora oggi è praticata, anche per motivi farmasco-economici (costa molto di meno un intervento che una terapia *sine die* con farmaci di alto costo), ma nel nostro Paese per ragioni di tradizione e cultura è nettamente preferita la "castrazione farmacologica" a quella chirurgica. Gli LHRH analoghi disponibili in commercio sono veicolati in impianti a lento rilascio somministrabili iniettivamente (con siringhe normali o dedicate) per via intramuscolare o sottocutanea, e hanno una durata di 1, 2 o 3 mesi.

Il blocco periferico dell'azione degli androgeni si può anche ottenere utilizzando degli antagonisti recettoriali, cioè farmaci che bloccano l'azione del testosterone a livello del recettore prostatico; questi farmaci devono essere obbligatoriamente usati durante il primo mese di terapia con LHRH analogo per far evitare che l'iniziale risposta in iperproduzione di LH (e, quindi, di testosterone) prima che intervenga la downregulation recettoriale determini una progressione della neoplasia (fenomeno del "flare-up"). L'utilizzo a lungo termine della combinazione di LHRH analogo + antiandrogeno (cosiddetto "blocco androgenico totale") invece trova il suo razionale nella protezione aggiuntiva che l'antagonista recettoriale aggiunge nei confronti degli androgeni di produzione non testicolare, in particolare surrenalica, e quindi non dipendenti dall'asse ipotalamo-ipofiso-gonadico; oggi si ricorre al blocco totale solo se il controllo del PSA con il solo LHRH analogo non risulta sufficiente. L'utilizzo del solo antiandrogeno, invece, è molto poco frequente e va riservato a casi particolari. Gli antiandrogeni si dividono in due classi in base alle modalità con cui agiscono sul recettore, gli antiandrogeni competitivi (ciproterone acetato) e gli antiandrogeni non competitivi (flutamide, bicalutamide); l'assunzione è per via orale.

Una strategia da poco disponibile in prontuario è utilizzare direttamente un antagonista del GNRH (degarelix), invece di sfruttare il meccanismo della downregulation recettoriale con gli agonisti del

GNRH; questa strategia terapeutica non richiede la terapia iniziale di copertura con l'antiandrogeno perché non determina il fenomeno del flare up. Il degarelix viene somministrato per via sottocutanea in due dosi iniziali di 120 mg, poi seguite da somministrazioni di mantenimento mensili di 80 mg.

Le terapie ormonosoppressive hanno una serie di effetti indesiderati dovuti alla soppressione dell'azione androgenica (ipogonadismo iatrogeno): disfunzione erettile, riduzione importante del desiderio sessuale, ipotrofia muscolare, osteoporosi, anemia, facile affaticabilità, ginecomastia, vampate di calore ecc. Di norma non si tratta di condizioni che costringono alla sospensione della terapia, anche a fronte degli importanti vantaggi *quoad vitam* che questa consente, ma richiedono comunque un attento follow up del paziente.

Nei casi di carcinoma prostatico metastatico in hormonal escape vi sono ancora possibilità terapeutiche nell'ambito della chemioterapia, la cui trattazione esula dagli scopi di questo corso.

CAPITOLO III

LE INFEZIONI URINARIE E GENITALI

I batteri all'attacco dell'apparato urinario e genitale maschile

Le infezioni delle vie urinarie (di solito abbreviate con la sigla U.T.I.: Urinary Tract Infections) rappresentano le più comuni forme di infezione batterica in ogni classe di età e comprendono un gruppo abbastanza vario di condizioni patologiche che vanno dalla comune cistite a quadri decisamente più gravi come le infezioni renali, accomunate dall'eziologia batterica e dal riscontro di batteri nelle urine; nel maschio le infezioni delle vie urinarie si accompagnano molto spesso a interessamento di organi dell'apparato genitale maschile, tipicamente la prostata, più raramente l'epididimo. Nella stragrande maggioranza dei casi l'infezione si contrae per via ascendente: i batteri entrano nella via urinaria (che normalmente, tranne l'ultima parte dell'uretra, è sterile), e di lì risalgono fino alla vescica dove, in presenza di fattori favorenti, si possono moltiplicare e dare manifestazioni cliniche. FIGURA 13.

Le UTI sono caratterizzate da un corteo sintomatologico comune, dovuto all'irritazione della via urinaria, noto come sintomatologia minzionale irritativa: possono comparire così, in forma più o meno evidente, il bruciore ad urinare (stranguria), la necessità di andare ad urinare spesso (pollachiuria), lo stimolo ad urinare non seguito da una effettiva minzione (tenesmo vescicale), la necessità impellente di andare ad urinare (urgenza minzionale). Dalla vescica l'infezione può risalire al rene, e dare una patologia nota come pielonefrite acuta; nei maschi un'infezione urinaria porta pressochè invariabilmente ad un interessamento della prostata (prostatite), oppure, risalendo per le vie genitali, una epididimite. A seconda dell'organo interessato, alla sintomatologia irritativa comune si associano altri sintomi, come la febbre, il dolore locale, uno stato più o meno grave di compromissione generale.

Soltanto molto raramente i batteri arrivano dal sangue e si vanno ad impiantare nel rene, organo riccamente vascolarizzato; è il caso degli ascessi renali multipli che si possono verificare in seguito a massiva liberazione nel torrente circolatorio di ingenti cariche batteriche (condizione più frequente in era preantibiotica), oppure dell'infezione tubercolare, che arriva ai reni per via ematica dopo una fase primaria polmonare o intestinale.

I batteri più frequentemente responsabili di infezione delle vie urinarie sono batteri saprofiti di origine intestinale che colonizzano abbondantemente il perineo, quindi prevalentemente aerobi gram negativi. Nella maggioranza dei casi, quindi, si tratta di batteri normali ospiti del nostro tratto intestinale, che diventano un problema quando vengono a trovarsi dove non dovrebbero, cioè nelle vie urinarie. Le specie più frequentemente coinvolte sono *Escherichia Coli* (il più frequente in assoluto, soprattutto nelle infezioni acquisite in ambiente extraospedaliero), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas Aeruginosa* (questi ultimi più frequenti nelle infezioni ospedaliere). Meno comuni, ma comunque presenti tra il 5 e il 10% dei casi di UTI, i cocci gram positivi, quali *Enterococcus Faecalis* e *Staphylococcus spp*.

Con l'utilizzo massivo di antibiotici, soprattutto in ambiente nosocomiale, si è assistito in questi ultimi anni ad una progressiva selezione di batteri sempre meno resistenti ai più comuni agenti assumibili per via orale; il problema della selezione di ceppi resistenti si sta rendendo particolarmente evidente per le infezioni delle vie urinarie, ed è sempre meno raro nella pratica clinica trovare infezioni da germi particolarmente difficili da eradicare in quanto sensibili a pochi antibiotici parenterali, a volte somministrabili solo in ambiente ospedaliero in regime di degenza o di day hospital (*Meropenem*, *Ertapenem*, *Linezolid*...).

I grandi nemici (e i grandi amici) delle infezioni delle vie urinarie

Le vie urinarie, si è visto, sfociano distalmente in una regione anatomica, particolarmente ricca di batteri: le infezioni sarebbero all'ordine del giorno se l'apparato urinario non fosse dotato di importanti meccanismi di protezione dall'infezione. Essenzialmente le strategie di difesa più importanti sono volte a impedire che i batteri risalano lungo le vie urinarie (dall'uretra alla vescica, e di lì ai reni) e vi rimangano il tempo sufficiente per colonizzarle e replicarsi fino a raggiungere una carica sufficiente a dare l'infezione clinicamente manifesta.

Il primo meccanismo di difesa, proprio dei soggetti di sesso maschile, è anatomico ed è dato dalla lunghezza dell'uretra, che rende molto difficile ai batteri risalire fino alla vescica; il secondo meccanismo, ad esso collegato, è la presenza del flusso urinario, che ciclicamente "lava via" i batteri che possono essere presenti nell'uretra impedendone la replicazione.

E' praticamente impossibile che i comuni batteri saprofiti che causano le UTI riescano a replicarsi in maniera significativa fino a dare infezione restando a livello dell'uretra. Le infezioni proprie dell'uretra, cioè le uretriti, sono dovute a batteri particolari, non normali ospiti del nostro tratto intestinale, ma veri patogeni a trasmissione sessuale: *Neisseria Gonorrhoeae* (gonococco), *Chlamydie*, *Mycoplasmi*.

L'esigua lunghezza dell'uretra femminile rende le donne particolarmente esposte alle UTI, in particolare alla forma meno grave di queste, la cistite. Rendono ragione dell'elevata frequenza di cistiti nelle donne anche altri fattori favorevoli, quali l'aumento della carica batterica durante il ciclo mestruale e l'attività sessuale, che attraverso una sorta di "massaggio" dell'uretra in senso prossimale può favorire la retromigrazione in vescica dei batteri: le cistiti che insorgono con questo meccanismo sono evocativamente chiamate dalla letteratura anglofona "honey moon cystitis".

D'altra parte un validissimo meccanismo di difesa, in grado di far regredire spontaneamente una comune cistite, è lo svuotamento vescicale, che nelle donne (prive del rischio di ostruzione prostatica) è più frequentemente completo rispetto ai maschi di età adulto-anziana (tranne in caso di condizioni più rare quali malattie neurologiche); queste considerazioni spiegano perchè in età fertile le UTI sono di gran lunga più frequenti nelle donne, mentre con l'avanzare dell'età diventano più frequenti nei maschi. Un aumento dell'apporto idrico determina un aumento della diuresi, quindi costituisce una buona norma preventiva e il primo importante provvedimento da adottare in caso di cistite.

Fondamentali meccanismi di difesa risiedono nel rivestimento epiteliale delle vie urinarie, che ha caratteristiche tali da risultare, in condizioni normali, del tutto inospitale per i batteri; in particolare uno strato di glicosaminoglicani normalmente presente sul versante luminale delle cellule dell'urotelio rende difficile l'adesione dei batteri, agendo quindi in maniera sinergica con l'effetto del flusso diuretico.

Grandi amici delle infezioni sono invece le manovre strumentali (cateterizzazioni, endoscopie), anch'esse più frequenti nelle classi di età più avanzate e nel sesso maschile, perchè possono "caricare" i batteri nell'uretra distale e trasportarli direttamente in vescica; se poi un catetere (così come sondini ureterali e ogni altro materiale estraneo) è lasciato a permanenza, funge da ricettacolo per i batteri proteggendoli dall'effetto di lavaggio dell'urina e dall'attività di eventuali antibiotici. Molte malattie sistemiche possono predisporre ad UTI: in primis il diabete, patologia in cui come è noto si registra una generale predisposizione alle infezioni, e che determinando glicosuria rende le urine un perfetto pabulum per la crescita batterica. Gli stati di debilitazione, le neoplasie avanzate, le terapie o le sindromi immunodepressive sono altri importanti fattori favorevoli alle infezioni urinarie, la loro recidiva o la loro cronicizzazione.

Ma uno dei più importanti fattori favorevoli alle infezioni, che può essere presente sia nell'uomo che nella donna, è la calcolosi urinaria. Innanzitutto i calcoli possono ostruire la via escretrice a vari livelli, ma principalmente a livello dell'uretere, creando una stasi a monte e a volte bloccando temporaneamente la produzione e la escrezione di urina da parte dell'emuntore del lato interessato; un eventuale presenza di batteri ha quindi buon gioco a replicarsi fino a dare una infezione importante, tanto più grave se il blocco funzionale del rene interessato non permette agli antibiotici

somministrati di essere filtrati e raggiungere le urine infette. In secondo luogo i calcoli si comportano come un materiale estraneo, danno ricetto ai batteri e costituiscono un inesauribile serbatoio di agenti infettanti pronto a sostenere una recidiva dell'infezione ogni volta che si sospende un ciclo di antibiotico.

Le cistiti semplici e le cistiti “difficili”

Da quanto detto si può dedurre che la cistite comune della donna non rappresenta normalmente un problema clinico, di per sé non mina la funzionalità di organi fondamentali né dà scadimento delle condizioni generali, di solito risponde bene alla terapia o addirittura ha una regressione spontanea con l'aumento dell'apporto idrico. Tutto questo è vero, ma non bisogna dimenticare innanzitutto che la presenza di una infezione in vescica porta sempre più vicino al rene pericolosi agenti infettanti; e in secondo luogo è esperienza comune che in certi casi le cistiti hanno una esasperante tendenza alla recidiva dopo il trattamento, per persistenza dell'agente o per reinfezione.

Priorità diagnostica è andare alla ricerca di un fattore favorente la recidiva, eventualmente suscettibile di terapia: un incompleto svuotamento vescicale, ad esempio per un cistocele ostruente o per una malattia neurologica, la presenza di calcoli, un diabete misconosciuto, una non corretta esecuzione dell'igiene intima, un persistente dismicrobismo intestinale, una associazione con il ciclo mestruale o l'attività sessuale ecc. Il più delle volte non si evidenzia un fattore predisponente, e si deve in questi casi pensare a un generico calo delle difese della mucosa. Sono questi i casi più difficili da trattare, e molteplici sono le strategie che sono state via via proposte: terapia idropinica, chemioprolassi a lungo termine con somministrazioni separate da intervalli di diversi giorni, chemioprolassi in corrispondenza di ciclo mestruale o attività sessuale, fermenti lattici ad alte dosi e/o per lunghi periodi, terapie “one-shot” ai primissimi sintomi, utilizzo di ovuli di progesterone per ristabilire il trofismo, perso con la menopausa, oltre che dell'epitelio vaginale anche dell'urotelio vescicale ecc.

Una strategia oggi molto usata prevede la somministrazione di integratori a base di diversi principi fitoterapici, ma in particolare estratti di cranberry (mirtillo nero), che inibiscono l'adesività batterica alla superficie dell'urotelio, e in questo modo ne facilitano l'eliminazione col ricambio dell'urina.

Il problema insoluto delle cistiti recidivanti, quand'anche si sia trovata una misura efficace per la prevenzione delle recidive, è per quanto tempo proseguire questa profilassi.

Quando i batteri arrivano al rene: la pielonefrite acuta

Anche se un apparato vescico sfinterico ben funzionante garantisce pressioni vescicali non elevate sia in fase di riempimento sia in fase di svuotamento, in vescica vi sono comunque momenti in cui i regimi pressori sono maggiori rispetto all'uretere e alle alte vie, quindi teoricamente ci sarebbe da aspettarsi un reflusso di urine dalla vescica al rene; questo di norma non accade perchè la giunzione dell'uretere con la vescica, per una particolare conformazione anatomica, costituisce una efficace valvola antireflusso. In particolari situazioni (congenite o acquisite, transitorie o a lungo termine), il sistema antireflusso non risulta efficace a contenere le pressioni vescicali e un reflusso vescico ureterale di urine vescicali infette, condizione che abbiamo visto essere non rara soprattutto nelle donne, può risalire le vie urinarie e provocare un'infezione renale; infatti quando urine infette sono presenti nelle cavità pieliche, di qui l'infezione si propaga facilmente al parenchima renale (reflusso intrarenale), soprattutto in presenza di pressioni elevate nella via escretrice.

Anche l'uretere è dotato di un efficace sistema di difesa contro la risalita delle infezioni, costituito dall'attività peristaltica che determina il flusso di urina verso la vescica; qualsiasi ostruzione ureterale (particolarmente frequenti sono le ostruzioni da calcoli incuneati) che provochi un'interruzione del flusso di urine e una stasi a monte costituisce un importantissimo fattore di

rischio per lo sviluppo di una pielonefrite.

Il quadro clinico della pielonefrite acuta ha in comune con le altre UTI la sintomatologia minzionale irritativa, ma si accompagna a febbre, dolore lombare e stato di compromissione generale anche importante; la pielonefrite acuta è una patologia infettiva importante che se non trattata adeguatamente e tempestivamente può avere gravi conseguenze sia di carattere generale (fino allo shock settico, con esiti anche letali) sia di carattere locale (evoluzione in ascesso renale con necessità di drenaggio chirurgico o di nefrectomia). FIGURA 14

La diagnosi di pielonefrite è essenzialmente clinica, attraverso la presenza dei sintomi sopra elencati e di una dolorabilità spiccata alla palpazione delle loggia renale del lato interessato; è però assolutamente obbligatorio eseguire almeno una ecografia al fine di escludere la presenza di una ostruzione, ad esempio da calcolo incuneato nell'uretere. Un approfondimento diagnostico con TC con mezzo di contrasto e RMN è sicuramente utile a fornire informazioni sul numero e la dimensione dei focolai pielonefritici, quindi a dare ragguagli sull'entità della compromissione, ma sono esami che possono anche essere eseguiti in un secondo tempo o eventualmente ripetuti per monitorare la risposta alla terapia; l'ecografia invece va eseguita al primo sospetto diagnostico, in urgenza, così come un prelievo di sangue per valutazione dei parametri di funzionalità renale e degli indici di flogosi (globuli bianchi e proteina C reattiva). Molto utile un prelievo ematico per emocoltura o, almeno, un prelievo di urine per urocoltura: questi ultimi esami, corredati di antibiogramma, daranno i loro risultati dopo qualche giorno, ma saranno utili in caso di non risposta alla terapia inizialmente impostata per guidare una eventuale sostituzione "in corsa" di antibiotico

In caso di ostruzione ureterale il primo provvedimento da prendere è il drenaggio della via escretrice a monte, che si può realizzare o posizionando endoscopicamente una endoprotesi (si tratta di sondini a "doppio J", dotati alle estremità di due parti curve che richiamano la forma della lettera J e che si arricciano uno in vescica, l'altro nel rene garantendo la stabilità dell'endoprotesi) o per via percutanea pungendo il rene sotto guida ecografica e posizionando un sondino ("pielostomico") tra la pelvi renale e l'esterno. Come si comprende, se presente un quadro pielonefritico importante sostenuto da un calcolo incuneato, di solito si preferisce in urgenza limitarsi a ottenere il drenaggio della via escretrice e rimandare la risoluzione endoscopica del quadro di calcolosi a processo infettivo spento, onde evitare che il liquido di lavaggio che viene pompato nella via escretrice per permettere la visione durante le procedure di ureteroscopia operativa possa, aumentando la pressione nelle cavità renali, favorire ulteriormente il passaggio di batteri dall'urina al tessuto renale con peggioramento del quadro settico.

La terapia si avvale di antibiotici somministrati prima per via parenterale, poi per via orale per tempi di 2-3 settimane; ovviamente la scelta dell'antibiotico si fa su basi empiriche, preferendo come visto sopra gli antibiotici a maggior attività sui Gram negativi; in presenza di quadri gravi, o che non rispondono alla terapia di prima linea, è possibile utilizzare associazioni di antibiotici (molto efficace, perché oltre ad ampliare lo spettro sfrutta sinergicamente i meccanismi d'azione dei due antibiotici, è l'associazione di una beta lattamina come la piperacillina con un aminoglicoside come l'amikacina).

Di norma la gestione del quadro acuto è ospedaliera; quando il paziente è dimissibile, a seconda del quadro clinico si prosegue a domicilio con terapia orale o intramuscolare, oppure si completano eventuali terapie antibiotiche e.v. con passaggi quotidiani in day hospital.

Le prostatiti acute

Nel maschio la presenza in vescica di urine infette, con una carica batterica sufficiente, si accompagna molto spesso alla propagazione dell'infezione al tessuto prostatico mediante la risalita dei germi all'interno dei dotti escretori delle ghiandole prostatiche (reflusso uretro-prostatico); quindi si può dire che nel maschio la cistite acuta come quadro clinico isolato, senza cioè un interessamento prostatico, praticamente non esiste. Una infezione significativa del tessuto prostatico

determina il quadro clinico della prostatite acuta, in cui oltre ad una spiccata sintomatologia minzionale irritativa, si accompagnano un significativo dolore pelvico profondo o perineale e un rialzo febbrile più o meno importante, da una febbre subdola ad una grave iperpiressia; all'esplorazione rettale (da effettuare con delicatezza per evitare di "spremere" la prostata causando una sepsi da massivo passaggio di batteri al circolo ematico) la prostata si presenta congesta, vivamente dolorabile. Poiché il quadro clinico generale è simile a quello della pielonefrite acuta, bisogna sempre escludere tale ipotesi diagnostica alternativa in caso di sintomi "prostatici" locali sfumati.

Nei soggetti delle classi di età più avanzate, con la frequente coesistenza di un quadro di ipertrofia prostatica benigna, le prostatiti da un lato sono favorite dall'incompleto svuotamento della vescica, dall'altro spesso determinano una ingravescenza dei sintomi minzionali ostruttivi attraverso un maggiore effetto compressivo della prostata a cau dell'edema che si crea nella ghiandola in seguito all'infezione; questo quadro peggiora ulteriormente il residuo postminzionale, rendendo più difficile l'eradicazione dell'infezione, e a volte può arrivare a causare un episodio di ritenzione urinaria acuta che deve essere trattato con il posizionamento di un catetere vescicale da mantenere per qualche giorno (alcuni pazienti arrivano alla diagnosi di una IPB gravemente ostruente, e fino ad allora trascurata, proprio in seguito ad una prostatite acuta con ritenzione acuta d'urina).

Anche la prostatite acuta deve essere trattata tempestivamente con antibiotici adeguati; tranne casi particolarmente severi che necessitano di una terapia sequeziale (parenterale nei primi giorni, per os in seguito), i farmaci di scelta in questo caso sono i fluorochinoloni. Questi farmaci hanno il duplice vantaggio di una ottima efficacia sui batteri più comunemente implicati nella genesi di UTI e prostatiti e di una buona diffusione nel tessuto e nel secreto prostatico; la terapia deve essere effettuata a dosi piene (Ciprofloxacina 500 mg x 2/die, Levofloxacina 500 mg/die, Prulifloxacina 600 mg/die) e, per evitare cronicizzazioni da "decapitazione" dell'infezione, mantenuta per almeno 15-20 giorni. E' sempre necessario ricordare ai pazienti che i chinolonici possono dare una fragilità tendinea che può portare a tendiniti, quadri algici articolari e muscolari, rottura di tendini; quindi consigliare di non fare sforzi intensi o attività sportiva durante la terapia e nei giorni immediatamente successivi.

Quando è il testicolo a far male: lo "scroto acuto"

A volte (in particolare nei soggetti che sono stati operati per ipertrofia prostatica benigna, ma è una condizione che può anche capitare con una certa frequenza in soggetti giovani) l'infezione risale nei dotti eiaculatori e raggiunge l'epididimo, dove può dare un quadro di epididimite acuta; l'epididimite può accompagnare una prostatite o essere un reperto isolato, ed è caratterizzata da dolore testicolare anche importante, tumefazione dell'epididimo (che risulta molto dolorabile alla palpazione), a volte comparsa di idrocele reattivo, cioè accumulo di liquido trasudato nella tunica vaginale del testicolo, che determina una tumefazione dell'emiscroto in toto e può rendere impossibile la palpazione del testicolo sottostante.

L'epididimite entra, soprattutto nei soggetti giovani, in diagnosi differenziale con la ben più temibile **torsione testicolare**, da cui si differenzia nelle forme tipiche per il dolore a insorgenza più progressiva e per la presenza di febbre e sintomatologia minzionale. Poiché la torsione del testicolo sul suo asse comporta la chiusura dei vasi del funicolo e quindi una sofferenza ischemica, che può portare alla necrosi dell'organo, è una condizione che va riconosciuta e sottoposta ad intervento chirurgico di detorsione e fissazione del testicolo entro pochissime ore; da ciò si comprende quanto sia importante non scambiare una torsione per una epididimite! Quindi in presenza di un dolore testicolare importante e ad insorgenza acuta, è sempre consigliabile rivolgersi a un urologo o al pronto soccorso con urgenza; in caso di situazioni di difficile diagnosi i sanitari provvederanno ad eseguire un Doppler o un Ecocolordoppler per verificare la presenza di flusso arterioso a livello del testicolo, e in caso di reperto suggestivo di torsione o in caso di qualsiasi dubbio procederanno ad intervento esplorativo.

In caso di diagnosi confermata di epididimite, la terapia sarà analoga a quella della prostatite acuta;

utile anche terapia di supporto con antinfiammatori. FIGURA 15.

Le prostatiti croniche e il dolore pelvico cronico: un problema sociale

Le prostatiti croniche sono quadri patologici caratterizzati da una condizione di flogosi prostatica che perdura nel tempo (diversi mesi) e si rende responsabile di una sintomatologia che varia molto da caso a caso per tipologia, frequenza, gravità; i sintomi più frequenti sono stranguria (dolore ad urinare), algie pelviche e perineali, eiaculazione dolorosa, pollachiuria, urgenza e possono essere continui o ricorrenti con periodi di recrudescenza e di remissione, esacerbati da minzione o eiaculazione ecc.

A seconda che sia possibile isolare un microrganismo responsabile della flogosi, le prostatiti croniche si possono dividere in batteriche e non batteriche.

Le **prostatiti croniche batteriche** sono le più facili da spiegare da un punto di vista fisiopatologico e da trattare nella pratica clinica: un ceppo batterico, spesso residuo di una prostatite acuta non trattata o trattata in maniera inadeguata, rimane vitale all'interno della prostata per diversi mesi, in equilibrio con le difese dell'organismo e mantenendo uno stato di flogosi permanente. I foci batterici responsabili delle prostatiti croniche sono difficili da eradicare sia dalle difese dell'organismo sia dalla terapia antibiotica, probabilmente per condizioni locali che li proteggono; spesso le calcificazioni prostatiche, a loro volta causate da pregressi episodi infettivi, albergano batteri e contribuiscono al mantenimento dello stato infettivo.

La ricerca colturale dei batteri nello sperma e nel secreto dopo massaggio prostatico può portare all'isolamento del ceppo batterico responsabile, quindi confermare la diagnosi di prostatite batterica e guidare la terapia; al contrario, la negatività degli esami colturali non permette di escludere con assoluta certezza la presenza di focolai infettivi all'interno della prostata che non abbiano lasciato segno di sé nel secreto ghiandolare, ma oggi è consigliato dalle linee guida non procedere a terapia antibiotica se non dopo l'isolamento certo di un batterio ai colturali e la definizione dell'antibiogramma.

La terapia antibiotica si basa normalmente sull'utilizzo dei chinolonici (che hanno una buona diffusione nel tessuto prostatico anche in assenza dei significativi aumenti della permeabilità capillare che si registrano nelle prostatiti acute) a dosi piene, e deve essere, per le ragioni sopra accennate, di durata maggiore rispetto a quella delle forme acute: almeno 20-30 giorni.

E' indispensabile ricontrollare dopo la terapia e nuovamente dopo qualche mese la effettiva negativizzazione dei colturali; un problema che oggi si rende sempre più evidente nella pratica clinica è quello delle prostatiti croniche batteriche da germi resistenti agli antibiotici per os di prima linea.

Le **prostatiti croniche abatteriche** presentano maggiori difficoltà sia nell'inquadramento fisiopatologico, sia nel trattamento. Oggi si fa rientrare (classificazione del National Institute of Health statunitense) la prostatite cronica abatterica nel più grande capitolo del dolore pelvico cronico, che comprende tutti i quadri algici cronici pelvici, perineali, testicolari non associati ad infezione seminale dimostrabile; oltre che nella forma flogistica tipica della prostatite cronica, si può presentare in una forma non flogistica (agli esami strumentali non si reperta la presenza neppure di globuli bianchi, oltre che di batteri, nell'eiaculato) su base verosimilmente neuropatica. Il dolore pelvico cronico rappresenta oggi un problema sociale importante per la lunga durata, per la tendenza a colpire uomini in età lavorativamente attiva, per il disturbo che comporta in molti casi sull'espletamento delle normali attività.

Una possibile spiegazione del mantenimento dell'infiammazione nel tessuto prostatico chiama in causa uno stimolo flogistico cronico dovuto ad antigeni che possono venire esposti in seguito al danno tissutale determinato da un'iniziale prostatite batterica. Risulta comunque chiaro che nella prostatite abatterica, non essendoci appunto batteri il trattamento antibiotico non ha ragion d'essere; d'altra parte non esiste un protocollo univocamente accettato come efficace in tutti i pazienti e la terapia si basa sull'uso, variamente combinato in maniera empirica, di diversi farmaci e integratori

di origine naturale.

Una prima categoria di farmaci utilizzabili sono gli antinfiammatori, principalmente non steroidei, ma anche cortisonici (sia per via sistemica, sia per via rettale). Di solito si tratta di farmaci dotati di una buona efficacia, anche perchè uniscono all'azione antiflogistica una importante azione analgesica; il problema connesso con l'utilizzo di questi farmaci è la tollerabilità e l'accettabilità da parte del paziente di trattamenti farmacologici, non scevri di effetti indesiderati, di lunga durata. Come farmaci di supporto possono anche essere prescritti i farmaci alfa-litici comunemente utilizzati per l'ipertrofia prostatica benigna, in quanto il rilassamento della muscolatura liscia cervico-prostatica può, oltre che favorire lo svuotamento vescicale, diminuire la stimolazione dei recettori dolorifici. Anche i vari integratori a base di estratti di origine vegetale indicati per l'ipertrofia prostatica benigna, e già citati nel relativo capitolo, vengono comunemente utilizzati nel trattamento delle prostatiti croniche in quanto posseggono una certa attività antinfiammatoria; alcuni preparati presentano una più importante componente di estratti ad azione antiflogistica rispetto ad altri e vengono presentati in commercio facendo particolare menzione all'utilizzo nelle prostatiti (malva, urtica dioica, bromelina...). Tra gli integratori agisce attraverso una via alternativa la palmitoil-etanolammide, che persegue un effetto antinfiammatorio e antidolorifico modulando lo stato di attivazione dei mastociti, e può avere un'utilità anche nelle forme di dolore pelvico cronico neuropatico. In media meno efficaci degli farmaci antinfiammatori, soprattutto nel breve periodo, gli integratori hanno invece il vantaggio di poter essere somministrati per lunghi periodi senza problemi di collateralità. Nei casi più resistenti possono poi essere utilizzati i farmaci, indicati nel trattamento degli stati dolorifici cronici, che modulano la trasmissione e la percezione del dolore quali il gabapentil e l'amitriptilina.

CAOPITOLO IV LA CALCOLOSI URINARIA

Perchè si formano i calcoli

L'urina è formata da una base di acqua e da numerosissime sostanze, molti di queste sali, in soluzione.

Iniziamo il nostro discorso con un semplice esempio: immaginiamo di avere un bicchiere d'acqua e di sciogliere in essa del sale da cucina. Versiamo un cucchiaino di sale, mescoliamo e dopo un po' vediamo che i cristalli di sale sono spariti: tutto il sale è ora in soluzione, si dice che la soluzione è sotto-satura. Possiamo aggiungere ancora del sale e anche questo si scioglierà completamente; ma da un certo punto in avanti, il sale ulteriormente aggiunto non si scioglierà più, e si depositerà sul fondo, perchè la soluzione sarà divenuta sovra-satura per il cloruro di sodio (ovviamente se versiamo un'altra sostanza, questa si scioglierà ancora bene). Se vorremo riportare in soluzione il sale depositato sul fondo, potremo aggiungere dell'acqua, e il sale in eccesso si scioglierà prontamente, perchè la soluzione sarà diventata nuovamente sottosatura. Questo semplice esempio per dire che quando l'urina diventa sovrasatura per un sale, questo sale precipiterà in cristalli. La precipitazione è il primo passaggio per la formazione di un calcolo; se è presente un "nucleo di aggregazione" dato da materiale proteico o di sfaldamento di derivazione renale, oppure se è presente già un piccolo calcolo, la aggregazione sarà facilitata e più rapida, e il calcolo si accrescerà velocemente. Tranne una importante eccezione data dai calcoli di acido urico, gli aggregati litiasici non tornano più in soluzione in misura significativa, neppure se rendiamo la soluzione sottosatura.

La precipitazione dipende dalla concentrazione del sale, quindi dalla quantità di soluto e dal volume del solvente, cioè la quantità di urina prodotta (diuresi); nei soggetti predisposti alla calcolosi ci può essere, per motivi la cui trattazione va oltre lo scopo di questo testo, una maggiore escrezione di sali (ad esempio di calcio, ossalato, acido urico...) che può essere in parte ridotta con la dieta, in parte controbilanciata da una maggiore assunzione di acqua che consente una maggior diuresi.

La precipitazione dipende anche da altri fattori, in particolare fattori chimici quali il pH della soluzione. Ad esempio i sali di acido urico tendono a precipitare già a concentrazioni minori se il pH dell'urina è acido, mentre un pH alcalino riporta in soluzione anche i cristalli già precipitati ed aggregati in calcoli. Alcune infezioni batteriche producono un enzima, l'ureasi, che attacca l'urea formando ammonio, che tende a spostare il pH verso l'alcalino; queste condizioni provocano la precipitazione di sali ternari di fosfato-ammonio-magnesiaco, detto anche struvite, e la formazione di calcoli.

Ma vi sono anche altri fattori che influenzano la formazione dei calcoli, innanzitutto la presenza nell'urina dei cosiddetti "inibitori della calcolosi"; per capire come funzionano pensiamo a un sale tipicamente implicato nella genesi dei calcoli, l'ossalato di calcio. L'ossalato di calcio è un sale formato da uno ione positivo (il calcio) e uno ione negativo (l'ossalato); semplificando un po', se quando la soluzione diventa satura per l'ossalato di calcio aggiungiamo in soluzione altri ioni, ad esempio lo ione negativo citrato e lo ione positivo magnesio, si formeranno altri sali (l'ossalato con il magnesio, il citrato con il calcio), quindi la concentrazione di ossalato di calcio diminuirà al di sotto della soglia di precipitazione. Citrato e magnesio sono in realtà importanti inibitori della calcolosi, normalmente presenti nelle urine; se non presenti in quantità sufficiente, vi sarà una tendenza alla litogenesi.

Al di là della composizione dell'urina, un importante fattore che può contribuire o determinare la formazione di calcoli è la stasi urinaria: un corretto flusso di urina in tutte le vie escrettrici, che abbiamo già visto essere essenziale per la prevenzione delle infezioni, porta all'eliminazione dei cristalli precipitati, mentre una stasi urinaria a qualsiasi livello consente la loro aggregazione e la formazione del calcolo.

La maggior parte dei calcoli urinari sono formati da sali di calcio (65%), in particolare ossalato di

calcio, seguiti in frequenza dai calcoli di acido urico (19%) e dai calcoli di struvite; più rari i calcoli di cistina, che si formano in seguito ad una anomalia del metabolismo di questo aminoacido. Abbastanza frequenti sono invece i calcoli misti, formati cioè da più sali in strati alternati.

Quando i calcoli danno sintomi (e quando no)

I calcoli urinari si formano all'interno del rene, sulle papille renali, poi si accrescono all'interno dei calici o della pelvi renale. Da questo momento possono avere due destini diversi: restare nelle cavità renali ed accrescersi nel tempo prendendo la forma delle cavità stesse (calcoli "a stampo"), oppure imboccare l'uretere ed iniziare la discesa verso la vescica. FIGURA 16

Un calcolo che si accresce lentamente non stimola alcun recettore dolorifico, quindi di norma non dà segno di sé, al massimo (per calcoli molto grossi) un dolore lombare cronico gravativo; può diventare ostruente in modo del tutto asintomatico e portare a dilatazione caliciale con atrofia di anpie quote di parenchima. Quando, al contrario, un calcolo provoca improvvisamente ostruzione al passaggio di urina, tipicamente se si incunea nell'uretere, la normale peristalsi della via escretrice si trova a dover agire di colpo contro una resistenza maggiore, e si crea un brusco aumento del regime pressorio a monte del calcolo; questo aumentato regime pressorio, insieme alla dilatazione acuta della via, porta ad un aumento della tensione della parete della via escretrice con stimolazione di recettori algici viscerali.

Il quadro sintomatologico conseguente alla stimolazione e di tali vie nervose consiste in una sindrome nota come "colica renale", caratterizzata da un forte dolore al fianco con irradiazione verso l'inguine, di durata da 15 minuti a un paio d'ore (ma è possibile che episodi subentranti diano fenomeni algici di durata maggiore) e intensità prima crescente poi in regressione, sintomatologia minzionale irritativa, nausea, vomito.

A volte, ma più raramente, un calcolo può divenire sintomatico per colica anche quando è all'interno del rene, se ostruisce un colletto caliciale o un collettore di un gruppo caliciale e determina in modo acuto una dilatazione dei calici a monte; piccoli calcoli caliciali non ostruenti, invece, non possono dare alcuna sintomatologia.

Di per sé la colica renale non si associa a febbre; la febbre è segno di una concomitante infezione e, come si è detto nel capitolo relativo, richiede in tempi brevi la risoluzione dell'ostruzione.

Gli esami diagnostici: che cosa cercare e come cercarlo

Gli obiettivi della diagnostica della calcolosi urinaria sono essenzialmente 3: diagnosticare presenza, natura, dimensioni, posizione del calcolo; evidenziare eventuali conseguenze a rischio quali dilatazione a monte e soprattutto segni di infezione urinaria; guidare la prevenzione delle recidive.

L'esame che dovrebbe sempre essere eseguito in prima battuta in caso di sospetto clinico di calcolosi urinaria è un'ecografia reno-vescicale. I calcoli urinari sono ben evidenti all'ecografia quando si trovano nelle cavità renali, nei tratti di uretere immediatamente a valle del giunto pielo-ureterale e immediatamente a monte della vescica, nella vescica; con l'ecografia è invece praticamente impossibile vedere i calcoli nella porzione centrale dell'uretere, ed è in ogni caso difficile vedere calcoli piccoli in soggetti obesi o con spiccato meteorismo intestinale.

L'ecografia è molto utile nel rilevare una eventuale dilatazione delle vie escretrici, segno indiretto della presenza di un calcolo che non sia stato possibile evidenziare direttamente, e in ogni caso dato utile a completare il quadro clinico.

Le informazioni fornite dall'ecografia possono essere integrate e completate da una radiografia diretta dell'addome, senza mezzo di contrasto, esame che comporta una dose di radiazioni relativamente bassa e che permette di evidenziare la presenza di calcoli calcifici in qualsiasi tratto delle vie urinarie; questo esame può risultare dirimente quando il calcolo non viene visto all'ecografia, ma è anche utile per stabilire se il calcolo visto all'ecografia è radio-opaco o

radiotrasparente (tipicamente di acido urico), informazione rilevante ai fini della terapia. FIGURA 17

In presenza di situazioni di diagnosi dubbia si ricorre alla TC (con tecnica a strato sottile, per non rischiare di non comprendere nelle scansioni un piccolo calcolo): ormai si tratta di un esame facilmente eseguibile anche in urgenza nella maggior parte dei pronti soccorsi, e con le nuove macchine è un esame di veloce esecuzione. Per le ottime caratteristiche in termini di sensibilità e di specificità è spesso l'esame diagnostico dirimente; se lo si esegue con mezzo di contrasto, in casi selezionati, permette di avere una ricostruzione fedele dell'anatomia della via escretrice utile ad evidenziare eventuali anomalie e, comunque, ai fini della programmazione della terapia, ottenere informazioni di tipo funzionale e di diagnosticare eventuali focolai pielonefritici. Poiché è un esame che comporta la somministrazione di dosi di radiazioni non trascurabili e, in caso si utilizzi mezzo di contrasto, rischi seppur limitatissimi di reazioni allergiche e nefrotossicità, deve essere indicato solo dopo una adeguata valutazione di appropriatezza.

In caso di colica è anche indispensabile eseguire alcuni esami ematochimici, essenzialmente per controllare gli indici di flogosi (leucociti, proteina C reattiva) e la funzionalità renale (creatinina, azotemia, potassio), ed un esame delle urine con valutazione del pH e ricerca di cristalli nel sedimento (i cristalli hanno una forma ben precisa che dipende dal sale da cui sono formati, quindi un buon esame microscopico del sedimento spesso fornisce utili indicazioni sulla natura dei calcoli)

Curare la litiasi urinaria con i farmaci

Il sogno di tutti sarebbe disporre di un farmaco che possa “sciogliere” i calcoli urinari; purtroppo gli aggregati litiasici calcifici sono molto stabili e non esistono farmaci che possano riportare in soluzione i sali. Gli unici calcoli che possono sciogliersi sono, come è stato accennato, i calcoli di acido urico in purezza, a patto di riuscire a portare stabilmente il pH urinario intorno a valori di 7; su questo principio si basa la terapia litolitica che utilizza sali a reazione alcalina (il semplice bicarbonato di sodio o altri preparati farmaceutici appositamente studiati) da assumere per via orale in dosi refratte nella giornata e aggiustate in base all'automisurazione del pH. In pratica il paziente parte da una dose standard in tre somministrazioni, ed esegue un controllo del pH urinario prima di ogni somministrazione; a seconda del valore misurato, la dose potrà essere aumentata o diminuita. Una terapia litolitica ben condotta, in presenza di una buona funzione renale e in assenza di ostruzione, può anche portare alla scomparsa completa di calcoli di acido urico puro di ingenti dimensioni; se la calcolosi è completamente ostruente la terapia litolitica per os non può funzionare finché non si sia ripristinato il drenaggio del rene e, quindi, la ripresa di una buona diuresi.

In caso di calcolosi fosfato-ammonio-magnesiaca (struvite) al contrario è necessario acidificare le urine, che in questi casi hanno pH alcalino per l'azione dei batteri ureasi-produttori; l'acidificazione, oltre che prevenire ulteriori accrescimenti dei corpi litiasici, ha un'azione di inibizione sulla crescita batterica; il principio attivo più utilizzato è la L-metionina, che si può trovare in commercio in diversi integratori anche associata a estratti vegetali con azione inibente l'adesività batterica.

In caso di calcolosi ureterale si può attuare la cosiddetta “terapia espulsiva”: si tratta di farmaci che, agendo sinergicamente su più vie, facilitano la progressione del calcolo nell'uretere e rendono più probabile l'espulsione spontanea. In pratica lo schema di trattamento si basa su 2 principi attivi: un farmaco che tende a dilatare la muscolatura liscia dell'uretere, che può essere un alfa-litico (ottimi quelli normalmente utilizzati per l'ipertrofia prostatica benigna, come la tamsulosina) o un calcio-antagonista (ad esempio la nifedipina), e un cortisonico allo scopo di contrastare l'edema ureterale che può tenere “imprigionato” il calcolo (eventualmente associato ad un gastroprotettore). La terapia va condotta fino a due giorni dopo l'avvenuta espulsione; dopo 10-15 giorni di terapia bisogna però ripetere l'ecografia e valutare attentamente rischi e benefici di un ulteriore prolungamento della terapia cortisonica.

Di norma possono essere espulsi calcoli fino a 8-9 mm di diametro, ma è possibile l'espulsione spontanea anche di calcoli di poco più voluminosi; le massime probabilità di espulsione si hanno

entro 20 giorni dall'inizio della sintomatologia, un calcolo (specie se voluminoso) che non ha cambiato posizione nei primi 20 giorni difficilmente sarà passibile di espulsione spontanea in seguito.

Anche se, come è logico, c'è una certa pressione da parte dei pazienti per tentativi ripetuti di terapia espulsiva invece di un trattamento endoscopico, è importante valutare con obiettività le reali possibilità di una espulsione spontanea e contemporaneamente i rischi di una complicanza infettiva prima di decidere se procedere a terapia medica o a una procedura endoscopica.

Durante la terapia espulsiva è possibile, anzi è probabile, che vi siano episodi di colica renale, indice di una valida peristalsi a monte; le coliche possono essere trattate con i comuni antidolorifici (FANS, paracetamolo+codeina, tramadolo), mentre è sconsigliabile utilizzare antispastici in quanto diminuiscono la "vis a tergo" utile alla progressione del calcolo. I pazienti devono essere informati della necessità di rivolgersi con urgenza all'urologo curante o al pronto soccorso in caso di rialzo febbrile per la necessità di procedere al drenaggio della via escretrice.

Tutto dall'esterno: la litotrissia ad onde d'urto

Quando un calcolo è di dimensioni superiori al centimetro, l'espulsione diventa assai poco probabile, e spesso il calcolo non si impegna neppure nell'uretere ma rimane nei calici o nella pelvi. Calcoli renali di dimensioni tra 1 e 2 cm possono essere "bombardati" dall'esterno attraverso la litotrissia extracorporea ad onde d'urto (ESWL: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy) al fine di ottenere più frammenti di dimensioni espulsibili. L'ESWL è di norma una procedura ben tollerata, poco invasiva, sicura ed eseguibile senza procedure anestesologiche importanti (solo copertura antalgica); l'apparecchiatura consiste in un sistema di puntamento (ecografico e radiologico con amplificatore di brillantezza) e un generatore di onde d'urto che viene applicato direttamente a contatto con il fianco del paziente. Figura 18

All'interno del generatore le onde d'urto prodotte vengono riflesse da un riflettore a parabola che le concentra in un punto, detto fuoco, situato qualche cm davanti al generatore stesso; mediante il sistema di puntamento si posiziona il generatore a contatto con il fianco del paziente in modo da portare il fuoco esattamente sulla posizione del calcolo. Il fuoco è il punto in cui l'onda d'urto ha la massima intensità; se in quel punto c'è un oggetto rigido come il calcolo, questo si spaccherà; i tessuti molli circostanti invece, oltre a non ricevere l'energia concentrata in un solo punto, assorbono l'onda d'urto di norma senza subire danni rilevanti (anche se sono possibili casi di sanguinamento e formazione di ematomi perirenali in seguito a trattamenti ESWL). Il trattamento si continua fino ad ottenere la frammentazione del calcolo, visibile in tempo reale in ecografia e in radioscopia; di solito per ogni seduta si utilizza un numero di onde d'urto pari a qualche migliaio (3000-4000), con una frequenza di 2-3 colpi al secondo.

Il problema dell'ESWL è che una volta rotto il calcolo i frammenti devono essere poi espulsi tramite l'uretere, il che limita molto il diametro massimo dei calcoli che si possono trattare; calcoli molto voluminosi determinano un volume eccessivo di frammenti che si possono impilare nell'uretere e lì bloccarsi ostruendo completamente la via (l'immagine radiologica dei frammentini stipati nell'uretere ricorda una strada selciata, e per questo è stata chiamata dagli autori tedeschi Stein Strasse). Al di sopra degli 1.5-2 cm di diametro, quindi, l'ESWL è sconsigliabile in quando la massa di frammenti che si verrebbe a creare sarebbe complessivamente troppo grande per un'espulsione e andrebbe ad ostruire l'uretere, richiedendo comunque un intervento endoscopico successivo. L'ESWL è anche controindicata in presenza di una conformazione anatomica della via escretrice che renda difficile l'espulsione (ad esempio una stenosi del giunto pielo-ureterale) o quando il calcolo si trovi in un calice, tipicamente del gruppo inferiore, con lo sbocco in pelvi in posizione antigravitaria (in questo caso anche se l'ESWL raggiungesse il risultato di frammentare il calcolo, i frammenti tenderebbero comunque a rimanere nel calice e a risaldarsi nel tempo).

Attraverso le vie naturali: l'endoscopia

Quando il calcolo è nell'uretere, quando vi siano frammenti litiasici non espulsi dopo trattamento ESWL o in presenza di litiasi caliciali multiple e complesse allora è proponibile un approccio endoscopico retrogrado, cioè risalendo dall'uretra verso le cavità renali utilizzando ureteroscopi semirigidi o flessibili, di piccolissimo diametro (da meno di 2.5 a poco più di 3 mm di diametro, a seconda dei modelli), attraverso cui è possibile vedere il calcolo, romperlo e asportarne i frammenti all'esterno. FIGURA 19

Per esplorare e trattare calcoli nell'uretere si utilizzano strumenti semirigidi, che hanno il vantaggio di una qualità di immagine maggiore rispetto agli strumenti flessibili tradizionali sia per le caratteristiche del sistema ottico (gli strumenti semirigidi possono utilizzare un sistema di lenti "a cannocchiale", mentre quelli flessibili devono usare le fibre ottiche che danno necessariamente una visione "a pixel", in quanto l'immagine viene scomposta in tanti pixel quante sono le fibre ottiche utilizzate) sia per un canale operativo di maggior calibro; quest'ultima caratteristica è importante perché, dal momento che l'endoscopia urologica viene eseguita in un ambiente di soluzione fisiologica, tanto più ampio è il canale operativo attraverso cui passano gli strumenti utilizzati per la litotrissia e il liquido di lavaggio, tanto più efficace è l'evacuazione di sangue, detriti e polvere litiasica che possono ostacolare molto la visione.

Se i calcoli sono nei calici renali, lo strumento semirigido ovviamente non vi può accedere, ed è necessario utilizzare uno strumento flessibile con la punta attivamente recurvabile per seguire l'anatomia delle cavità renali; poiché negli strumenti flessibili è necessario ospitare, in pochi millimetri di diametro, un fascio di fibre ottiche atto a dare una visione sufficientemente definita e la tiranteria per la deflessione della punta, necessariamente viene sacrificato il canale operativo, con conseguente minor portata del sistema di lavaggio. E' oggi disponibile una nuova generazione di ureteroscopi flessibili in cui la telecamera non si trova sul lato dello strumento all'esterno del paziente, ma in forma miniaturizzata in punta allo strumento; con questo tipo di strumenti, a fronte di maggiori costi (iniziali e di manutenzione in caso di rottura) che per ora ne limitano la diffusione, si riesce ad ottenere una visione di miglior qualità ottica e, poiché il cavo di segnale televisivo è di diametro minore al fascio di fibre ottiche, un più ampio canale operativo con conseguente miglior lavaggio.

Arrivati in vista del calcolo, è necessario frammentarlo, e la frammentazione può essere ottenuta utilizzando diverse metodiche (comunemente si parla di "energie"): balistica, ultrasuoni, laser.

La litotrissia balistica si basa sullo stesso principio del martello pneumatico: il calcolo viene rotto attraverso una sonda di acciaio rigida che passa nel canale operativo dello strumento e di cui una estremità viene posta a contatto con il calcolo, mentre l'altra viene percossa ritmicamente da un sistema a massa battente collocato all'interno del manipolo. In pratica la massa battente, mossa da aria compressa, si comporta come il martello, e la sonda come lo scalpello; è quindi logico che la sonda per lavorare bene non deve essere flessa, quindi può essere utilizzata solo con ureteroscopi semirigidi o con il nefroscopio durante le procedure percutanee (vedi paragrafo successivo) dove è apprezzata per la potenza e l'efficacia con cui provoca la frattura dei calcoli.

Anche nella litotrissia ad ultrasuoni si utilizza una sonda rigida (e di diametro considerevole, che oggi ne limita di fatto l'uso alle metodiche percutanee) che trasduce gli ultrasuoni prodotti dall'apparecchio all'esterno del paziente fino al calcolo, con cui deve essere tenuta in contatto; spesso all'interno della sonda è ricavato un canale di aspirazione della polvere litiasica, giacché la sonda ad ultrasuoni lavora più per sgretolamento progressivo che per frattura o esplosione del calcolo.

Oggi l'energia più utilizzata per la litotrissia con ureteroscopi è il laser ad olmio: il raggio laser può essere portato in prossimità del calcolo attraverso fibre ottiche flessibili e di piccolo calibro, le uniche utilizzabili con strumenti flessibili e molto utili anche con i moderni strumenti semirigidi, di calibro sempre minore. Il raggio laser viene assorbito dall'acqua presente negli anfratti e nelle porosità del calcolo e ne provoca la istantanea vaporizzazione; passando allo stato di vapore l'acqua aumenta bruscamente di volume e provoca la rottura del calcolo.

Dopo una litotrissia ben condotta il calcolo è diviso in frammenti di dimensioni compatibili con il passaggio attraverso l'uretere; i frammenti più grossi vengono ingabbiati con particolari “cestelli” atraumatici e con questi attratti al di fuori della via escretrice (ogni volta è necessario uscire con lo strumento per poi rientrare, il diametro del canale operativo non è assolutamente compatibile col passaggio dei frammenti!), mentre i frammenti più piccoli possono essere lasciati all'espulsione spontanea. A lavoro ultimato viene lasciata in situ una endoprotesi a doppio J per mantenere aperta la via escretrice, in cui i fenomeni di edema che si possono verificare nei primi giorni dopo la procedura ostacolerebbero il passaggio di urina e dei frammentini residui; il doppio J verrà rimosso in cistoscopia flessibile e anestesia locale dopo 1 mese circa.

Per i calcoli più grandi: gli interventi percutanei

In presenza di calcoli renali di diametro superiore ai 2 cm il trattamento con onde d'urto, come si è detto, non è utile per l'ingente quantità di frammenti che ne residua. Calcoli di dimensioni maggiori, indicativamente fino a 2,5 cm circa, possono ancora essere trattati in ureteroscopia (il più delle volte flessibile) ma con procedure già considerevolmente lunghe; al di sopra dei 2,5 cm il tempo operatorio dell'ureteroscopia diventa considerevolmente meno accettabile e crescono esponenzialmente anche le possibilità che la procedura non risulti radicale e che siano necessarie delle nuove procedure per rompere e asportare le porzioni di calcolo residue. Diventa quindi necessario prendere in considerazione l'opportunità di un intervento che dia maggiori garanzie di risolvere la patologia, anche a prezzo di una invasività maggiore: si tratta della nefrolitotrissia percutanea, che si ottiene eseguendo sotto guida radioscopica e/o ecografica un unico accesso percutaneo al rene (PCNL: Per-Cutaneous Nephro Lithotripsy). In pratica si punge il rene con un ago che raggiunge il calice prescelto (solitamente il calice inferiore), attraverso l'ago si posiziona un filo guida piuttosto rigido su cui vengono fatti passare dei dilatatori progressivi per creare, nel modo meno traumatico possibile, un passaggio attraverso la parete dell'addome e il parenchima renale; al termine della dilatazione si posiziona una “camicia”, cioè un tubo di materiale plastico che forma una specie di “tunnel”, di diametro 7-8 mm, tra l'esterno e la cavità caliciale, un tramite attraverso cui si può passare con un endoscopio particolare, il nefroscopio, di calibro ben maggiore rispetto ad un ureteroscopia. Il nefroscopio rigido permette un lavaggio delle cavità con un flusso ingente e di utilizzare sonde rigide e anche di diametro considerevole (tipicamente balistiche e ad ultrasuoni, ma anche laser con fibre di diametro maggiore di quello normalmente utilizzabile con gli ureteroscopi, e quindi in grado di rilasciare maggiore energia per la litotrissia) che risultano molto efficaci nello spaccare in poco tempo calcoli di grandi dimensioni; la camicia, poi, permette la rapida evacuazione anche di frammenti di diametro prossimo ai 7-8 mm. In caso di necessità, per raggiungere cavità caliciale non in linea con l'accesso, si può utilizzare anche uno strumento flessibile (il cistoscopia flessibile è uno strumento assolutamente adatto allo scopo).

Negli ultimi tempi si è fatta strada l'abitudine di eseguire la PCNL in posizione supina, in modo da poter avere contemporaneamente anche un comodo accesso retrogrado (cioè dall'uretra a risalire) mediante ureteroscopia flessibile manovrato da un secondo operatore. Questa tecnica (chiamata ECIRS: Endoscopic Combined Intra Renal Surgery) ha il vantaggio di permettere un controllo non solo radiologico, ma sotto vista dall'interno delle operazioni di puntura e di dilatazione del tramite (quindi maggiore sicurezza), e di coadiuvare lo strumento percutaneo nel trattare calcoli periferici soprattutto i calici vicini e paralleli a quello utilizzato per l'accesso, quindi impossibili da raggiungere con il nefroscopia rigido e difficili da raggiungere con il nefroscopia/cistoscopia flessibile; in pratica l'ureteroscopia può lussare il calcolo, afferrarne dei frammenti ed attrarli verso il giunto, dove più comodamente può arrivare il nefroscopia. FIGURA 20

I rischi della PCNL sono essenzialmente legati al possibile sanguinamento del rene in corrispondenza del tramite, sanguinamento che può avvenire in acuto o anche a distanza di qualche giorno dall'intervento. I benefici sono la possibilità di trattare con un solo ricovero, ottenendo una

clearance completa dei calcoli, anche pazienti con calcoli molto voluminosi, altrimenti trattabili solo con un intervento chirurgico importante (pielolitotomia). Al termine della procedura viene lasciato di solito un drenaggio percutaneo della pelvi renale (pielostomia) che viene rimosso, in assenza di sanguinamenti, dopo 48 ore circa, e una endoprotesi a doppio J di protezione, da mantenere in situ per un mese circa.

Prevenire è meglio che curare

Una volta risolto il quadro di calcolosi è necessario procedere ad una serie di provvedimenti atti ad evitare che si riformi un altro calcolo.

Il primo provvedimento da consigliare è un aumento dell'apporto idrico che va incrementato e mantenuto in maniera metodica e costante: deve diventare una abitudine l'assunzione di acqua, anche e soprattutto fuori pasto, in dosi refratte nella giornata, onde garantire un costante volume diuretico ed evitare che la concentrazione dei vari sali salga al di sopra della soglia di precipitazione in nessun momento della giornata. Quindi bere molta acqua ad esempio solo alla sera ha una utilità limitata, perchè se per tutto il giorno le urine sono state sovrassature il processo di nucleazione e di accrescimento ha potuto procedere, e anche un aumento del flusso diuretico non può riportare in soluzione i sali di calcio già aggregati. Di norma non è necessario essere troppo pignoli nella scelta dell'acqua, basta evitare quelle acque con residuo fisso particolarmente elevato (sono di solito le acque minerali più "saporite", oppure le acque potabili nelle zone con più calcare).

Uno stile di vita sano con una dieta variata, senza eccessi, un controllo del peso corporeo evitando sovrappeso ed obesità rappresentano altri caposaldi della prevenzione in genere di ogni tipo di calcolosi; provvedimenti più specifici possono essere messi in atto avendo qualche informazione aggiuntiva sul perchè un determinato paziente è predisposto alla formazione di calcoli.

Innanzitutto, una volta estratto o espulso spontaneamente un calcolo è consigliabile procedere alla sua analisi chimico-fisica, in modo da classificare correttamente il tipo di calcolosi di cui si tratta; sono poi utili una serie di analisi del sangue e delle urine (globalmente conosciute come "screening metabolico della calcolosi") prescritti dallo specialista urologo per comprendere le alterazioni della composizione dell'urina che possono stare alla base della tendenza a formare calcoli. In base ai risultati è possibile formulare dei consigli dietetici al fine di evitare l'assunzione in eccesso di cibi che possono portare a una maggiore formazione di calcoli (cibi ricchi di calcio nelle litiasi con eccessiva escrezione di calcio, cibi ricchi di ossalato nelle litiasi ossaliche, cibi che determinano una elevata produzione di acido urico nelle litiasi uratiche ecc.).

Anche a scopo preventivo è possibile assumere degli integratori che vanno a modificare alcune proprietà chimico-fisiche dell'urina inibendo la formazione dei calcoli, come già accennato: le sostanze alcalinizzanti o acidificanti, oppure gli inibitori della calcolosi, in particolare il citrato di potassio e di magnesio. Vi sono anche integratori basati su estratti vegetali che si sono dimostrati in grado di inibire il processo di aggregazione alla base del calcolo, ad esempio gli estratti di *Phyllanthus niruri*. Di norma la profilassi delle recidive della calcolosi si esegue con due somministrazioni al giorno di questi integratori in cicli successivi, con particolare insistenza nei mesi estivi quando l'aumentata traspirazione sottrae volume di acqua alla diuresi e facilita così l'iperconcentrazione delle urine. Il problema è per quanto tempo eseguire questa profilassi, giacchè la predisposizione alla litiasi è spesso una condizione life-long.

Spesso questi integratori vengono consigliati dopo una procedura di litotrissia ad onde d'urto o una procedura endoscopica, per evitare la riaggregazione di polvere litiasica e frammenti prima che ne avvenga l'espulsione spontanea.

A volte, tipicamente nelle calcolosi con maggior tendenza alla recidiva, si riscontra un quadro di iperparatiroidismo primitivo, cioè di iperfunzione delle ghiandole paratiroidi per adenoma o iperplasia con aumento della calcemia e conseguentemente un aumento dell'escrezione di calcio con le urine; il trattamento chirurgico di queste situazioni, nelle mani di un chirurgo esperto in materia, oggi consente di risolvere completamente il problema con bassissimi rischi.

Ma prevenzione vuole anche dire prevenzione secondaria, cioè evidenziare una malattia per tempo

prima che esiti in un quadro clinico più difficile e rischioso da trattare o in un danno d'organo definitivo; quindi è importante, in presenza di precedenti episodi litiasici o di familiarità, ma anche (pur con periodicità più ampia) in assenza di evidenti fattori di rischio, eseguire ecografie periodiche per evidenziare la eventuale presenza di calcoli o microcalcoli. Poiché l'accrescimento di un calcolo già formato è di solito molto più rapido di una sua formazione ex novo, la presenza di calcificazioni che possono fungere da nuclei di aggregazione deve spingere ad un atteggiamento di più stretto controllo e di rispetto più rigoroso delle norme preventive sopra delineate; i controlli più frequenti permetteranno, in caso di mancata espulsione spontanea, di essere più tempestivi nel dare un'indicazione operativa al fine di potere utilizzare sempre le metodiche meno invasive.

CAPITOLO V

EMATURIA E NEOPLASIE UROLOGICHE

Sangue nelle urine: come e perchè

La presenza di sangue nelle urine (ematuria) può rivelarsi in due diverse modalità: quando la quantità di sangue è molto scarsa, l'ematuria non è visibile ad occhio nudo e può essere riscontrata soltanto per la presenza di globuli rossi all'esame microscopico del sedimento urinario, ragione per cui si parla di "microematuria" o ematuria microscopica, quando invece la quantità di sangue è più ingente le urine assumono un colore rosso più o meno intenso, comunque visibile ad occhio nudo, e si parla di "macroematuria" o ematuria macroscopica.

Quando solo il primo getto di urina risulta ematico (ematuria "iniziale"), mentre la restante parte della minzione è ad urine chiare, è probabile che il sanguinamento provenga dall'uretra prostatica; quando tutte le urine emesse risultano ematiche (ematuria "totale") il sanguinamento è a carico della vescica o delle alte vie. Raramente il sanguinamento è limitato alle ultime urine emesse (ematuria "terminale"): in questo caso è probabile che il sangue provenga da vasi del collo vescicale quando, a fine minzione, questo si contrae per chiudersi, esercitando così un'azione di "spremitura" su eventuali punti sanguinanti.

L'ematuria va distinta dalla "uretrorragia", cioè il sanguinamento dall'uretra: in questo caso la fonte del sanguinamento è a valle dello sfintere, quindi si ha una perdita di sangue tra una minzione e l'altra, indipendentemente dall'emissione di urina.

L'ematuria, sia microscopica che macroscopica, è sempre un segno clinico che merita attenzione, perchè, tra le varie cause, può trovare una patologia neoplastica del rene o delle vie urinarie; quindi il primo obiettivo della diagnostica deve essere *escludere la presenza di una neoplasia*.

Tra le più comuni **cause non neoplastiche** di macroematuria ci sono le cistiti acute emorragiche, alcune forme di cistiti croniche (ad esempio la cistite da raggi, o "attinica", che può seguire un trattamento radioterapico per neoplasia pelvica), alcuni casi di calcolosi delle vie urinarie, adenomi prostatici molto voluminosi che determinano una congestione ed ectasia dei vasi venosi del collo vescicale, traumi addominali. Spesso in questi quadri la storia clinica e la presenza di sintomi di accompagnamento (ad esempio una forte sintomatologia minzionale irritativa in caso di cistite, la sintomatologia ostruttiva in caso di adenoma prostatico, una colica in caso di calcolosi ecc.) aiuta a dirimere la diagnosi, ma è comunque indispensabile eseguire esami di approfondimento perchè anche la presenza di una di queste condizioni non esclude la contemporanea presenza di un problema neoplastico.

La presenza di una terapia anticoagulante o anti aggregante, se condotta con dosi corrette e in assenza di altre patologie, di norma non è in grado di causare da sola un'ematuria importante; è però un importante fattore favorente il sanguinamento in caso di presenza di una delle condizioni non neoplastiche sopra descritte o in caso di neoplasia. Terapie anticoagulanti intense e necessarie (salvavita) per patologie cardiovascolari possono rendere in certi casi estremamente problematico il trattamento dell'ematuria e della patologia urologica che ne sta alla base, e possono essere risolte solo con una stretta collaborazione tra cardiologo e urologo trovando un compromesso (a volte difficile) tra rischio cardiovascolare e rischio emorragico.

Una ematuria microscopica transitoria può essere dovuta semplicemente a uno sforzo fisico (ad esempio dopo una lunga corsa), mentre un riscontro ripetuto di microematuria in diversi esami delle urine deve essere approfondito; qui, oltre alle possibili cause neoplastiche e ad alcune delle condizioni già elencate, possono essere frequentemente implicate anche cause di tipo nefrologico, cioè malattie dei reni di interesse medico (ad esempio molte glomerulonefriti).

Le **neoplasie** più frequentemente responsabili di ematuria sono i tumori dell'urotelio, cioè dell'epitelio che riveste tutta la via urinaria, dai calici renali fino alla vescica e parte dell'uretra, e i tumori del rene. Sono in entrambi i casi neoplasie a comportamento evolutivo, con prognosi buona

se diagnosticate e trattate in stadio precoce, ma con prognosi molto peggiore e con necessità di interventi estesamente demolitivi se trascurate e diagnosticate in ritardo.

Indagare l'ematuria

Come si è detto, il primo obiettivo degli accertamenti da eseguire in caso di ematuria è escludere la neoplasia. In tutti i casi di ematuria il primo esame da eseguire è una ecografia reno-vescicale; l'ecografia esplora bene la vescica, le vie escrettrici intrarenali (pelvi e calici) e il parenchima renale, mentre non vede l'uretere. Poiché le neoplasie uroteliali della vescica e delle alte vie frequentemente si presentano come delle vegetazioni di parete che protrudono nel lume (da cui il termine popolare di "polipi"), l'ecografia le riconosce come alterazioni del profilo della parete che si stagliano sul contenuto liquido dell'organo. FIGURA 21.

Nell'uretere il lume è virtuale, quindi non essendoci contenuto liquido "di sfondo" l'ecografia non è diagnostica, così come non è diagnostica sulle lesioni piccole e piatte, con scarsa tendenza allo sviluppo esofitico nel lume. I tumori del parenchima renale invece si presentano come masse solide all'interno del rene o in parte protrudenti oltre il profilo dell'organo, e sono visibili all'ecografia in quanto ben delimitabili e con una struttura sovvertita rispetto al circostante parenchima.

A completamento dell'ecografia è poi necessaria una TAC con mezzo di contrasto e ricostruzione 3D delle vie urinarie (cosiddette ricostruzioni urografiche): se l'ecografia non ha evidenziato alcuna causa di sanguinamento, la TAC potrà venire in aiuto esplorando anche gli ureteri e mettendo a disposizione una sensibilità maggiore sulle lesioni piccole, ma sarà anche utile nel caso in cui l'ecografia abbia evidenziato un sospetto neoplastico al fine di fornire conferma diagnostica e informazioni sullo stadio evolutivo della malattia.

Un terzo esame utile, ma non eseguibile in urgenza e con alcuni limiti interpretativi, è l'esame citologico delle urine. Si esegue di solito su tre campioni, raccolti in tre giorni successivi, in cui l'anatomo-patologo va a controllare la morfologia delle cellule di sfaldamento dell'urotelio che si depositano nel sedimento urinario: queste cellule potranno essere giudicate come normali, atipiche o francamente neoplastiche. Il limite dell'esame citologico è la sensibilità: per fare diagnosi è necessario che la neoplasia abbia abbondantemente rilasciato cellule per esfoliazione nel lume, cosa che può anche non accadere tutti i giorni. Quindi se il citologico evidenzia delle cellule neoplastiche c'è una alta probabilità che esista una neoplasia, ma se il citologico risulta negativo (o evidenzia solo cellule atipiche ma senza i requisiti morfologici per poterle definire con sicurezza neoplastiche) può voler dire o che non c'è neoplasia, o che la neoplasia c'è, ma non ha esfoliato.

Quando è necessaria l'endoscopia

A questo punto dell'iter ci possiamo trovare davanti a tre situazioni: non sono state evidenziate condizioni patologiche a cui attribuire con certezza l'ematuria, è stata evidenziata la presenza di una neoplasia, oppure è stata evidenziata con certezza un'altra causa di sanguinamento. Se gli esami di imaging non hanno evidenziato cause di sanguinamento, e a maggior ragione se i citologici sono risultati sospetti o patologici, l'iter diagnostico deve essere completato con una cistoscopia con lo scopo di escludere la presenza di lesioni vescicali neoplastiche piccole e poco esofitiche o di evidenziare altre eventuali cause di sanguinamento vescicale. Ma anche se gli esami di imaging hanno posto il sospetto di una lesione neoplastica vescicale è imperativo procedere a una cistoscopia con contestuale resezione endoscopica della lesione, che verrà inviata ad esame istologico; l'ultimo esame diagnostico diventa così anche il primo atto terapeutico. FIGURA 22

Dopo la prima resezione di una neoplasia vescicale in base al risultato dell'esame istologico si aprono due scenari completamente diversi. Se all'istologico risulta una neoplasia vescicale *superficiale* o "*non muscolo invasiva*", cioè limitata al rivestimento epiteliale e allo strato di connettivo sottostante, la resezione effettuata può essere considerata già un atto terapeutico

adeguato e si procede al programma di follow up, e comunque la gestione può essere endoscopica; se invece la neoplasia risulta essere *infiltrante* o "*muscolo-invasiva*", cioè se ha invaso lo strato muscolare della vescica, la terapia endoscopica non è più sufficiente e bisogna ricorrere all'asportazione chirurgica della vescica (cistectomia radicale).

La gestione delle neoplasie superficiali della vescica

Una caratteristica delle neoplasie vescicali, anche se diagnosticate in stadio superficiale, è la spiccata tendenza alla recidiva, cioè alla formazione dopo la resezione di nuove neoplasie all'interno della vescica, sull'area della precedente resezione o anche su altri ambiti prima indenni. Poiché la crescita di queste lesioni recidive può anche essere molto veloce ed è possibile che comporti l'invasione della muscolare con passaggio allo stadio infiltrante, trattabile solo con la chirurgia radicale, è indispensabile prevedere un programma di follow up molto stretto in grado di evidenziare precocemente le eventuali recidive; ad oggi gli esami di imaging, anche se integrati dalla citologia urinaria, non sono in grado di fornire adeguate garanzie nell'evidenziare le lesioni recidive vescicali appena formate e, se da un lato questi esami sono insostituibili per la ricerca di eventuali recidive nelle alte vie, dall'altro il follow up vescicale si basa sull'esecuzione di cistoscopie ripetute secondo un calendario ben preciso. Di norma i controlli cistoscopici hanno una periodicità di 3-5 mesi nel primo anno, per poi scendere di frequenza negli anni successivi se non vengono evidenziate recidive. Le cistoscopie possono essere eseguite in anestesia (spinale o sedazione) e con il cistoscopio rigido quando si preferisca aver la possibilità di procedere direttamente nella stessa seduta a resezione o biopsia in caso di riscontro di recidiva o sospetta tale, oppure in anestesia locale e con strumento flessibile, procedura meno invasiva ma che impone di rimandare il paziente a seduta in anestesia spinale in caso di riscontro patologico.

Per rendere più agevole e meno invasivo il follow up di questi pazienti si guarda con molta speranza alla ricerca di nuove tecniche diagnostiche per riconoscere precocemente da esami condotti su urine la presenza di recidive neoplastiche (e proprio a Torino, alle Molinette, stiamo conducendo ricerche avanzate in tal senso), ma queste metodiche sono, ad oggi, in fase sperimentale e non ancora applicabili nella clinica.

Se, pur rimanendo nell'ambito delle lesioni superficiali, la neoplasia presenta all'istologico un grado istologico medio-elevato (indice dell'aggressività della malattia) è possibile, allo scopo di rendere meno probabili le recidive, eseguire dei cicli di instillazioni endovesicali. I farmaci vengono instillati periodicamente nella vescica in ambulatorio attraverso il semplice posizionamento di un catetere vescicale di piccolo calibro che viene rimosso subito dopo l'instillazione; il paziente può quindi ritornare a casa mantenendo il farmaco in vescica per circa un ora prima di andare ad urinare. Per la terapia instillativa si possono utilizzare chemioterapici o terapie immunitarie. I chemioterapici (principalmente Mitomicina C) hanno un'azione citotossica locale sulle neoplasie uroteliali, e poiché non vengono assorbiti dalle pareti vescicali non danno nessuno degli effetti sistemici tipici delle chemioterapie oncologiche e sono di norma molto ben tollerati. In alternativa, per le lesioni più aggressive, si possono utilizzare preparati a base di bacillo di Calmette e Guérin (BCG), lo stesso utilizzato per la vaccinazione contro la tubercolosi, allo scopo di stimolare la risposta immunitaria dell'organismo contro la malattia; anche se di norma ben tollerata, la terapia con BCG può dare sintomatologia urinaria irritativa o, seppur molto raramente, prostatiti ed epididimiti tubercolari dovute ad infezione da parte del ceppo batterico attenuato.

La terapia delle neoplasie infiltranti della vescica: cistectomia, derivazioni urinarie e neovesciche

Il riscontro all'istologico di una neoplasia infiltrante la tonaca muscolare impone l'intervento di cistectomia radicale, che consiste nell'uomo nell'asportazione di vescica, prostata e vescicole seminali e nella donna nell'asportazione di vescica e utero e parte della parete vaginale anteriore.

FIGURA 23.

L'intervento è estesamente demolitivo, ma necessario sia per trattare l'ematuria (presente e futura), sia per permettere la guarigione oncologica dalla malattia che è possibile, nei casi senza coinvolgimento linfonodale, nella gran maggioranza dei pazienti.

L'asportazione della vescica comporta la perdita della funzione di serbatoio per le urine, quindi si apre il problema della derivazione urinaria. La soluzione meno invasiva dal punto di vista chirurgico è abboccare direttamente gli ureteri alla cute del paziente (ureterocutaneostomia), intervento che viene di solito riservato a pazienti in cui i rischi conseguenti alla creazione di una derivazione con ansa intestinale sono giudicati inaccettabili per condizioni generali ed aspettativa di vita. L'ureterocutaneostomia ha però importanti aspetti negativi: il paziente sarà portatore nella maggior parte dei casi di due stomie (una per uretere), dovrà mantenere sempre gli ureteri tutorati da sondini che vanno sostituiti in ambulatorio ogni 3 settimane e sarà esposto ad un rischio piuttosto elevato di infezioni renali.

Per questi motivi, quando possibile, si preferisce l'interposizione tra gli ureteri e la cute di un tratto di 10-15 cm di ansa ileale, autonomizzata dal resto del tubo digerente (uretero-ileo-cutaneostomia o derivazione di Bricker): questo intervento comporta un minor rischio di stenosi nel punto di anastomosi degli ureteri, quindi non necessita di mantenere un tutore ureterale, un minor rischio di infezioni ascendenti renali, una maggior comodità di gestione data la presenza di una sola stomia. Sull'altro piatto della bilancia, la necessità di eseguire una resezione intestinale, con un aumento di tempi operatori e, pur in misura limitata, di rischi nel perioperatorio legati alla ripresa della funzionalità intestinale, che precludono l'intervento a soggetti in condizioni generali scadute. In generale la derivazione di Bricker, anche grazie ai nuovi sistemi di raccolta veramente efficaci, si rivela molto funzionale e, una volta superato l'impatto psicologico della stomia, i pazienti riacquistano una qualità di vita elevata.

In pazienti giovani, con buona aspettativa di vita e con neoplasie (seppur infiltranti) non particolarmente avanzate, è possibile procedere alla ricostruzione, con un tratto di intestino opportunamente riconfigurato, di una "neovescica ortotopica", cioè un serbatoio posizionato nella stessa posizione anatomica della vescica asportata e anastomizzato da una parte agli ureteri, dall'altra all'uretra, in modo da permettere una minzione per la via naturale. Sono state proposte nel tempo diverse soluzioni tecniche per confezionare la neovescica, tenendo come obiettivi costanti l'ottenimento di un serbatoio di buona capacità, veloce da realizzare, in grado di svuotarsi completamente e salvaguardare la funzione renale, con una bassa percentuale di stenosi nel punto di anastomosi degli ureteri. Nonostante le ultime neovesciche proposte (tra cui anche un tipo di neovescica ideato e messo a punto alle Molinette, la neovescica a "Y", che viene adottato da sempre più centri in Italia e nel mondo) soddisfino tutti i requisiti sopra elencati, non bisogna dimenticare che non viene ricostruita una vescica, ma una *neovescica*, con caratteristiche biologiche e funzionali diverse dalla vescica nativa legate a causa del diverso tessuto (intestino tenue) con cui è costruita. La parete intestinale in primo luogo non ha (e non avrà mai) la struttura muscolare della vescica, quindi la neovescica deve essere svuotata con il torchio addominale; se non si pone particolare attenzione ad evitare, mediante minzioni frequenti, eccessivi riempimenti della neovescica si incorre in una eccessiva dilatazione del serbatoio fino allo sfiancamento, con conseguente difficoltà nella fase di svuotamento; lo stimolo viene avvertito non come voglia di urinare ma come un senso di tensione addominale. Inoltre, l'intervento di cistectomia è estesamente demolitivo, e comporta nel postoperatorio gli stessi problemi della prostatectomia radicale extrafasciale: sarà presente deficit erettile e la continenza, soprattutto nei primi tempi, non sarà perfetta. Con tutto ciò la maggior parte dei pazienti, se ben selezionati, motivati, informati e seguiti nella fase riabilitativa, riportano una alta percentuale di soddisfazione e riprendono una vita attiva senza il disagio psicologico di una stomia.

I tumori uroteliali delle alte vie

Diverso è il discorso relativo ai tumori che originano dall'urotelio che riveste l'uretere, la pelvi renale e i calici renali: qui, per motivi anatomici legati all'esiguo spessore della parete della via escretrice, gli spazi per una terapia conservativa endoscopica sono purtroppo molto più ridotti. Lesioni piccole possono essere biopsiate in ureterosopia e coagulate o vaporizzate con il laser; se risultano di basso grado istologico è possibile una sorveglianza endoscopica con eventuale trattamento delle recidive, ma in caso di recidive ripetute o di lesioni voluminose e di alto grado è necessario procedere a chirurgia. Il trattamento radicale, che può essere eseguito a cielo aperto o per via laparoscopica, consiste nella nefro-ureterectomia, cioè nell'asportazione del rene e dell'uretere fino alla vescica. Fortunatamente il coinvolgimento delle alte vie non è molto frequente, così come è poco frequente anche la recidiva nel sistema controlaterale: questi casi, però, pongono gravi problemi di gestione, perchè lesioni molto aggressive e avanzate delle alte vie di entrambi i lati, insorte contemporaneamente o a distanza di tempo, possono portare di necessità all'asportazione di entrambi i reni rendendo indispensabile il trattamento dialitico. Da ciò si comprende la necessità, in pazienti affetti da neoplasia uroteliale della vescica, di un attento follow up anche delle alte vie con ecografie e TC periodiche onde diagnosticare un'eventuale recidiva ureterale o pelvica ancora in fase precoce e trattabile endoscopicamente.

I tumori renali

Oltre ai tumori uroteliali, siano essi della vescica o delle alte vie, una importante causa di ematuria è data dai tumori renali propriamente detti. Senza scendere in particolari che esulano dallo scopo di questo lavoro, si può dire che, tranne casi particolari come gli angiomiolipomi, tumori benigni ben riconoscibili all'ecografia, o gli oncocitomi, più difficilmente differenziabili agli esami di imaging dalle forme maligne, la maggior parte delle masse renali deve essere considerata di natura maligna; nella maggior parte dei casi si tratta di carcinomi renali, cioè tumori che nascono dall'epitelio dei tubuli renali. Come si è detto, una massa renale di solito viene ben rilevata dall'ecografia, e una successiva TC dà le informazioni mancanti sulla stadiazione; i casi di dubbi diagnostici che richiedono una conferma mediante una biopsia ecoguidata sono tutto sommato abbastanza rari, e riguardano soprattutto le lesioni più piccole di riscontro occasionale (oggi particolarmente frequente dato l'estensivo utilizzo dell'ecografia per diverse indicazioni).

La terapia è l'asportazione della sola massa (*enucleoresezione*), quando possibile per dimensioni e localizzazione in rapporto con le strutture renali, o l'asportazione radicale del rene (*nefrectomia radicale*) per le masse più grandi. L'enucleoresezione ha il grande vantaggio di preservare una parte di rene funzionante, quindi garantire al paziente un maggior patrimonio nefronico e una speranza in più in caso di possibili patologie che dovessero insorgere a carico dell'altro rene. A volte la chirurgia conservativa è invece obbligatoria, di necessità, e in questi frangenti ci si spinge in interventi conservativi affrontando anche importanti difficoltà tecniche: sono i casi di rene unico (per assenza o ipofunzione del rene controlaterale) oppure i casi in cui la neoplasia renale è causata da una sindrome genetica (come la sindrome di Von Hippel Lindau) che comporta un elevato rischio di successiva comparsa di nuove lesioni neoplastiche con conseguente necessità di nuove asportazioni chirurgiche.

Oggi la grande maggioranza delle nefrectomie e delle enucleoresezioni può essere eseguita, con sicurezza e con vantaggi in termini di velocità di ripresa nel postoperatorio, in laparoscopia semplice o robot assistita. FIGURA 25. La chirurgia a cielo aperto rimane una opzione per masse particolarmente voluminose, con coinvolgimento neoplastico della vena renale, della vena cava o degli organi vicini, o per particolari condizioni anatomiche.

La prognosi, almeno nei casi confinati al rene, è di solito molto buona, con elevate percentuali di guarigione; anche in questo caso, la diagnosi precoce fa la differenza.

Prevenire è meglio che curare...

Se per i tumori del parenchima renale non sono riconosciuti dei fattori causali veri e propri (oltre alla generica azione facilitante di diverse sostanze inquinanti, come rilevato anche per diverse altre neoplasie), per le neoplasie uroteliali è stata individuata tutta una serie di sostanze chimiche che hanno una ben precisa azione cancerogena sull'urotelio; queste sostanze cancerogene derivano sia da abitudini voluttuarie come il fumo, sia da esposizioni professionali (fumi di saldatura, oli minerali, vernici, coloranti e solventi, fumi e vapori sviluppati durante la lavorazione della gomma...). Quindi la prima forma di prevenzione consiste nell'evitare l'esposizione a queste sostanze, sospendendo il fumo di sigaretta e adottando tutte le precauzioni possibili in ambito lavorativo ed hobbistico.

Quando non è possibile eliminare completamente i fattori di rischio, è consigliabile nei soggetti esposti fare prevenzione secondaria, cioè promuovere la diagnosi precoce mediante esecuzione periodica di esami non invasivi quali l'ecografia e i citologici urinari; questo perché, come si è detto, neoplasie diagnosticate in fase più avanzata comportano interventi estesamente demolitivi e più basse aspettative di guarigione rispetto alle forme diagnosticate in fase più precoce.

Per tutti vale la regola che, fino a prova contraria, ogni ematuria deve essere considerata segno di una neoplasia dell'apparato urinario e deve essere indagata scrupolosamente mediante l'iter diagnostico delineato in precedenza.

CAPITOLO VI DISFUNZIONE ERETTILE E INFERTILITA'

Com'è fatto e come funziona il pene: le basi anatomiche e fisiologiche dell'erezione

Il pene è costituito essenzialmente dai due corpi cavernosi, cilindri formati da tessuto vascolare lacunare e rivestiti da una resistente tunica fibrosa (tunica albuginea), dal corpo spongioso che protegge l'uretra e nella sua porzione distale si espande a formare il glande, dal fascio vascolonervoso dorsale e dai tegumenti. FIGURA 24

Il fascio vascolo-nervoso contiene la vena dorsale, responsabile del drenaggio venoso del pene, le arterie dorsali, a cui si deve la vascolarizzazione dei tegumenti del pene, e i nervi dorsali, responsabili della sensibilità del pene; i corpi cavernosi invece ricevono sangue dalle 2 arterie cavernose, che decorrono all'interno di ciascun corpo cavernoso e danno origine alle arterie elicine, e ricevono innervazione motoria (cioè il segnale che ne controlla lo stato di erezione/detumescenza) dai nervi cavernosi, che provengono dal plesso pelvico attraverso i nervi erettori di cui si è parlato nel percorso sul carcinoma prostatico. Il sangue viene drenato dai plessi venosi sottoalbuginei che, attraverso le vene perforanti, scaricano il sangue nelle vene circonflesse e da qui nelle vene dorsali. FIGURA 25

La struttura lacunare dei corpi cavernosi si deve a un fitto intreccio di trabecole di connettivo e tessuto muscolare liscio che delimitano degli spazi vascolari; questo tessuto ricorda molto, sia nell'aspetto, sia per il suo modo di funzionare, una spugna. FIGURA 26

Lo stato di contrazione della muscolatura liscia delle trabecole determina la quantità di sangue che può fluire negli spazi cavernosi, quindi è il diretto responsabile dello stato di flaccidità e di erezione, e i nervi cavernosi sono a loro volta indispensabili per controllare lo stato di contrazione e di rilassamento delle cellule muscolari delle trabecole.

L'erezione è un complesso evento di tipo neuro-vascolare modulato da fattori psicologici e ormonali. La stimolazione sessuale attiva a livello cerebrale un circuito in cui giocano un ruolo principale neuroni dopaminergici del sistema limbico e dell'ipotalamo; da qui si origina un segnale che attraverso le vie nervose discendenti giunge ai corpi cavernosi, dove avviene il rilascio di mediatori chimici ad azione vasodilatatrice quali l'acetilcolina e l'ossido nitrico. Questi neurotrasmettitori provocano all'interno delle cellule muscolari lisce delle trabecole la formazione di un mediatore intracellulare, il GMP ciclico, che determina il rilassamento della cellula muscolare; il GMP ciclico si forma molto velocemente in seguito allo stimolo nervoso, e altrettanto velocemente viene degradato da un enzima, la fosfodiesterasi tipo 5 (PDE5). Il rilassamento della muscolatura liscia del tessuto cavernoso fa sì che i corpi cavernosi si riempiano di sangue (fase di tumescenza); quando, a un certo grado di riempimento, il rivestimento fibroso della tunica albuginea entra in tensione, le vene che attraversano l'albuginea e portano il sangue refluo al sistema venoso dorsale vengono chiuse per compressione (meccanismo veno-occlusivo), e il corpo cavernoso diventa un sistema chiuso. A questo punto, poiché la tunica albuginea non è ulteriormente distensibile, la pressione sanguigna determinerà un aumento della rigidità dei corpi cavernosi (in esatta analogia con quello che capita quando gonfiamo la gomma della bicicletta) e quindi lo stato di erezione del pene.

La disfunzione erettile, come e perché

Si definisce disfunzione erettile (DE) un disturbo caratterizzato dall'incapacità di ottenere o mantenere un'erezione peniena sufficiente a completare un rapporto sessuale soddisfacente.

Per avere una buona erezione sono necessarie diverse condizioni: un buon equilibrio psicologico, un corretto assetto ormonale, un sistema vascolare arterioso che fornisca un valido flusso ematico alle

arterie cavernose, l'integrità delle vie nervose, una regolare struttura anatomica dei corpi cavernosi.

I fattori che influiscono negativamente sulla qualità della risposta erettile sono fattori psicogeni-funzionali e fattori di tipo biologico-organico.

Tra i **fattori psicogeni**, oltre ad alcune patologie psichiatriche come la depressione, vi possono essere moltissime situazioni molto comuni quali gli stati di stress familiare e lavorativo, l'ansia da prestazione, i problemi di relazione all'interno della coppia ecc. Caratteristiche tipiche delle disfunzioni erettile su base funzionale sono l'insorgenza brusca in concomitanza con qualche evento particolare della vita o della relazione di coppia, la conservazione delle erezioni spontanee notturne o con l'attività autoerotica, la comparsa del problema solo in certe situazioni o con una partner in particolare, la frequente buona risposta alle terapie farmacologiche; a volte un problema di tipo psicogeno è innescato da un'occasionale defaillance poi caricata di significati e di ansie che via via arrivano a configurare una vera e propria disfunzione.

Tra i **fattori organici** vi sono patologie a carico del sistema vascolare, interruzioni delle vie nervose, disfunzioni endocrino-metaboliche, patologie a carico del pene; caratteristiche delle disfunzioni organiche sono l'insorgenza lenta e progressiva, la mancanza stabile di erezione in qualsiasi situazione, la presenza di segni concomitanti di una patologia organica sistemica. Spesso la disfunzione erettile è un sintomo o una conseguenza di una patologia sistemica già nota, a volte è il primo sintomo di una patologia non ancora diagnosticata.

Particolarmente stretta è la relazione tra disfunzione erettile e patologie vascolari, cosa facilmente comprensibile se si tiene conto che l'erezione è un fenomeno vascolare ed emodinamico. In particolare l'aterosclerosi, patologia molto frequente nel mondo occidentale, colpisce preferibilmente i vasi di piccolo calibro, quali le arterie coronarie, le arterie cerebrali e le arterie cavernose, che sono tra le prime ad occludersi provocando l'insorgenza di disfunzione erettile; da ciò discende da un lato che disfunzione erettile, infarto miocardico, ischemia cerebrale sono manifestazioni dello stesso meccanismo patogenetico, quindi patologie strettamente legate, dall'altro lato che i fattori di rischio vascolari (fumo, diabete, ipertensione, obesità, familiarità per malattie cardiovascolari..) sono anche i più importanti fattori di rischio della disfunzione erettile. Ma questo ragionamento ci porta ancora più avanti: spesso la disfunzione erettile è il primo sintomo di una sofferenza vascolare che, come seconda manifestazione, darà ischemia o infarto miocardico, quindi una attenta valutazione di una disfunzione erettile su base vascolare può portare alla diagnosi precoce di una condizione di alto rischio cardiaco.

Tra le cause organiche di disfunzione erettile oggi è considerata importante la cosiddetta "disfunzione endoteliale", che può rendere ragione di una mancata risposta vasodilatatoria agli stimoli eretogeni; la disfunzione endoteliale si manifesta con una serie di modificazioni della funzione dell'endotelio vasale, fra i quali la riduzione della produzione di ossido nitrico, l'aumento del tono della muscolatura liscia, la produzione di citochine infiammatorie e di radicali liberi (ad azione vasocostrittrice). La disfunzione endoteliale è favorita dall'obesità, da turbe del metabolismo lipidico e glicidico (sindrome metabolica) e dall'ipertensione.

Tra le cause neurogene, è molto rilevante per numero di casi la disfunzione che segue gli interventi di prostatectomia radicale per la lesione, spesso inevitabile, delle vie nervose motorie dell'erezione (plesso pelvico e nervo erettori); per questo argomento si rimanda al perCorso 2. Lesioni delle vie nervose discendenti che controllano l'erezione si possono avere in seguito a traumi spinali; anche molte malattie neurologiche, come la sclerosi multipla o il morbo di Parkinson, possono dare disfunzione erettile.

Il diabete è una frequente causa organica di disfunzione erettile, e la disfunzione erettile colpisce una importante percentuale di diabetici, che sale anche al 75% nei soggetti con più di 60 anni; il diabete agisce negativamente sull'erezione soprattutto inficiando la funzionalità di grossi e piccoli vasi (micro- e macro-angiopatia diabetica), ma anche attraverso un danno nervoso (neuropatia diabetica).

Una parte dei casi di DE può essere causato da alterazioni ormonali: uomini sopra i 50 anni possono presentare una riduzione dei livelli fisiologici di testosterone, quadro che si definisce LOH (late

onset hypogonadism); questa condizione spesso si ritrova in compresenza con alcuni dei fattori organici precedentemente descritti e porta ad un aggravamento del quadro.

Tra le patologie organiche del pene che possono provocare disfunzione erettile la più importante è sicuramente l'induratio penis plastica, a cui dedicheremo un paragrafo più oltre.

I farmaci dell'erezione

La prima misura terapeutica, obbligatoria, da mettere in atto per il trattamento della disfunzione erettile è la terapia delle eventuali patologie sistemiche concomitanti; oltre agli ovvi vantaggi sulla salute in generale, questo primo provvedimento può, se non risolvere del tutto il problema erettile, sicuramente renderlo più facilmente trattabile e migliorare la risposta ai farmaci.

La moderna terapia orale della disfunzione erettile è nata ufficialmente nel 1998 con la immissione in commercio del Sildenafil, appartenente alla classe degli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5-i): come ricordato, tale enzima (specifico per il corpo cavernoso) è preposto alla degradazione del GMP ciclico, il più importante mediatore endocellulare dell'erezione, che si forma nella cellula muscolare liscia in risposta alla stimolazione data dall'ossido nitrico. L'inibizione della PDE5 consente di mantenere più elevati (e più a lungo) i livelli intracellulari di GMP ciclico, con conseguente maggiore e più prolungata vasodilatazione: i PDE5-inibitori possono essere quindi considerati degli amplificatori della risposta erettile agli stimoli che arrivano ai corpi cavernosi attraverso le vie nervose.

Ne discendono due considerazioni: innanzitutto i PDE5-inibitori per agire necessitano che al corpo cavernoso arrivi uno stimolo erettogeno, altrimenti la produzione di GMP ciclico non si innesca neppure; in secondo luogo, anche ottenendo una vasodilatazione massiva, è comunque necessario che le arterie cavernose (e l'albero arterioso a monte) siano pervie per garantire un flusso e una pressione sufficienti a determinare il fenomeno erettile. Quindi i PDE5 inibitori non possono funzionare in casi di completa interruzione delle vie nervose (ad esempio dopo prostatectomia radicale extrafasciale o dopo molti casi di radioterapia esterna) e di grave compromissione vascolare (ad esempio ostruzione aterosclerotica di entrambe le cavernose); situazioni di compromissione parziale dei versanti nervoso e vascolare invece possono essere ben compensate dall'azione del farmaco.

La prima molecola a entrare in commercio è stata, come si è detto, il Sildenafil, principio attivo inizialmente studiato per la cura dell'ipertensione; più avanti il Sildenafil è stato affiancato da altre due molecole della stessa categoria, il Tadalafil e il Vardenafil e l'Avanafil.

Le differenze tra i tre farmaci risiedono principalmente nella farmacocinetica.

Il Tadalafil richiede più tempo per raggiungere i massimi livelli plasmatici (circa 2 ore) rispetto agli altri farmaci, ma ha un'emivita di 17 ore, che gli conferisce una durata d'azione che supera abbondantemente le 24 ore (vi è un'importante azione ancora a 36 ore dall'assunzione); è disponibile in commercio nei dosaggi di 10 e 20 mg per l'utilizzo on demand, e nel dosaggio di 5 mg per l'utilizzo "once a day", cioè uno al giorno in cronico. Infatti la lunga emivita permette con una assunzione giornaliera di 5 mg di raggiungere e mantenere costanti livelli plasmatici terapeutici, eliminando quindi la necessità di assumere la compressa on demand, principalmente in quei pazienti con una elevata mensile di rapporti. Attorno all'assunzione cronica, gravata comunque da costi terapeutici non indifferenti, vi è oggi molto interesse, sia per la comodità di utilizzo, sia per il beneficio che sembra dare sulla funzionalità dell'endotelio dei corpi cavernosi, sia per il recente riscontro di una contemporanea azione migliorativa sui sintomi del basso apparato urinario dovuti ad iperplasia prostatica benigna (vedi Capitolo I).

Il Vardenafil è caratterizzato invece da una rapida insorgenza dell'effetto terapeutico, meno di un'ora dall'assunzione, ed è disponibile nei dosaggi standard da 10 e 20 mg, (il 10 mg anche in forma orodispersibile), più un dosaggio ridotto di 5 mg (sempre per utilizzo on demand) per categorie selezionate di pazienti che non richiedono dosaggi maggiori e/o non li tollerano bene. Anche il Sildenafil, caratterizzato da caratteristiche farmacocinetiche intermedie rispetto alle altre

due molecole, è in commercio in tre dosaggi, uno ridotto di 25 mg, uno standard di 50 mg e uno particolarmente elevato di 100 mg che risulta utile in pazienti “poor-responders”, ad esempio perchè affetti da disfunzione erettile di eziologia organica severa.

L'Avanafil, ultimo dei PDE5 inibitori comparso sulla scena italiana, è reperibile in dosaggi da 100 e 200 mg e ha proprietà farmacocinetiche simili al vardenafil, ma con una maggior rapidità di azione. Rispetto alle altre molecole ha un profilo di tollerabilità migliore, ma per avere risultati (soprattutto nei pazienti organici) è spesso necessario utilizzare il dosaggio di 200 mg.

In generale gli inibitori della PDE5 sono farmaci meneggevoli e sicuri; gli effetti indesiderati (cefalea, dispepsia, flushing, disturbi visivi, ipotensione) sono di solito di gravità non così importante da far sospendere il farmaco, e possono essere trattati efficacemente (la cefalea di solito risponde bene ai FANS). Uniche controindicazioni la retinite pigmentosa, le gravi cardiopatie non in fase stabile e, controindicazione assoluta, la contemporanea assunzione di nitroderivati.

In commercio vi sono anche svariati integratori che vengono presentati come rimedi utili per la disfunzione erettile: queste preparazioni contengono di solito arginina, un precursore nella via metabolica che porta dell'ossido nitrico, e/o estratti da diverse piante officinali (damiana, mira puana). Il reale valore di queste preparazioni è di supporto alla terapia con PDE5 inibitori, oppure come primo tentativo terapeutico in pazienti con disfunzione erettile di grado lieve, specie se di eziologia funzionale.

Una terapia di prima linea, alternativa come via di somministrazione ai più usati farmaci orali, è l'alprostadil intrauretrale: si tratta di di prostaglandina E1, un potente vasodilatatore che vedremo utilizzato per iniezione intracavernosa in un prossimo paragrafo, qui alla base di una preparazione che ne facilita l'assorbimento dopo instillazione all'interno dell'uretra. La somministrazione, al contrario di quello che potrebbe sembrare, è agevole, attraverso una speciale siringhetta senza ago dedicata, e non dolorosa; il principio attivo, però, può evocare dopo qualche minuto un senso di bruciore uretrale. Questo farmaco, in generale meno efficace rispetto al dosaggio massimo dei farmaci per os, ha però il vantaggio di aver quasi solamente azione locale e pertanto di poter essere utilizzato in quei pazienti che non possono assumere i farmaci per os, oppure che presentano effetti collaterali importanti derivati dalla loro assunzione.

Nel caso in cui si siano documentati dei valori di testosterone al di sotto della norma (ipogonadismo), può essere indicata una terapia sostitutiva con testosterone esogeno; il ripristino dei valori normali di testosterone ha numerosi effetti positivi sia a livello sistemico, sia a livello sessuale, in quanto oltre a migliorare di per sé la funzione erettile e il desiderio, aumenta significativamente l'efficacia dei farmaci orali, altrimenti poco efficaci in soggetti ipogonadici.

La terapia sostitutiva con testosterone è sicura, ma deve essere somministrata con almeno due particolari cautele. Innanzitutto è indicata soltanto in caso in cui vi sia un ipogonadismo documentato, allo scopo di riportare i valori di testosterone nel range di normalità; la somministrazione di testosterone esogeno in presenza di valori normali di ormone è invece assolutamente da evitare, in quanto può provocare l'insorgenza di effetti indesiderati senza ottenere alcun beneficio sulla sfera sessuale. Una volta stabilita l'indicazione alla terapia sostitutiva è indispensabile escludere la presenza di un carcinoma prostatico clinicamente rilevabile: il testosterone esogeno non può essere la causa di un carcinoma prostatico, come non lo è quello endogeno, ma se già presente un carcinoma prostatico la terapia con testosterone molto probabilmente ne favorirà la crescita e la progressione.

Quindi prima di iniziare la terapia è obbligatorio eseguire un'esplorazione rettale e un PSA, eventualmente una ecografia transrettale, e in caso di sospetto proseguire con l'iter diagnostico delineato nel capitolo II; ed è altrettanto necessario uno stretto controllo clinico urologico con esplorazione rettale e PSA a scadenze regolari nel corso della terapia sostitutiva, con prima visita di follow up a tre mesi.

Oggi sono disponibili in farmacia diversi preparati a base di testosterone, con diverse vie di somministrazione: orale, transcutanea, per assorbimento buccale, parenterale. La via orale non ha incontrato successo per l'incostanza dei livelli plasmatici di ormone che si possono ottenere; la via parenterale, da tempo preferita, recentemente si è arricchita di una preparazione long-acting di

testosterone undecanoato che permette con 1 sola somministrazione ogni 12 settimane di avere livelli di androgenizzazione stabili ed adeguati.

Quando la terapia per via orale non funziona: la farmacoerezione

La terapia orale è efficace nell'80-85% circa dei pazienti; coloro che non rispondono alla terapia orale sono candidati alla farmacoerezione intracavernosa o al posizionamento di impianti protesici. La farmacoerezione consiste nell'autoiniezione di un farmaco ad azione vasodilatatrice nel corpo cavernoso; il farmaco provoca l'afflusso di sangue negli spazi cavernosi e quindi l'erezione. I principi attivi utilizzati sono sostanze con una potente azione vasodilatatrice, non farmacologicamente selettivi per il corpo cavernoso; la selettività di azione sul corpo cavernoso si ottiene con la via di somministrazione locale, che consente di avere una importante risposta erettile con effetti sistemici del tutto trascurabili.

Il primo principio attivo utilizzato è stato la papaverina, poi sostituita dalla prostaglandina E1 (PGE1) perchè meno rischiosa il termini di erezione prolungata (priapismo) e fibrosi cavernosa, le due principali complicanze della farmacoerezione.

Il priapismo è un'erezione prolungata, che non tende alla risoluzione spontanea, non accompagnata da desiderio sessuale e spesso dolorosa; oltre che una complicanza della farmacoerezione, può essere spontaneo idiopatico (come episodio isolato o in forma ricorrente) oppure secondario a malattie ematologiche (ad esempio anemia falciforme), assunzione di farmaci e stupefacenti, traumi. Nella maggior parte dei casi il priapismo è caratterizzato da un'erezione rigida con blocco completo dello scarico venoso (priapismo a basso flusso), quindi si crea all'interno del corpo cavernoso un ambiente caratterizzato da forte ipossia e acidosi a forte rischio per la vitalità dell'endotelio e delle cellule muscolari lisce delle trabecole; tale situazione deve essere trattata con evacuazione del sangue in stasi e somministrazione locale di vasocostrittori entro qualche ora dall'insorgenza al fine di evitare una assai probabile fibrosi cavernosa con conseguente peggioramento importante della funzione erettile (un priapismo mantenuto per molte ore può lasciare dietro di sé una completa fibrosi cavernosa con DE completa).

Dopo la somministrazione intracavernosa di prostaglandina, con un tempo di latenza di circa 10-20 minuti, si assiste all'insorgenza di una erezione indipendentemente dalla presenza o meno di stimolazione sessuale, il che rende la farmacoerezione utile anche a scopi diagnostici in ambulatorio (test di farmacoerezione, obiettivazione di incurvamenti penieni, esami strumentali come ecocolordoppler o RMN da eseguirsi in stato di erezione); normalmente l'effetto scompare dopo circa 60 – 90 minuti.

Il requisito per avere una buona risposta alla farmacoerezione sono essenzialmente l'assenza di patologie vascolari importanti (se il flusso di sangue è bloccato a monte da una stenosi arteriosa, creare una vasodilatazione anche massimale a valle diventa assolutamente inutile!).

Le prime somministrazioni vanno eseguite in ambulatorio, per tre ragioni: per stabilire quale sia la dose minima sufficiente ad ottenere l'effetto, per istruire il paziente, per gestire in condizioni ottimali eventuali complicanze da prima somministrazione. Di norma si inizia da una dose di PGE1 di 5-10 mcg per salire alla dose di 20 mcg; in caso di mancata risposta aumentare la dose di PGE1 non è utile perchè permette di ottenere solo scarsi miglioramenti a prezzo di una maggiore sintomatologia algica (le prostaglandine sono mediatori del dolore!), e si preferisce preparare un "cocktail" aggiungendo piccole dosi di papaverina, accettando i rischi sopra esposti, oppure ricorrere alle protesi.

La chirurgia: le protesi peniene

Tradizionalmente si pensa alle protesi come ultima spiaggia per pazienti che hanno provato sia la terapia orale sia la farmacoerezione senza ottenere buoni risultati. In realtà oggi approdano alla protesi anche molti pazienti che rispondono alla farmacoerezione, e persino alcuni che rispondono in parte alla terapia orale, ma che desiderano una soluzione definitiva anziché dipendere per tutta la

vita da terapie mediche più o meno invasive, e abbastanza costose; molto frequentemente si sottopongono all'intervento pazienti che hanno sviluppato un deficit erettile in seguito ad un intervento di prostatectomia radicale extrafasciale, o affetti da induratio penis plastica (vedi paragrafo successivo).

La componente fondamentale delle protesi moderne è una coppia di cilindri che vengono posizionati chirurgicamente all'interno dei corpi cavernosi, conferendo loro quella rigidità che normalmente è garantita dalla pressione del sangue; questi cilindri possono avere sempre la stessa rigidità (protesi malleabili o meccaniche) o essere collegati ad un sistema idraulico a circuito chiuso, ovviamente miniaturizzato ed impiantato all'interno del corpo, che ne permette il gonfiaggio e lo sgonfiaggio in assoluta analogia con quello che succede normalmente con una erezione emodinamica (protesi idrauliche).

Le protesi del primo tipo sono dei semplici "tutori" interni del pene e, pur avendo sempre la stessa consistenza e rigidità, sono malleabili; quindi il pene può essere agevolmente ripiegato e "parcheggiato" su un lato quando non impegnato nel rapporto FIGURA 27

Nelle protesi del secondo tipo, dette protesi idrauliche o gonfiabili, i cilindri sono invece cavi, simili a delle camere d'aria, e assumono volume e rigidità quando viene pompato al loro interno un liquido in pressione attraverso un attivatore posizionato nello scroto e azionabile dall'esterno; nei modelli più utilizzati (protesi tricomponenti) è presente anche un serbatoio per il liquido del circuito posto in addome, in modo che l'attivatore sia costituito solo da una pompetta e una valvola di disattivazione e possa così essere di dimensioni più contenute. FIGURE 28-29

Quando si desidera ritornare allo stato di flaccidità, si preme un pulsante posizionato sull'attivatore (e nei modelli di protesi più moderni ben riconoscibile dall'esterno al tatto), i cilindri si sgonfiano e il liquido torna nel reservoir.

Dall'esterno un pene armato con una protesi non è riconoscibile da un pene non operato in erezione, e in caso di protesi idraulica non è neppure riconoscibile in stato di flaccidità.

Le protesi idrauliche quindi forniscono prestazioni che permettono erezione e flaccidità del tutto simili al normale, a prezzo di un intervento un po' più lungo (ma comunque non rischioso, e compatibile con la dimissione il giorno successivo), qualche raro rischio di guasto meccanico e un più elevato costo della protesi; comunque, se non si hanno esigenze particolari di dissimulare completamente la protesi in condizioni di riposo (necessità di indossare frequentemente costumi da bagno o indumenti attillati, motivi sociali particolari...), la protesi semirigida garantisce durante il rapporto prestazioni del tutto paragonabili all'idraulica. I rischi comuni ad entrambi i tipi di protesi sono l'infezione e l'estrusione, eventi oggi decisamente rari (1-2%) con le moderne tecniche chirurgiche e i materiali di nuova concezione, ma comunque sempre da tenere in considerazione in quanto impongono nella grande maggioranza dei casi la rimozione della protesi e il successivo reimpianto in un secondo tempo.

Oggi si è concordi nel dire che la protesi è la forma di terapia della disfunzione erettile che soddisfa di più i pazienti, e la quasi totalità dei pazienti che si sono sottoposti all'intervento si dice soddisfatto e dichiara che rifarebbe la stessa scelta; prima di procedere all'intervento, ovviamente, è fondamentale accertarsi che il paziente abbia ben compreso che la protesi, peraltro come tutte le terapie mediche sopra descritte, è in grado di restituire l'erezione, ma non è una panacea di qualsiasi problema sessuale!

Induratio penis plastica (o malattia di La Peyronie)

La malattia di La Peyronie è caratterizzata dalla formazione di placche fibrose nella tunica albuginea del pene. La triade sintomatologica tipica è rappresentata da incurvamento penieno, dolore in erezione e dal progressivo deterioramento della funzione erettile, quest'ultimo dovuto principalmente a un difetto del meccanismo di veno-occlusione, cioè del deflusso di sangue in uscita dal corpo cavernoso, per alterazione delle proprietà meccaniche dell'albuginea. Tale disturbo si può manifestare a diverse età, anche se il picco di incidenza coinvolge prevalentemente la VI-VII

decade di vita.

La terapia medica è stata oggetto di profonde discussioni, ed è proponibile nei casi iniziali in cui verosimilmente può ottenere una stabilizzazione della malattia e una riduzione della sintomatologia algica. Sono state proposte nel tempo diverse terapie, e alcuni principi attivi sono oggi presenti nella formulazione di diversi integratori assumibili per via orale; i più usati sono gli anti-ossidanti (vitamina E) e l'acido para-amino-benzoico. Un'altra strategia di tipo medico consiste nella terapia mediante infiltrazioni intraplacca e periplacca di principi attivi ad azione antifibrotica quali il Verapamil, molecola in commercio come antipertensivo, o l'acido ialuronico con periodicità settimanale. In caso di disfunzione erettile è possibile un supporto con inibitori della PDE5.

Nei pazienti in cui il DE e/o la deformazione peniena rendono impossibile l'attività sessuale, il ripristino della funzione passa necessariamente attraverso la sala operatoria. L'approccio chirurgico è estremamente vario; l'indicazione al tipo di intervento viene posta solo dopo un'attenta valutazione del singolo caso, tenendo presente, in particolare, il grado di curvatura del pene e la funzione erettile dei pazienti. Esistono diverse possibilità, dal raddrizzamento mediante plicatura della tunica albuginea, alla sezione della placca fibrotica con il contestuale posizionamento di un graft, all'inserimento di protesi peniene, eventualmente associate a tecniche di allungamento del pene.

L'infertilità maschile: come e perchè

L'infertilità di coppia è una situazione in cui non si ottiene il concepimento dopo 12 mesi di rapporti adeguati, quindi rapporti non solo non protetti, ma anche mirati sull'ovulazione. Di solito si classifica l'infertilità di coppia in infertilità da fattore femminile e infertilità da fattore maschile, di cui ci occupiamo; ovviamente nulla vieta che vi siano entrambi i fattori, il che rende indispensabile sempre una valutazione specialistica parallela, ginecologica ed andrologica, dei due componenti della coppia. In molti casi una infertilità di coppia è il risultato dell'incontro di due subfertilità.

L'infertilità maschile può avere diverse cause, alcune di queste note, verificabili e a volte trattabili, altre ignote o solo teorizzate. E' a questo punto necessario fare una schematizzazione un po' scolastica, ma utile per capire.

In generale le cause di infertilità maschile si può dividere in tre grossi gruppi cause pretesticolari, testicolari e post testicolari.

Le cause di infertilità **pretesticolari** stanno, come dice il nome, a monte del testicolo, e sono essenzialmente costituite dai quadri di insufficiente stimolazione ormonale della gonade per deficit di secrezione di FSH e LH da parte dell'ipofisi.

Le cause **testicolari**, più comuni, sono invece insite nel testicolo, e determinano un intoppo nella produzione di spermatozoi da parte del tubulo seminifero. Tra queste ricordiamo innanzitutto patologie andrologiche facilmente riconoscibili, quali il criptorchidismo e il varicocele, a cui sono dedicati due paragrafi successivi; ma il testicolo può non produrre correttamente spermatozoi per blocchi e disfunzioni a livello del processo di spermatogenesi anche in risposta a eccanismi patogenetici più difficilmente riconoscibili, quali cause genetiche, tossiche e fisiche (sostanze ad azione estrogenica, inquinanti ambientali, esposizione al calore). Il danno testicolare può essere di vari tipi e di diversa gravità, a partire da una diminuzione quantitativa di una spermatogenesi, alla presenza di un blocco della maturazione degli spermatozoi a un determinato stadio, fino alla agenesia completa della linea germinale.

Sono invece cause di **infertilità post testicolare** tutte le interruzioni della via seminale: malformazioni ed agenesie di tutta o di parte della via seminale (ad esempio l'agenesia congenita dei deferenti), la disgiunzione (sempre su base malformativa) dell'epididimo dal deferente, le stenosi del deferente e dei dotti eiaculatori. Queste ultime possono essere conseguenza di una infezione genitale (ad esempio una epididimite, o anche una prostatite con interessamento della via seminale), quindi è sempre bene nei giovani in presenza di sintomi di infezione procedere ad una adeguata terapia anche a scopo di prevenzione dell'infertilità.

In tutti i casi, il risultato finale è un liquido seminale che dimostra all'esame microscopico dati patologici: un numero di spermatozoi inferiore alla norma, spermatozoi poco mobili e di morfologia non normale fino a situazioni di assenza completa di spermatozoi nell'ejaculato, quadro che prende il nome di azoospermia; l'esame del liquido seminale (detto spermioγραμμα o esame seminale tout-court) è quindi un esame fondamentale, riassuntivo della fertilità del maschio, ma per avere informazioni corrette va eseguito in centri specializzati in infertilità (è molto operatore dipendente) e va ripetuto almeno due volte per conferma.

E' possibile in molti casi fare ipotesi abbastanza affidabili sulla causa dell'infertilità utilizzando parametri clinici come l'anamnesi, l'esame obiettivo, e i valori di FSH: quest'ultimo esame è particolarmente importante, perchè infertilità da cause testicolari possono avere un aumento importante dei valori di FSH (che viene secreto in misura maggiore dall'ipofisi in risposta ad un mancato feedback negativo da parte dell'inibina, prodotta dal testicolo quando presente una buona funzionalità dei tubuli seminiferi). In caso di parametri seminali particolarmente compromessi, e soprattutto nelle azoospermie, diventa indispensabile fare una biopsia testicolare, cioè andare a prelevare un pezzo di testicolo per fare diagnosi istologica (e, come vedremo, per cercare nel contempo spermatozoi utilizzabili ai fini di tecnica di procreazione medico-assistita).

Il criptorchidismo

Il criptorchidismo, mancata discesa dei testicoli, è qualcosa di più di una semplice anomalia anatomica. FIGURA 32. I testicoli scendono nella borsa scrotale durante l'ultima fase della vita fetale e completano la loro discesa nei primi giorni dopo la nascita sotto stimolo ormonale; quindi alla base del criptorchidismo vi è probabilmente un difetto nell'azione degli ormoni che verosimilmente si rende responsabile, oltre che dell'arresto più o meno alto nella discesa, anche di alterazioni funzionali del testicolo. Questo spiega perchè il criptorchidismo comporta un maggior rischio di infertilità e di sviluppo di neoplasie testicolari, rischi che non vengono completamente eliminati dalla terapia medica o dall'intervento (anche precoce) di orchidopessi, cioè di posizionamento dei testicoli nella borsa scrotale; quindi oggi si pensa che le alterazioni testicolari non siano una conseguenza della mancata discesa, e si accetta che il criptorchidismo sia un'anomalia di sviluppo che causa fin dall'inizio alterazioni testicolari e, parallelamente, la mancata discesa. Al di là del discorso infertilità, i testicoli criptorchidi anche se sottoposti ad orchidopessi devono venire periodicamente controllati con palpazione (se nella borsa scrotale) ed ecografia.

Il varicocele

Il varicocele è una patologia andrologica molto comune (circa 15% della popolazione) che si estrinseca di solito con lo sviluppo puberale ed è caratterizzata da una dilatazione varicosa dei plessi venosi peritesticolari, molto più frequente a sinistra per ragioni di anatomia vascolare venosa: il decorso della vena spermatica sinistra è più facilmente soggetto a compressioni da parte di altri vasi (cosiddetto effetto schiaccianoci della arteria iliaca e della arteria mesenterica) e sbocca ad angolo retto nella vena renale, mentre il decorso della vena spermatica destra è meno soggetto a compressioni e sbocca direttamente nella cava formando un angolo acuto, condizione che favorisce il deflusso. FIGURA 30

Molte evidenze scientifiche confermano che il varicocele è dannoso per la fertilità: i testicoli nei soggetti con varicocele possono essere più o meno ipotrofici e presentare delle alterazioni istologiche/ultrastrutturali degenerative, vi sono evidenti alterazioni del liquido seminale in termini di numero, motilità e morfologia degli spermatozoi e, in ultimo, l'infertilità maschile e varicocele sono condizioni unite da un forte nesso statistico.

Sulla necessità di trattare il varicocele è aperta da decenni una diatriba nella comunità scientifica, perchè alcuni autori sostengono che la correzione del varicocele, pur consentendo un miglioramento

dei parametri seminali, non porti ad un reale recupero della fertilità, mentre la maggior parte dei lavori presentano casistiche che dimostrano un effetto positivo sul numero di gravidanze dopo trattamento del varicocele. Quello che si può dire è che il varicocele è comunque una condizione che provoca un danno al testicolo, che la correzione del varicocele può arrestare il progredire delle alterazioni, ma che la capacità di recupero del testicolo delle alterazioni già in essere è variabile da caso a caso e che comunque è maggiore nei soggetti più giovani; quindi in soggetti giovani, con un varicocele clinicamente significativo, parametri seminali alterati o segni di sofferenza testicolare e che non desiderano cercare paternità a breve tempo, vi è il razionale per consigliare un intervento correttivo, che è comunque poco invasivo, allo scopo di preservare un bene importante quale la fertilità futura.

Oggi vi sono diverse metodiche per trattare il varicocele, sia metodiche radiologiche retrograde che metodiche chirurgiche. Le metodiche di radiologia interventistica consistono nel far passare un cateterino nella vena femorale, di qui nell'iliaca e nella cava e, sempre sotto controllo in radioscopico, dalla vena cava entrare nella vena renale sinistra e quindi nella vena spermatica in senso retrogrado; nella vena spermatica vengono poi rilasciate delle sostanze e/o delle microspirali che provocano la chiusura della vena. Le metodiche retrograde attraggono per l'assenza di accessi chirurgici, ma comportano una procedura di radiologia vascolare interventistica certamente non semplice che prevede il passaggio attraverso i grossi vasi dell'addome (con i relativi rischi) e viene condotta sotto un controllo radioscopico prolungato con relative dosi di radiazioni.

Le metodiche chirurgiche prevedono un accesso inguinale o scrotale, l'isolamento delle vene dilatate e la loro legatura o la loro sclerotizzazione anterograda. Con la sclerotizzazione anterograda (tecnica di Tauber) la sostanza sclerosante viene portata nella vena spermatica non attraverso i grossi vasi addominali, ma dalla periferia, attraverso una piccola vena del plesso spermatico che viene isolata ed incannulata tramite un'incisione di appena 2 cm alla radice dello scroto; la metodica viene eseguita in anestesia locale, è molto ben tollerata dal paziente e ha ottimi risultati in termini di correzione del varicocele, motivi per cui è diventata la metodica di scelta in numerosissimi centri in tutto il mondo. FIGURA 31

Tutte le tecniche di correzione sono egualmente esposte ad un rischio di recidiva intorno al 4-8%, in quanto è possibile che il reflusso di sangue provochi la dilatazione di nuovi vasi dopo qualche mese dall'intervento; spesso però la recidiva è di grado minore (con miglioramento dei parametri seminali) e comunque molte tecniche, tra cui la Tauber, sono ripetibili senza problemi aggiuntivi.

Trattare l'infertilità maschile

Le strategie per trattare l'infertilità da fattore maschile sono essenzialmente due: mettere il testicolo e la via seminale nelle migliori condizioni per funzionare (queste strategie sono di solito indicate come terapie andrologiche della infertilità) oppure recuperare spermatozoi per una fecondazione assistita.

Le terapie andrologiche ovviamente sono diverse a seconda che si tratti di infertilità secretoria o ostruttiva.

Alcune condizioni di infertilità secretoria possono essere trattate con una terapia medica. Poiché la spermatogenesi necessita di una stimolazione ormonale da parte dell'FSH, ormone prodotto dall'ipofisi, in quei casi in cui non vi siano adeguati livelli circolanti di tale ormone (ipogonadismo ipogonadotropo) la somministrazione di FSH esogeno, da solo o combinato con gonadotropina corionica (hCG), consente la ripresa della spermatogenesi.

Un metodo alternativo per ottenere indirettamente un aumento dei livelli di gonadotropine che veniva utilizzato soprattutto in passato è la terapia con tamoxifene, un antiestrogeno che stimola la produzione endogena di gonadotropine da parte dell'ipofisi; è un farmaco che si assume per via orale ed è di gran lunga di minor costo rispetto alle gonadotropine, ma la sua reale utilità nella cura dell'infertilità maschile è oggi messa ampiamente in discussione.

Vi sono poi una serie di terapie, che si possono definire "di supporto", che non agiscono attraverso meccanismi ormonali ma coadiuvano la produzione di spermatozoi attraverso diversi meccanismi,

tra cui la protezione dall'azione nociva di radicali liberi dell'ossigeno (antiossidanti e vitamine) e la supplementazione di metaboliti e microelementi utili alla spermatogenesi e al metabolismo dello spermatozoo: carnitina, arginina, preparati di coenzima Q 10, zinco, selenio, ecc. Spesso questi principi attivi rientrano, variamente combinati, nella composizione di integratori e prodotti da banco; anche se non sono certamente risolutivi in caso di gravi compromissioni della spermatogenesi, possono tuttavia trovare una loro utilità in casi di infertilità con dispermie lievi o come supporto ad altre terapie (ad esempio dopo trattamento chirurgico del varicocele).

Poche cause di infertilità non ostruttiva possono essere trattate chirurgicamente, essenzialmente solo il criptorchidismo (nella prima infanzia, in casi non rispondenti a terapia medica) e il varicocele.

Al contrario, tra le strategie di trattamento delle forme di infertilità ostruttiva le terapie mediche non hanno una grande importanza (se escludiamo il ruolo preventivo di una adeguata terapia antibiotica delle infezioni genitali) mentre in alcuni casi possono essere trattate chirurgicamente: essenzialmente si tratta di casi di ricanalizzazione microchirurgica dei deferenti in persone che hanno “cambiato idea” dopo vasectomia, o di resezione endoscopica dello sbocco dei dotti eiaculatori nell'uretra prostatica nei rari casi di stenosi dell'ultimo tratto di questi dotti.

Il prelievo di spermatozoi e la fecondazione assistita

Molte condizioni alla base di infertilità non sono passibili di un miglioramento in misura tale da permettere una fecondazione “per via naturale” né con terapia medica, né con terapia chirurgica: pensiamo, tra le infertilità da causa testicolare, alle gravi ipospermatogenesi, ai blocchi maturativi precoci, alla aplasia della linea germinale, e tra le forme ostruttive alle agenesie complete dei deferenti o di ampi tratti della via seminale ecc. Queste condizioni si rendono responsabili clinicamente di gravi compromissioni del liquido seminale fino ad una vera azoospermia, cioè l'assenza completa di spermatozoi nell'eiaculato; tutte condizioni ovviamente non compatibili con la fecondazione per via “naturale”.

Oggi sono disponibili diverse tecniche di fecondazione assistita classificabili in tre diversi livelli di complessità, che hanno la funzione di facilitare il contatto dello spermatozoo con l'ovulo e la fecondazione di quest'ultimo; quanto peggiore (per numero e motilità degli spermatozoi) è la qualità del materiale seminale a disposizione, tanto più alto sarà il livello di complessità della tecnica di fecondazione che il biologo della riproduzione utilizzerà.

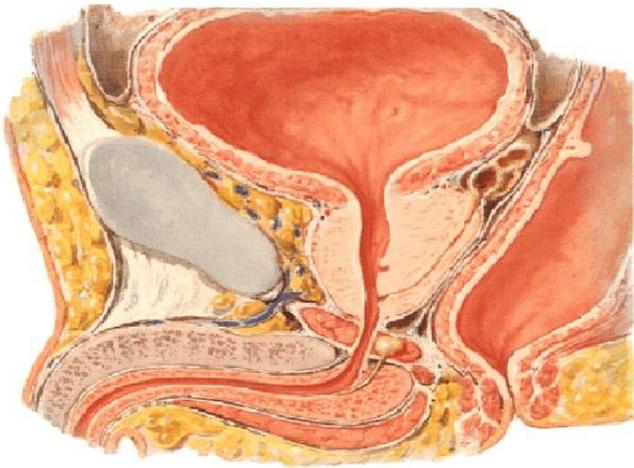
Le tecniche di fecondazione assistita possono utilizzare gli spermatozoi dell'eiaculato, quando presenti, o spermatozoi recuperati chirurgicamente (nei casi in cui la spermatogenesi, anche se molto ridotta e limitata almeno a qualche “isola” del testicolo, sia ancora presente) nei casi di azoospermia. Il recupero di spermatozoi è quindi, come si comprende facilmente, di norma coronato da successo in caso di forme escretorie, meno garantito (e subordinato alla presenza di “isole” di spermatogenesi conservata) in caso di forme secretorie.

Il recupero di spermatozoi può avvenire dalla via seminale a monte di una ostruzione, tipicamente dall'epididimo, oppure direttamente dal parenchima testicolare, quindi dai tubuli seminiferi.

In questi casi oggi si tende ad eseguire in un solo tempo chirurgico sia la fase diagnostica (biopsia testicolare a scopo di definizione anatomo-patologica) sia la fase, terapeutica, di recupero di materiale utile all'estrazione di spermatozoi vitali, se presenti. Con l'utilizzo del microscopio operatore è possibile prelevare dal testicolo i singoli tubuli (scegliendo quelli dall'aspetto migliore e più trofico) da cui il biologo della riproduzione tenterà l'estrazione degli spermatozoi: tale metodica è detta micro-TESE (Microsurgical Testicular Sperm Extraction).

Il materiale prelevato potrà essere congelato e poi utilizzato per fecondazione assistita; data la scarsità del materiale, deopo micro TESE viene sempre utilizzato il livello più complesso di fecondazione assistita, cioè la tecnica ICSI, acronimo di Intra Cytoplasmic Sperm Injection; questa tecnica prevede l'iniezione sotto controllo microscopico di un singolo spermatozoo nella cellula uovo e pertanto è possibile pottenere la fecondazione anche con disponibilità di pochissimi spermatozoi non mobili.FIGURA 32

Parlando di congelamento e fecondazione assistita, è necessario ricordare un altro importante campo di applicazione di queste tecniche, che è quello preventivo in previsione di terapie oncologiche: molte terapie, tipicamente chemio- e radioterapie, eseguite per tumori solidi ed ematologici in soggetti di giovane età, consentono la guarigione dalla neoplasia, ma determinano la distruzione dell'epitelio germinale dei tubuli seminiferi, con conseguente infertilità iatrogena in soggetti che verosimilmente da quel momento in avanti avranno una vita lunga e normale. In questi soggetti è indispensabile proporre il congelamento preventivo del seme, ottenibile con facilità (se non presenti concomitanti condizioni patologiche andrologiche di quelle sopra ricordate) da eiaculato. A guarigione avvenuta, anche a distanza di molti anni, il soggetto potrà utilizzare il seme congelato per ottenere prole tramite fecondazione assistita.



8

FIGURA 1

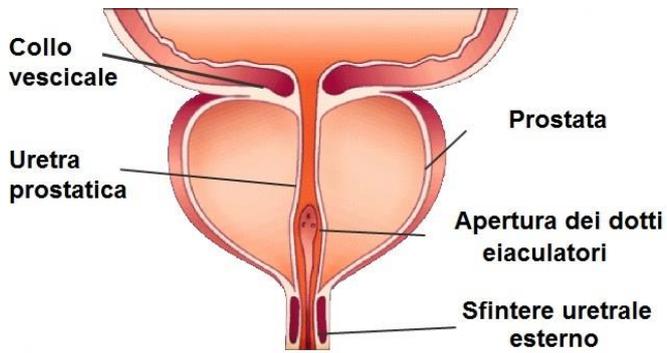


FIGURA 2

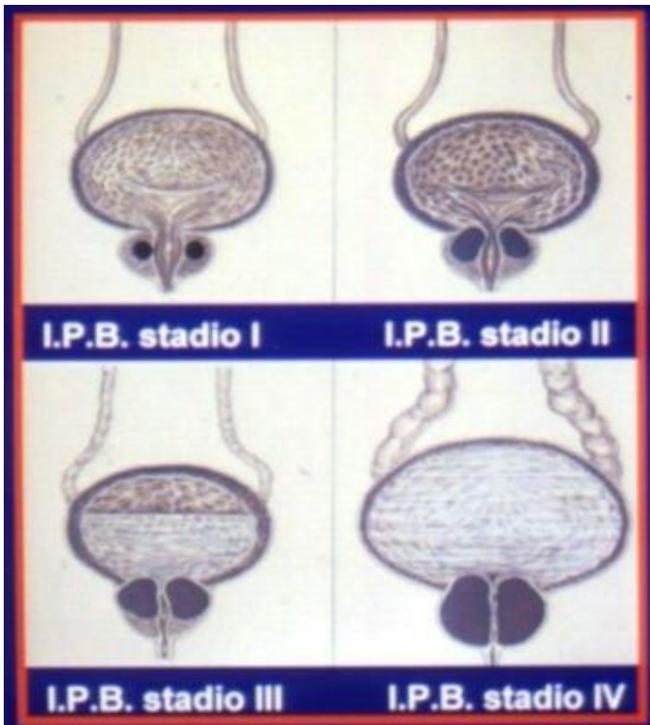


FIGURA 3



FIGURA 4

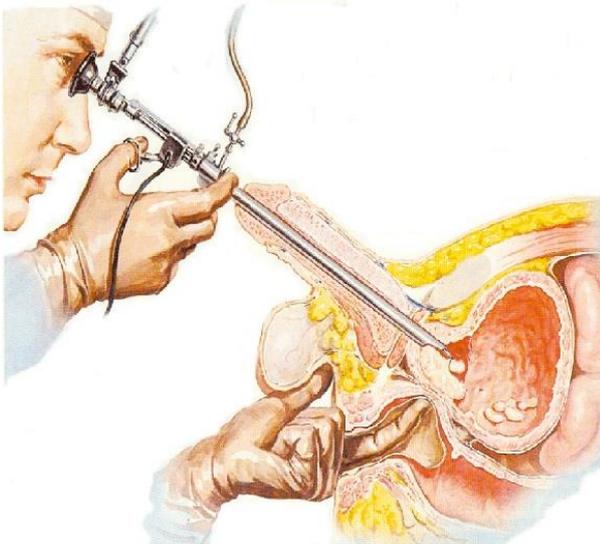


FIGURA 5

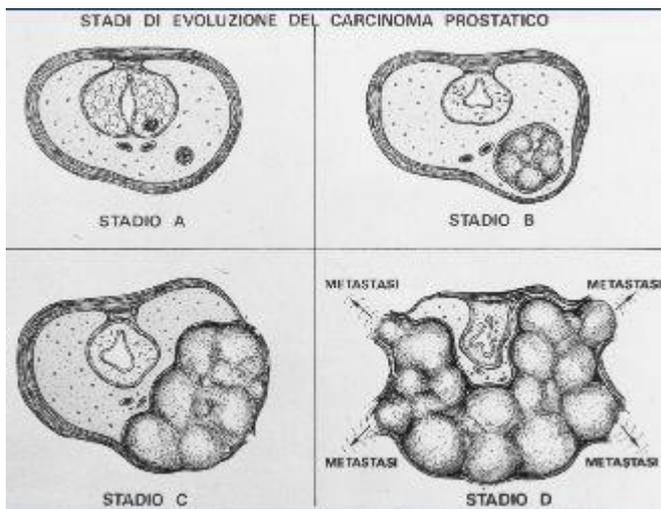


FIGURA 6

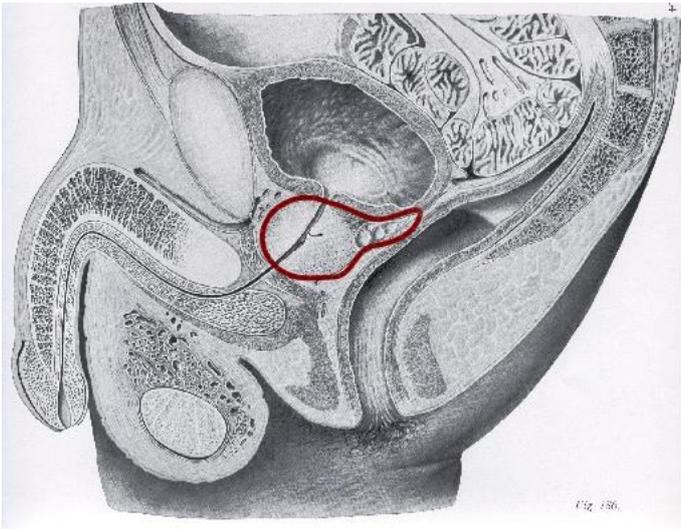


FIGURA 7

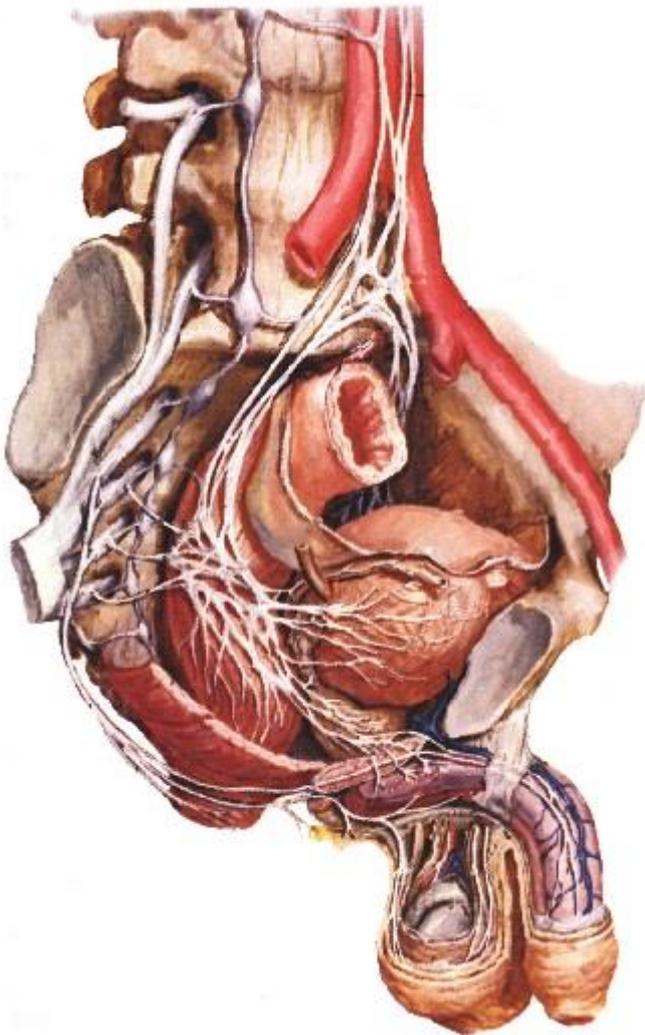


FIGURA 8

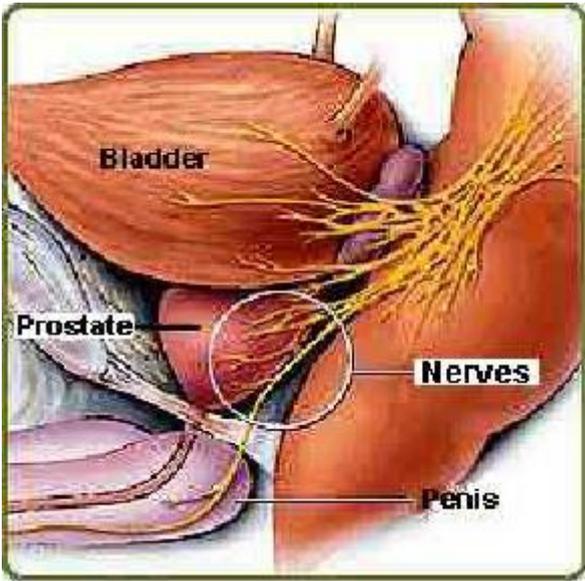


FIGURA 9



FIGURA 10



FIGURA 11



FIGURA 12

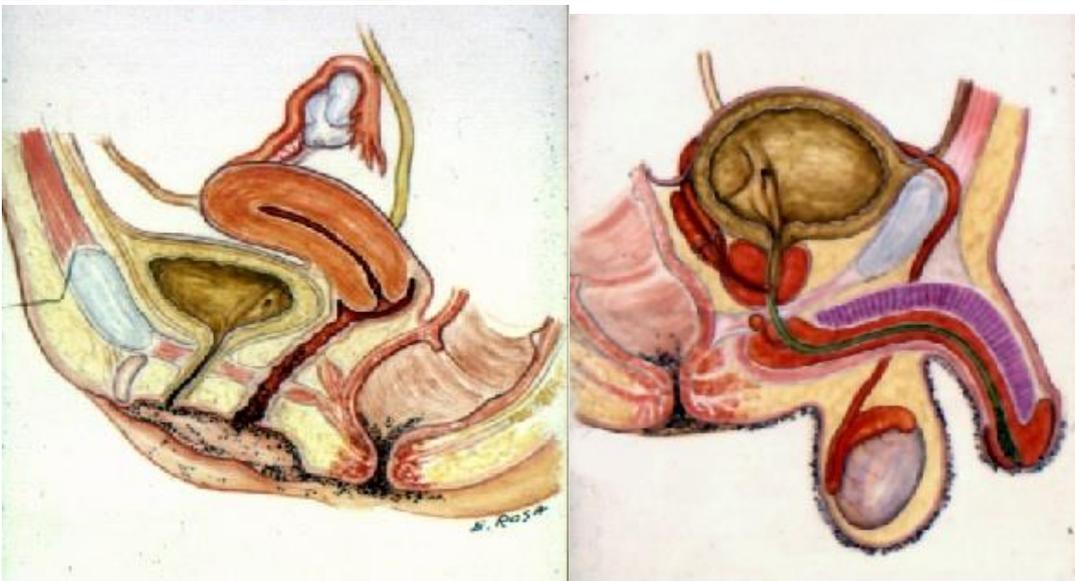


FIGURA 13

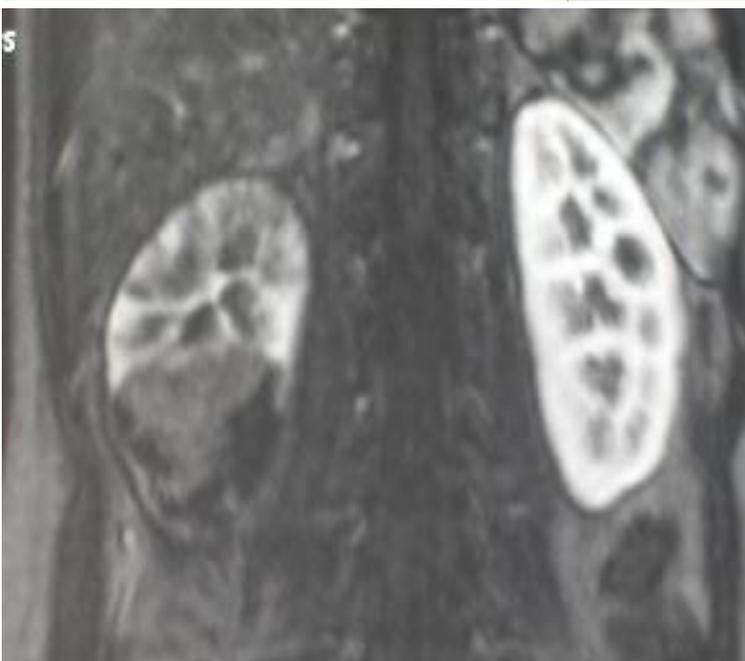


FIGURA 14

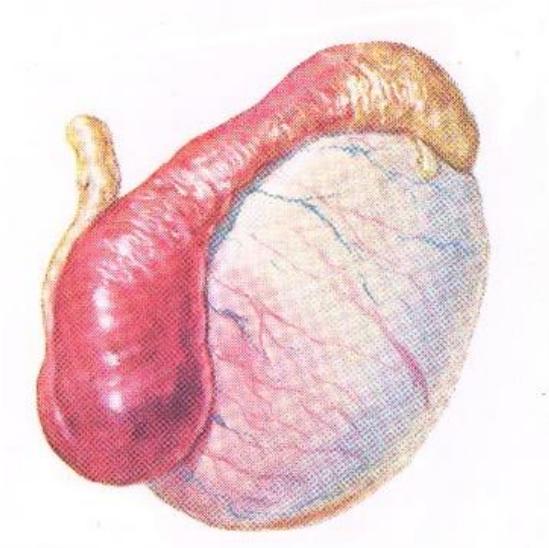


FIGURA 15

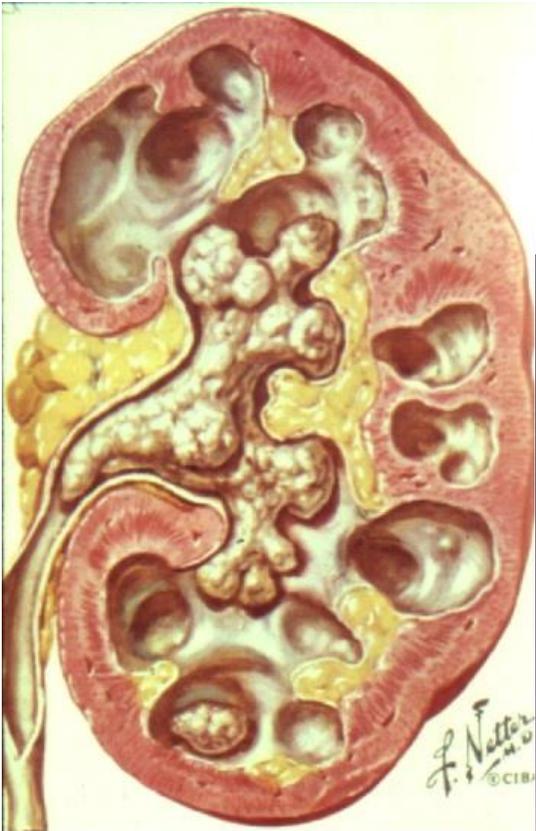


FIGURA 16



FIGURA 17



FIGURA 18



FIGURA 19

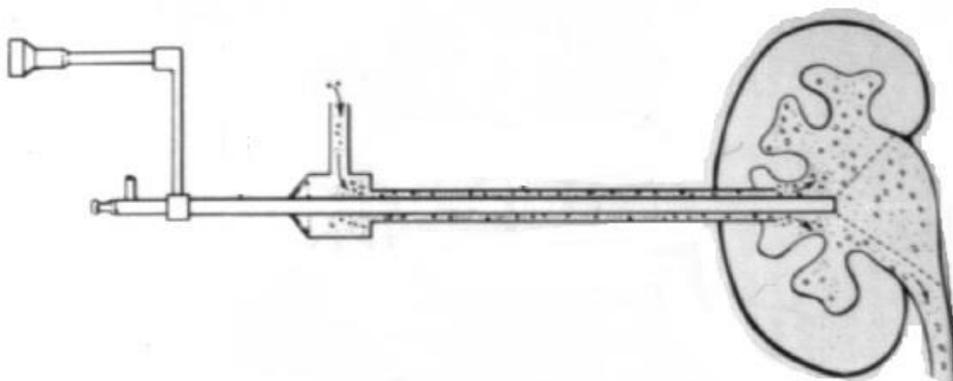


FIGURA 20



FIGURA 21

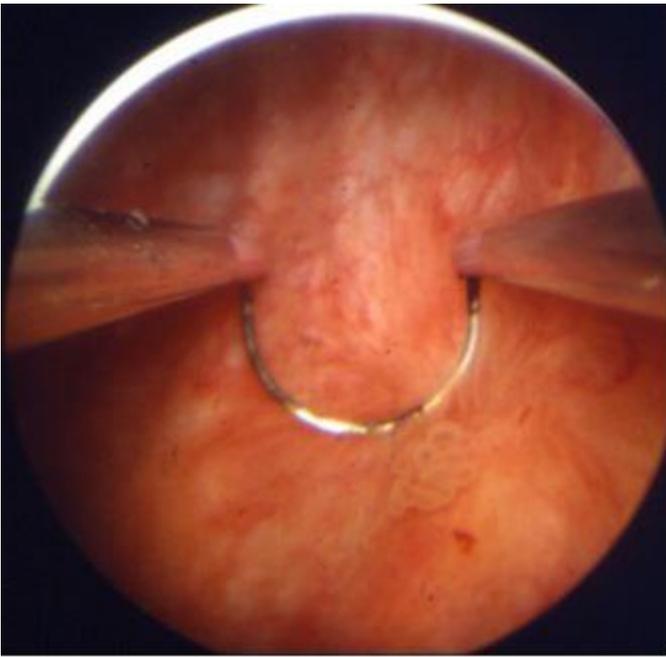


FIGURA 22

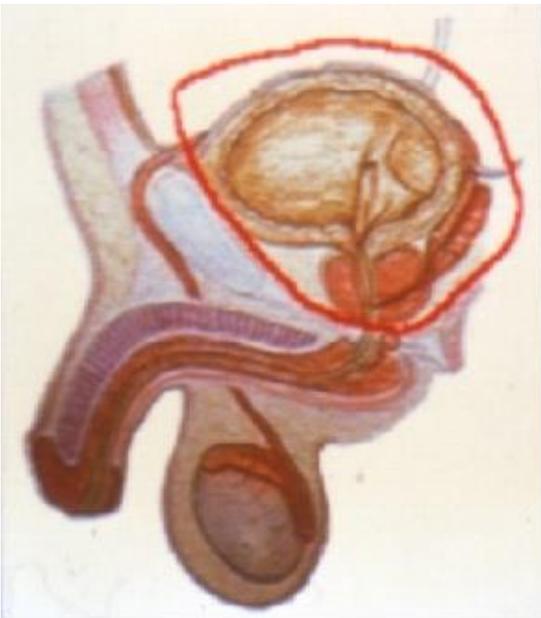


FIGURA 23



FIGURA 24

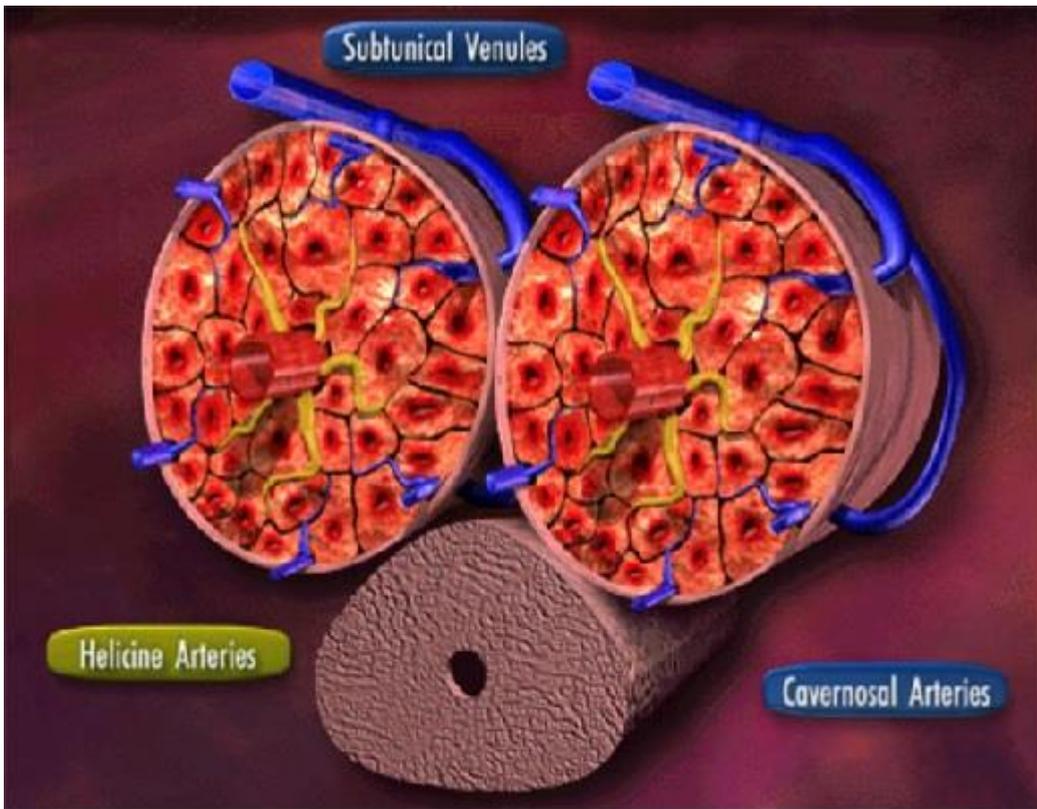


FIGURA 25



FIGURA 26

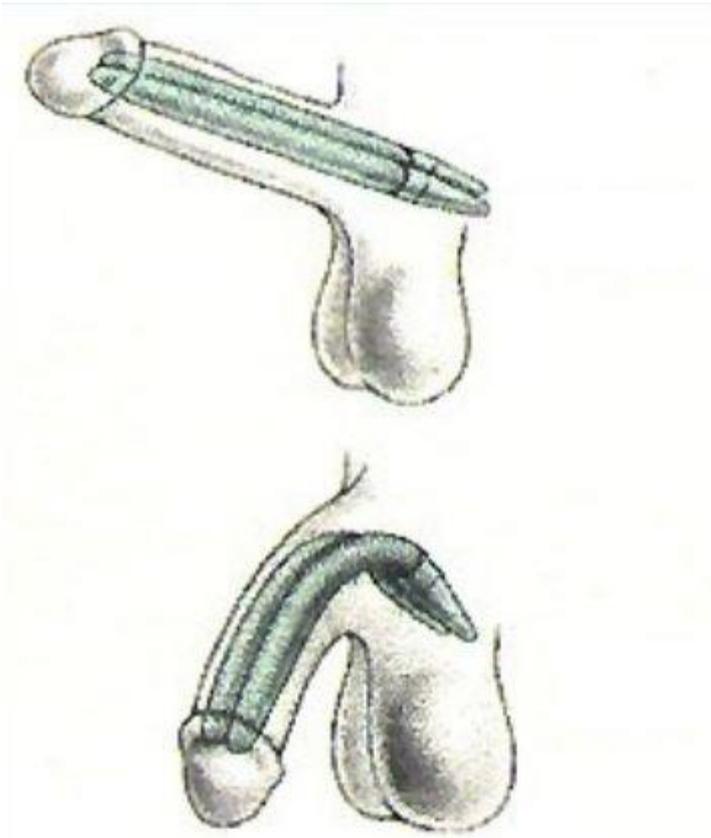


FIGURA 27

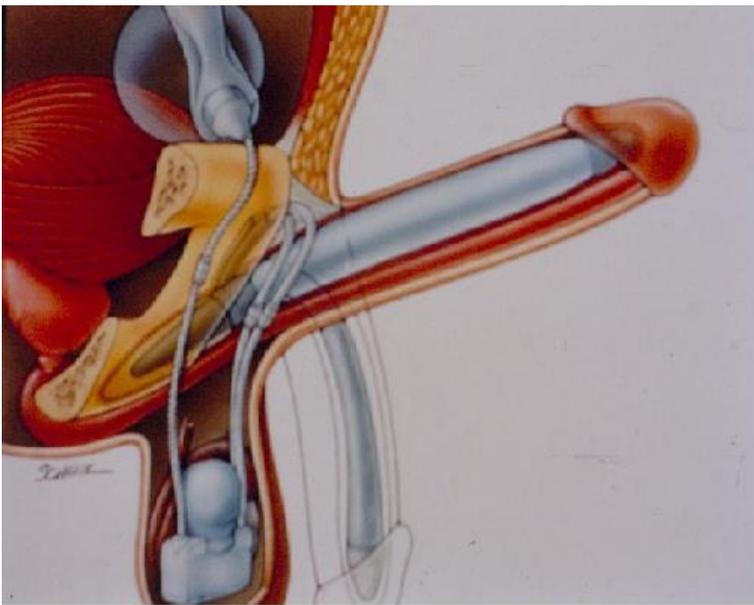


FIGURA 28



FIGURA 29

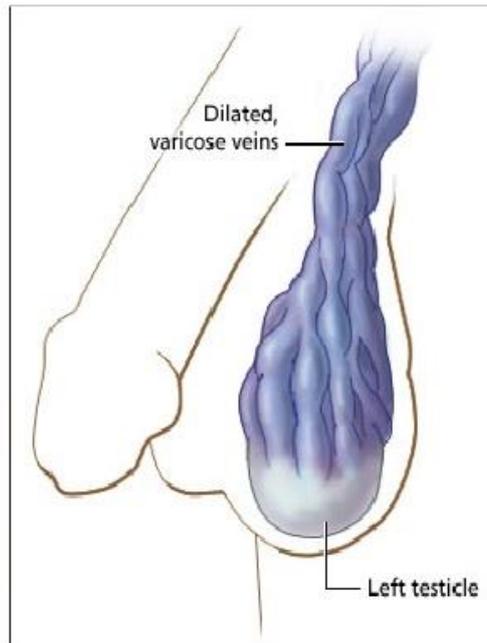
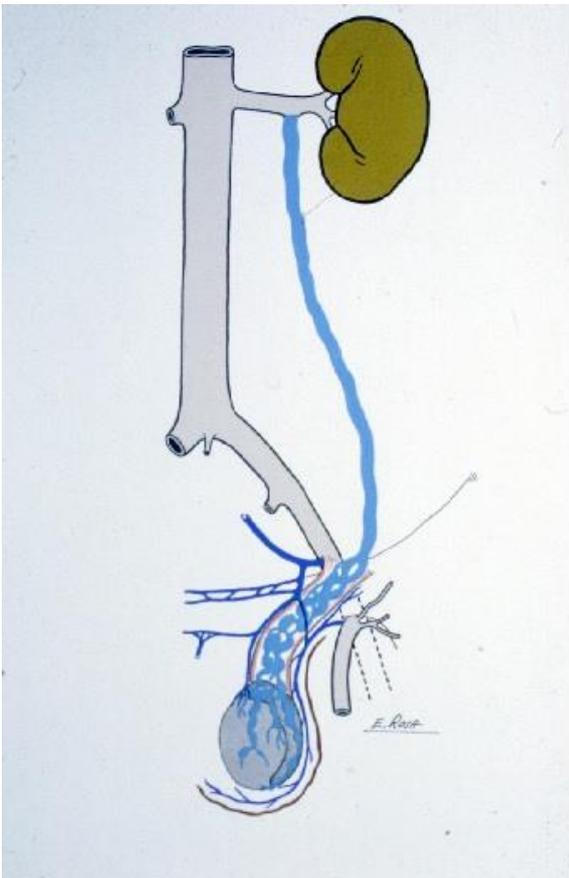


FIGURA 30



FIGURA 31

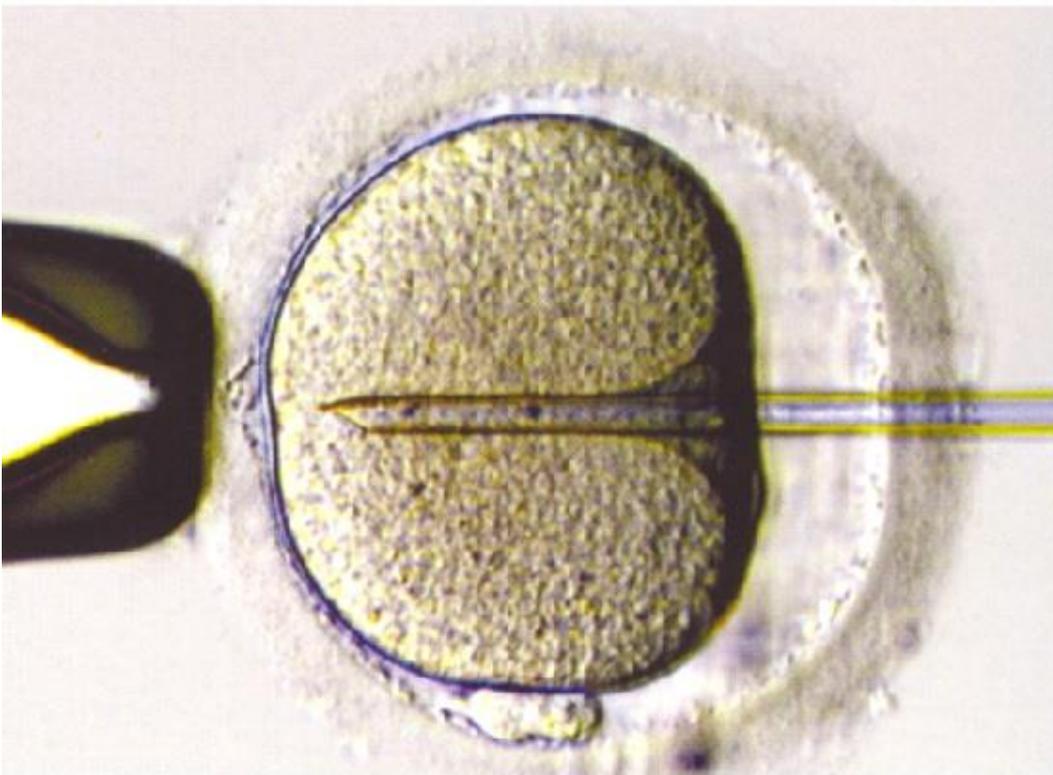


FIGURA 32