



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Master Universitario di II livello in
Pediatric Urology: Contemporary Strategies from Fetal Life to Adolescence
Direttore: Prof. Mario Lima

**Chirurgia del tratto genitale femminile in età pediatrica:
discussione di casi clinici complessi**

Candidata

Dott.ssa Vincenza Girgenti

Relatore

Ch.mo Prof. Mario Lima

ANNO ACCADEMICO 2020-2021

INDICE

Introduzione	2
Embriologia	3
Malformazioni utero-vaginali	4
- Inquadramento clinico-diagnostico	8
- Malformazioni vaginali	9
- Malformazioni del collo-cervice uterina	24
- Malformazioni dell'utero	24
Neoplasie utero-vaginali	26
- RMS del tratto genitale femminile: management e principi di terapia	28
Contributo clinico	30
- Caso clinico 1	30
- Caso clinico 2	33
- Caso clinico 3	34
- Caso clinico 4	36
Discussione	38
Bibliografia	40

Introduzione

Il tratto genitale femminile può essere interessato da un ampio spettro di alterazioni di tipo congenito o acquisito che possono manifestarsi in diversi momenti della vita.

La maggior parte delle malformazioni congenite che coinvolgono i genitali esterni si palesa chiaramente alla nascita, mentre le malformazioni e i disordini acquisiti dei genitali interni possono manifestarsi in epoca postnatale, alla pubertà, in età adolescenziale o durante la vita adulta. Alcuni di questi disordini si presentano in forma isolata, altri invece possono fare parte di un'anomalia multisistemica o inserirsi in contesti sindromici.

Le malformazioni del tratto genitale femminile sono la conseguenza del fallimento del regolare sviluppo dei precursori embriologici o dell'arresto della normale sequenza di eventi che avviene precocemente durante lo sviluppo embrionario e si manifestano clinicamente con quadri di tipo ostruttivo o non ostruttivo. I disordini di tipo acquisito d'interesse chirurgico sono prevalentemente di origine neoplastica.

La gestione chirurgica di tali anomalie, è strettamente correlata alla loro eziologia e varia da procedure operative semplici ad interventi piuttosto complessi che spesso rappresentano una sfida per il chirurgo, specie nel caso in cui sono coinvolti diversi apparati, urinario e gastrointestinale in primis, come nella persistenza del seno urogenitale e della cloaca. Tale gestione inoltre non può prescindere da un approccio di tipo multidisciplinare, che oltre al chirurgo pediatra vede coinvolte altre figure come l'endocrinologo, il radiologo, il genetista, il ginecologo, l'oncologo, lo psicologo, per quanto riguarda sia l'inquadramento diagnostico che l'iter terapeutico.

L'ampio spettro di anomalie che interessano il tratto genitale femminile entra in contrasto con la bassa incidenza della maggior parte di tali condizioni. In letteratura sono riportate infatti casistiche limitate riguardanti le singole patologie di tale distretto.

Scopo di questa tesi è riportare, dopo una revisione delle patologie d'interesse chirurgico del tratto utero-vaginale e delle nuove classificazioni, l'esperienza degli ultimi 4 anni dell'U.O. di Chirurgia Pediatrica dell'ARNAS Civico di Palermo e dell'Ospedale Sant'Antonio Abate di Trapani, attraverso la discussione di casi clinici complessi e focalizzando l'attenzione sulle nuove tecniche chirurgiche che si avvalgono dell'utilità della chirurgia mininvasiva ed endoscopica.

Embriologia

Lo sviluppo del tratto genitale femminile deriva dalla differenziazione cellulare, migrazione, fusione e seguente canalizzazione dei dotti paramesonefrici di Muller, i quali originano alla 6° settimana di sviluppo embrionale dall'invaginazione dell'epitelio celomatico e lateralmente al mesonefro. Tale processo avviene in assenza del gene SRY situato sul cromosoma Y che implica la mancata produzione del fattore inibente lo sviluppo dei dotti Mulleriani.

Dalla parte craniale dei dotti di Muller originano le tube di Fallopio, mentre le porzioni caudali si fondono lungo la linea mediana, in un processo denominato "fusione laterale", formando l'utero e i 2/3 superiori della vagina. La parte distale della vagina deriva invece dal seno urogenitale (SUG); la sua separazione dal tratto urinario e dal retto si realizza attraverso una complessa interazione tra l'estremità caudale dei dotti Mulleriani fusi tra loro, il SUG e la cloaca. L'allungamento in senso caudale dei dotti di Muller fusi lungo la linea mediana continua fino a quando essi raggiungono e si invaginano nella parte posteriore del SUG formando il tubercolo Mulleriano, dal quale l'epitelio cresce verso i dotti Mulleriani portando all'obliterazione del canale vaginale e alla formazione di un solido piatto vaginale. Alla 6° settimana la cloaca viene divisa dal setto uro-rettale, anteriormente nel SUG e posteriormente nel retto. Il SUG forma vescica ed uretra, ma interagendo anche con il tubercolo Mulleriano, forma delle strutture esterne endodermiche denominate bulbi senovaginali.

Il solido piatto vaginale abbassa l'uretra verso il perineo, dove sia l'uretra che la vagina, allargandosi e ribaltandosi verso l'esterno, formano il vestibolo. Il piatto vaginale si canalizza, formando il lume della vagina intorno alla 17° settimana e che risulta separato dal SUG dall'imene, una membrana che si forma dalla proliferazione epiteliale alla giunzione tra il piatto vaginale e il SUG.

Il piano muscolare della futura vagina deriva invece dal mesenchima circostante. La differenziazione della vagina si completa alla 22° settimana; contemporaneamente si assiste alla regressione dei dotti di Wolff. Residui wolffiani sono rappresentati al paraooforon e dall'epooforon in sede peritubarica e dall'organo di Gardner in sede paravaginale.

Il processo di migrazione e fusione dei dotti Mulleriani è temporalmente connesso alla differenziazione del dotto mesonefrico ed induzione renale. Tale relazione spiega la frequente coesistenza fra le malformazioni renale e quelle del tratto genitale.

Malformazioni utero-vaginali

La prevalenza delle malformazioni del tratto genitale femminile (anomalie mulleriane ed imenali) riportata è del 5,5% nella popolazione femminile.

Tali malformazioni si presentano in maniera sporadica, senza evidenza di familiarità. Tuttavia è stata riscontrata una forte associazione con le malformazioni renali ed anorettali.

Esistono numerose classificazioni di tali malformazioni, nessuna delle quali però include tutte le possibili anomalie. La più usata è quella proposta dall'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) che classifica le anomalie Mulleriane in sei categorie in base al grado di alterazione del normale sviluppo e una settima relativa all'esposizione al dietilstibestolo (DES). La più recente è invece quella proposta dall' European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE). Si tratta di classificazioni che si basano su criteri morfologici con risvolti sul piano clinico-terapeutico.

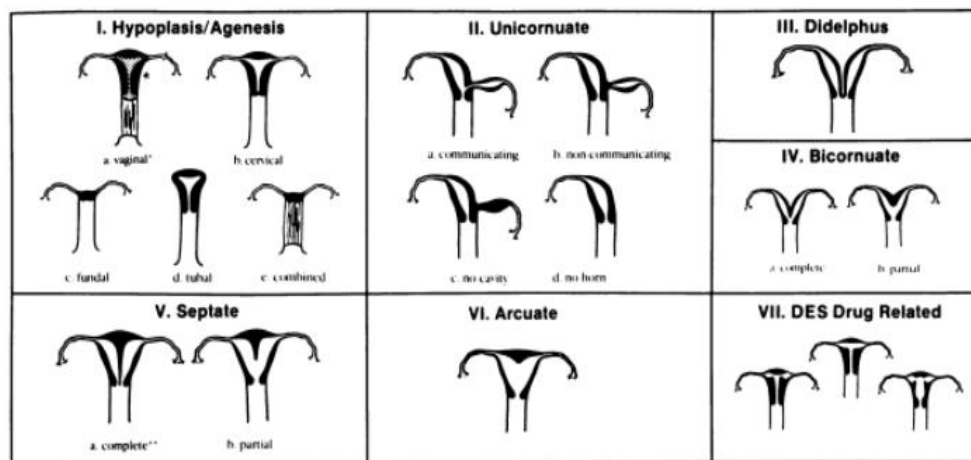


Fig.1 Classificazione delle anomalie Mulleriane AFS

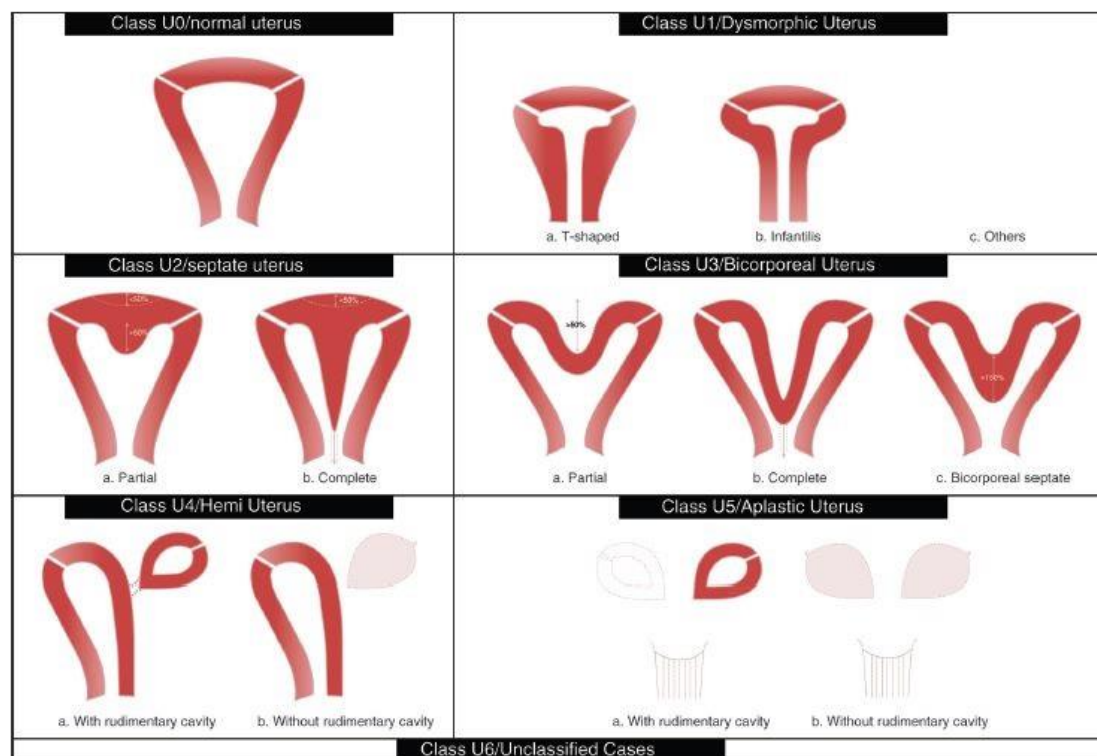


ESHRE/ESGE classification Female genital tract anomalies



Uterine anomaly		Cervical/vaginal anomaly
Main class	Sub-class	Co-existent class
U0	Normal uterus	C0 Normal cervix
U1	Dysmorphic uterus a. T-shaped b. Infantilis c. Others	C1 Septate cervix
U2	Septate uterus a. Partial b. Complete	C2 Double 'normal' cervix
U3	Bicorporeal uterus a. Partial b. Complete c. Bicorporeal septate	C3 Unilateral cervical aplasia
U4	Hemi-uterus a. With rudimentary cavity (communicating or not horn) b. Without rudimentary cavity (horn without cavity/no horn)	C4 Cervical aplasia
U5	Aplastic a. With rudimentary cavity (bi- or unilateral horn) b. Without rudimentary cavity (bi- or unilateral uterine remnants/ aplasia)	V0 Normal vagina
U6	Unclassified malformations	V1 Longitudinal non-obstructing vaginal septum
		V2 Longitudinal obstructing vaginal septum
		V3 Transverse vaginal septum and/or imperforate hymen
		V4 Vaginal aplasia
U		C V

Fig. 2 Scheme for the classification of female genital tract anomalies according to the new ESHRE/ESGE classification system.














ESHRE/ESGE classification of uterine anomalies: schematic representation (Class U2: internal indentation > 50% of the uterine wall thickness and external contour straight or with indentation < 50%, Class U3: external indentation > 50% of the uterine wall thickness, Class U3b: width of the fundal indentation at the midline > 150% of the uterine wall thickness).

Le malformazioni vaginali non figurano nella classificazione dell'ASRM, mentre rappresentano una sottoclasse nella classificazione dell'ESHRE/ESGE. Nessuna delle classificazioni proposte descrive le anomalie vaginali singolarmente o in base alla relazione tra gli aspetti anatomici, clinici e chirurgici.

Presso la Chirurgia Pediatrica dell'Università di Bologna è stato condotto uno studio osservazionale che ha portato alla proposta di una classificazione delle malformazioni vaginali basata su criteri embriologici, anatomici e clinici. Durante l'embriogenesi possiamo infatti identificare 6 diversi momenti in cui l'interruzione del normale sviluppo della vagina conduce ad una malformazione (Tab.1) Tale classificazione consente inoltre di poter indicare, per ogni tipo di malformazione, un idoneo e precoce trattamento.

Embryogenesis	Malformations	Type	Gestational week
Failure of development of müllerian ducts	MRKHS	IA	6–8th
	Isolated vaginal agenesis	IB	8–9th
Failure of development of urorectal septum	Cloaca	VI	7th
Failure of canalization of solid epithelial vaginal plate	Atresia	II	8th
Failure of müllerian ducts fusion	Duplication	VA	7th
	Septum	VB	9th
Defects of tuberculum of Müller	Atresia with proximal fistula-high UGS	IIIA	9–14th
	Atresia with distal fistula-low UGS	IIIB	13–18th
Defects of resorption of müllerian septum	Transverse septum	IVA	12–17th
	Imperforate hymen	IVB	20th

Tab.1 Embriogenesi delle malformazioni vaginali

Type	Malformation	Subtype	Characteristica	
I	Agenesis Complete lack of vagina	IA	Associated with uterine agenesis (MRKH)	
		IB	Isolated	
II	Atresia Absence of a tract of vagina	IIA	Proximal	
		IIB	Distal	
III	Atresia with fistula persistent UGS Persistent UGS with atresia of distal third of vagina	IIIA	Proximal fistula (above the urethral sphincter) high US	
		IIIB	Distal fistula (under the urethral sphincter) low US	
IV	Atresia as diaphragm Small transverse atresic tract of vagina as a diaphragm, that can be located along all the length of vagina, mostly proximal	IVA	Transverse septum • Complete • Incomplete	
		IVB	Imperforate hymen	
V	Duplication	VA	Complete duplication (development of two vaginas, in absence of intestinal anomalies)	
		VB	Longitudinal septum (divides vagina into two emivaginas; one of them can be atresic in its distal tract)	
VI	Cloaca Communication of urinary tract, internal genitalia and rectum into the urethra.	VI		

Tab. 2 Classificazione delle malformazioni vaginali

Inquadramento clinico-diagnostico

Le malformazioni utero-vaginali si possono manifestare clinicamente in due diverse modalità a seconda che tale malformazioni implichi o meno un'ostruzione al deflusso del contenuto utero-vaginale. Si distinguono pertanto:

- **Forme non ostruttive** che possono essere asintomatiche o essere causa di irregolarità mestruali, infertilità, poliabortività
- **Forme ostruttive:** a loro volta distinte a seconda del periodo in cui si manifestano in:
 - Epoca neonatale: la produzione di secreti vaginali risulta molto variabile in epoca neonatale e dipende dagli estrogeni materni. La presenza di un'anomalia ostruttiva comporta l'accumulo di secrezioni nel canale utero-vaginale ed è evidenziabile come una massa interlabiale o addomino-pelvica (idrocolpo, idrometrocolpo).
 - Epoca puberale: a seconda dell'entità dell'ostruzione (completa o parziale) la modalità di presentazione varia dall'amenorrea primaria ad irregolarità mestruali persistenti associate ad eventuale dolore addominale ciclico. Si evidenziano come una massa pelvica (ematocolpo, ematometra, ematometrocolpo) e/o con ostruzione urinaria estrinseca.

La diagnosi, soprattutto nelle forme ostruttive, deve essere la più rapida possibile seguendo le tappe della buona pratica medica: anamnesi familiare e personale, esame obiettivo, diagnostica strumentale, ricercando anomalie associate (specie renali), considerando anche possibili diagnosi casuali in pazienti asintomatiche.

Le pazienti con anomalie renali e MAR devono inoltre essere studiate al fine di escludere malformazioni del tratto genitale.

L'esame obiettivo, da eseguire eventualmente in sedazione o in anestesia generale in pazienti non collaboranti, deve comprendere:

- valutazione dei genitali esterni: accertare tumescenze vulvo-vaginali e/o perineali, pervietà imenale, sede del meato uretrale, setti vaginali longitudinali
- palpazione dell'addome: per ricercare masse pelviche

La diagnostica strumentale si avvale dell'ecografia, della risonanza magnetica (RM) e di metodiche mininvasive quali la vaginoscopia, e/o laparoscopia.

L'ecografia pelvica rappresenta l'indagine di I livello nello studio delle anomalie Mulleriane, e viene eseguita con scansione transaddominale associata a scansione transperineale o transrettale per

lo studio del tratto genitale inferiore, urinario e vaginale. L'ecografia 3D-4D è di estrema utilità nello studio morfologico dei genitali interni.

La RM è indicata come esame di secondo livello nelle anomalie complesse e ostruttive ed è fortemente raccomandata prima di ogni approccio chirurgico. Tale metodica fornisce immagini dirette e multiplanari, ad alta risoluzione (ulteriormente migliorabile utilizzando mezzi di contrasto quali il gadolinio), con ampio campo panoramico ed alta definizione di organi e tessuti, evidenziando con precisione setti vaginali trasversali o longitudinali e loro spessore, i rapporti tra gli organi pelvici, corni uterini rudimentari, reni e patologie associate (adenomiosi, endometriosi, idrosalpinge).

Nella popolazione pediatrica la vaginoscopia rappresenta lo standard diagnostico per la valutazione del tratto genitale inferiore. La laparoscopia è il gold standard nello studio del profilo uterino.

Malformazioni vaginali

Tipo IA: Agenesia vaginale con associata agenesia uterina Sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKHS)

Si tratta di un quadro clinico caratterizzato da agenesia vaginale e agenesia o ipoplasia uterina con normale sviluppo ovarico e dei caratteri sessuali secondari. L'incidenza è approssimativamente di 1:5000. Frequente è l'associazione con malformazioni renali e scheletriche.

Tali pazienti presentano un imene normorappresentato e spesso un canale vaginale di 1-2 cm, poiché tali strutture hanno una diversa origine embriologica e precisamente dal SUG. Anche le grandi labbra sono normoconformate, le piccole labbra talvolta possono presentarsi ipoplasiche e l'introito vaginale assente.

Sebbene l'assenza della vagina può essere notata all'E.O., l'amenorrea primaria è la più comune modalità di presentazione.

Il principale obiettivo terapeutico è la creazione di un canale vaginale di diametro, lunghezza e asse adeguati a svolgere una normale attività sessuale.

Le tecniche più utilizzate sono:

- Dilatazione meccanica dell'abbozzo vaginale, se presente, ottenuta mediante graduale introduzione di dilatatori di materiale plastico a livello dell'anello imenale. Tale approccio ha il vantaggio di essere paziente-controllato e di avere una bassa morbilità. Elementi di successo di tale tecnica sono una maggiore profondità dell'abbozzo vaginale, un'aumentata frequenza di dilatazione e l'attività sessuale. Il grado di soddisfazione sessuale delle giovani donne trattate con tale tecnica risulta sovrapponibile a quello della popolazione generale.

- Trazione dell'abbozzo vaginale transperitoneale. Sono state descritte nuove tecniche laparoscopiche che usano tale principio e in cui è riportato un risultato rapido e con alto tasso di successo. Anche in questo caso è richiesto alla paziente un periodo di dilatazione vaginale al fine di mantenere la pervietà.
- Interposizione esterna di lembi di muscolo gracile o vulvoperineali: di raro utilizzo nelle pazienti in cui vi è una controindicazione alla dissezione perineale in quanto la neovagina che ne deriva risulta esterna e solitamente più corta.
- Creazione di una neovagina mediante graft (cutaneo, vescicale, peritoneale..)
 Nel caso si usi un graft cutaneo, questo viene prelevato dalle natiche e tubularizzato, esponendo il versante dermico, su un tutore che funge da modello vaginale. Dopo dissezione dello spazio potenziale, fra vescica e uretra da un lato e retto dall'altro, tale tutore ricoperto da cute, viene suturato in loco. Dopo iniziale epitelizzazione, il tutore viene rimosso ed alla paziente viene richiesto di dilatare la neovagina per diversi mesi, al fine di mantenere la pervietà. L'outcome chirurgico e la soddisfazione della paziente, con tale vaginoplastica rimane elevato.
- Creazione di una neovagina mediante ansa intestinale interposta: il sigma è il segmento intestinale più utilizzato grazie al suo buon diametro e alla favorevole posizione anatomica. La tecnica di neovagina sigmoidea prevede un tempo perineale e un tempo addominale. Nel tempo perineale si esegue un'incisione vulvare crociata o ad H, al di sotto del meato uretrale. Si procede alla dissezione dello spazio retto-vescicale in modo da creare un tunnel che dovrà accogliere l'ansa sigmoidea. Tale tunnel viene dilatato con hegar fino a raggiungere un calibro di 24-26 mm.
 Il tempo addominale prevede un'incisione addominale trasversa tipo Pfannenstiel che consente un'adeguata esposizione; mobilizzazione del sigma da abbassare al perineo previa valutazione della vascolarizzazione; preparazione di un tratto di sigma distale di circa 15 cm di lunghezza, la cui vascolarizzazione proviene dai vasi colici sinistri o emorroidari superiori; resezione intestinale ed eliminazione di un segmento di sigma distale di circa 5 cm in modo da aumentare la lunghezza del peduncolo vascolare; la continuità colo-rettale viene ripristinata mediante anastomosi termino-terminale. Si procede a rotazione del segmento sigmoideo rimanente di 180° in modo da permettere il suo abbassamento nel tunnel perineale, previa incisione del peritoneo pelvico sul fondo della riflessione retto-vescicale. Il versante prossimale viene suturato in 2 strati. La porzione distale del sigma trasposto viene

affondata ed ancorata alla parete dello scavo pelvico, in modo da impedirne il prolasso. Si procede infine con l'anastomosi vulvare.

Tale metodica è eseguibile con approccio mininvasivo.

Sebbene tale approccio ha il vantaggio di evitare le dilatazioni vaginali prolungate, spesso incompatibili con la bassa compliance di una paziente in età pediatrica/adolescenziale, di garantire una naturale lubrificazione, occasionalmente è associato a prolasso, aspetto "stoma like" della neovagina e a vaginiti. E' stato riportato anche l'adenocarcinoma su segmento intestinale utilizzato per la vaginoplastica.

Tipo IB: Agenesia vaginale isolata

In questo caso si ha un'agenesia isolata della vagina con utero normoconformato. La diagnosi, il quadro clinico e il trattamento chirurgico di scelta è sovrapponibile al Tipo IA. La creazione di una neovagina con ansa intestinale dà la possibilità di eseguire l'anastomosi tra l'estremo prossimale della neovagina e l'utero, consentendo regolari flussi mestruali. La capacità riproduttiva è comunque compromessa poiché l'utero anche se presente è privo di capacità gestazionale.

Tipo IIA: Atresia vaginale prossimale

E' una forma molto rara di malformazione vaginale, i cui sintomi d'esordio sono correlati alla ritenzione mestruale (ematometro).

Il trattamento chirurgico prevede il confezionamento di un'anastomosi utero-vaginale.

Tipo IIB: Atresia vaginale distale

E' la conseguenza del fallimento del processo di sviluppo che porta alla formazione della porzione distale della vagina che origina dal SUG, e che consiste nella mancata canalizzazione del solido piatto vaginale. La parte superiore della vagina, l'utero, le tube e le ovaie sono solitamente normoconformate. La modalità di presentazione tipica è l'amenorrea primaria e l'ematometrocolpo

al menarca. Il trattamento chirurgico prevede il pull-through del tessuto vaginale prossimale al tratto atresico fino a portarlo all'introito vaginale ed anastomosi con l'anello imenale.

Tipo IIIA: Atresia vaginale con fistola prossimale uretro-vaginale SUG ‘Alto’

Si caratterizza per la persistenza del SUG con tratto vaginale distale atresico e fistola uretro-vaginale prossimale allo sfintere uretrale.

Di solito è associata alla Sindrome Adreno-Genitale Congenita (SAGC), laddove la presenza di genitali esterni fortemente virilizzati porta alla diagnosi della malformazione dei genitali interni.

Le forme isolate sono invece molto rare.

All'ispezione si evidenzia un unico orificio dove sboccano sia l'apparato genitale che quello urinario. La valutazione radiografica ed endoscopica è fondamentale ai fini della pianificazione dell'approccio chirurgico. Permettono infatti di delineare l'anatomia e di stabilire la lunghezza del canale comune, di localizzare la confluenza della vagina e la distanza fra questa e il collo vescicale e lo sfintere esterno, il numero di vagine, la presenza di una cervice ed il profilo vescicale.

La genitografia viene eseguita occludendo l'apertura del SUG con un catetere con palloncino e iniettando il mezzo di contrasto per via retrograda ottenendo immagini in visione laterale ed obliqua. Successivamente il catetere viene introdotto in vescica ed eseguita una cistouretrografia minzionale (CUM).

L'uretro-cisto-vaginoscopia fornisce informazioni ancor più dettagliate e di solito può essere rimandata al tempo della ricostruzione, a meno che la genitografia non sia stata poco chiara.

Fondamentale è anche lo studio ecografico del tratto urinario, dell'utero, vagina e delle gonadi.

La RM pelvica chiarirà l'anatomia quando quando le informazioni fornite dallo studio ecografico non sono sufficienti.

L'intervento chirurgico è finalizzato alla 'abbassamento della vagina alla vulva. Questo può essere ottenuto con diverse tecniche chirurgiche:

- Utilizzo di lembi cutanei perineali di scorrimento (fig.3): permette di ampliare l'ostio vaginale senza intervenire sulla confluenza. Di solito tale tecnica è utilizzata solo nei casi di confluenza bassa. Quando viene usata nei casi di confluenza alta, il risultato è quello di un'uretra ipospadica, con minzione vaginale, infezioni urinarie ed incontinenza.

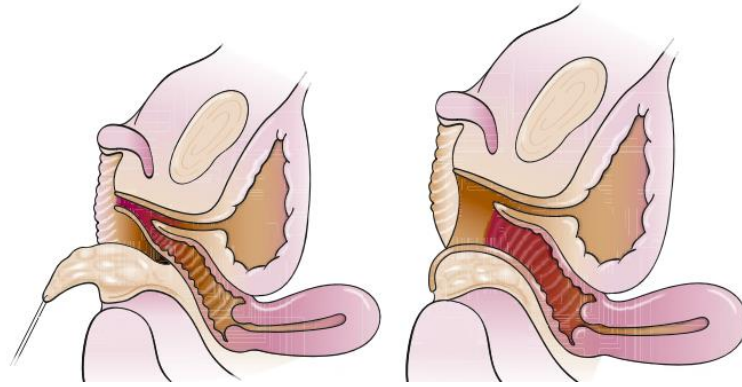


Fig. 3 Flap vaginoplastica

- Pull-through vaginoplastica: consiste nel separare completamente la vagina dal SUG, ricostruendo il seno come uretra ed abbassando la vagina al perineo. Quest'ultimo passaggio può talvolta risultare difficoltoso e necessitare di lembi cutanei o di segmenti intestinali interposti, per ricostruire la vagina distale.

La mobilizzazione ottimale della vagina si ottiene liberando la vagina stessa dall'uretra con la quale condivide una parete comune, subito al di sopra della fistola. Questo è possibile con un Approccio Sagittale Transano-Rettale. Aprendo la sola parete anteriore (ASTRA) o sia la parete anteriore che la posteriore (tecnica di Pena) del retto, si riesce ad esporre la parete posteriore del SUG che viene aperta longitudinalmente, consentendo l'accesso sia all'orifizio uretrale che a quello vaginale. Si procede poi alla separazione tra vagina ed uretra fino ad ottenere il suo abbassamento alla vulva senza tensione. Si ricostruisce la neouretra con le pareti del SUG e si esegue l'anastomosi vulvo-vaginale.

L'ASTRA ha il vantaggio di limitare il danno sul complesso sfinteriale ano-rettale.



Fig. 4 ASTRA A. Incisione. B. Retrazione parete rettale posteriore per ottimizzare l'esposizione delle strutture pelviche-perineali

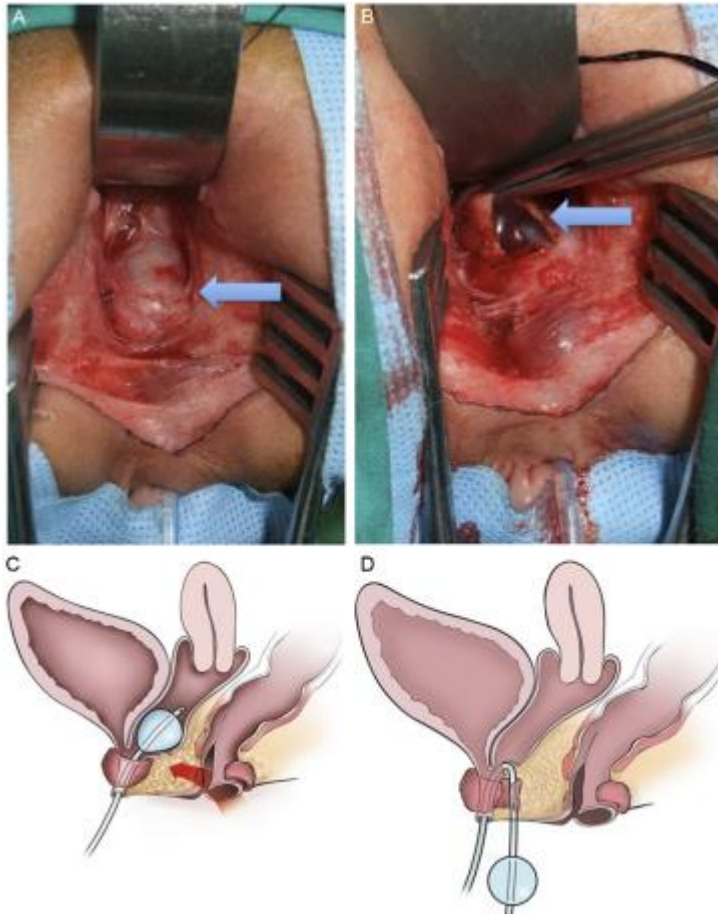


Fig. 5 A. Incisione della parete anteriore del retto. B. Esposizione ed incisione della parete posteriore della vagina in cui era stato precedentemente inserito un catetere con palloncino. C.D. Esteriorizzazione del catetere previa incisione del complesso muscolare contornante il SUG ed il collo vescicale.

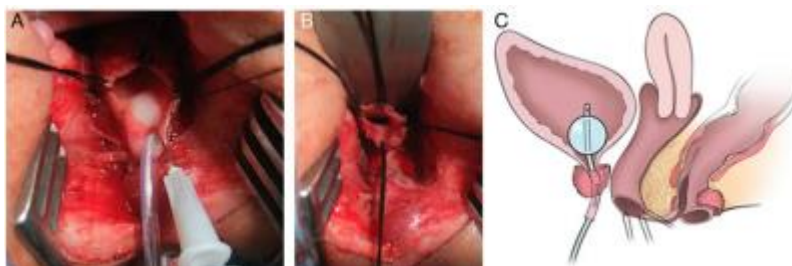


Fig. 6 A. Iniezione di soluzione di epinefrina nella parete vaginale anteriore per minimizzare il sanguinamento. B. Dissezione vaginale e separazione dall'uretra e collo vescicale. C. Rappresentazione schematica del pull-through vaginale e ricostruzione del complesso muscolare attorno al collo vescicale.



Fig. 7 Complesso muscolare prima di essere approssimato attorno al collo vescicale

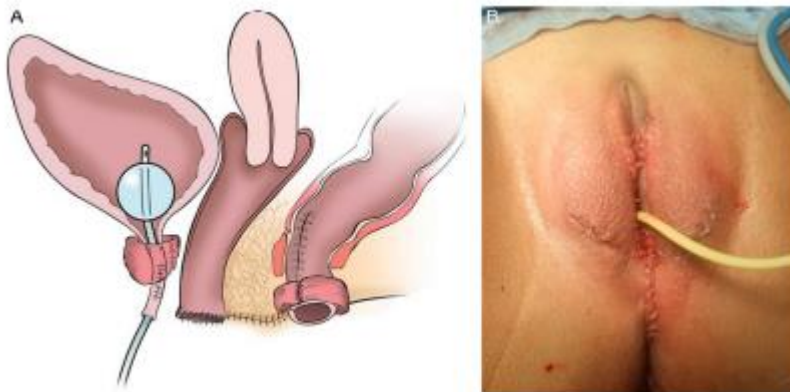


Fig. 8 Aspetto finale dopo ricostruzione

- Total Urogenital Mobilization (TUM): consiste nella mobilizzazione contestuale dell'uretra e della vagina senza procedere alla separazione delle medesime. Originariamente descritta per le anomalie cloacali, questa tecnica successivamente è stata utilizzata per il trattamento del SUG sia alto che basso. Pena riporta un risultato cosmetico superiore, con minore rischi di fistola e stenosi vaginale e un tempo operatorio ridotto del 70%.

Fig.9 TUM: linee d'incisione

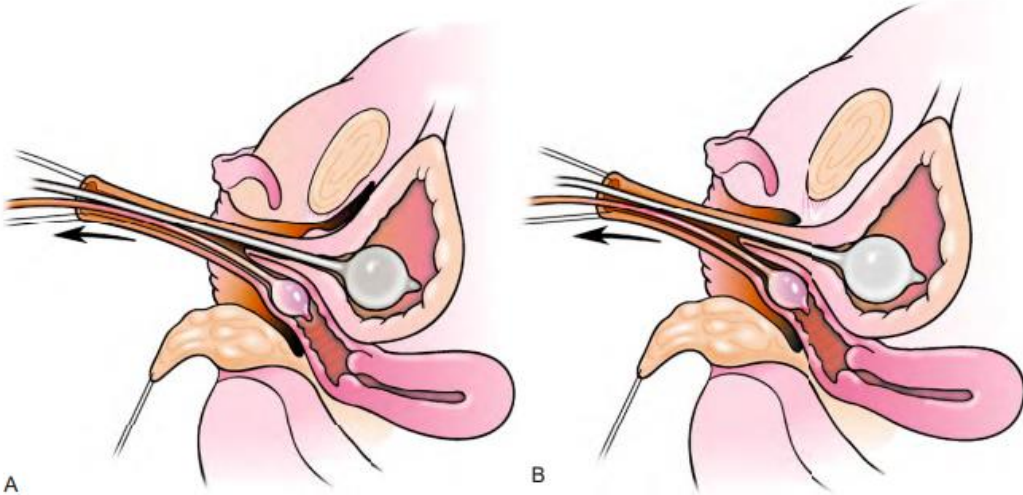
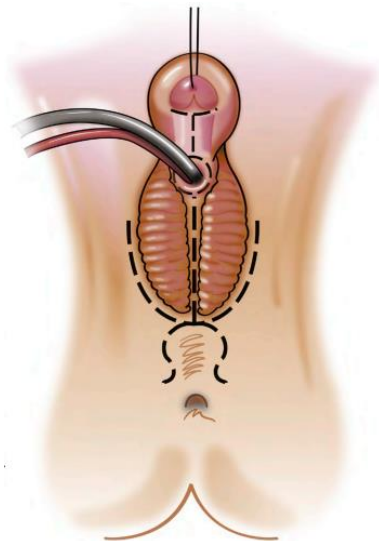
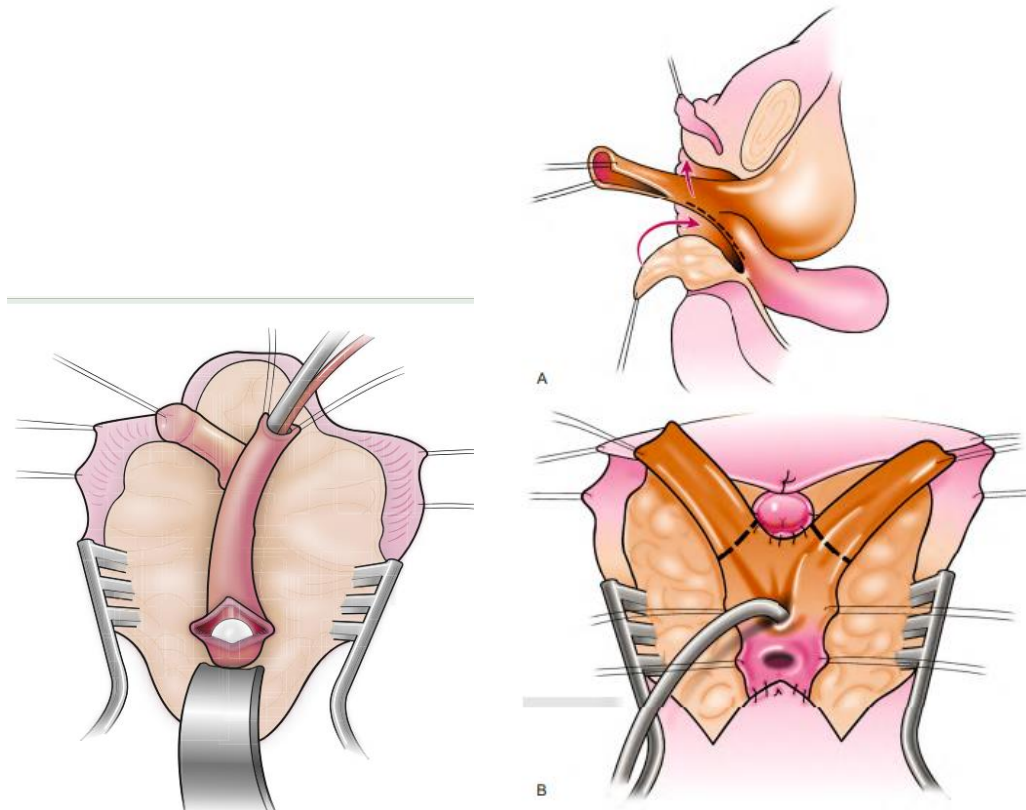
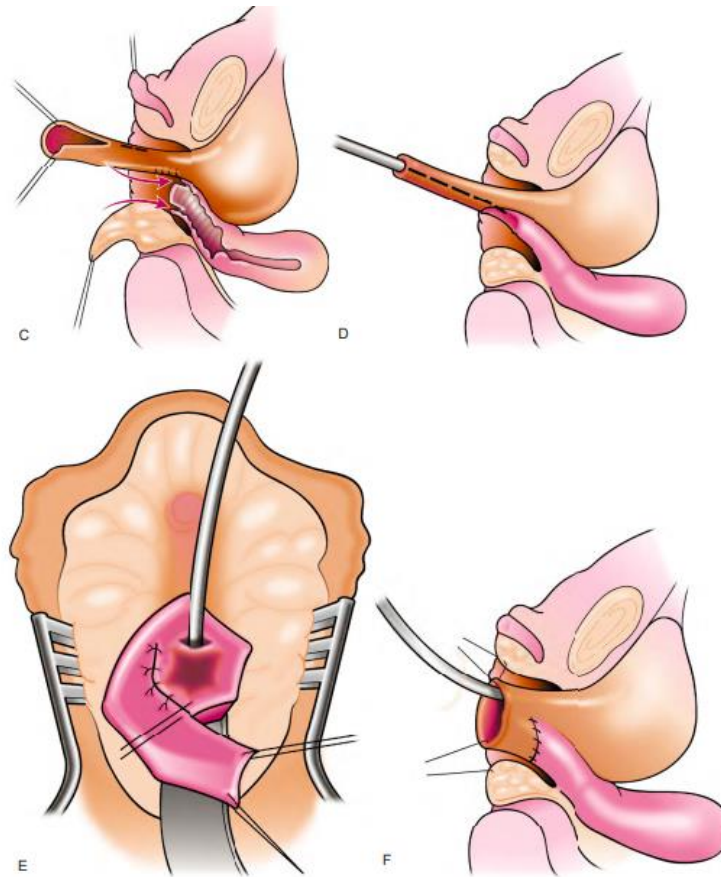


Fig.10 A. TUM vs B. PUM in cui la dissezione si interrompe al legamento pubo-uretrale

Fig. 11 Dopo mobilizzazione del SUG la vagina viene aperta sopra il palloncino del Fogarty precedentemente inserito. Se la vagina raggiunge il perineo il seno può essere diviso:

- ventralmente (A e B) per creare un vestibolo ricoperto da mucosa. In caso contrario può essere diviso:
- dorsalmente (C) per creare un lembo di Passerini per la vaginoplastica o
- lateralmente (D) per completare la vaginoplastica.
- (E e F) Il seno inciso è ruotato a spirale per estendere la vagina.





Dopo una mobilizzazione circonferenziale, il seno può essere portato verso il perineo dove la visualizzazione della zona di confluenza e la successiva separazione risulta più agevole. La dissezione inizia posteriormente in modo da separare il seno dal retto stando attenti a non provocare lesioni rettali o spongiose. Una volta sezionati i legamenti pubo-uretrali il seno si sposta verso il perineo (Fig.10). Il palloncino del Fogarty precedentemente inserito in vagina, risulta adesso facilmente palpabile. La parete posteriore della vagina viene aperta posteriormente vicino alla confluenza (Fig.11). Se la vagina raggiunge il perineo, il SUG viene aperto ventralmente ed il tessuto ridondante viene usato per ricostruire il vestibolo (A e B). Se la vagina è ancora troppo alta, la sua parete anteriore viene separata dal tratto urinario. L'apertura del seno è chiusa per creare l'uretra mentre la parte del SUG mobilizzata in eccesso può essere divisa dorsalmente per creare un lembo sec. Passerini per ricostruire la parete anteriore della vagina (C) o lateralmente per completare la vaginoplastica (D).

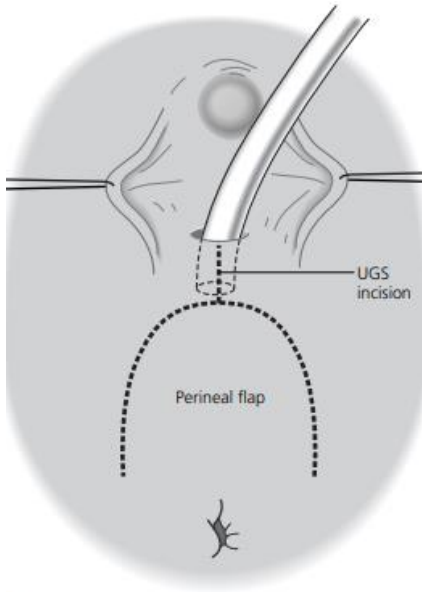
Un drenaggio di Penrose viene lasciato in vagina e un catetere Foley in uretra

Tipo IIIB: Atresia vaginale con fistola distale uretro-vaginale SUG ‘Basso’

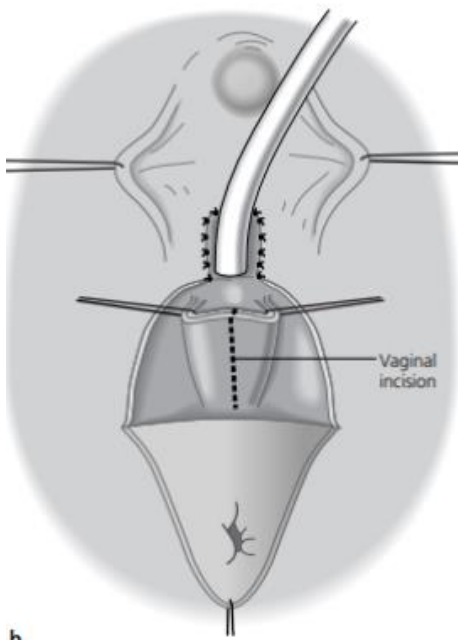
Come nelle forme alte, in genere si associa alla SAGC. In questo caso la fistola è distale allo sfintere uretrale e la lunghezza del canale comune è inferiore a 1,5 cm.

La diagnosi è in genere posta alla nascita per il riscontro di un unico orificio vulvare in genitali ambigui. La correzione chirurgica può essere effettuata tramite:

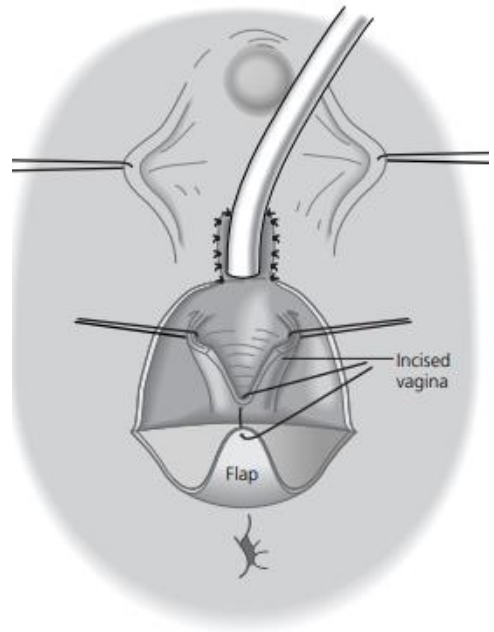
- vaginoplastica con lembo cutaneo, associato alla clitoridolabioplastica. Facendo un'incisione ad U rovesciata con base anteriore rispetto all'ano, si ottiene un lembo cutaneo che viene utilizzato per ricostruire la parete posteriore della vagina. I lembi cutanei clitoridei vengono utilizzati per ricostruire le piccole labbra mentre quelli labio-scrotali per le grandi labbra.
- Mobilizzazione parziale del SUG (PUM): in questo caso la dissezione del SUG termina al legamento pubo-uretrale, preservando così il supporto fornito da quest'ultimo ed evitando eventuali lesioni all'innervazione dell'outlet vescicale e del clitoride.



a



b



c

Fig.12 Flap vaginoplastica per SUG "basso"

Tipo IVA: Atresia vaginale con diaframma – setto trasverso completo o incompleto

Tale quadro è caratterizzato da un breve tratto atresico con diaframma che si può localizzare a qualsiasi altezza della vagina, più frequentemente nel terzo inferiore. Il setto trasverso può essere completo o incompleto.

I setti incompleti (perforati) sono in genere asintomatici e quindi reperti occasionali. Talvolta possono causare dispaneuria o pioemetocolpo secondario ad infezioni ascendenti.

I setti completi (imperforati) si possono presentare con mucocolpo in età neonatale (da stimolazione estrogenica) raramente, con idrocolpo o idrometrocolpo nell'infanzia, ed ematocolpo o ematometrocolpo fino all'addome acuto da emoperitoneo alla pubertà e criptomenorrea.

È preferibile eseguire l'escissione del setto in epoca prepuberale prima che si instauri l'ematocolpo. L'escissione in età neonatale o nell'infanzia è indicata solo in caso di distensione cervico-vaginale sintomatica.

La diagnosi è clinica nel caso di setto distale che, all'ispezione dei genitali, si presenta come una membrana distesa all'interno dell'ostio vaginale.

Nel caso di setto prossimale la sintomatologia e l'ecografia pelvica porterà alla diagnosi. La RM può essere utile nella pianificazione dell'intervento chirurgico.

L'approccio chirurgico dipende dalla posizione e dallo spessore del setto.

Se il setto è distale è possibile l'escissione per la sola via perineale, seguita poi dalla rianastomosi tra la parte superiore ed inferiore della vagina.

Se il setto è più alto è necessario un approccio combinato addomino-perineale transisterotomico. Per via addominale si esegue una piccola isterotomia trasversa sul segmento cervicale anteriore attraverso la quale viene inserita una pinza tipo Kelly che permette di spingere il setto verso il basso fino a farlo estroflettere dall'ostio ed esciso poi sotto visione. Per 6 settimane si mantiene un intruso in sede e successivamente vengono intraprese periodiche dilatazioni al fine di prevenire stenosi cicatriziali.

Talvolta il setto è così spesso che, per colmare il gap fra la vagina superiore ed inferiore, si rende necessaria la trasposizione intestinale o l'utilizzo di grafts di cute.

La fertilità è mantenuta, a patto che la cervice sia normale, ed è riportata nel 40-50% dei casi.

L'endometriosi spesso si associa a tale condizione e può essere prevenuta da una diagnosi e un trattamento tempestivo.

Tipo VB: Imene imperforato

E' la forma più frequente di ostruzione vaginale. Come la forma IVA può manifestarsi alla nascita con mucometrocolpo o alla pubertà con ematometrocolpo. All'ispezione si presenta come una protuberanza bluastra o un imene traslucido, specialmente quando la paziente aumenta la pressione addominale. Ecograficamente si nota la dilatazione della cavità vaginale ed uterina.

Il trattamento è da eseguire preferibilmente in epoca prepuberale e prevede l'escissione dell'imene con approccio perineale attraverso un'incisione crociata o circolare, con evacuazione del fluido ritenuto e successiva sutura della mucosa vaginale ai margini dell'introito a punti staccati in materiale riassorbibile, al fine di prevenire la stenosi.

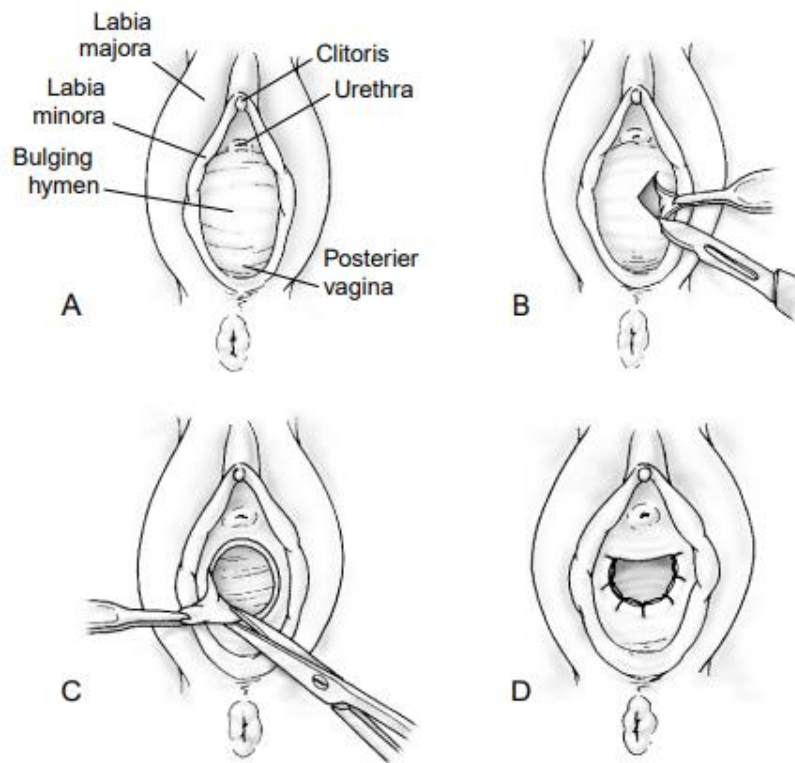


Fig.13 Escissione di imane imperforato

Tipo VA: Duplicazione completa della vagina

E' una rara malformazione che spesso si associa ad una duplice cervice ed utero. L'intervento chirurgico consiste nella creazione di un'unica vagina mediante vaginoplastica.

Tipo VB: Setto longitudinale

Il setto vaginale longitudinale può essere completo o incompleto. Le due cavità vaginali che ne derivano possono essere asimmetriche.

Tale condizione è sintomatica se una delle due emivagine è chiusa distalmente da un setto trasverso. In caso contrario può causare dispaneuria. La resezione chirurgica del setto va eseguita se occludente, possibilmente prima della pubertà e se causa dispaneuria.

Tipo VI: Persistenza della cloaca

In tale condizione l'apparato urinario, la vagina ed il retto sboccano in un unico orifizio. La diagnosi è pertanto clinica, all'ispezione del perineo e le implicazioni cliniche e chirurgiche combinano gli aspetti delle anomalie del SUG e delle malformazioni ano-rettali.

Alla nascita è necessario il confezionamento di una colostomia detensiva. Durante l'intervento si eseguirà anche uno studio endoscopico per valutare la lunghezza del canale comune che, se inferiore ai 3 cm potrà poi essere corretto con un approccio perineale, mentre se superiore ai 3 cm richiederà un approccio combinato addomino-perineale.

Un eventuale idrocolpo deve essere drenato in sede di confezionamento di colostomia poiché in caso sia di grossa entità può determinare distress respiratorio da sovradistensione addominale e determinare inoltre ostruzione ureterale da compressione sul trigono vescicale.

Nel caso di canale comunepressocche atresico che non consente lo svuotamento vescicale, si rende necessario il confezionamento di una vescicostomia.

L'intervento correttivo di ano-retto-vagino-uretroplastica sagittale posteriore sec. Pena viene eseguito a 4-8 settimane di vita. I tempi chirurgici sono i seguenti:

- Incisione dalla porzione media del sacro fino al bordo caudale dell'unico orifizio
- Esposizione ed apertura della parete posteriore del retto e di tutto il canale cloacale
- Identificazione dell'orifizio vaginale ed uretrale
- Separazione del retto dalla vagina e della vagina dall'uretra (tale fase è oggi sostituita dalla TUM)
- Mobilizzazione di retto e vagina
- Ricostruzione dell'uretra con le pareti del canale cloacale
- Sutura della vagina alla cute a ridosso dell'uretra

- Posizionamento del retto al centro del complesso muscolare.

Malformazioni del collo-cervice uterina

Si tratta di malformazioni rare. Le più frequenti sono:

- **Atresia cervicale:** ipoplasia e mancata canalizzazione del collo uterino
- **Aplasia cervicale:** mancano le strutture riferibili al collo uterino.

Nel 60% dei casi si associa ad aplasia istimica. Si manifesta clinicamente con amenorrea ed ematometra alla pubertà e si associa frequentemente al sviluppo di endometriosi.

La diagnosi strumentale si avvale della vaginoscopia che evidenzia l'assenza della cervice e dell'ecografia che invece evidenzia la presenza di raccolte ematiche.

Il trattamento chirurgico prevede una ricanalizzazione della cervice o un'anastomosi utero-vaginale e la rimozione dei foci di endometriosi.

Malformazioni dell'utero

- **Ipoplasia agenesia uterina:** utero assente o presenza di un abbozzo uterino rudimentale. Può presentarsi in forma isolata o associata alla MRKHS.
- **Utero unicorne:** l'utero unicorne vero è raro ed è dovuto alla totale assenza delle strutture derivanti da un dotto di Muller. Si riscontrano più frequentemente quadri anatomici caratterizzati da formazioni rudimentali come strutture fibrose o formazioni fusiformi anche cavitare (utero unicorne con corno rudimentario comunicante o non comunicante o ancora con corno atresico). Si associano frequentemente a malformazioni renali omolaterali, del rachide lombo-sacrale; le ovaie possono essere dislocate in sede sacro-iliaca o inguinale.

I sintomi sono strettamente legati al quadro anatomico. Nei casi di utero unicorne vero, la sintomatologia è scarsa con possibilità di portare a termine una gravidanza. Gli altri casi si presentano con dismenorrea e dolore pelvico in relazione alla presenza di endometriosi. In gravidanza vi è anche il rischio di rottura uterina nei casi di impianto in corno uterino rudimentale comunicante. La diagnosi strumentale si avvale dell'ecografia (corpo uterino laterodeviato e asimmetrico) e della RM che sarà dirimente per la definizione dell'anatomia. L'intervento chirurgico si basa sull'asportazione del corno uterino rudimentario e può essere eseguito in laparoscopia.

- **Utero bicorni:** deriva dalla mancata fusione dei dotti di Muller. In relazione al momento embriogenetico in cui si ha l'alterazione di fusione, si hanno vari quadri anatomici (utero bicorni, bicervicale detto anche utero didelfo di solito asintomatico ma in cui la capacità riproduttiva è parzialmente compromessa da una maggiore frequenza di aborti e di parti pretermine; utero bicorni unicervicale diagnosticato spesso in età adulta per complicanze in corso di gravidanza ed in cui vi è indicazione ad un cerchiaggio precoce; utero arcuato o a sella di solito asintomatico o associato ad oligomenorrea)
- **Utero setto:** deriva da un mancato riassorbimento del setto fibromuscolare. Distinguiamo una forma completa (utero setto bicervicale) e una forma incompleta (utero setto monocervicale). Si associa ad uno scarso outcome ostetrico in quanto le pazienti con tale anomalie presentano frequentemente in età riproduttiva aborti ricorrenti, parto pretermine, presentazione fetale anomala, infertilità e IUGR).

Il setto si può identificare all'ecografia o alla RM ma l'isterosalpingografia che mostra la tipica forma ad Y rappresenta il gold standart per la diagnosi.

Il trattamento chirurgico proposto di metroplastica viene eseguito in isteroscopia combinata alla laparoscopia per la diagnosi differenziale di certezza con l'utero bicorni. L'incisione del setto viene eseguita per via isteroscopica, con ansa diatermica in direzione caudo-craniale.

Neoplasie utero-vaginali

Le forme benigne hanno un'incidenza molto bassa in età pediatrica e solo alcuni case reports sono pubblicati in letteratura. Si distinguono:

- **Polipi fibroepiteliali:** si presentano come masse polipoidi della mucosa vaginale o interlabiali. All'ecografia appaiono come masse eterogenee iperecogene, mentre alla RM si presentano come aree stratificate ipointense circondate da multiple e disomogenee aree iperintense nelle immagini T2 pesate, mentre nelle immagini T1 pesate si presentano prevalentemente ipointense con scarse aree lineari ipertintense.
- **Papillomi mulleriani:** si presentano con sanguinamento vaginale intermittente in epoca pre-puberale e pertanto spesso viene sospettato un abuso o la presenza di corpi estranei vaginali. Alla vaginoscopia simulano il sarcoma botrioide poiché appaiono come una massa polipoide a grappolo sanguinante.

Le neoplasie maligne di tale distretto comprendono:

- **Rabdomiosarcoma (RMS):** è il più frequente sarcoma dei tessuti molli in età pediatrica. Origina dalle cellule mesenchimali primitive che hanno mantenuto la capacità di differenziazione verso il muscolo scheletrico; tuttavia, questa neoplasia può svilupparsi in ogni parte del corpo, compresi i distretti in cui il tessuto muscolare scheletrico è normalmente assente. Le cellule del RMS possono essere identificate per la loro espressione di miosina e di antigeni appartenenti alla famiglia delle proteine MyoD; altri utili markers diagnostici sono costituiti da mioglobina, desmina e actina muscoloscheletrica. Il tratto genito-urinario, esclusi la vescica e la prostata, è interessato nel 15% dei casi. Nel tratto genitourinario femminile, la sede più comune è la vagina (54%), mentre solo il 13% è a partenza vulvare. Il rabdomiosarcoma cervicale si presenta invece nella seconda e terza decade di vita.

La classificazione anatomopatologica comprende 5 sottotipi istologici: embrionale, botrioide, alveolare, indifferenziato, polimorfo. Circa il 55% delle pazienti è affetto dalla variante botrioide, il 35% dal sottotipo embrionale e circa il 3% dalla forma indifferenziata o dal RMS alveolare.

L'analisi citogenetica e molecolare pone in evidenza, per la maggior parte dei RMS sottotipo alveolare, una specifica traslocazione, t(2;13)(q35;q14), che coinvolge i geni PAX3 e FKHR; un'altra variante meno frequentemente espressa è costituita dalla traslocazione t(1;13)(p36;q14). Il sottotipo embrionale, invece, manca di una traslocazione

tumore-specifica, ma generalmente presenta una perdita di eterozigosi al braccio corto del cromosoma 11, che determina l'inattivazione di geni oncosoppressori.

Dal punto di vista biologico il RMS rappresenta un tumore altamente maligno che si caratterizza per un comportamento aggressivo a livello locale e sistemico, con tendenza alla metastatizzazione (soprattutto al polmone, meno frequentemente allo scheletro e al midollo osseo); nonostante ciò, si differenzia dai sarcomi dei tessuti molli dell'adulto per la maggiore chemio- e radiosensibilità. Il sottotipo botrioide ha la migliore prognosi, seguito dal RMS alveolare, a prognosi intermedia. Il RMS alveolare e indifferenziato hanno la peggiore prognosi.

La modalità di presentazione tipica è con una massa a grappolo in corrispondenza dell'introito vaginale e sanguinamento vaginale sebbene talvolta si può osservare una massa perineale. Ecograficamente appare come una massa ipoecogena eterogenea ben definita, ipervascolarizzata. Alla RM mostra caratteristiche aspecifiche, con immagini T2 pesate che vanno da una massa cistica complex iperintensa con setti interni ipointensi e noduli che mostrano enhancement dopo somministrazione del mezzo di contrasto a una massa eterogenea priva di aeree cistiche ed enhancement disomogeneo. Sequenze dinamiche dopo somministrazione del mezzo di contrasto sono utili nello studio della vascolarizzazione e per differenziare la malattia residua dopo chemioterapia e chirurgia dalla fibrosi dopo trattamento.

- **Carcinoma a cellule chiare:** è la più frequente neoplasia vaginale nelle donne al di sotto dei 20 anni. Non sono riportati casi al di sotto dei 6 anni di età. Sebbene in passato era associato all'esposizione in utero al dietilstibestrol, sono stati descritti dei casi in pazienti che non hanno avuto tale esposizione; nel gruppo dei non esposti al dietilstibestrol la prognosi è peggiore. Di solito si presenta come masse polipoidi sanguinanti.
- **Tumore del seno endodermico:** si presenta in pazienti con età inferiore a 3 anni. Clinicamente si manifesta sempre con sanguinamento o raramente come massa interlabiale protudente. La caratteristica che lo contraddistingue è che l'alfafetoproteina sierica risulta sempre elevata. La RM è aspecifica. Ecograficamente appare come una massa iperecogena omogenea. L'origine vulvare è molto rara ed in questo caso i valori di alfafetoproteina sierica possono essere normali.

RMS del tratto genitale femminile: management e principi di terapia

L'indagine radiologica di prima scelta per valutare l'estensione locale e i rapporti della neoplasia con gli organi contigui è la risonanza magnetica (la TAC è in molti casi una valida alternativa).

Esami obbligatori per valutare eventuali localizzazioni metastatiche di malattia sono la TAC del torace, l'ecografia dell'addome, la scintigrafia ossea/PET e l'aspirato/biopsia midollare.

Il management del RMS vaginale si basa su un approccio di tipo multidisciplinare che prevede la chemioterapia e il controllo locale ottenuto con la chirurgia o la radioterapia. Sebbene in passato la chirurgia radicale è stata utilizzata come trattamento di prima scelta, i nuovi programmi terapeutici tendono oggi a seguire un approccio conservativo che si basa sulla biopsia iniziale, chemioterapia neoadiuvante, controllo locale con resezione chirurgica e/o radioterapia seguito poi da chemioterapia. I protocolli attualmente seguiti prevedono l'utilizzo di vincristina, actinomicina-D, doxorubicina, ciclofosfamide e recentemente ifosfamide ed etoposide. Lo schema chemioterapico standard utilizzato in Europa è il regime IVA (ifosfamide, vincristina, actinomicina D).

La definizione del gruppo di rischio di un singolo paziente condiziona l'intensità del trattamento. I fattori considerati sono: lo stadio clinico TNM (in base a dimensioni del tumore e l'invasività nei confronti delle strutture contigue), lo stadio chirurgico IRS (in base alla radicalità o meno dell'intervento chirurgico iniziale), ma poi anche l'istologia e l'età del paziente.

Indicazione, tempi e intensità di chirurgia, radioterapia e chemioterapia vengono modulati in funzione del gruppo di rischio. Più dell'80% dei casi di nuova diagnosi di RMS risponde ai regimi chemioterapici attualmente utilizzati; per tale motivo e alla luce del fatto che tutti i pazienti affetti da RMS hanno potenziali micrometastasi al momento della diagnosi, la chemioterapia è raccomandata a tutte le categorie di pazienti.

Il trattamento radioterapico è previsto per i pazienti in Gruppo I ad istologia sfavorevole, per tutti quelli in Gruppo II, per quelli in Gruppo III con residui macro o microscopici dopo la terapia di induzione e chirurgia e per quelli in Gruppo IV come per le altre sedi. Quando indicata si devono considerare modalità di radioterapia, come la brachiterapia, che limitano le sequele a distanza.

La risposta al trattamento va documentata con RM pelvica e addominale, piuttosto che con la TC.

Come in altri sedi pelviche, la recidiva o la malattia persistente in vulva, vagina, utero è associata ad una cattiva prognosi. Nei casi non responsivi andrà considerata l'opportunità di procedere a chirurgia demolitiva (vaginectomia, isterectomia o talvolta exenteratio pelvico).

Con tale strategia terapeutica è riportato un tasso di sopravvivenza a 5 anni superiore all'80%.

Nonostante la sopravvivenza globale di tali pazienti sia migliorata, poco si conosce sugli effetti a lungo termine del trattamento. Spunt et al. hanno revisionato lo spettro e la severità degli effetti tardivi del trattamento in pazienti sopravvissute a RMS pelvico e hanno evidenziato significativi fattori che riducono la qualità di vita e la capacità funzionale come le stenosi e fistole vaginali, anomalie funzionali e di sviluppo uterino, insufficienza ovarica, ipoplasia muscolo-scheletrica e disturbi psicologici.

Nel 2018 sono stati riportati i risultati di un'analisi dell'esperienza nel trattamento del RMS utero-vaginale da parte dei quattro principali gruppi cooperativi internazionali: Children's Oncology Group (COG), International Society of Pediatric Oncology (SIOP), Malignant Mesenchymal Tumor Group (MMT), Italian Cooperative Soft Tissue Sarcoma Group (ICG), and European pediatric Soft tissue sarcoma Study Group (EpSSG). Essa evidenzia una prognosi eccellente con una sopravvivenza a dieci anni libera da eventi e una sopravvivenza globale rispettivamente del 74% e 92%. Da un'analisi univariata ne scaturisce una sopravvivenza globale inferiore nelle pazienti con localizzazione uterina e con interessamento dei linfonodi regionali. Il controllo locale con la brachiterapia è risultato eccellente (93%). Circa il 50% dei pazienti sopravvissuti sono stati curati con sola chemioterapia e chemioterapia associata a chirurgia conservativa e senza ricorrere alla radioterapia o alla chirurgia radicale. Inoltre da questa analisi scaturisce che l'età e le dimensioni del tumore non risultano essere fattori prognostici e si conclude che quando vi è indicazione alla radioterapia, devono essere considerate modalità che ne limitano le sequele, come la radioterapia.

Contributo clinico

Caso clinico 1

Nata pretermine alla 34,6° GW, da taglio cesareo d'emergenza per anidramnios. Peso: 2,947 Kg.

Diagnosi prenatale di ascite, idronefrosi bilaterale, idrometrocolpo, anomalia dei ritorni venosi sistemici, clinodattilia bilaterale, esadattilia piede dx, cariotipo 46 XX. Alla nascita si evidenziava una notevole distensione addominale. All'ispezione dei genitali esterni si riscontrava l'assenza di orificio vaginale sondabile, ano e meato uretrale in posizione ortotopica.

RM addome con mdc: 'Marcata sovradistensione della vescica a pareti diffusamente ispessite come da "vescica da sforzo" la cui estensione longitudinale è pari a circa 9 cm e con diametro antero-posteriore pari a circa 7 cm. In corrispondenza della parete superiore della vescica in sede paramediana destra si rileva una formazione diverticolare o simili diverticolare di circa 4 cm. Nella parte declive della vescica si riconosce la presenza di sedimento. Entrambi i reni presentano, assottigliamento della corticale e discreta dilatazione (secondaria al globo vescicale) delle cavità calico-pieliche e degli ureteri. Questi ultimi sembrano sboccare a livello della parete antero-inferiore della vescica'. Si posizionava catetere vescicale.

In II giornata di vita è stata eseguita cistoscopia che evidenziava vescica piccola e compressa dalla formazione cistica. Si procedeva a drenaggio percutaneo della neoformazione cistica con pleurocath da cui si aspiravano 250 cc dapprima limpidi e poi corpuscolati.

Ad 1 mese di vita, in seguito all'aumento dell'idrometrocolpo, è stato sostituito il drenaggio transaddominale in cavità vaginale con un drenaggio tipo Pig Tail.

Alla rivalutazione cistoscopia ad 1 mese di vita: ampia vescica trabecolata; visualizzazione di entrambi i meati ureterali presenti nel trigono vescicale; sotto il collo vescicale si evidenziava piccolo accesso non sondabile con Ch 3 per cui non era possibile accedere alla vagina, ma che poneva il sospetto di seno-urogenitale (Classificazione del sinus uro-genitale: Mendren di tipo II con biforcazione «collo vescica-collo vagina» sopra sfinteriale), anche perché l'analisi chimico-fisica del liquido drenato dalla cavità vaginale risultava compatibile con urina.

Per il riscontro di iperbilirubinemia ha eseguito colangio RM che non mostrava reperti patologici e biopsia epatica che evidenziava un quadro morfologico compatibile con epatite neonatale a cellule giganti. Screening per malattie dismetaboliche negativo. Test di Coombs negativo. Dosaggio autoanticorpi: valori non patologici.

I successivi controlli ecografici mostravano: polisplenia, fegato ad ecostruttura diffusamente iperecogena, idroureteronefrosi di II-III grado bilaterale, versamento libero transonico intraperitoneale pressochè stabile, cavità vaginale ben drenata con catetere di derivazione in situ.

La paziente è stata inoltre seguita presso l'U.O. di Nefrologia Pediatrica per il monitoraggio della funzionalità renale. Ha eseguito terapia con eritropoietina per il riscontro di anemia ed è stata posta in profilassi antibiotica

La valutazione cardiologica con ecocardiogramma confermava l'anomalia dei ritorni venosi in quanto evidenziava l'interruzione della vena cava inferiore retroepatica con 'azygos continuation'. Alla valutazione epatologica eseguita a 6 mesi di vita: risoluzione spontanea dell'epatopatia colestatica osservata nelle prime settimane di vita associata al quadro istologico di epatite neonatale a cellule giganti con diagnosi dunque di colestasi neonatale idiopatica a risoluzione spontanea. Il quadro ecografico di scarsa apprezzabilità dell'asse spleno-portale e cavale, faceva ipotizzare inoltre che le alterazioni epatiche evidenziate in precedenza (ascite fetale, colestasi neonatale) fossero secondarie a tali anomalie vascolari epatiche.

Venivano nel frattempo intraprese indagini genetiche nel sospetto di sindrome di McKusick-Kaufman (caratterizzata da idrometrocolpo, polidattilia e, occasionalmente, cardiopatie congenite).

Veniva inoltre eseguita cistografia negativa per RVU, assenza di RPM e mancata opacizzazione del sinus dopo rimozione del catetere vescicale.

Successivamente si eseguiva cistoscopia con vescicografia che non evidenziava comunicazione con la vagina; si procedeva pertanto a vaginografia mediante iniezione di blu di metilene dal drenaggio percutaneo ed anche in questo caso non si documentava passaggio di contrasto in vescica. Si escludeva pertanto il precedente sospetto di seno urogenitale propendendo verso un quadro di atresia vaginale con distanza dal perineo di circa 4 cm.

A completamento diagnostico veniva anche eseguita una uro-TC che evidenziava:

- Dilatazione calicopielica bilaterale (DAP max 18 mm)
- Uretere dx ectasico 7 mm (porzione pross. ed intermedia) sembra decorrere nello spessore della parete anteriore della vagina per poi sboccare filiforme in vescica.
- Uretere di sinistro mostra un inginocchiamento nel suo tratto pross., ectasico (1 cm) lungo tutto il suo decorso, la sua porzione più distale (opacizzata dal m.d.c) è apprezzabile in prossimità del pigtail in sede paravescicale sinistra, non si apprezza un chiaro sbocco in vescica.
- Vagina e lume uterino appaiono lateralizzati a sinistra ed il loro lume appare ripieno di m.d.c (anche il retto-discendente e sigma).

Il successivo clisma del colon escludeva tragitti fistolosi.

Alla scintigrafia renale DTPA: idroureteronefrosi bilaterale parzialmente responsiva al carico idrico. Funzione rene sn 45,5%, rene dx 54,5%.

La RM addome inferiore mostrava un quadro di utero bicorni con cavità vaginale unica.

Ad un anno di vita la paziente è stata sottoposta a pull through laparoscopico per atresia vaginale:

“All'esplorazione addominale milza accessoria sottogastrica di grosse dimensioni. Malrotazione intestinale. Il colon discendente è adeso alla parete addominale di sn. (assente doccia parietocolica). L'uretere sinistro incrocia il colo-sigma al di sopra della cerniera. Imponenti aderenze tra le anse del piccolo intestino che sono tutte dislocate a destra e la parete addominale. Viscerolisi che consente l'accesso alla cavità addominale inferiore dove si isola una enorme cavità vaginale. Presenti annessi bilaterali con utero di morfologia non ben definibile (bicorni?). La parete anteriore della vagina è tenacemente adesa alla parete posteriore della vescica. Ureteri dilatati. Il sn. presenta kinking ed è inglobato nella parete vaginale. Separazione e rettilineizzazione dell'uretere. Abbassamento della parete posteriore della vagina per via transperineale via step-trocar. Fissazione della vagina alla vulva e drenaggio trans-vaginale. Cistoscopia di controllo. Emostasi e rimozione dei trocar”. Decorso post operatorio regolare. Rimozione del tutore vaginale dopo 15 giorni.

Dopo l'intervento veniva avviato programma di calibrazioni vaginali.

A sei mesi di distanza è stata sottoposta a controllo endoscopico e revisione della vaginoplastica con plastica del margine posteriore per stenosi cicatriziale.

L'esito delle indagini genetiche ha portato alla diagnosi di sindrome di Bardet-Biedl (ciliopatia con coinvolgimento multisistemico caratterizzata principalmente da: obesità, retinite pigmentosa, polidattilia, ipogonadismo e in alcuni casi insufficienza renale) per la quale è seguita presso centro di riferimento.

All'ultimo controllo clinico ed endoscopico eseguito a 4 anni di vita: meato uretrale e vaginale in sede di aspetto regolare. Vescica di aspetto regolare, meati ureterali in situ. Alla vaginoscopia mucosa vaginale di aspetto regolare; muso di tinca nella norma. Il meato vaginale si calibra agevolmente con hegar 6. La paziente è stata svezzata dal pannolino. Le minzioni sono regolari e non vi è storia di IVU. Persiste pielectasia renale bilaterale di scarso significato patologico. La funzionalità renale è nella norma.

Caso Clinico 2

Ragazza di 14 anni. Menarca all'età di 13 anni: cicli regolari con riferita dismenorrea.

Giungeva alla nostra osservazione per dolore addominale intenso e vomito in periodo mestruale.

All'E.O. addome trattabile, dolente alla palpazione nei quadranti inferiori con minima resistenza di parete. Genitali esterni normoconformati. Eseguiva:

- ecografia addome che evidenziava "raccolta corpuscolata nella cavità uterina sporgente nel canale vaginale (ematometrocolpo); coesiste abbondante versamento corpuscolato (verosimilmente ematico) nel Douglas, periuterino-vescicale e tra le anse limitrofe (dilatate ed iperperistaltiche). Rene sn ipertrofico (DL = 135 mm) con cisti parenchimali al terzo medio-superiore in assenza di idronefrosi. Rene dx non visualizzato".

- RM addome inferiore e scavo pelvico: "Utero dismorfico, per la presenza di due cavità che appaiono separate e che si continuano, separatamente, anche a livello della cervice; il canale vaginale appare slargato, dt ca 5.5 cm, e sembra separato fino quasi al tratto terminale; nella sua porzione di destra, che si continua con la cavità uterina omolaterale, si apprezza, in sede medianaparamediana, una pseudo-raccolta ovalariforme, di ca 4 x 2.5 x 3.5 cm, con intensità di segnale fluido-sovrafluido, in parte tenuamente iperintensa in T1, come per componente ematica, e con livello nel contesto, come per presenza di sedimenti; la porzione di sinistra del canale vaginale, con continua con la cavità uterina omolaterale, appare slargata nel tratto prossimale, DT 17 mm, a contenuto fluido. Si associa modica quota di versamento nello scavo pelvico e in sede retrouterina Annessi nei limiti morfo-dimensionali; in sede annessiale dx si apprezza follicolo dominante, del Dt di ca 2 cm. Sulle immagini acquisite si segnala inoltre: presenza del cieco nello scavo pelvico, in sede anteriore, che appare sovradisteso, dt 4,7 cm ca, e a contenuto fluido; non evidenziabile il rene dx (come da verosimile agenesia); rene sinistro ipertrofico, DL 13 cm, con alcune formazioni simil-cistiche parenchimali al terzo-medio superiore".

Si configurava pertanto il quadro di utero setto con emivagina destra ostruita.

La paziente è stata sottoposta ad incisione del setto utero-vaginale per via endoscopica, tramite ansa diatermica con risoluzione del quadro ostruttivo.

Tale caso rientra inoltre nella cosiddetta sindrome OVHIRA (obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly) in quanto l'anomalia ginecologica descritta si associava ad agenesia renale omolaterale e per la quale la paziente è in follow up.

Caso Clinico 3

Bambina di 16 mesi giunta alla nostra osservazione per dolore addominale insorto 12 ore prima e difficoltà alla minzione con presenza di globo vescicale. In tale occasione riscontro ecografico di neoformazione pelvica retrovescicale per cui eseguiva:

- TC addome con e senza mezzo di contrasto che confermava il quadro ecografico: “ In corrispondenza dello scavo pelvico, in verosimile sede uterina (utero e annessi non definibili) si apprezza grossolano espanso a contenuto sovrafluido, con componente di tipo solida aggettante che mostra CE dopo mdc e con materiale iperecogeno in sede declive. Essa presenta diametri di cm 5 X 5 circa e assume stretti rapporti di contiguità con la vescica che appare compressa e dislocata antero lateralmente e con il retto anch' esso compresso e dislocato postero-inferiormente. Il reperto TDM di non univoca interpretazione in prima ipotesi sembra di pertinenza uterina pur non potendo escludere con certezza eventuale origine annessiale. Epatomegalia a densità omogenea. Normale aspetto TDM di milza pancreas e reni. Modesta pielectasia a sinistra e dell'uretere omolaterale in. Vescica con catetere endoluminale. Linfonodi centimetrici in sede iliaca e inguinale destra”.

- Laparoscopia esplorativa nel sospetto di neoformazioni annessiali: cavità addominale indenne da lesioni);

- Cistoscopia: mucosa vescicale macroscopicamente indenne con compressione estrinseca del collo;

- Vaginoscopia con biopsie: all'esplorazione genitale dopo ponzamento e durante anestesia visualizzata neoformazione protudente dalla vagina di consistenza molle su cui vengono eseguite biopsie. Muso di tinca indenne.

La biopsia è risultata diagnostica per rhabdomyosarcoma embrionale della vagina.

A completamento della stadiazione, eseguiva inoltre:

- TAC torace con e senza mdc negativa per secondarismi

- RMN pelvica con e senza mdc: “ Lo spazio retto-vescicale è occupato per intero da una voluminosa neoformazione ovoidale del diametro trasverso di cm 4, sagittale di cm 3,5 ed estensione longitudinale di cm 7,5, fin quasi a raggiungere il piano perineale; la neoformazione appare pertanto di pertinenza vaginale, riconoscendosi, nelle sequenze sagittali, l'utero in corrispondenza della porzione più craniale della neoformazione, e presenta una eterogeneità di segnale nelle sequenze T2 e STIR per presenza di abbondanti componenti solide aggettanti, prevalentemente sul versante anteriore, ed altre di tipo fluido/colliquato, meglio evidenti dopo somministrazione di m.d.c. Nonostante le cospicue dimensioni sembrano ancora apprezzarsi dei piani di clivaggio sia con la parete posteriore della vescica che con la parete anteriore del retto, ovviamente compressi, mentre lateralmente comprime e disloca a sinistra il sigma e bilateralmente i

vasi iliaci. Si intravedono entrambi gli annessi, con piccoli follicoli ovarici. In sede inguino-crurale sinistra presenza di formazione rotondeggiante centimetrica con marcato enhancement dopo contrasto, verosimilmente di natura linfonodale; altri linfonodi di dimensioni subcentimetriche si apprezzano in sede iliaca esterna e inguinale bilaterale. In atto assenza di versamenti”.

Dopo posizionamento CVC intraprendeva ciclo di chemioterapia sec. Protoc. EpSSG-RMS2005 gruppo C. Eseguiva pertanto sei cicli di chemioterapia con regime IVA.

La TC torace ed addome di controllo, eseguita dopo 3 mesi mostrava “evidente riduzione delle dimensioni del reperto tissutale in regione vaginale DL cm 2; DT cm 1.6; DAP cm1 circa che appare lievemente iperdenso dopo infusione. Fegato lievemente ingrandito di densità omogenea. Non alterazioni tdm apprezzabili in sede di colecisti, milza, surreni, reni. Qualche linfonodo subcentimetrico in sede inguinale superficiale. Non versamento”.

La piccola veniva successivamente sottoposta a vaginoscopia (presenza della massa in corrispondenza della parete anteriore sinistra, muso di tinca indenne) ed asportazione della massa per via perineale con preservazione della vagina.

Referto operatorio: “ Incisione perineale mediana posteriore. Prolungata in senso obliquo lungo la forchetta vaginale a destra seguendo l'andamento del graddo labbro destro. Isolamento postero-laterale della vagina, apertura posteriore della vagina che consente di evidenziare la massa sulla parete anteriore. Asportazione della massa e della sua base di impianto sulla parete vaginale. Ricostruzione della parete vaginale posteriore. Chiusura a punti staccati in vycril 4/0 del recesso retto-vaginale posteriore e laterale. Chiusura dei piani di incisione e cute in punti staccati PDS 6/0. Colla sulla cute. Catetere vescicale in situ. Tampone intra-rettale. Tampone intra-vaginale”.

Il decorso postoperatorio è stato regolare.

La piccola è stata sottoposta a chemioterapia adiuvante sospesa 2 mesi dopo l'intervento.

Ha eseguito follow up strumentale con RM.

A distanza di 2 anni non recidiva di malattia.

Caso clinico 4

Bambina di 6 mesi, affetta da neurofibromatosi I, ricoverata presso l'U.O. di Gastroenterologia Pediatrica per diarrea e disidratazione. Durante valutazione ecografica riscontro di neoformazione pelvica di non univoca origine (vescica? utero?). All' E.O. addome globoso con massa palpabile in ipogastrio di consistenza dura, non dolente; genitali femminili normoconformati, non masse protrudenti dalla vagina; macchie caffelatte diffuse. Si approfondiva con TC addome con mdc che poneva il sospetto di sarcoma delle parti molli a partenza dalla vagina che determinava compressione sulla vescica e sul sigma-retto, determinando una diarrea paradossa e dilatazione calicopielica bilaterale. Per una migliore definizione diagnostica si procedeva a RM addome inferiore con mdc:" Il canale vaginale e il collo dell'utero sono occupati da una voluminosa neoformazione solida: estensione longitudinale pari a circa 7 cm, diametro trasverso pari a circa 4 cm ed antero-posteriore pari a circa 4,5 cm che caudalmente si estende fino al piano perineale ove lambisce la porzione craniale dell'ano e si estende bilateralmente nella porzione craniale della fossa ischio-rettale d'ambidue i lati. La massa determina una significativa distensione a monte del corpo dell'utero che è occupato da materiale di alto segnale nelle sequenze T1 basali ed iperintenso nelle sequenze T2 ponderate da riferire a prodotti di degradazione dell'emoglobina (ematocolpo). L'utero sovradisteso si estende fino alla regione periombelicale approssimativamente all'altezza del soma di L3. L'utero e il canale vaginale occupano tutta la cavità pelvica ne deriva una significativa compressione e dislocazione degli organi pelvici, che non sono infiltrati. In particolare la vescica e' dislocata cranialmente, il sigma e il retto sono compressi, senza apprezzabile lume, gli ureteri nel tratto prevescicale sono schiacciati con conseguente discreta dilatazione della via escrettrice a monte. La lesione descritta ha le seguenti caratteristiche di segnale: è moderatamente iperintensa nelle sequenze T2-pesate, isointensa nelle sequenze T1 ponderate, dopo somministrazione di mezzo di contrasto per via endovenosa si impregna in modo intenso con qualche zona di minore presa di contrasto da riferire a iniziali fenomeni colliquativi, restringe nelle sequenze Dwi, con abbattimento del segnale nelle mappe ADC come per eteroplasia ad elevata cellularità. Non si rilevano linfonodi iperplastici in sede addomino-pelvica. Normale morfovolumetria e segnale del fegato della milza, pancreas dei surreni e dei reni (quest'ultimi come già segnalato presentano discreta dilatazione della via escrettrice).

A completamento della stadiazione eseguiva TC torace negativa per lesioni sostitutive e/o adenopatie. Si procedeva a biopsia transvaginale della massa e posizionamento CVC. In attesa della diagnosi istologica iniziava chemioterapia con carboplatino ed etoposide.

Una volta pervenuto esito istologico di rhabdomyosarcoma embrionale con aspetti a cellule fusate, la piccola veniva arruolata al protocollo EpSSG RMS 2005, sottogruppo C ed intraprendeva chemioterapia con regime IVA.

La RM addome inferiore e pelvi a 2 mesi mostrava lieve riduzione dimensionale della nota lesione occupante il canale vaginale e il collo dell'utero. Proseguiva chemioterapia neoadiuvante.

Al controllo RM a 6 mesi la lesione, seppur di dimensioni ulteriormente ridotte (23,5 x 23 x 35 mm), è stata giudicata inoperabile. Dopo valutazione multidisciplinare (chirurgica, oncoematologica e da parte dei radioterapisti di un centro di riferimento per i sarcomi dei tessuti molli) la piccola è stata avviata a chemioterapia di seconda linea secondo schema VIrDo in seguito alla quale ripeterà RM pelvi di rivalutazione per tentare di sottoporla a debulking chirurgico e brachiterapia.

Discussione

Dall'analisi dei suddetti casi e dalla revisione della letteratura inerente scaturisce che le patologie del tratto utero-vaginale, seppur riconoscendo diverse origini (malformativa, neoplastica...) spesso si presentano con sintomi e quadri clinici simili, primi fra tutti il dolore addominale e l'idrometrocolpo/ematometrocolpo, derivati dal quadro ostruttivo che spesso le accomuna.

Seppur la maggior parte delle patologie di tale distretto siano rare, esse devono essere tenute in considerazione nella diagnosi differenziale del dolore addominale e delle masse pelviche in pazienti di sesso femminile.

Sono tre i momenti in cui esse si appalesano più frequentemente: l'epoca neonatale e la pubertà per quanto riguarda le anomalie congenite, la prima infanzia per quanto riguarda la patologia neoplastica a più alta incidenza. Un attento esame fisico, e l'appropriato imaging indirizzeranno verso la corretta diagnosi che talvolta può essere molto impegnativa, come nel caso 1 in cui la diagnosi differenziale fra atresia vaginale distale e seno uro-genitale ha posto molte difficoltà e nonostante tutto ha lasciato dei dubbi, relativi alla presenza di liquido compatibile con urina all'interno della cavità vaginale atresica. Nella corretta definizione diagnostica, fondamentale è anche il ruolo dell'endoscopia e della laparoscopia.

Abbiamo visto come spesso le malformazioni del tratto genitale femminile si associano ad altre malformazioni congenite (più frequentemente malformazioni renali) e a specifiche sindromi. Nel caso 1 l'atresia vaginale distale si inseriva nel contesto della sindrome di Bardet-Biedl in cui si ritrovano spesso le malformazioni del tratto uro-genitale femminile e disfunzione renale. Nel caso 2 invece l'utero setto con emivagina ostruita si associava ad agenesia renale omolaterale configurando il quadro di sindrome OVHIRA. In presenza di tali anomalie è imperativa dunque la ricerca di malformazioni dell'apparato urinario e viceversa. D'altra parte, l'apparato urinario può subire un danno ostruttivo estrinseco per compressione da parte di masse tumorali o dall'idrometrocolpo che è spesso presente nelle anomalie mulleriane, con sintomi e segni d'esordio prevalentemente urinari, come nel caso 1 e caso 3 che si sono presentati con globo vescicale ed idroureteronefrosi bilaterale, quest'ultima presente anche nel caso 4.

Nel caso 4, inoltre il rhabdomyosarcoma vaginale si presentava in una paziente affetta da neurofibromatosi tipo 1 dove la mutazione del gene oncosoppressore NF1 predispone allo sviluppo di tumori maligni.

Di solito il RMS si presenta isolatamente ma talvolta si associa con sindromi genetiche come la sindrome di Li-Fraumeni, Costello, Beckwith-Wiedemann, Noonan e la neurofibromatosi tipo 1 (NF1). E' riportata una prevalenza del 6% di RMS in pazienti affetti da neurofibromatosi tipo 1. In

tale condizione di solito insorge più precocemente (età < 3 anni) ed ha una prognosi sovrapponibile a quella dei pazienti non affetti da NF1. Il distretto vescico-prostatico è quello più interessato in tale associazione, mentre la sede vaginale non è stata finora riportata in letteratura.

Le patologie del tratto utero-vaginale, una volta riconosciute, devono essere prontamente ed adeguatamente trattate dato l'impatto che esse possono avere sulla fertilità futura e i loro risvolti psicologici e sulla vita sociale. In particolare le anomalie congenite ostruttive, se non riconosciute possono portare allo sviluppo di endometriosi e sindrome aderenziale pelvica mentre gli effetti tardivi del trattamento delle neoplasie relativi alla chemio e radioterapia e talvolta la necessità di una chirurgia demolitiva, impattano negativamente sulla sopravvivenza e la qualità di vita di tali pazienti.

Per tali motivi il management di tali condizioni deve basarsi su un approccio di tipo multidisciplinare in cui deve essere previsto anche un supporto psicologico, soprattutto quando tali patologie si inseriscono in contesti sindromici e necessitano di un follow up a lungo termine.

In tale contesto la chirurgia, avvalendosi anche delle tecniche mininvasive, ha un ruolo sia nella diagnosi che nel trattamento, il quale, in età pediatrica deve cercare di essere quanto più conservativo possibile.

Bibliografia

Caprio MG, Di Serafino M, De Feo A, Guerriero E, Perillo T, Barbuto L, Vezzali N, Rossi E, Ferro F, Vallone G, Orazi C. Ultrasonographic and multimodal imaging of pediatric genital female diseases. *J Ultrasound*. 2019 Sep;22(3):273-289.

Chauhan RS, Singh DK, Guha B, Kumar I, Verma A. Multimodality imaging of vaginal rhabdomyosarcoma. *Indian J Radiol Imaging*. 2017 Apr-Jun; 27(2):148-151.

Debiec KE, Amies Oelschlager AE. Uterovaginal Anomalies: A Guide for the Generalist Obstetrician-Gynecologist. *Clin Obstet Gynecol*. 2020 Sep; 63(3):512-527.

Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, Li TC, Tanos V, Brölmann H, Gianaroli L, Campo R. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013 Aug;28(8):2032-44.

Halstead NV, Cost NG, Hecht SL, Walker JP. Neurofibromatosis-1 and Rhabdomyosarcoma: An Unusual Recurrence. *Urology*. 2020 Mar;137:168-172.

Jesus VM, Buriti F, Lessa R, Toralles MB, Oliveira LB, Barroso U Jr. Total urogenital sinus mobilization for ambiguous genitalia. *J Pediatr Surg*. 2018 Apr;53(4):808-812.

Mansouri R, Dietrich JE. Postoperative Course and Complications after Pull-through Vaginoplasty for Distal Vaginal Atresia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015 Dec;28(6):433-6.

Matos Joao, Orazi Cinzia, Sertorio Fiammetta, Toma Paolo et al. Imaging of diseases of the vagina and external genitalia in children. *Pediatr Radiol*. 2019.

Miller RJ, Breech LL. Surgical correction of vaginal anomalies. *Clin Obstet Gynecol*. 2008 Jun; 51(2):223-36.

Minard-Colin V, Walterhouse D, Bisogno G et al. Localized vaginal/uterine rhabdomyosarcoma—results of a pooled analysis from four international cooperative groups. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Sep;65(9): e27096.

Narayanan G, Rajan V, Kumar R, Soman LV. Rhabdomyosarcoma of the vagina in an adolescent girl. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2017 Dec;30(6):649-651.

Nasioudis D, Alevizakos M, Chapman-Davis E, Witkin SS, Holcomb K. Rhabdomyosarcoma of the lower female genital tract: an analysis of 144 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Aug;296(2):327-334.

Patel V, Gomez-Lobo V. Obstructive anomalies of the gynecologic tract. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Oct;28(5):339-44.

Philbois O, Guye E, Richard O, Tardieu D, Seffert P, Chavier Y, Varlet F. Role of laparoscopy in vaginal malformation. *Surg Endosc*. 2004 Jan;18(1):87-91.

Rink RC, Cain MP. Urogenital mobilization for urogenital sinus repair. *BJU Int*. 2008 Nov;102(9):1182-97.

Ruggeri G, Gargano T, Antonellini C, Carlini V, Randi B, Destro F, Lima M. Vaginal malformations: a proposed classification based on embryological, anatomical and clinical criteria and their surgical management (an analysis of 167 cases). *Pediatr Surg Int*. 2012 Aug;28(8):797-803.

Salle JL, Lorenzo AJ, Jesus LE, Leslie B, AlSaid A, Macedo FN, Jayanthi VR, de Castro R. Surgical treatment of high urogenital sinuses using the anterior sagittal transrectal approach: a useful strategy to optimize exposure and outcomes. *J Urol*. 2012 Mar;187(3):1024-31.

Skinner B, Quint EH. Obstructive Reproductive Tract Anomalies: A Review of Surgical Management. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017 Sep-Oct;24(6):901-908.

Vallerie AM, Breech LL. Update in Mullerian anomalies: diagnosis, management, and outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010 Oct;22(5):381-7.