



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BOLOGNA

MASTER UNIVERSITARIO DI II LIVELLO

PEDIATRIC UROLOGY
CONTEMPORARY STRATEGIES FROM FETAL LIFE TO
ADOLESCENCE

Direttore: Chiar. mo Prof. Mario Lima

COMPLESSO ESTROFIA VESCIALE-EPISPADIA
LA CHIRURGIA DELL'INCONTINENZA

Tesi di Master di:

Dott.ssa Flavia Tripi

Relatore:

Chiar.mo Prof. Mario Lima

Correlatore:

Prof. Marcello Cimador

ANNO ACCADEMICO 2019-2020

INDICE

1. Introduzione.....	pag. 4
2. Complesso estrofia vescicale-epispadia.....	pag. 4
2.1 Epidemiologia ed eziologia.....	pag. 5
2.2 Diagnosi prenatale.....	pag. 6
2.3. Spettro malformativo.....	pag. 6
2.4 Gestione post-natale.....	pag. 9
3. Anatomia del complesso malformativo.....	pag. 9
3.1 Difetti delle ossa pelviche.....	pag. 9
3.2 Difetti della muscolatura pelvica.....	pag. 9
3.3 Difetti della parete addominale.....	pag. 10
3.4 Difetti dei genitali maschili.....	pag. 10
3.5 Difetti dei genitali femminili.....	pag. 11
3.6 Difetti urinari associati.....	pag. 12
4. Tecniche ricostruttive dell'estrofia vescicale.....	pag. 12
4.1 CPRE - Ricostruzione primaria completa dell'estrofia vescicale.....	pag. 15
4.2 MSRE - Moderna correzione a stadi dell'estrofia.....	pag. 16
4.2.1 PRIMO STADIO - Chiusura di vescica, uretra posteriore e parete addominale.....	pag. 18
4.2.2 SECONDO STADIO: ricostruzione dei genitali esterni.....	pag. 22
4.2.2.1 Correzione dell'epispadia maschile.....	pag. 22
4.2.2.2 Ricostruzione dei genitali esterni femminili.....	pag. 26

4.2.3	TERZO STADIO: Ricostruzione del collo vescicale.....	pag. 27
4.3	RSTR – mobilizzazione radicale dei tessuti molli.....	pag. 31
5	Ritardata correzione primaria dell'estrofia vescicale.....	pag. 33
6	Complicanze postoperatorie della ricostruzione del collo vescicale.....	pag. 35
7	Strategie in caso di fallimento della ricostruzione del collo vescicale.....	pag. 37
8	Valutazione a lungo termine dei pazienti con complesso estrofia vescicale- epispadia.....	pag. 43
9	Introduzione e obiettivo dello studio.....	pag. 45
9.1	Materiali e metodi.....	pag. 45
	• Caso 1.....	pag. 47
	• Caso 2.....	pag. 49
	• Caso 3.....	pag.51
	• Caso 4.....	pag. 52
9.2	Risultati.....	pag. 54
9.3	Discussione.....	pag. 55
9.4	Conclusioni.....	pag. 63
10	Bibliografia.....	pag. 65

1. Introduzione

Il complesso estrofia vescicale-epispadia rappresenta una sfida per l'Urologo pediatrico, in quanto malformazione rara e complessa, che presenta uno spettro di manifestazioni ampio, per la quale non è ancora oggi presente un gold standard di trattamento.

Gli obiettivi della chirurgia del complesso estrofico sono: una sicura chiusura della parete addominale, una ricostruzione funzionale e esteticamente accettabile dei genitali esterni e il ripristino della continenza, avendo cura di preservare sempre la funzione renale.

La chirurgia ricostruttiva in questi bambini è sempre stata oggetto di studio per migliorare l'outcome a lungo termine dei pazienti.

Il nostro studio si sofferma sul differente timing di ricostruzione dei meccanismi di continenza in bambini affetti da complesso estrofico, valutando in particolare la durata dei periodi asciutti e la capacità vescicale in seguito alle differenti procedure ricostruttive.

Purtroppo, data la rarità della malformazione, è opportuno incentivare studi multicentrici per acquisire coorti di pazienti tali da rendere oggettivi i risultati delle differenti procedure e approcci.

2. Complesso estrofia vescicale-epispadia

Il complesso estrofia vescicale-epispadia rappresenta uno spettro di malformazioni genitourinarie che comprendono l'epispadia, l'estrofia della

vescica classica e includono l'estrofia della cloaca. A seconda della severità il complesso estrofia vescicale-epispadia può essere osservato un coinvolgimento più o meno grave di sistema urinario superiore, il pavimento pelvico, la muscolatura della parete addominale, le ossa pelviche, i genitali esterni e interni e può associarsi ad anomalie del midollo spinale e dell'ano.

2.1 Epidemiologia ed eziologia

L'incidenza dell'estrofia vescicale è tra 1 su 10.000-50.000 nati vivi. Il rapporto maschio femmina individuato in due serie di studi è tra 5:1 e 6:1 a favore dei maschi (1). L'epispadia è un difetto malformativo più raro; la sua incidenza, infatti, si attesta intorno a 1 su 117.000 per i maschi e 1 su 484.000 per le femmine. L'incidenza dell'estrofia vescicale o dell'epispadia sembra essere associata alla bassa età materna, la razza caucasica e, soprattutto, alla fecondazione in vitro. L'estrofia della cloaca, è una delle malformazioni congenite più gravi; si stima che la sua incidenza sia di circa 1 su 200-400.000 nati vivi e non si conosce ancora l'ereditarietà (2).

Un anomalo sviluppo della membrana cloacale impedisce la corretta migrazione mediale del tessuto mesenchimale, tra endoderma ed ectoderma, deputato alla formazione della muscolatura addominale inferiore e delle ossa pelviche. Queste strutture alquanto instabili possono andare incontro a rottura prematura; in base al momento in cui questo si verifica, il risultato sarà l'estrofia della cloaca o varianti minori (10%), l'epispadia (30%) o l'estrofia vescicale (60%).

L'eziologia rimane ad oggi sconosciuta ed è verosimile un'origine multifattoriale

in cui sia fattori genetici che ambientali possano avere un ruolo in questa patologia malformativa (3)

2.2 Diagnosi prenatale

La diagnosi prenatale è possibile ed è associata ai seguenti segni ecografici:

- a) assenza del riempimento vescicale;
- b) ombelico dislocato inferiormente;
- c) allargamento dei rami pubici;
- d) genitali piccoli ed ambigui;
- e) una massa addominale inferiore che incrementa nelle dimensioni con l'avanzare della gravidanza e lo sviluppo degli organi intraddominali.

I casi in cui il difetto coinvolge esclusivamente i genitali esterni spesso sfuggono alla diagnosi prenatale se non per il sospetto di ambiguità genitale.

2.3 Spettro malformativo

Il complesso estrofico vescicale è caratterizzato da un visibile difetto della parete addominale inferiore in cui si osserva la presenza di una placca vescicale estrofica con meati ureterali che gemono urina e anomalie dei genitali esterni. L'epispadia maschile è caratterizzata da un fallo incurvato dorsalmente con meato uretrale ectopico ventrale e un piatto uretrale aperto; l'epispadia femminile è caratterizzata dalla presenza all'ispezione di una fessura pubica con clitoride bifido. L'estrofia cloacale, infine, è una malformazione complessa in cui si osserva la presenza di una placca estrofica suddivisa in due metà con al centro il cieco estrofico anch'esso che si continua con un colon rudimentale e ano imperforato. Si

associano inoltre onfalocele e importante diastasi pubica oltre a possibili anomalie vertebrali e dell'apparato urinario superiore (Fig.1-5).



Figura 1 Estrofia della vescica nel maschio; a: vescica eversa; b: collo vescicale aperto a libro; c: piatto uretrale aperto dorsalmente (epispadia).



Figura 2 Estrofia della vescica nella femmina; a: cordone ombelicale; b: parete posteriore della vescica eversa; c: collo vescicale aperto a libro; d: emiclitoridi.



Figura 3 Epispadia maschile



Figura 4 Epispadia femminile



Figura 5 Estrofia della cloaca; a: emiglande; b: emivescica; c: onfalocele.

2.4 Gestione post-natale

La gestione alla nascita di questi pazienti è prettamente chirurgica; è necessario ricorrere a diversi interventi chirurgici al fine di correggere il complesso malformativo e con l'obiettivo di raggiungere la continenza urinaria, la funzionalità dei genitali esterni, preservando la funzionalità renale, la fertilità e cercando di ottenere un risultato estetico dei genitali quanto più vicino possibile alla normalità.

In età puberale l'aspetto psicologico e psicosessuale è molto importante e un approccio multidisciplinare è necessario per facilitare il raggiungimento di un'adeguata qualità di vita (3).

3. Anatomia del complesso malformativo

3.1 Difetti delle ossa pelviche

La pelvi dei pazienti affetti da estrofia è caratterizzata dall'eversione delle ossa iliache e dall'allargamento della sinfisi pubica. Nell'estrofia della cloaca le alterazioni pelviche risultano più gravi dato l'ulteriore coinvolgimento delle anche.

3.2 Difetti della muscolatura pelvica

La muscolatura del pavimento pelvico ha un ruolo fondamentale nel sostenimento di vescica ed utero per garantire la continenza urinaria e fecale e nel prevenire i prolapsi.

Il muscolo elevatore dell'ano nell'estrofia ha una superficie doppia del normale e un segmento anteriore, normalmente più rappresentato, più corto di quello posteriore. Il fatto che, quindi, il muscolo elevatore dell'ano non si trovi nell'esatta posizione non garantisce la corretta chiusura del collo vescicale e dell'uretra posteriore. Lo iato attraverso cui uretra, vagina e retto fuoriescono dal pavimento pelvico è allargato e allungato rispetto alla normalità.

3.3 Difetti della parete addominale

La precoce rottura dell'anomala membrana cloacale provoca l'estroflexione della vescica e dell'uretra posteriore. Nell'estrofia della vescica la distanza tra ombelico e ano è ridotta; ciò è dovuto ad uno spostamento dell'ombelico al di sotto della linea interiliaca ed ad una maggiore rappresentazione della cute addominale nell'area di non interruzione della stessa. Caratteristica ricorrente di questi pazienti è la presenza di un'ernia inguinale indiretta a causa della persistenza del dotto peritoneo-vaginale, dell'allargamento degli anelli inguinali esterno ed interno e della perdita di obliquità del canale inguinale.

3.4 Difetti dei genitali maschili

I difetti dei genitali maschili sono molto gravi e creano numerose difficoltà nella ricostruzione chirurgica. La lunghezza dei corpi cavernosi anteriormente sembra essere il 50% in meno del normale; posteriormente, sebbene essa si mantenga normale, il diametro risulta essere il 40% più largo. Il pene, comunque, risulta più corto, nonostante l'angolo tra i corpi cavernosi sia invariato, perché c'è un importante deficit congenito del tessuto spongioso del corpo (Fig. 6).

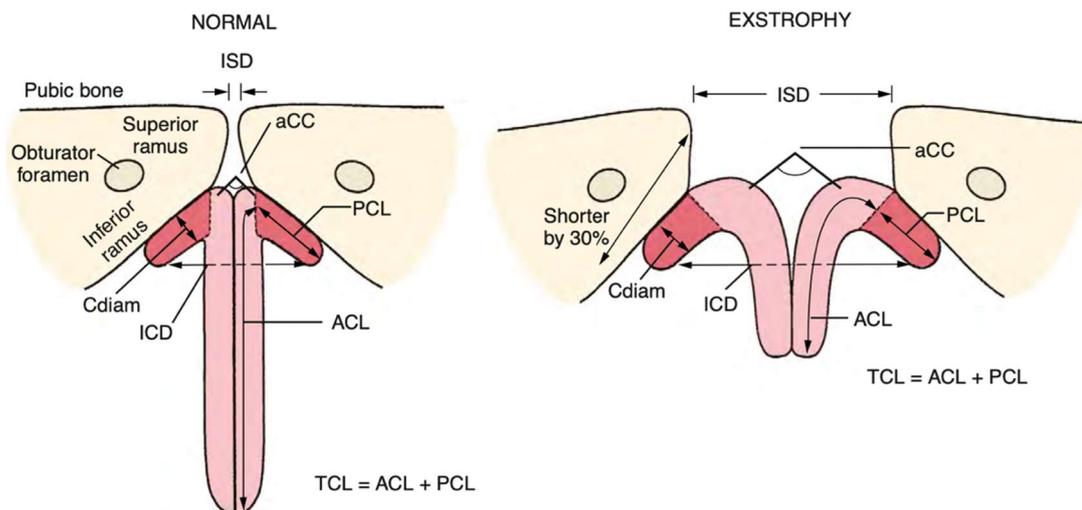


Figura 6 Confronto dei genitali maschili in pazienti con estrofia vescicale e in soggetti sani. aCC: angolo sotteso ai corpi cavernosi; ACL: lunghezza anteriore dei corpi; Cdiam: diametro dei corpi cavernosi; ICD: distanza tra i corpi; ISD: distanza sinfisi pubica; PCL: lunghezza posteriore dei corpi; TCL: lunghezza totale dei corpi (2).

Il pene risulta curvo e retratto dorsalmente per tre motivi: a) rotazione esterna dei corpi cavernosi legata all'orientamento di ciascun emibacino; b) legatura fibrosa dei corpi alla banda inter-pubica; c) il rudimentale corpo spongioso che si trova tra il piatto uretrale ed i corpi cavernosi è fibroso e manca della propria elasticità. Vasi deferenti, dotti eiaculatori, vescichette seminali e prostata sembrano normali. La prostata non circonda, però, l'uretra che risulta spostata anteriormente alla prostata stessa. Molto spesso i testicoli sono ritenuti, ma il funicolo spermatico ha un'adeguata lunghezza tale da garantire il raggiungimento dello scroto.

3.5 Difetti dei genitali femminili

La vagina è più corta del normale e il suo orifizio spesso è stenotico e dislocato anteriormente. L'utero entra in vagina superiormente e la cervice si trova a ridosso

della parete vaginale anteriore. Le tube di Falloppio e le ovaie sono normali; il clitoride è spesso bifido, le labbra sono divergenti. I difetti della muscolatura del pavimento pelvico predispongono ai prolapsi, anche nelle nullipare.

3.6 Difetti urinari associati

Possono essere presenti modificazioni cistiche o metaplastiche della mucosa vescicale.

Il tratto urinario superiore è normale, ma una maggiore ampiezza e profondità del cavo del Douglas provoca una deviazione del percorso dell'uretere, il cui tratto terminale si inserisce non obliquamente in vescica. Una delle conseguenze è il reflusso vescico-ureterale, che dovrà essere corretto durante la ricostruzione del collo vescicale.

4. Tecniche ricostruttive dell'estrofia vescicale

Il principale obiettivo della correzione dell'estrofia vescicale è il raggiungimento di un competente e funzionante sistema vescicale di contenimento ed eliminazione dell'urina, di genitali esteticamente accettabili preservando la funzione renale.

La ricostruzione vescicale funzionale si basa sui seguenti punti cardine:

- chiusura e affondamento della placca estrofica e riparazione del difetto muscolo-scheletrico;
- ricostruzione del collo vescicale e del pavimento pelvico;
- ricostruzione dei genitali esterni.

Il trattamento di questa grave e complessa anomalia malformativa rimane ancora un dilemma per l'urologo pediatra e, sebbene universalmente si sia concordi sul necessario raggiungimento della capacità vescicale e della continenza, non è presente un gold standard di trattamento. In particolare i differenti approcci chirurgici differiscono per:

- tempo di chiusura primaria, precoce o tardiva;
- tipo di correzione, completa o a stadi;
- necessità di eseguire l'osteotomia pelvica o meno (2).

Ad oggi le procedure più utilizzate per la correzione del complesso estrofico possono dividersi in:

- a) **CPRE – complete primary repair of exstrophy** - la ricostruzione primaria completa dell'estrofia (6);
- b) **MSRE - modern staged reconstruction of exstrophy** - la moderna tecnica di ricostruzione a stadi (5)(4);
- c) **RSTM – Radical soft-tissue mobilization repair** - procedura di Kelly che comporta la mobilizzazione radicale dei tessuti molli (7).

Nel 1999 Grady e Mitchell propongono una riparazione primaria completa nel periodo neonatale in modo da rendere la ricostruzione più vicina alla normale anatomia e fisiologia della vescica. Essa include la chiusura vescicale e la ricostruzione del pene epispadico utilizzando la tecnica di disassemblaggio sec. Mitchell in un unico tempo neonatale contemporaneamente alla ricostruzione del collo vescicale (6, 8).

La ricostruzione a stadi affermata da Gearhart e Jeffs è stata un approccio standard per molti anni e modificata in seguito dallo stesso Gearhart (5).

Il primo stadio prevede la chiusura di vescica, uretra posteriore e parete addominale nel periodo neonatale, entro i primi due giorni di vita, associata o meno ad osteotomia. Il secondo stadio ovvero la correzione dell'epispadia avviene tra i 6 e i 9 mesi di vita. Infine il terzo stadio, la ricostruzione del collo vescicale, associata ad eventuale procedura antireflusso con reimpianto degli ureteri, quando il bambino abbia raggiunto una capacità vescicale minima di 85 ml (generalmente tra i 4 e i 5 anni) e sia sufficientemente motivato a partecipare al programma di riabilitazione minzionale.

La mobilizzazione radicale dei tessuti molli introdotta da Kelly nel 1995 può essere considerata finora il massimo concetto limite della classica ricostruzione del collo vescicale. La tecnica di Kelly è una ricostruzione anatomica della vescica e del collo vescicale, generalmente eseguita come parte di una strategia in due stadi e in seguito ad una chiusura neonatale di successo. L'aspetto unico di questa tecnica è la dissezione della pelvi e dei corpi cavernosi dal ramo ischiopubico includendo il periostio con i legamenti del muscolo sfintere volontario ed involontario ed i vasi ed i nervi pudendi. Questi muscoli vengono utilizzati come un manicotto attorno alla neouretra posteriore affinché si venga a creare un meccanismo di resistenza in grado di assicurare un certo grado di continenza. Nessuna osteotomia viene eseguita dato che la tecnica consente una ricostruzione dello sfintere e una chiusura della parete addominale senza tensione.

Molte sono le modifiche alle tecniche avvenute negli anni, dimostrando che non esiste ancora un gold standard per il trattamento di questa complessa malformazione(7).

Negli anni 2000 Baka-Jakubiak propone la chiusura della vescica in un primo tempo, e successivamente la ricostruzione del collo vescicale e la correzione dell'epispadia al raggiungimento di una capacità vescicale adeguata per l'età (9).

Nel 1984 Schrott descrive la chiusura vescicale con tecnica antireflusso, correzione dell'epispadia e del collo vescicale in un unico tempo in età neonatale (10).

Infine nel 1995 Stein descrive l'esecuzione dell'ureterosigmoidostomia con annessa chiusura vescicale e della parete addominale nel periodo neonatale (11).

4.1 CPRE - Ricostruzione primaria completa dell'estrofia vescicale

Questa tecnica è stata sviluppata da Grady e Mitchell nel 1999 con l'obiettivo di fornire una riparazione completa dell'estrofia vescicale che potrebbe ridurre la necessità di eseguire ulteriori interventi chirurgici (5). Consiste in una chiusura della vescica con ricostruzione del collo vescicale stesso e riparazione contestuale dell'epispadia in un unico tempo, disassemblando completamente il piatto uretrale dai corpi cavernosi.

Tale procedura si basa sul concetto che il difetto primario dell'estrofia vescicale risulta da una erniazione anteriore della vescica, pertanto appare necessario trattare la vescica, il collo vescicale e l'uretra come un'unica entità per favorire

con successo ed in modo permanente il loro posizionamento all'interno della pelvi. Il piatto uretrale viene completamente dissociato dai corpi cavernosi e si esegue una dissezione radicale del piano perineale dalle ossa pubiche.

Mitchell enfatizza la completa dissezione dell'uretra al fine di allungare l'uretra posteriore e favorire l'affondamento del piatto vescicale e dell'uretra posteriore all'interno della pelvi, con un adeguato supporto da parte del diaframma pelvico ricostruito.

Un'adeguata dissezione inoltre riduce la tensione anteriore tra l'uretra e la parete addominale, riducendo al contempo le choordee dorsali dell'asta. Inoltre la ricostruzione della vescica e il posizionamento del collo vescicale nella sua sede anatomica, associata all'uretroplastica consentirebbero una migliore ripresa della funzione di serbatoio della vescica e un suo migliore sviluppo.

4.2 MSRE - Moderna correzione a stadi dell'estrofia

Agli inizi degli anni '70 Jeffs e Cendron proposero un approccio a stadi per una chiusura funzionale dell'estrofia vescicale. Nel primo stadio la vescica estrofica veniva chiusa nei primi giorni di vita insieme al difetto della parete addominale e talvolta l'osteotomia bilaterale, residuando un'epispadia e l'incontinenza vescicale. Si associava, poi, la possibilità di un allungamento del pene, se necessario (12). Il secondo stadio prevedeva la ricostruzione del collo vescicale e la correzione del reflusso vescicoureterale intorno ai 3 anni quando la capacità vescicale raggiungeva valori di 50-70 mL. L'ultimo intervento, cioè la correzione

dell'epispadia, poteva essere eseguito sia durante la ricostruzione del collo vescicale che come intervento singolo, tra i 4-5 anni; se il bambino non raggiungeva una capacità vescicale di circa 50 mL intorno ai 3 anni, la correzione dell'epispadia veniva eseguita prima della ricostruzione del collo vescicale, affinché la neouretra, fornendo una maggiore resistenza al flusso urinario, favorisse l'incremento della capacità vescicale (13). Il successo di questo approccio fu particolarmente incoraggiante; Lepor e Jeffs riportarono un 86% di tasso di continenza in 22 pazienti, inteso come la presenza di "intervalli" asciutti diurni; poco dopo Mollard usò dei criteri simili per la ricostruzione del collo vescicale e riportò un tasso di continenza del 60% (14).

Ad oggi la "moderna tecnica di ricostruzione a stadi dell'estrofia", sulla base del contributo di Jeffs e Cendron, è uno degli approcci chirurgici principalmente utilizzati, sebbene negli anni sia stata apportata qualche modifica.

La sequenza di interventi prevede: a) la precoce chiusura vescicale in epoca neonatale entro le prime 48 ore di vita per una migliore preservazione dell'epitelio e della sottostante muscolatura vescicale in associazione, se necessario, ad osteotomia; b) la correzione dell'epispadia, prima della ricostruzione del collo vescicale, per garantire l'incremento volumetrico della vescica e per migliorare il risultato estetico dei genitali esterni; c) la ricostruzione del collo vescicale associata a procedura antireflusso con reimpianto ureterale bilaterale nel tentativo di raggiungere un adeguato grado di continenza urinaria.

4.2.1 PRIMO STADIO - Chiusura di vescica, uretra posteriore e parete addominale

La chiusura della vescica viene generalmente consigliata tra le 24 e le 48 ore dalla nascita, sottoponendo il neonato a terapia antibiotica ad ampio spettro.

Il primo atto chirurgico è quello di sospendere il glande tramite un punto transfisso; l'incisione della vescica inizia includendo l'ombelico e si estende ai margini della placca estrofica della vescica fino alla radice del pene, su entrambi i lati e continua nei piani sottostanti per consentire la liberazione della vescica lateralmente (Fig.7a). Le ossa della sinfisi pubica vengono allontanate dal collo vescicale, il quale viene spinto all'interno della pelvi, mentre le ossa pubiche vengono portate al davanti del collo.

In questo modo sia la vescica che l'uretra prossimale possono essere posizionate all'interno della pelvi. Inserito un catetere di Malecot 8 Fr, la vescica viene chiusa a punti staccati 4/0 monocryl. Si inseriscono due stent ureterali (Fig.7b) e si continua la chiusura fino all'uretra prossimale (Fig.7c); il passo successivo è riapprossimare le ossa pubiche attraverso una sutura in polidioxanone (0 o 1) prima della chiusura della parete addominale, tale per cui viene favorito il riavvicinamento dei muscoli retti dell'addome (Fig.7d). La chiusura della parete addominale avviene in senso cranio-caudale; la sua utilità è legata alla riduzione della tensione dei punti vescicali attraverso la contemporanea chiusura delle ossa pubiche (Fig.7 e-f).

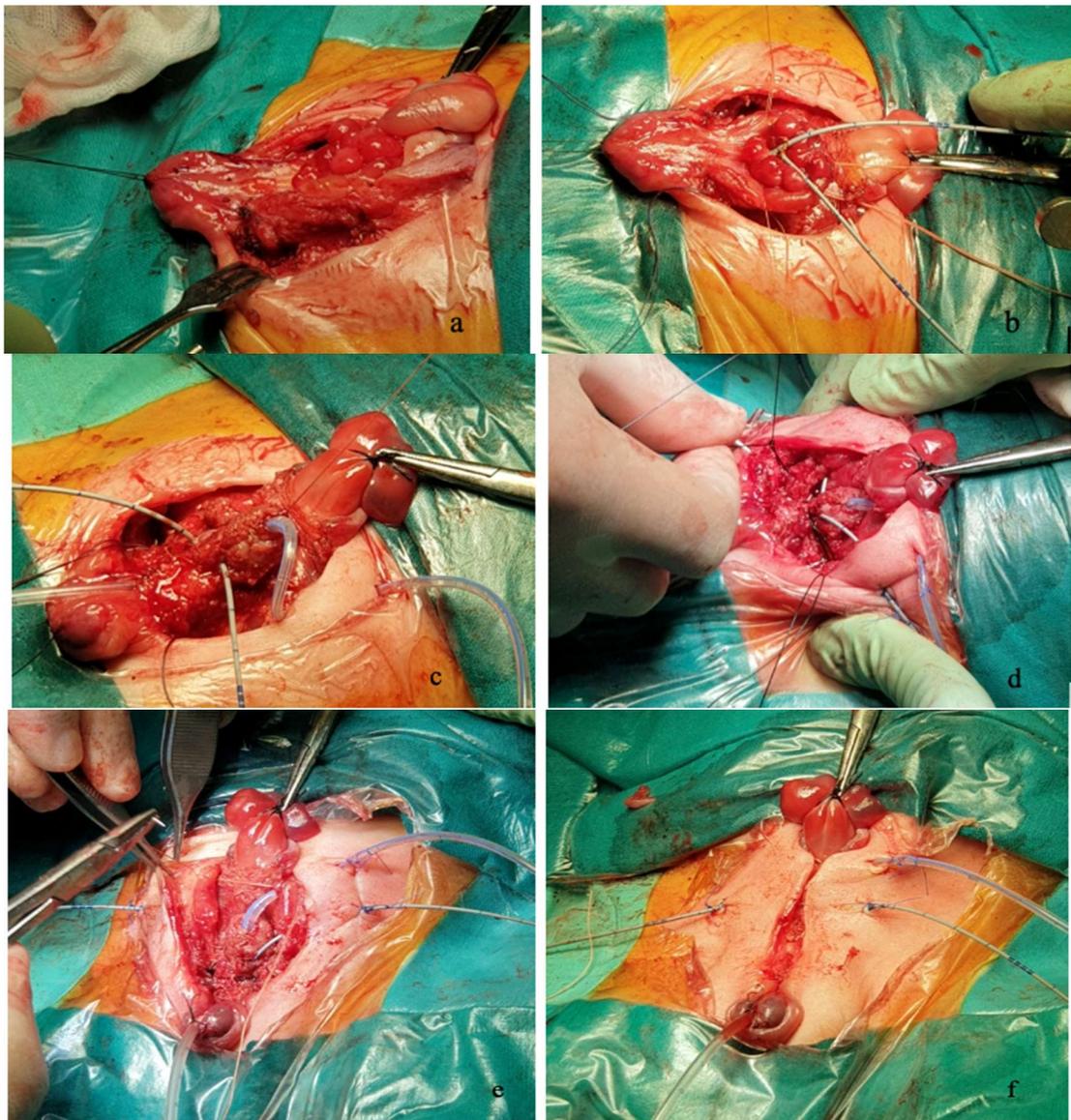


Figura 7 Chiusura di vescica, uretra posteriore e parete addominale. **a:** linee di incisione; **b:** incannulamento degli ureteri; **c:** cistorrafia; **d:** chiusura della sinfisi pubica; **e-f:** chiusura a strati della parete addominale.

Gli stent ureterali vengono portati fuori da entrambi i lati della parete addominale (15).

Durante il periodo postoperatorio il neonato viene immobilizzato con tecnica di trazione modificata di Bryant (Fig. 8); essa consiste nel sollevare leggermente i glutei dal letto, tenere le anche flesse a 90 gradi e le ginocchia flesse leggermente per evitare la compromissione neurovascolare. La trazione viene mantenuta per

3-4 settimane a favorire una migliore cicatrizzazione delle ossa pubiche (16, 17).

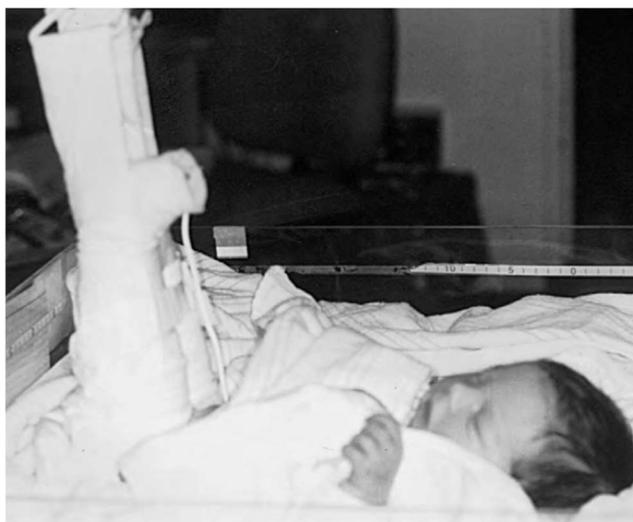


Figura 8 Trazione modificata di Bryant in neonato sottoposto a chiusura vescicale in assenza di osteotomia. Questa trazione è mantenuta per 4 settimane (2).

L'osteotomia si rende necessaria, durante la chiusura primaria, quando: la chiusura primaria avviene dopo le 72 ore dalla nascita; la diastasi pubica è maggiore di 4 cm; la pelvi è poco flessibile (18,19). Il ruolo dell'osteotomia è quello di a) riavvicinare precocemente la sinfisi pubica e, quindi, ridurre la tensione di parete della vescica, dell'uretra posteriore e della parete addominale alla chiusura, favorendo un migliore processo di guarigione; b) posizionare l'uretra profondamente in corrispondenza della pelvi; c) spostare i muscoli pelvici verso la linea mediana per garantire un supporto al collo vescicale e migliorare il grado di continenza (2).

Ad oggi la tecnica più utilizzata è l'osteotomia bilaterale trasversa dell'innominato e verticale dell'iliaco che presenta numerosi vantaggi rispetto all'osteotomia iliaca posteriore: a) minore perdita ematica intraoperatoria; b) migliore mobilità del ramo pubico durante la chiusura; c) possibilità di inserire

fissatori esterni sotto diretta osservazione; d) posizione del neonato supina (20,21).

In osteotomia è necessaria l'immobilizzazione postoperatoria attraverso la trazione modificata di Buck per circa 4-6 settimane e il mantenimento dei fissatori esterni per almeno 6 settimane, fino a quando la radiografia mostra un'adeguata formazione del callo osseo (Fig. 9).

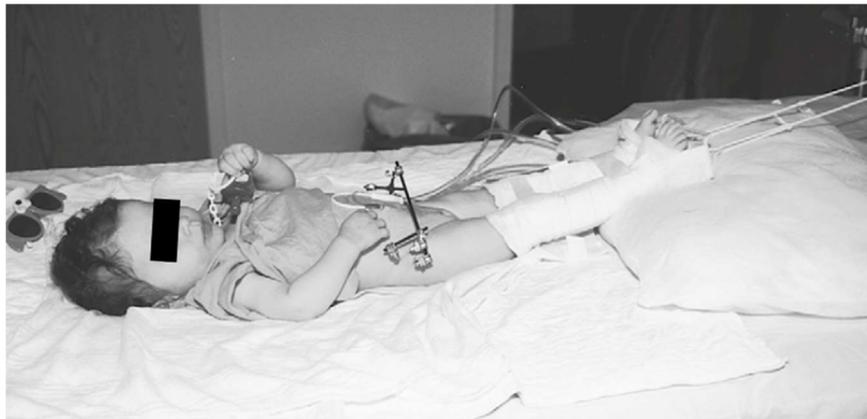


Figura 9 Trazione di Buck e fissatori esterni in paziente di 20 mesi a seguito di richiusura dell'estrofia vescicale dopo due precedenti tentativi di chiusura (2).

A seguito della chiusura primaria della vescica, fondamentale è il management postoperatorio; gli stent ureterali evitano l'ostruzione ureterale causata dall'edema tissutale e dall'aumento di pressione dovuto alla chiusura stessa della vescica presenti nel periodo post-operatorio e vengono rimossi dopo 7-8 giorni. Prima di rimuovere il catetere sovrapubico, dopo 4 settimane circa dall'intervento chirurgico, è necessario calibrare il meato uretrale. Fondamentale è il successivo controllo ecografico allo scopo di valutare le condizioni della pelvi renale ed degli ureteri; in assenza di dilatazioni, è ripetuta a 3 mesi dalla dimissione e successivamente ad intervalli di 6 mesi o 1 anno per i successivi 2-3 anni in modo

da valutare la possibile insorgenza di reflusso vescico-ureterale o ostruzioni silenti.

La terapia antibiotica profilattica dovrebbe essere proseguita a causa della possibile insorgenza di reflusso vescico-ureterale; qualora le infezioni diventassero particolarmente frequenti o l'idronefrosi peggiorasse, l'intervento di reimpianto degli ureteri dovrebbe essere eseguito prima della ricostruzione del collo vescicale.

Ad intervalli annuali è opportuno eseguire una cistografia che permette di valutare non solo il grado di reflusso, ma anche la capacità di riempimento vescicale.

Quando la vescica è di piccole dimensioni il raggiungimento di una capacità adeguata per eseguire la plastica del collo vescicale può richiedere anche 4-5 anni.

Talora un' ostruzione uretrale può essere causa di ritenzione urinaria.. In questo caso si rende opportuna la dilatazione uretrale o il cateterismo intermittente e, nei casi particolarmente severi, un'incisione transuretrale della stenosi (2).

4.2.2 SECONDO STADIO: ricostruzione dei genitali esterni.

4.2.2.1 Correzione dell'epispadia maschile

Sono state descritte molte tecniche chirurgiche per la ricostruzione dell'uretra peniena in pazienti affetti da complesso estrofia ed epispadia.

Cantwell nel 1895 fu il primo a proporre una tecnica di ricostruzione del pene epispadico che prevedeva una completa mobilizzazione del piatto uretrale dorsale, la sua tubulizzazione, il riposizionamento ventrale del piatto tubulizzato tra i corpi cavernosi separati seguito infine dalla plastica della cute peniena. L'approccio fu

rivisto nel 1989 da Ransley (22) e, ad oggi, la tecnica di Cantwell-Ransley è la più utilizzata (23,24). Quest'ultima viene consigliata dopo i 6 mesi di vita e nei casi di minor severità dell'incontinenza.

Dopo aver eseguito il degloving dell'asta, avendo cura di preservare la cute prepuziale, e liberato le chordee presenti dorsalmente, se il pene ha una lunghezza adeguata, il piatto uretrale distale all'apice del glande viene inciso longitudinalmente per pochi millimetri e l'incisione viene chiusa trasversalmente con punti riassorbibili. Questa manovra, definita IPGAM (avanzamento del meato e glanduloplastica), permette di portare il meato uretrale più ventralmente verso il glande. Preservando un tratto centrale di piatto uretrale, due triangoli di mucosa sono scollati da ogni lato del glande. Il piatto viene pertanto scollato da entrambi i corpi cavernosi e tubulizzato su stent uretrale con punti staccati PDS 5/0. Il glande viene ricostruito dorsalmente con sutura a punti staccati sottocuticolare in due strati. L'uretra tubulizzata è libera per essere spostata ventralmente ai corpi cavernosi.

Il tessuto muscolare presente tra i due corpi cavernosi a livello prostatico viene identificato con lo stimolatore elettrico ed una fionda di questo tessuto viene avvolto attorno all'uretra attraverso due fili di sutura non riassorbibili 4/0 da entrambi i lati dorsalmente. I due corpi cavernosi vengono suturati lungo la linea mediana dorsalmente all'uretra con monocryl 4/0, eseguendo una loro extrarotazione in modo tale da correggere la curvatura dorsale del pene. In questa manovra è fondamentale evitare danni al fascio vascolo-nervoso dei corpi

cavernosi che decorre subito lateralmente al margine del piatto uretrale. Il lembo prepuziale viene disteso ed inciso lungo la linea mediana; l'apice di questa incisione viene suturata all'area del frenulo e la cute viene chiusa dorsalmente lungo la linea mediana (15). La cute prepuziale è ancorata alla base dei corpi cavernosi per separare l'asta dalla cute scrotale (Fig. 12).

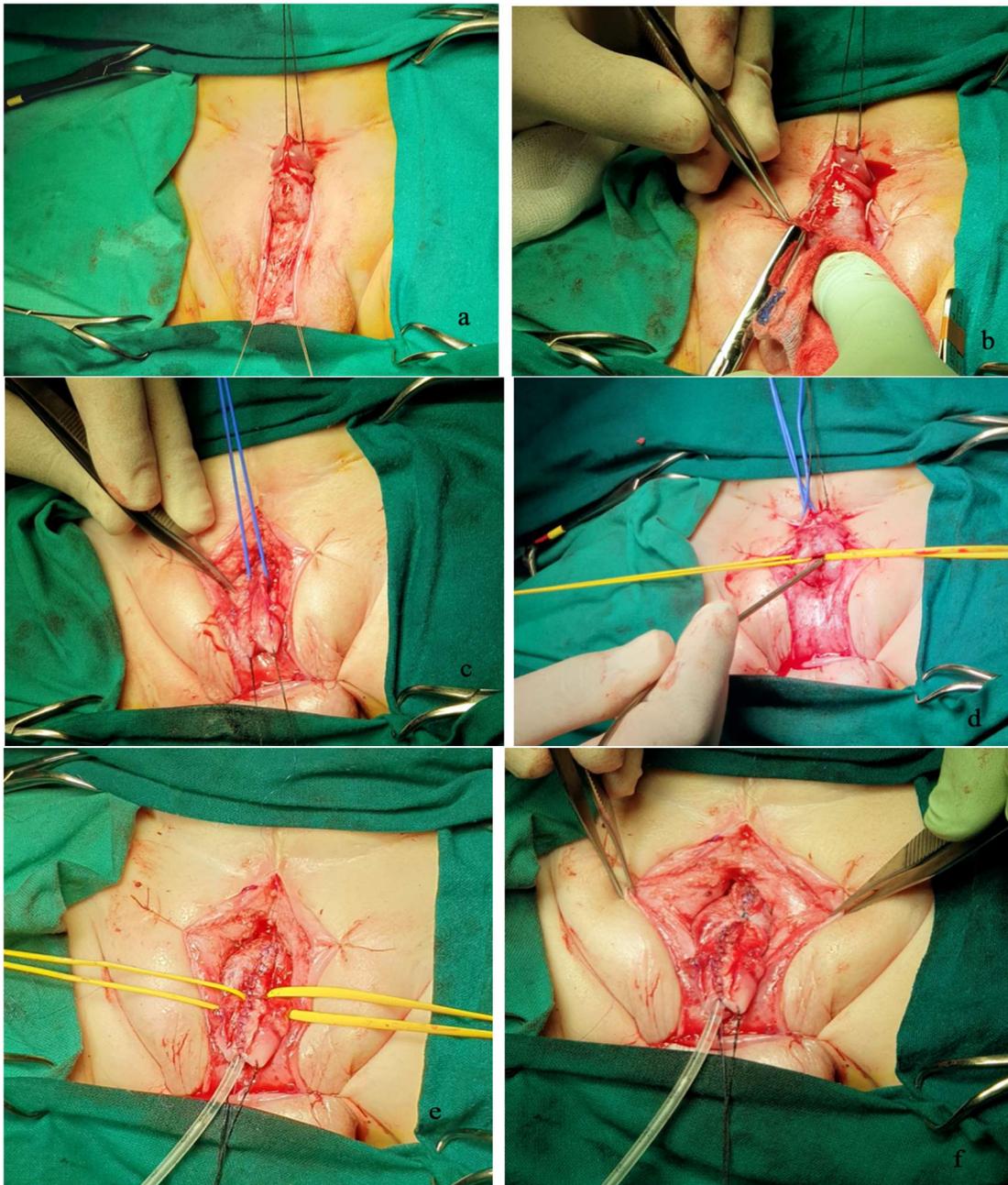




Figura 10. Correzione dell'epispadia secondo Cantwell-Ransley. a-b: liberazione dell'asta e dei corpi cavernosi; c-d: isolamento del piatto uretrale e dei corpi cavernosi; e: uretroplastica; f: rotazione esterna dei corpi cavernosi e posizionamento dell'uretra ventralmente ai corpi stessi; g: chiusura di parete; h: glanduloplastica e plastica cutanea.

In pazienti con un piatto uretrale adeguatamente lungo o che possono beneficiare dell'utilizzo del testosterone, la procedura di Cantwell-Ransely permette di ottenere un glande ben conformato, di correggere la curvatura dorsale dell'asta e ridurre il rischio di sviluppo di fistole uretro-cutanee. Grazie al riposizionamento dell'uretra al di sotto dei corpi cavernosi e alla rotazione degli stessi, è possibile ottenere un pene con buona capacità erettile (24).

Nel 1996 Mitchell e Bagley introdussero la procedura del completo disassemblaggio penieno, da valutare quando la lunghezza del pene e dell'uretra è compromessa. Tenendo conto della vascolarizzazione dei corpi cavernosi, è possibile disassemblare il pene in piatto uretrale, corpo cavernoso destro con emiglande e corpo cavernoso sinistro con emiglande. Il piatto uretrale viene completamente separato dai corpi cavernosi anche nella sua porzione glandulare e successivamente tubulizzato. La neouretra viene posizionata ventralmente tra i due corpi cavernosi e avvolta da un tratto di muscolo perineale. I corpi cavernosi

vengono uniti dorsalmente e la ricostruzione dell'asta è completata dalla rotazione dei corpi, che ne corregge la curvatura. Le due metà del glande vengono suturate a strati e il meato uretrale assicurato sulla superficie ventrale dell'asta, creando di proposito un meato uretrale ipospadico. Si tratta di un approccio che richiede una meticolosa dissezione delle strutture anatomiche e tra gli svantaggi si annoverano l'ipospadia e i conseguenti interventi ricostruttivi previsti, le fistole ricorrenti e possibili danni ischemici al glande (8,18).

Il controllo del dolore postoperatorio e degli spasmi vescicali è fondamentale per ridurre tali complicanze. Per tale motivo i pazienti vengono generalmente sottoposti ad analgesia epidurale al momento dell'intervento e a terapia con ossibutinina (2).

Nei casi di incontinenza marcata e di asta severamente corta viene consigliata la mobilizzazione radicale dei tessuti molli con ricostruzione del collo vescicale e dell'asta in unico tempo (7).

4.2.2.2 Ricostruzione dei genitali esterni femminili

La ricostruzione del monte del pube e dei genitali esterni viene eseguita al momento della chiusura primaria dell'estrofia. I corpi del clitoride vengono sezionati come quelli maschili e i lembi cutanei delle piccole labbra vengono lasciati attaccati attorno al glande per una successiva ricostruzione. I muscoli del pavimento pelvico e il peduncolo vascolare vengono identificati attorno all'ostio vaginale e ricondotti a circondare l'ostio uretrale anteriormente sulla linea mediana. Nel momento della chiusura, gli emiclitoridi vengono riavvicinati e le

piccole labbra riposizionate lateralmente all'orifizio della neouretra e della vagina (18).

4.2.3 TERZO STADIO: Ricostruzione del collo vescicale

La continenza urinaria nei pazienti con estrofia vescicale richiede un trattamento chirurgico coordinato che coinvolge una chiusura primaria vescicale di successo, così come dell'uretra posteriore e della parete addominale; una precoce correzione dell'epispadia e la ricostruzione del collo vescicale a seguito del raggiungimento di un'adeguata capacità vescicale (25).

Idealmente il paziente dovrebbe avere una capacità vescicale di almeno 85 mL; nei casi in cui ci fosse un'inadeguata capacità vescicale l'intervento dovrebbe essere posticipato ulteriormente per favorire una maggiore crescita vescicale. In alternativa è necessario considerare un ampliamento vescicale (26).

Ad oggi le tecniche maggiormente utilizzate per la ricostruzione del collo vescicale sono:

- la tecnica di Young-Dees-Leadbetter;
- la tecnica modificata da Mitchell di Young-Dees-Leadbetter;
- la tecnica di Kelly.

La procedura di Young-Dees-Leadbetter è una meticolosa rivisitazione dell'originale procedura di Young del 1922; essa consisteva in un'iniziale incisione di una porzione della parete anteriore dell'uretra prostatica e della vescica, successivamente riapprossimate lungo la linea mediana nel tentativo di riprodurre un fisiologico collo vescicale (27). Nel 1949 Dees pubblicò i risultati

di una rivisitazione della precedente tecnica, cioè asportare il tetto e le pareti laterali dell'uretra prossimale, lasciando una striscia centrale di mucosa necessaria al rivestimento della neouretra. Dees, inoltre, denudò la componente muscolare della vescica lateralmente alla neouretra affinché potesse essere utilizzata come lembo per avvolgere l'uretra lungo la linea mediana (28). Il contributo di Leadbetter a questa procedura fu riportato nel 1964; egli introdusse il reimpianto degli ureteri per favorire da un lato l'allontanamento degli osti ureterali, tale da aumentare la lunghezza del canale uretrale, e dall'altro il più semplice ottenimento dei lembi muscolari di copertura (29).

I punti fondamentali dell'approccio secondo Young-Dees-Leadbetter sono: a) il reimpianto degli ureteri; b) la creazione di una struttura tubulare rivestita da mucosa e supportata da una componente muscolare di rivestimento a livello del collo vescicale; c) la sospensione anteriore dell'angolo vescico-uretrale necessaria ad incrementare la continenza (30).

La ricostruzione del collo vescicale comincia attraverso un'incisione longitudinale lungo la linea mediana della parete vescicale anteriore partendo dall'uretra prossimale. Dopo aver aperto la vescica si posizionano degli stent ureterali che vengono ancorati alla mucosa degli osti ureterali e si procede al reimpianto degli stessi al di sopra del trigono con decorso obliquo. Un tratto di circa 12-14 mm di mucosa che andrà a formare la parte posteriore della neouretra viene delineato lungo la linea mediana nell'area del trigono, partendo dall'uretra prossimale. Lateralmente al tratto di mucosa trigonale vengono denudate due aree

triangolari di muscolo detrusore. Il tratto di mucosa isolato viene tubulizzato attraverso delle suture riassorbibili su uno stent 8 F. Il detrusore viene sezionato lungo il bordo orizzontale della mucosa denudata ed usato per avvolgere la neouretra secondo la sutura “a doppio petto”. La stessa manovra viene eseguita attraverso il detrusore controlaterale, avvolto e suturato sulla superficie esterna del primo lembo, provvedendo ad incrementare la resistenza all'efflusso vescicale. Affinché la neouretra abbia una resistenza significativa dovrebbe avere una lunghezza di circa 3-4 cm. La parete anteriore della vescica viene chiusa in due strati partendo dal nuovo collo vescicale verso l’apice. Il nuovo collo vescicale viene ancorato alla faccia inferiore della sinfisi pubica sospendendo in tal modo l'uretra in modo da mantenerla in posizione intraddominale e cercare migliorare ulteriormente la continenza (Fig. 11) (2).

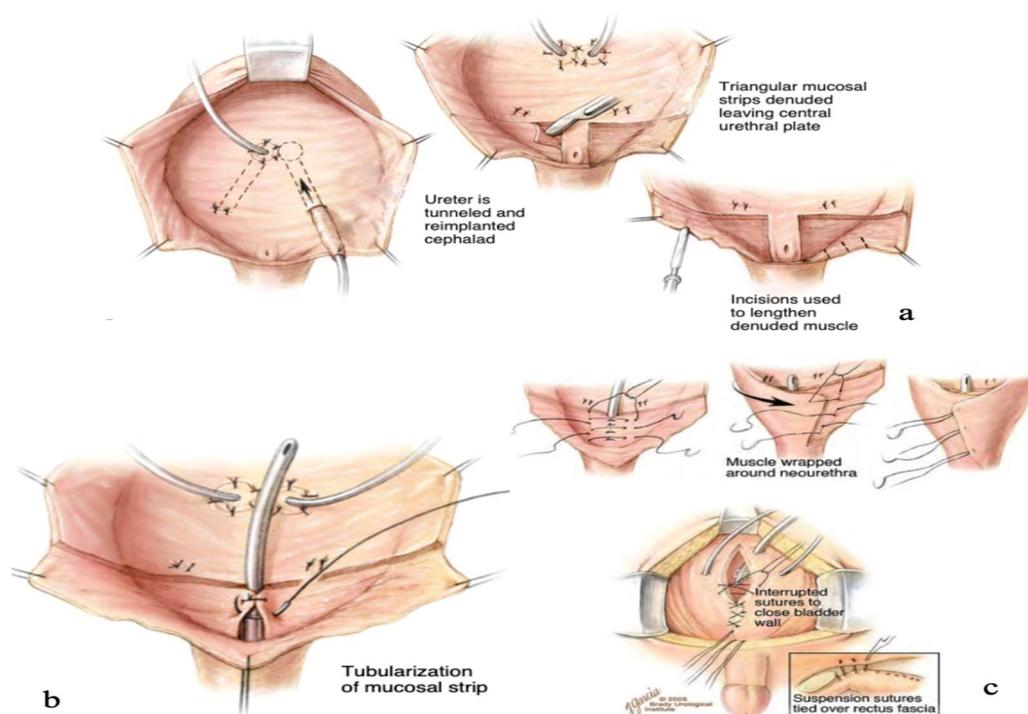


Figura 11 Ricostruzione del collo vescicale secondo Young-Dees-Leadbetter. a:reimpianto degli ureteri e creazione di due aree triangolari di muscolo detrusore; b:tubulizzazione del tratto di mucosa; c:avvolgimento della neouretra con sutura a doppio petto (2).

Nel 1993 Mitchell apportò ulteriori modifiche alla procedura di Young-Dees-Leadbetter, ottenendo dei miglioramenti in termini di continenza.

La procedura modificata da Mitchell inizia con un'incisione longitudinale della metà anteriore dell'uretra prossimale; l'incisione si estende in senso craniale lungo l'uretra prossimale postero-lateralmente, poi verso la parete posteriore della vescica fino agli orifizi ureterali bilateralmente. Gli ureteri vengono riposizionati secondo la tecnica di Cohen o la tecnica standard di Leadbetter-Politano. Successivamente si procede alla ricostruzione dell'uretra; essa viene tubulizzata attraverso due strati di suture, 6/0 PDS per la mucosa e 4/0 PDS per la componente muscolare. La neouretra così ottenuta viene supportata da un lembo di detrusore privo di mucosa che viene avvolto attorno al collo vescicale. Questo lembo muscolare non è ottenuto attraverso un'incisione trasversale come nella classica procedura di Young-Dees-Leadbetter perché potrebbe determinare una devascularizzazione o denervazione del collo vescicale, ma attraverso delle piccole incisioni verticali. La neouretra è così completata, grazie anche all'utilizzo di un catetere 8-10 F di supporto; infine viene inserito un catetere 5 F per l'immediato postoperatorio. La vescica, infine, viene chiusa verticalmente lungo la linea mediana (31, 32). Nel post-operatorio gli stent ureterali ed il catetere sovrapubico vengono lasciati in sede per 3 settimane, poi il catetere sovrapubico viene clampato in attesa della minzione spontanea per 1 ora; qualora la minzione non avvenisse si renderebbe necessaria la cateterizzazione per 5 giorni, alla cui rimozione si attenderebbe nuovamente la minzione spontanea. Alcuni bambini

possono richiedere diversi cateterismi prima di urinare spontaneamente e solo quando saranno in grado di liberare la vescica in maniera adeguata, potrà essere rimosso il catetere sovrapubico. Durante questa fase sono necessari continui monitoraggi ecografici per valutare l'adeguato riempimento vescicale e lo stato del tratto urinario superiore. I bambini che si sottopongono a diversi tentativi di minzione spontanea presentano un rischio maggiore di necessità di CIC a causa o di un'incapacità ad iniziare le contrazioni vescicali adeguate alla minzione o di un mancato incremento della capacità vescicale (33).

4.3 RSTM – mobilizzazione radicale dei tessuti molli

Nel 1995 Kelly propose la tecnica di mobilizzazione radicale dei tessuti molli (RSTR) in cui la ricostruzione del collo vescicale, dell'uretra e delle strutture muscolari sfinteriali avviene attraverso la mobilizzazione dei corpi cavernosi dal ramo ischiopubico, tale da garantire l'allungamento del pene. Rimane ad oggi una tecnica particolarmente ambiziosa che viene proposta all'età di 6-9 mesi dopo la chiusura primaria della vescica (7,34).

La tecnica di Kelly enfatizza la dissezione della muscolatura pelvica dalle ossa pubiche, per eseguire una ricostruzione anatomicamente più vicina possibile alla normalità, evitando l'osteotomia e riducendo in questo modo la tensione sui tessuti molli durante la ricostruzione. Al contempo permette il ripristino dei fisiologici meccanismi di continenza (69).

La sequenza di correzione secondo Kelly prevede due fasi: a) una fase di radicale mobilizzazione delle strutture urogenitali, incluso il distacco del pavimento

pelvico anteriore dalle ossa pelviche; b) una fase di ricostruzione che include l'esecuzione della procedura antireflusso, la ricostruzione del collo vescicale, la tubulizzazione e la trasposizione dell'uretra anteriormente, la correzione della curvatura del pene, la chiusura vescicale ed, infine, la ricostruzione della cute del pene (35).

Sospeso il glande con un punto transfisso, la vescica viene aperta lungo la cicatrice della precedente chiusura vescicale primaria. Il meato epispadico viene aperto. Liberata e aperta la vescica, si incannulano i meati ureterali con degli stent 5-6 F e si procede a reimpianto bilaterale secondo Cohen.

Successivamente si passa all'incisione laterale del piatto uretrale che viene completamente disassemblato e i corpi cavernosi vengono separati dal ramo pubico inferiore e il muscolo perineale che viene identificato con l'utilizzo di un elettrostimolatore che decorre alla base dei corpi cavernosi. La mobilizzazione della base dei corpi cavernosi richiede la liberazione del fascio neurovascolare tramite l'apertura del canale di Alcock. Si tratta di un canale che si estende dalla superficie della fascia otturatoria interna, lateralmente alla fossa ischiorettale, fino al pavimento pelvico inferiormente. Ciò è essenziale per evitare complicanze ischemiche.

Ottenuti due triangoli di mucosa vescicale su entrambi i lati, il piatto vescicale viene ricostruito attorno ad un catetere di 10 F. L'uretra prossimale è parzialmente avvolta dal muscolo perineale che decorre orizzontalmente tra i due corpi cavernosi.

La ricostruzione peniena può avvalersi sia della tecnica di Cantwell-Ransley sia della tecnica di Mitchell in base alla lunghezza dell'uretra nativa.

Infine la sinfisi pubica viene riapprossimata, i corpi cavernosi fissati alle branche pubiche e la parete addominale chiusa.

Gli stent ureterali e i cateteri sovrapubico e uretrale permangono, generalmente, per 3 settimane, così come è necessaria per lo stesso tempo l'immobilizzazione postoperatoria attraverso il bendaggio a sirena (15,36).

5. Ritardata correzione primaria dell'estrofia vescicale

L'importanza del successo di una precoce chiusura della vescica per il raggiungimento di un'adeguata capacità vescicale è indiscussa: permette al paziente di potere continuare il percorso ricostruttivo nei primi anni di vita, minimizzando le conseguenze devastanti di una possibile chiusura fallimentare (37).

Già nel 1987 Oesterling e Jeffs dimostrarono, attraverso un'esperienza decennale, che una chiusura vescicale di successo e, quindi, il raggiungimento di un più elevato grado di capacità vescicale, iniziasse dalla selezione dei pazienti; ritenevano, quindi, che fosse fondamentale valutare subito dopo la nascita le condizioni del bambino e decidere il trattamento più appropriato (38).

Ad oggi, quando la vescica ha delle dimensioni adeguate e le circostanze lo permettono, il neonato è candidato alla chiusura primaria immediata.

Quando, invece, la vescica risulta piccola per cui incrementa il rischio di

deiscenza a seguito della chiusura primaria, può essere indicato un approccio "*watch and wait*", per un massimo di 6-12 mesi, fino a quando si raggiungono le dimensioni adeguate per la chiusura. Si tratta di un approccio che richiede la massima collaborazione della famiglia poiché è necessario evitare i danni e ridurre l'infiammazione della mucosa vescicale attraverso periodiche irrigazioni con soluzione fisiologica e l'applicazione barriere in plastica (39).

Un vantaggio della chiusura immediata, oltre al precoce riempimento vescicale che ne favorisce l'accrescimento, è, appunto, la minimizzazione dell'esposizione della mucosa vescicale agli agenti esterni. Sebbene teoricamente la mucosa vescicale esposta possa andare incontro a modificazioni metaplastiche più facilmente, in letteratura non esiste nessuna evidenza sul fatto che la chiusura ritardata aumenti questo rischio.

Da studi di cistografia minzionale eseguiti in pazienti estrofici si evince un rallentamento nello sviluppo della capacità vescicale maggiore in pazienti sottoposti a chiusura ritardata piuttosto che precoce (40). Nonostante il concetto appena espresso, non vi è un'assoluta dimostrazione che il tempo di chiusura vescicale possa influenzare la capacità di accrescimento della vescica in tutti i pazienti.

È inoltre importante sottolineare che la chiusura precoce non richiede, nella maggior parte dei casi, una osteotomia che invece risulta necessaria nei casi che vanno incontro a chiusura ritardata (41).

6. Complicanze postoperatorie della ricostruzione del collo vescicale

A seguito della ricostruzione del collo vescicale la vescica inizia ad esercitare il suo ruolo di serbatoio.

È necessario segnalare un periodo di adattamento, durante il quale il paziente sviluppa un meccanismo di presa di coscienza tramite la via spinale e corticale che favoriscono un involontario riempimento vescicale a fronte di uno svuotamento volontario. Questo adattamento richiede tempo e pazienza, con intervalli di tempo che vanno dai 14 ai 22 mesi.

Le principali complicanze postoperatorie a seguito della procedura sec Young-Dees-Leadbetter sono divise secondo il tempo di presentazione; la più comune e precoce complicanza è la stenosi del collo vescicale, la quale potrebbe richiedere del cateterismo intermittente o del posizionamento di una cistostomia sovrapubica temporanea. Altre possibili complicanze includono lo sviluppo di infezioni del tratto urinario, anche ricorrenti, calcoli vescicali o, meno frequentemente la perforazione della vescica. A lungo termine sono segnalate: lo sviluppo di adenocarcinoma, il deterioramento delle vie urinarie superiori ed, infine, sicuramente la più frequente ed invalidante, il mancato raggiungimento della continenza (42).

La procedura di Kelly, come precedentemente riportato, garantirebbe un allungamento esteticamente adeguato del pene e il raggiungimento della continenza. Le complicanze sono: infezioni urinarie ricorrenti, stenosi del collo, formazione di fistole del collo vescicale, ipospadia e il possibile danno ischemico

a carico del pene da lesione dei fasci vascolo-nervosi dei corpi cavernosi durante la dissezione. Anche la recente esperienza di Castagnetti e del suo gruppo dimostra la difficoltà nel rispettare la normale anatomia vascolare peniena, con possibile danno ischemico permanente, come riportato in uno dei casi da loro trattato (43). Similmente anche Gearhart riporta due casi di ischemia peniena nella sua casistica (44). Secondo lo studio di Cervellione e del suo gruppo, la possibile causa di danno ischemico a carico dei vasi pudendi, con conseguente riduzione del flusso vascolare ai corpi cavernosi ed al glande, potrebbe essere dovuta sia ad una diretta manovra di intrappolamento dei vasi durante la sutura, sia alla riduzione del ritorno venoso durante la riapprossimazione delle ossa pubiche (45). Ad oggi studi anatomici su cadaveri di pazienti non estrofici, hanno permesso di capire la stretta relazione tra il peduncolo neuro-vascolare del pudendo e l'inserzione dei corpi cavernosi alle ossa pubiche. In considerazione a ciò, lo scollamento dei corpi cavernosi dalle ossa pubiche eseguito in sede periostale condurrebbe ad una più sicura distanza dai nervi pudendi durante tutto il tempo chirurgico. Inoltre se la dissezione viene eseguita inferiormente e lateralmente i corpi cavernosi possono essere scollati dal ramo ischiopubico evitando danni ai vasi ed ai nervi pudendi. Tale approccio non solo consente di non alterare il complesso peduncolo neuro-vascolare, ma di exteriorizzare la base del pene sul piano cutaneo. Questo garantirebbe un approccio con una migliore visuale delle strutture critiche normalmente difficilmente identificabili. Nei pazienti in cui le ossa pubiche sono molto distanziate la procedura di Kelly fornirebbe quindi gli

strumenti per raggiungere un migliore allungamento dell'asta. Nonostante i suoi innumerevoli vantaggi, la procedura di Kelly rimane comunque una tecnica impegnativa e rischiosa, tanto che l'esperienza mondiale è molto limitata (46).

7. Strategie in caso di fallimento della ricostruzione del collo vescicale

Raggiungere un'adeguata capacità vescicale e la continenza urinaria è uno dei più difficili traguardi nel trattamento del paziente con complesso estrofia vescicale-epispadia. Le funzioni vescicali di riempimento ed accumulo sono influenzate da diversi fattori tra cui la capacità vescicale, la compliance, la contrattilità e la coordinazione minzionale. La ricostruzione del collo vescicale ha l'obiettivo di poter ricreare quell'equilibrio tra adeguata resistenza del collo, che provvede alla continenza in assenza di ritenzione, e capacità minzionale spontanea ed efficiente (47). Secondo diversi studi il tasso di continenza a seguito della ricostruzione a stadi dell'estrofia vescicale è abbastanza variabile dal 12 all'83%. Diversi sono i fattori contrastanti che emergono da questi studi, in particolare l'età in cui viene eseguita la chiusura vescicale, il tipo di chiusura eseguito, il numero e la tipologia di procedure richieste per il raggiungimento della continenza, la necessità di un ampliamento vescicale o di cateterismo intermittente (48-52).

Tradizionalmente nella letteratura dell'estrofia vescicale la continenza viene definita come la capacità di mantenimento di periodi asciutti per 3 ore o più durante la giornata in assenza di incontinenza da stress, cioè in assenza di perdita di urina all'aumentare della pressione endoaddominale (53).

Sulla base di queste difficoltà, Cuckow e Lopez propongono una definizione dei livelli di incontinenza nell'estrofia vescicale cui poter fare riferimento per la decisione dei successivi interventi terapeutici (18) (Tab. 1).

Livelli di continenza nell'estrofia	
0	Perdita di urine in ogni momento in assenza di controllo
1	Capacità di trattenere le urine in un "intervallo asciutto". Minimo di controllo ma utilizzo ancora di protezione
2	Intervallo asciutto sufficiente al giorno. Utilizzo di biancheria intima in assenza di protezione. Bagnato la notte
3	Asciutto il giorno e la notte, nessuna protezione o incidenti. Alla pari della "normalità"

Tabella 1 – Classificazione di Cuckow e Lopez per l'incontinenza urinaria
Diversi autori sembrano essere concordi sul fatto che la ricostruzione del collo vescicale, a prescindere dall'età del paziente, potrebbe ottenere dei risultati di continenza migliori qualora eseguita a capacità vescicali uguali o superiori agli 85 ml (25, 54).

La maggior parte dei pazienti raggiunge un certo grado di continenza urinaria soltanto 1-2 anni dopo la ricostruzione del collo vescicale. Il miglioramento della continenza in questa fase è il risultato di un incremento delle dimensioni vescicali in risposta ad un aumento della resistenza del collo vescicale e della coordinazione minzionale.

Il fallimento della ricostruzione del collo vescicale può realizzarsi per due motivi:

- a) incompetenza del collo vescicale ricostruito
- b) fallimento della crescita vescicale.

I pazienti che non raggiungono la continenza nei due anni successivi all'intervento di ricostruzione possono sottoporsi ad approcci differenti:

- ripetere la ricostruzione del collo vescicale secondo Young-Dees-Leadbetter con o senza l'ampliamento vescicale;
- tubulizzazione della restante vescica per formare una neouretra ed ampliamento vescicale con colocistoplastica (55);
- inserimento di uno sfintere urinario artificiale (56);
- iniezione transuretrale sottomucosale bulking agent uretrale (57);
- sezione e ricostruzione del collo vescicale con ampliamento vescicale e creazione di una stomia addominale cateterizzabile (58);
- derivazione urinaria secondo Mitrofanoff come ultima risorsa (59,60).

Come gran parte degli interventi di ricostruzione del tratto genitourinario la speranza di una ricostruzione del collo vescicale di successo risiede nel primo intervento.

La possibilità di ripetere la ricostruzione del collo vescicale è riservata a quei pazienti che hanno un collo vescicale patologico ma una adeguata capacità vescicale.

In uno studio di Gearhart, Canning e Jeffs si è dimostrato che è possibile raggiungere la continenza attraverso la ripetizione della procedura secondo Young-Dees-Leadbetter in assenza di ampliamento vescicale, ma si tratta di eccezioni (61); infatti la maggior parte delle fallimentari ricostruzioni del collo vescicale richiedono una cistoplastica di ampliamento.

I pazienti con una lieve o moderata incontinenza da stress ed una adeguata capacità vescicale sembrerebbero essere i principali candidati alla iniezione

sottomucosale di bulking agent a livello dell'uretra prossimale o del collo vescicale, favorendo un allungamento degli intervalli asciutti. Grazie all'incremento della resistenza al flusso urinario, il collo vescicale potrebbe favorire un cambiamento della pressione intravescicale ed una normalizzazione del ciclo di riempimento ed ingrandimento vescicale.

Diversi sono i bulking agent utilizzabili, tra cui il collagene, il destranometro e acido ialuronico o Deflux, politetrafluoretilene, tessuto adiposo autologo o silicone, utilizzati in casi di allergia al collagene. Nello studio di Shah e del suo gruppo nessuno di questi agenti ha mostrato maggiore efficacia rispetto agli altri ma si è arrivati alla conclusione che il loro utilizzo risulterebbe allungare i periodi asciutti nei pazienti che hanno già raggiunto un certo grado di continenza a seguito della ricostruzione del collo vescicale (57).

Lo sfintere urinario artificiale è stato utilizzato in pazienti con estrofia. Sebbene alcuni autori abbiano ottenuto dei risultati soddisfacenti (56), in altri casi essi non sono stati così brillanti. Il principale problema sarebbe legato all'erosione del colletto dello sfintere. In particolare il supporto ematico di un collo vescicale sottoposto a numerosi interventi chirurgici risulta scarso nei pazienti più giovani; tale condizione non favorirebbe il posizionamento di uno sfintere artificiale. Nei pazienti più grandi, invece, l'utilizzo di questo dispositivo sembrerebbe migliore data la presenza di una vascolarizzazione meglio rappresentata del tessuto locale e all'interposizione di un omento più maturo tra il colletto e il collo vescicale o l'uretra prossimale.

La cistoplastica di ampliamento con una ripetizione della ricostruzione del collo vescicale senza una stomia cateterizzabile è una tecnica alternativa possibile per i pazienti in cui fallisce la ricostruzione del collo vescicale primaria. Si tratta, comunque, di una alternativa poco auspicabile per due motivi: a) la vescica è così piccola che ripetere la ricostruzione del collo vescicale e il reimpianto degli ureteri risulta veramente un'operazione indaginosa così come l'ampliamento; b) l'esecuzione di una cateterizzazione intermittente sicura attraverso un'uretra ed un collo vescicale ricostruiti può essere veramente difficile.

Nel caso di vescica piccola con storia di fallimento della ricostruzione del collo vescicale, la decisione di ampliare il piatto vescicale esistente o rimuovere la vescica e sostituirla completamente dipende da numerosi fattori:

- a) la dimensione del piatto vescicale dopo l'apertura della vescica;
- b) la competenza del collo vescicale;
- c) il tipo di meccanismo di continenza che sarà utilizzato.

Se il piatto vescicale è abbastanza grande si preferisce eseguire un'ulteriore ricostruzione del collo vescicale con ampliamento ed una stomia addominale cateterizzabile. Grazie a questo approccio ci sarebbe la possibilità di urinare attraverso l'uretra con la sicurezza che la cateterizzazione attraverso la stomia addominale sia possibile se necessaria.

Qualora il piatto fosse più piccolo si preferirebbe eseguire solo un ampliamento in sostituzione alla cistectomia perché il muscolo detrusore provvede ad un migliore sostegno al reimpianto degli ureteri (58).

Se il piatto fosse troppo piccolo, tale per cui non possa essere di supporto né per il reimpianto degli ureteri né per l'ampliamento vescicale, sarebbe opportuno rimuoverlo e sostituirlo attraverso la creazione di un serbatoio continente e cateterizzabile con derivazione urinaria esterna continente.

Diverse sono le tecniche utilizzabili per la creazione di derivazioni urinarie continenti e cateterizzabili. Una tra le procedure più frequentemente applicata è la procedura di Mitrofanoff; essa prevede l'utilizzo di un condotto che dia un facile accesso alla vescica e che risulti continente. Il condotto è rappresentato generalmente dall'appendice, ma possono essere utilizzati diversi segmenti intestinali (procedura di Monti) o l'uretere. L'appendice viene utilizzata come condotto a bassa pressione in grado di evitare il reflusso attraverso la creazione di un tunnel vescicale sottomucosale. Successivamente si procede alla creazione di una stomia che permetterà una più facile cateterizzazione attraverso la parete addominale in genere posizionata alla base dell'ombelico o in fossa iliaca destra (60,62). Tra le possibili complicanze si ricordano: la stenosi della stomia, lo sviluppo di acidosi metabolica, la formazione di polipi, la calcolosi vescicale, il deterioramento delle vie urinarie superiori, infine la possibile degenerazione maligna in sede di anastomosi (58). Ad oggi l'incidenza di carcinoma, soprattutto adenocarcinoma, nella sede di derivazione urinaria si attesta intorno al 2%-15% (63). L'intervallo di tempo che intercorre tra il confezionamento della derivazione urinaria e la diagnosi di adenocarcinoma è di circa 20 anni; da ciò è raccomandata una sorveglianza endoscopica a partire dai 3 anni successivi all'intervento tale da

garantire una diagnosi precoce (64).

8. Valutazione a lungo termine dei pazienti con complesso estrofia vescicale-epispadia

La qualità della vita degli adolescenti e degli adulti affetti dal complesso estrofia vescicale-epispadia risulta essere negativamente influenzata in particolare dall'incontinenza urinaria, dall'insoddisfazione dell'aspetto dei genitali e dalle disfunzioni sessuali (67).

Nell'ambito delle funzioni sessuali, è importante tenere conto sia dell'aspetto psicologico, inteso come accettazione dell'aspetto dei propri genitali, che della capacità di funzionamento necessario alla realizzazione di una relazione interpersonale.

Non sorprende che il difetto dei genitali sia meno grave e la ricostruzione più semplice nelle donne, che proprio per questo motivo tendono ad avere delle relazioni più stabili e, quindi, una salute sessuale e mentale migliore di quella degli uomini.

La maggior parte degli uomini con estrofia ha una libido normale ed erezioni fisiologiche; nonostante ciò il comune difetto strutturale è la brevità e la curvatura dorsale dell'asta. Come è possibile immaginare, il difetto diventa un problema a partire dall'età adolescenziale. L'apparenza dei genitali, così come la loro funzionalità, rappresenta un motivo di preoccupazione ed ansia inizialmente per i genitori e, con gli anni, anche per il paziente stesso. Questo spiegherebbe il perché gli uomini inizino particolarmente tardi ad intraprendere delle relazioni

interpersonali.

Altro aspetto importante negli uomini è quello della fertilità; sebbene essi nascano con testicoli normali, la maggior parte di essi sarebbe sterile se non si intervenisse con le procedure di riproduzione assistita. L'eziologia sarebbe di natura ostruttiva a causa di una combinazione di danni iatrogeni durante la ricostruzione del collo vescicale, di eiaculazione retrograda e di infezioni ricorrenti, come ad esempio epididimiti secondarie al reflusso urinario attraverso i dotti eiaculatori. Inoltre si ricordi la severa alterazione del muscolo bulbocavernoso necessario alla propulsione del seme, ottenendo un'eiaculazione non sufficiente alla fecondazione per l'incapacità del seme di raggiungere la cervice uterina. Più frequente è il caso di un'ostruzione a livello prostatico; in questi casi, se il seme è normale, il problema dell'infertilità può essere risolto utilizzando le tecniche di inseminazione cervicale.

Contrariamente le donne con estrofia hanno una normale fertilità, a meno che interventi chirurgici causino una ostruzione delle tube o complicanze agli organi riproduttivi. Nelle donne con estrofia le principali complicanze in gravidanza potrebbero essere: a) parto prematuro, di solito per l'incremento dell'incidenza delle infezioni del tratto urinario; b) malpresentazione fetale per le anomalie del pavimento pelvico e lo scarso supporto anteriore; c) ostruzione per stenosi vaginale che impedisce il parto vaginale; d) prollasso uterocervicale o vaginale. Quest'ultima può essere evitata fissando l'utero anteriormente durante le fasi di ricostruzione. Generalmente è preferibile eseguire un parto cesareo (38).

Gli effetti psicologici di una malformazione congenita genitourinaria come l'estrofia vescicale possono essere devastanti e sfociare in depressione e, nelle forme più estreme, in suicidio (68). Lo psicologo pediatra pertanto svolge un ruolo fondamentale ed deve essere parte integrante del team.

In conclusione, un accurato supporto psicologico è fondamentale per affrontare una malformazione complessa come questa. Inoltre la possibilità di raggiungere la continenza urinaria e la valutazione dei genitali sono fondamentali fattori predittivi di salute mentale e la loro attenta valutazione permetterebbe di raggiungere un'attitudine più positiva da parte dei pazienti nei confronti della vita (38).

9. Introduzione e obiettivo dello studio

Abbiamo eseguito uno studio retrospettivo confrontando l'outcome dei pazienti nati con complesso estrofia vescicale-epispadia e trattati presso la U.O. di Chirurgia e Urologia Pediatrica del I AOUP – „P. Giaccone“ di Palermo.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare in quali pazienti si riscontrava un miglioramento dell'incontinenza in base al timing della ricostruzione del collo vescicale.

9.1. Materiali e Metodi

Dal 2011 al 2020 presso la Chirurgia Pediatrica del Policlinico Universitario di Palermo sono stati trattati 4 pazienti affetti dal complesso estrofia vescicale-epispadia.

Si tratta di 2 casi di epispadia peno-pubica, 1 caso di estrofia vescicale classica e 1 caso di estrofia del collo vescicale.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a correzione del collo vescicale.

Abbiamo diviso i pazienti in 2 gruppi in base al timing di correzione del collo vescicale:

- GRUPPO 1: Ricostruzione tardiva del collo vescicale;
- GRUPPO 2: Ricostruzione del collo vescicale precoce, contestuale a chiusura dell'estrofia (Tabella.2)

	RICOSTRUZIONE TARDIVA COLLO VESCICALE Chirurgo 1		RICOSTRUZIONE PRECOCE COLLO VESCICALE Chirurgo 2	
	1	2	3	4
PAZIENTE				
DIAGNOSI	EPISPADIA PENO-PUBICA	EPISPADIA PENO-PUBICA	ESTROFIA VESCICALE - EPISPADIA	ESTROFIA VESCICALE - EPISPADIA
TIPO INTERVENTO	CANTWELL - RANSLEY + JOUNG-DEES	CANTWELL - RANSLEY + JOUNG-DEES	CRPE + CANTWELL - RANSLEY	CRPE + CANTWELL - RANSLEY
CAPACITA' VESCICALE	70 ML 130 ML	30 ML 50 ML	0 ML Non valutabile	0 ML Non valutabile
INTERVALLO	45'	30'	0	0
ASCIUTTO	90'	60'	60'	60'

Tabella 2

Il primo gruppo di pazienti presenta all'esame obiettivo un'epispadia peno-pubica e viene sottoposto a correzione stadiata del complesso malformativo, caratterizzata da iniziale uretroplastica sec. Cantwell-Ransley seguita da ricostruzione del collo vescicale sec. Jounng-Dees per la presenza di incontinenza

urinaria.

Nel post-operatorio i pazienti sono stati seguiti con controlli periodici a cadenza trimestrale presso il nostro ambulatorio di Urologia Pediatrica con valutazione della capacità vescicale e delle abitudini minzionali.

Il secondo gruppo è composto da due pazienti con estrofia vescicale e con estrofia del collo vescicale. La ricostruzione del collo vescicale è stata eseguita al momento della chiusura primaria della vescica estrofica entro le 72 ore dalla nascita. In questo gruppo il follow up è breve in quanto entrambi i pazienti hanno un'età inferiore ai 3 anni di vita per cui si basa sugli intervalli asciutti riferiti dai genitori e sulle possibili complicanze post-operatorie.

Caso 1

Il paziente 1 presenta alla nascita epispadia peno-pubica e viene sottoposto a 17 mesi (2011) ad intervento di uretroplastica secondo Cantwell-Ransley.

A 3 anni si riscontra la presenza di un diverticolo uretrale con calcolosi. Pertanto viene sottoposto ad intervento chirurgico durante il quale vengono asportate formazioni litiasiche circolari di diametro massimo di circa 1 cm.

All'età di 4 anni, per la presenza di fistola uretro-cutanea e grosso diverticolo dell'uretra peniena, si procede ad intervento di chiusura della fistola in triplice strato e diverticolectomia.

Permangono urgenza e incontinenza minzionale trattate con ossibutinina senza buona compliance di trattamento.

A 6 anni la capacità vescicale del bambino risulta circa 60 ml, si verificano episodi

di incontinenza all'aumento della pressione addominale. Non vi è evidente uretero-pielectasia.

All'età di 7 anni si riducono gli episodi di incontinenza diurna, il numero di minzioni giornaliere è di 9 circa; si stima ecograficamente una capacità di riempimento vescicale di circa 70 ml.

Si attendono altri due anni per favorire l'accrescimento vescicale. A 9 anni si pone l'indicazione all'intervento chirurgico di ricostruzione del collo vescicale secondo la procedura di Young-Dees, senza reimpianto ureterale (non evidenza di RVU).

Il follow up viene eseguito ad intervalli di tre mesi attraverso la compilazione da parte dei genitori di un diario minzionale e valutazione ecografica.

Al primo controllo a 3 mesi il bambino presenta alcuni episodi di incontinenza da urgenza diurna e di incontinenza da stress, pochi episodi di nicturia.

La capacità vescicale si attesta intorno ai 60-70 ml con intervalli asciutti di 45 minuti. I genitori riferiscono che il bambino, però, ha difficoltà relazionale.

All'esame obiettivo il paziente presenta micropene con esiti di riparazione (Fig. 12).



Figura 12 Paziente 1 a 5 mesi post ricostruzione del collo vescicale secondo Young-Dees.

Dopo cinque mesi dall'intervento chirurgico si valutano circa 12 minzioni giornaliere con intervalli asciutti di circa 60-90 minuti. Il paziente bagna durante il giorno se attiva il torchio addominale. La capacità vescicale è di circa 70 ml; sono presenti le erezioni.

Dopo otto mesi dall'intervento il numero delle minzioni è di circa 11 al giorno, con intervalli asciutti di circa 60 minuti. Le minzioni sono spontanee senza necessità di esecuzione del torchio addominale. L'incontinenza è quasi continua con presenza di nicturia, è presente incontinenza da stress.

Ad un anno dall'intervento l'intervallo asciutto è di circa 60-90 minuti in assenza dell'attivazione del torchio addominale. Si riporta un episodio di nicturia e un volume vescicale massimo di 130 ml.

Caso 2

Il paziente 2 nato con epispadia peno-pubica all'età di 7 mesi viene operato per uretroplastica secondo Cantwell-Ransley.

All'età di 2 anni al follow up si presenta un buon aspetto estetico e funzionale del pene; è presente lo stimolo minzionale e la minzione spontanea. Successivi controlli mostrano buone condizioni peniene, ad eccezione della brevità dell'asta ed incontinenza da sforzo.

All'età di 3 anni cominciano i sintomi dell'incontinenza associati a disturbi minzionali. Si decide di introdurre ossibutinina; la continenza è appena accennata; il bambino non toglie il pannolino ma riferisce la necessità di minzione volontaria.

All'età di 4 anni e mezzo si decide di eseguire la ricostruzione del collo vescicale

secondo Young-Dees, in assenza di reimpianto degli ureteri. Anche in questo caso il follow up è eseguito grazie alla compilazione di un diario minzionale e alla valutazione ecografica.

Dopo due mesi dall'intervento chirurgico si valutano minzioni spontanee ad intervalli di 30 minuti e volume di circa 20 ml ed incontinenza all'attivazione del torchio addominale. All'ecografia vescicale si riscontrano 12 ml di urina.

A tre mesi dall'intervento chirurgico viene tolto il pannolino nel sonno pomeridiano; il bambino bagna all'attivazione del torchio addominale. Dal diario minzionale si valuta una capacità vescicale di circa 30 ml, episodi minzionali spontanei ogni 45 minuti ed episodi di incontinenza tra una minzione e l'altra.

A sette mesi dall'intervento il bambino toglie il pannolino sia di giorno che di notte; il numero di minzioni giornaliere è di 12-14. L'intervallo asciutto è di circa 30 minuti; all'attivazione del torchio addominale il bambino bagna immediatamente. I genitori riferiscono la presenza di erezioni (Fig. 13).

Ad un anno dall'intervento l'intervallo asciutto si mantiene stazionario intorno ai 30-60 minuti in assenza di particolare attività fisica. Il volume vescicale massimo al risveglio è di circa 50 ml e 30 ml durante il giorno.



Figura 13 Paziente 2 a 7 mesi post ricostruzione del collo vescicale secondo Young-Dees.

Caso 3

Il paziente 3 nasce nel 2019 da una gravidanza gemellare monocoriale e biamniotica a seguito di procreazione medicalmente assistita. Sin dalla valutazione ecografica prenatale emerge un quadro di genitali ambigui verosimilmente riferibile ad estrofia della vescica, confermata alla nascita. Il paziente viene operato a 48 h dalla nascita per chiusura primaria della vescica e chiusura e plastica del collo vescicale con confezionamento di *wrap* muscolare di diaframma urogenitale bilaterale. Non viene eseguita osteotomia e il paziente viene sottoposto ad immobilizzazione degli arti inferiori solidarizzati fino alle ginocchia per 4 settimane (Fig. 14).



Figura 14 Paziente 3 a 48 h dalla nascita. Chirurgia dell'estrofia e plastica ricostruttiva del collo. a: prima; b: dopo.

A quattro mesi dall'intervento i genitori riferiscono intervalli interminzione di circa 60 minuti.



Figura 15 Paziente 3: uretroplastica secondo Cantwell-Ransley. a: prima; b: dopo.

All'età di 8 mesi il paziente viene sottoposto ad intervento di uretroplastica secondo Cantwell-Ransley (Fig. 15). Durante l'intervento chirurgico si notano corpi cavernosi ipoplasici, come da micropene secondario al complesso estrofico. Al controllo post-operatorio ad 1 mese dall'intervento si riscontra la presenza di una fistola uretrale che necessita di chiusura chirurgica.

Caso 4

All'ecografia morfologia del paziente 4 vengono individuati genitali femminili; alla 32^a settimana di gestazione attraverso l'Ottotest si conferma, invece, il sesso maschile e si conferma la presenza di ambiguità genitale. Alla nascita nel 2019 viene riscontrata la presenza di estrofia del collo vescicale ed epispadia.

A circa 72 ore dalla nascita si procede alla ricostruzione del collo vescicale con confezionamento di *wrap* di diaframma urogenitale e plastica erniaria inguinale

destra; non viene eseguita l'osteotomia e il paziente è sottoposto ad immobilizzazione degli arti inferiori per 4 settimane (Fig. 16).

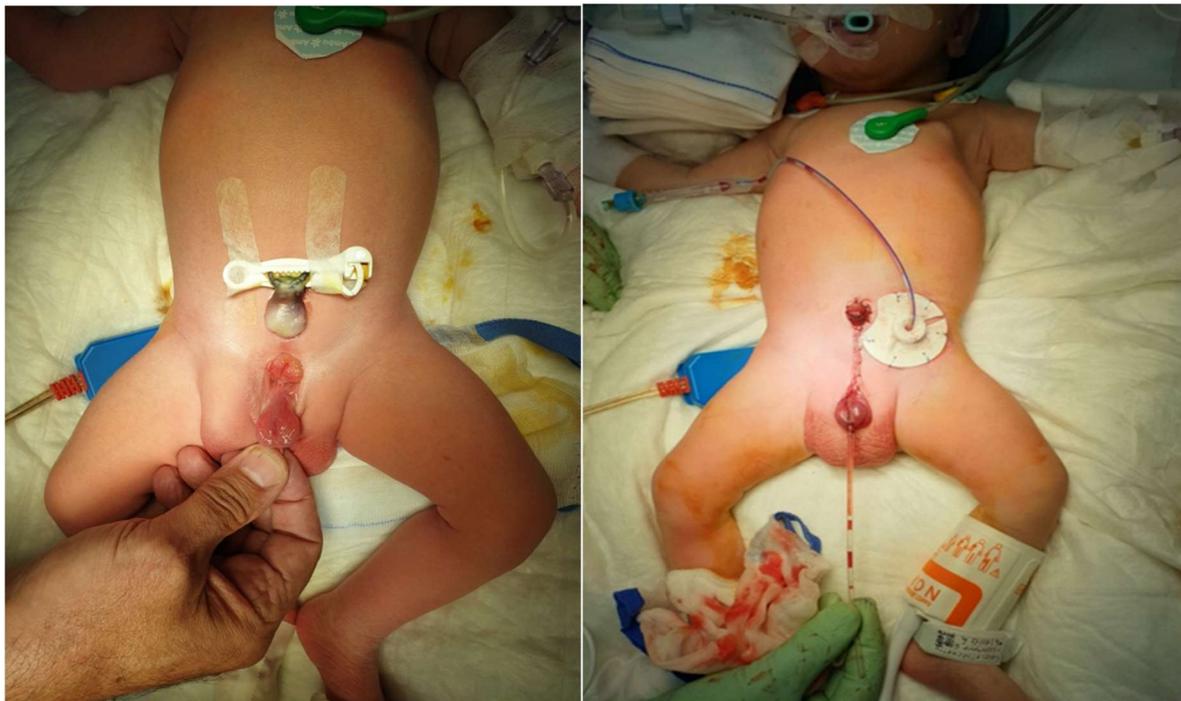


Figura 16 Paziente 3 a 72 h circa dalla nascita. Chirurgia dell'estrofia e plastica ricostruttiva del collo. a: prima; b: dopo



Figura 17 Paziente 4: uretroplastica secondo Cantwell-Ransley. a: prima; b: dopo.

All'età di 7 mesi la madre riferisce che il paziente presenta intervalli asciutti di

circa 60 minuti e viene sottoposto ad uretroplastica sec. Cantwell-Ransley (Fig. 17); anche in questo paziente si pone diagnosi intraoperatoria di micropene secondario al complesso estrofico con ipoplasia del corpo cavernoso più marcata a sinistra.

9.2 Risultati

Nel nostro studio i pazienti del GRUPPO 1, affetti da epispadia peno-pubica, sono stati trattati secondo il classico approccio a stadi. Il primo intervento, eseguito rispettivamente a 17 e 7 mesi di vita, ha previsto la correzione dell'epispadia secondo Cantwell-Ransley; la plastica di ricostruzione del collo vescicale si è resa necessaria in entrambi i pazienti per la mancata acquisizione della continenza all'età rispettivamente di 4 e 9 anni. In entrambi i casi è stata utilizzata la tecnica di Young-Dees senza necessità di reimpianto ureterale. La distanza tra i due interventi è dovuta all'attesa di una adeguata crescita vescicale e una maggiore motivazione dei pazienti alla partecipazione del programma di riabilitazione minzionale. I risultati estetici e funzionali, intesi come capacità erettile e lunghezza dell'asta, in entrambi i casi risultano essere ottimali in relazione alla malformazione iniziale; ci si aspetta un miglioramento estetico dei genitali esterni ricordando comunque che non sarà possibile ottenere dei risultati paragonabili a quelli di un soggetto sano.

A distanza di 1 anno dall'intervento di plastica del collo vescicale i pazienti presentano una durata media di 75 min dell'intervallo asciutto, e una media di 90 ml di capacità vescicale in paziente vigile con un incremento di circa 37,5 minuti

in media dell'intervallo asciutto rispetto al pre-intervento e di 40 ml in media della capacità vescicale.

Il GRUPPO 2 è composto invece da due pazienti affetti rispettivamente da estrofia della vescica classica e estrofia del collo vescicale. In questi pazienti la correzione del complesso estrofico è stata eseguita alla nascita in un unico tempo, associata alla plastica del collo vescicale con *wrap* di lembi di diaframma urogenitale. A circa sei mesi di vita i bambini sono stati entrambi sottoposti a uretroplastica sec. Cantwell-Ransley. Solo uno ha presentato come complicanza la formazione di una fistola uretro-cutanea.

Entrambi al controllo a 3 mesi dall'intervento di chiusura primaria e plastica del collo vescicale presentano degli intervalli asciutti riferiti dai genitori di circa 60 minuti. Non è possibile valutare la capacità vescicale in quanto i pazienti hanno appena 1 anno di vita e presentano ancora minzioni riflesse senza controllo dei centri nervosi superiori.

9.3 Discussione

Il complesso estrofia vescicale-epispadia è una malformazione congenita rara che comprende diversi spettri di anomalie embriologiche, dalla forma meno severa dell'epispadia, all'estrofia della vescica, alla forma più grave dell'estrofia della cloaca (65). L'incidenza dell'estrofia vescicale è tra 1 su 10.000-50.000 nati vivi; dell'epispadia 1: 117.000 nati vivi per i maschi e 1: 484.000 per le femmine; dell'estrofia della cloaca 1: 200.000-400.000 nati vivi (2).

Il complesso estrofia-epispadia è caratterizzato da un difetto mediano della parete

addominale inferiore che determina un ampio allontanamento della sinfisi pubica, un difetto muscolare e l'apertura della placca vescicale e dell'uretra, associata ad anomalie del collo vescicale e dei genitali esterni.

Il difetto è da attribuire ad un'anomala embriogenesi della membrana cloacale, la quale andrebbe incontro a rottura precoce; a seconda del momento in cui ciò si verifica si otterranno i tre quadri clinici differenti: tanto più precocemente avviene la rottura, tanto più grave risulterà il quadro malformativo.

La vescica risulta pertanto estroflessa ed aperta attraverso la parete addominale sia nell'estrofia vescicale che in quella della cloaca, chiusa, invece, nel caso dell'epispadia isolata. In ogni caso, data la comune origine embriologica del collo vescicale e dell'uretra prossimale, vi è sempre un certo grado di incontinenza del collo vescicale anche nel caso di epispadia isolata.

La correzione del complesso estrofia vescicale-epispadia è ancora oggi una sfida per l'urologo pediatra data la complessità e relativa infrequenza della patologia.

Per tale motivo ad oggi non esiste un gold standard di trattamento, ma sono stati descritti diversi approcci chirurgici con l'obiettivo comune di poter ottenere la corretta chiusura della vescica e della pelvi e il raggiungimento della continenza associato ad un aspetto accettabile dei genitali esterni (65).

Gli esiti della chirurgia del complesso estrofico non sono sempre soddisfacenti ed i pazienti spesso devono affrontare problemi legati sia all'aspetto funzionale, inteso come incapacità di raggiungere un adeguato grado di continenza e funzionalità riproduttiva, sia all'aspetto estetico e psicologico, inteso come

accettazione del proprio aspetto fisico ed autostima.

La continenza urinaria è il risultato dell'interazione di diversi fattori tra cui:

- un serbatoio urinario di adeguata capacità a basse pressioni;
- la presenza di un apparato sfinteriale con adeguate resistenze;
- una normale innervazione tale da garantire uno svuotamento periodico, volontario e completo del serbatoio urinario.

Quando una di queste componenti viene a mancare o risulta deficitaria a causa o di un'anomalia di controllo dell'unità detrusore-sfintere (es. causa neurogena o funzionale) o di un'anomalia malformativa (es. complesso estrofia vescicale-epispadia), la conseguenza è l'incontinenza. Essa viene definita come “la perdita involontaria di urine, obiettivamente dimostrabile, e che costituisce un problema igienico e sociale” (66).

Nell'ambito del complesso estrofia vescicale-epispadia viene a mancare l'integrità anatomica a causa delle anomalie a carico di vescica, collo vescicale, uretra e piano perineale.

Il chirurgo, quindi, ha la possibilità di agire su due fronti:

- riduzione della pressione endovescicale di riempimento (es. CIC, derivazione vescicale continente sec. Mitrofanoff, ampliamento vescicale);
- la chirurgia di aumento delle resistenze sottovesicali (es. plastiche ricostruttive del collo vescicale).

Per quanto riguarda la riduzione della pressione endovescicale di riempimento, tra i possibili approcci, è previsto il confezionamento di una derivazione urinaria

continente, ad esempio l'appendico-vescicostomia sec. Mitrofanoff. Sebbene si tratti di un approccio chirurgico che permetta di raggiungere un buon grado di continenza, oggi è comunemente utilizzata negli Stati Uniti e nella maggior parte d'Europa nei casi di multiplo fallimento della chirurgia ricostruttiva o nell'impossibilità di eseguire interventi ricostruttivi anatomicamente validi. Si preferisce, infatti, intervenire attraverso la ricostruzione anatomica delle strutture native che, accuratamente e precisamente riunite, garantirebbero un migliore risultato anatomico e funzionale (67).

La scelta dell'approccio chirurgico dipende da numerosi fattori tra cui:

- l'esperienza e la preferenza del chirurgo;
- l'anatomia del paziente.

Nell'ambito della chirurgia ricostruttiva del collo vescicale diversi sono gli approcci chirurgici che differiscono soprattutto nei tempi di correzione; in particolare i due approcci più utilizzati sono:

- MSRE - la moderna correzione a stadi del complesso estrofico;
- CPRE - la ricostruzione primaria completa dell'estrofia vescicale.

L'obiettivo del nostro studio è quello di valutare in quali pazienti con complesso estrofico si riscontra un miglioramento dell'incontinenza in base al timing della ricostruzione del collo vescicale.

Tradizionalmente la continenza nei pazienti estrofici viene definita come la capacità di mantenimento di periodi asciutti di almeno 3 ore in assenza di incontinenza da stress. Nel GRUPPO 1 la ricostruzione del collo vescicale è

avvenuta a distanza di anni dalla correzione dell'epispadia. Entrambi i pazienti presentavano una epispadia peno-pubica, senza evidenza di interessamento della vescica, sottoposta a correzione sec. Cantwell-Ransley rispettivamente a 17 e 7 mesi di vita. In presenza di epispadia peno-pubica sappiamo che il difetto coinvolge l'uretra prossimale e lo sfintere striato e ciò è causa di incontinenza e spesso di inadeguata capacità vescicale dovuta alla bassa resistenza all'efflusso delle urine (70). Non ci stupisce quindi che entrambi i bambini presentavano nel follow up post-operatorio incontinenza diurna e notturna, parzialmente migliorata con la crescita vescicale, ma che ha richiesto l'esecuzione di una successiva plastica del collo vescicale sec. Joung-Dees. Ad oggi il paziente 1 presenta minzioni volontarie ogni 90 minuti ed una capacità vescicale massima di 130 ml; il paziente 2 presenta periodi asciutti di circa 60 minuti ed una capacità vescicale massima di 50 ml. La capacità vescicale è stata valutata ecograficamente con paziente sveglio. Sebbene i risultati non siano pienamente soddisfacenti, Chucow (68) ha dimostrato come i pazienti acquisiscono durante il corso del follow up un miglior grado di continenza grazie ad un lungo periodo di adattamento durante il quale la vescica inizia ad esercitare un ruolo di serbatoio fino a quel momento mai svolto. Il miglioramento dell'incontinenza in relazione alla ricostruzione del collo vescicale mostra che il normale ripristino della funzione ciclica della vescica risulta un vantaggio per il raggiungimento della fisiologia vescicale e della continenza.

Nel GRUPPO 2 l'esecuzione del primo tempo chirurgico è avvenuta entro le 72

ore dalla nascita con l'obiettivo di facilitare la chiusura del difetto in assenza di tensione grazie alla lassità dei legamenti sacroiliaci ed evitando l'osteotomia.

La precocità dell'intervento ha permesso un più semplice riconoscimento del diaframma urogenitale. Durante la fase di liberazione del piatto vescicale, l'identificazione del diaframma urogenitale bilateralmente ne permette la sezione dal pube (Fig. 18).

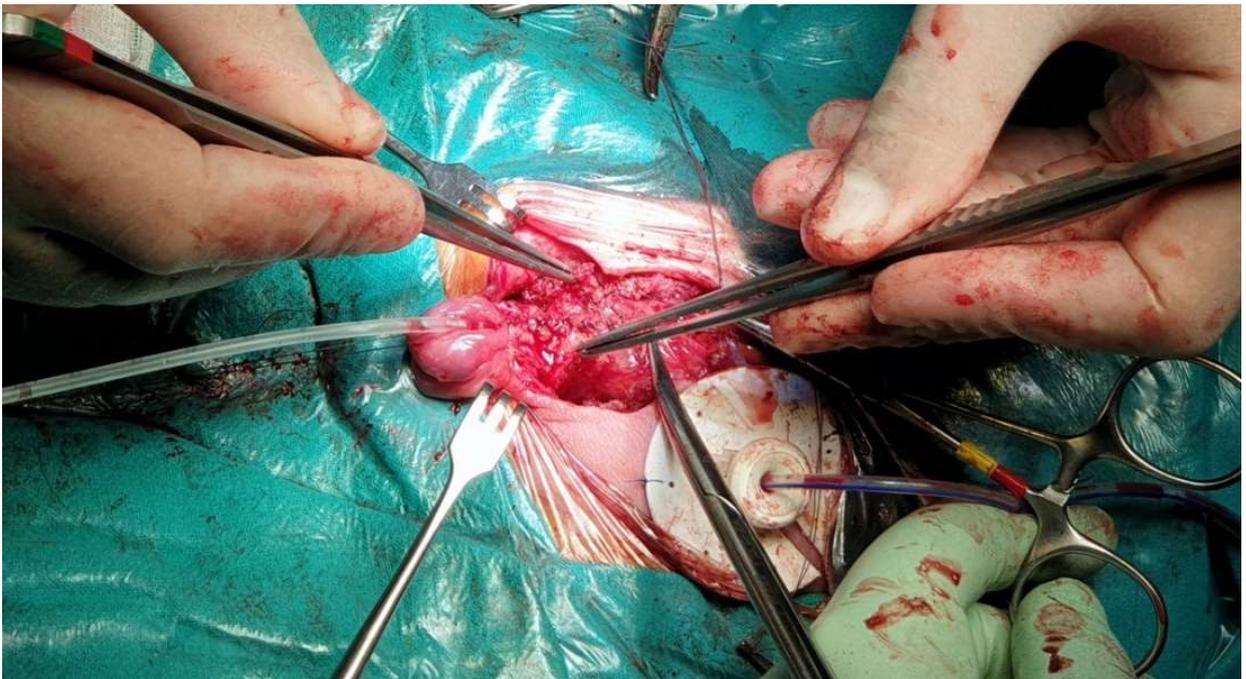


Figura 18 Chirurgia dell'estrofia con riferimento alla plastica ricostruttiva del collo in paziente di 2 giorni di vita. Isolamento del diaframma urogenitale bilateralmente.

I due lembi del diaframma urogenitale così ottenuti vengono utilizzati per l'esecuzione del *wrapping* circonfferenziale del collo vescicale attraverso cui si realizza la ricostruzione del collo vescicale stesso (Fig. 19).

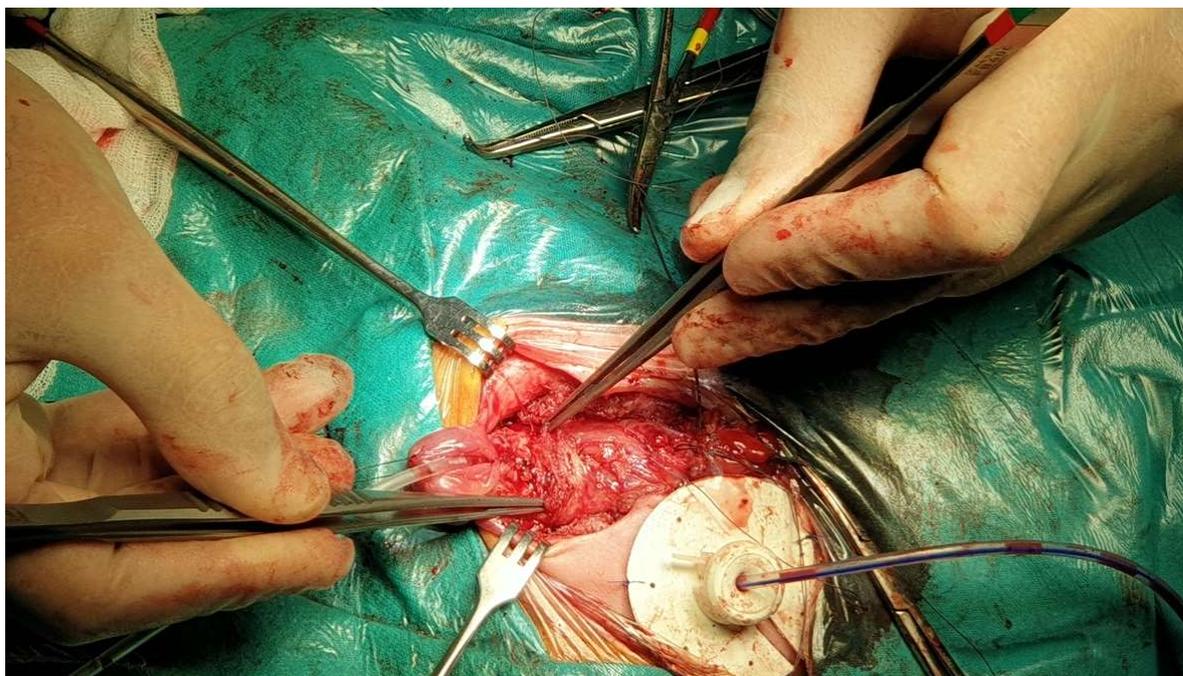


Figura 19 Chirurgia dell'estrofia con riferimento alla plastica ricostruttiva del collo in paziente di 2 giorni di vita. Wrapping del collo vescicale attraverso il diaframma urogenitale.

Il ripristino precoce di queste strutture garantirebbe un più precoce ripristino della funzione di serbatoio della vescica e, di conseguenza, una crescita ed un ampliamento vescicale spontaneo precoce.

Inoltre in questo modo il collo vescicale risulta posizionato più profondamente nella pelvi, ripristinando il fisiologico angolo vescico-uretrale che favorisce una migliore tenuta del collo vescicale.

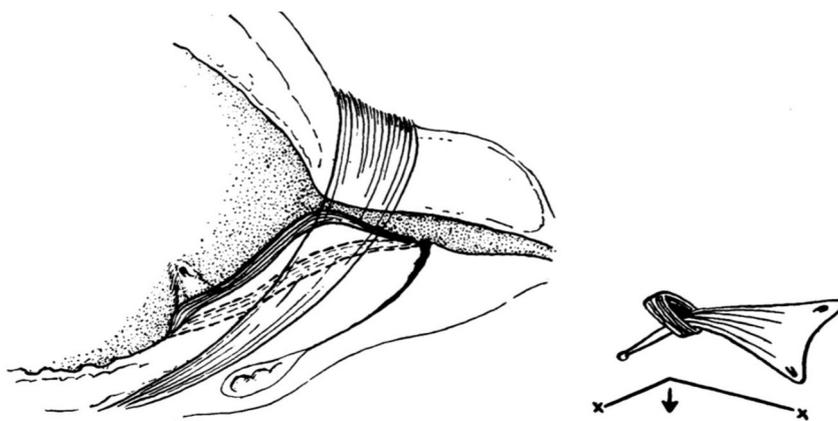


Figura 20 Sezione sagittale della vescica che mostra il trigono a riposo e in azione. Individuazione dell'angolo vescico-uretrale.

La correzione dell'epispadia in seguito ad una buona chiusura primaria con ricostruzione del collo vescicale, oltre a migliorare l'aspetto dei genitali esterni, (che difficilmente, però, potranno raggiungere una condizione di normalità) comporta un ulteriore incremento della resistenza al flusso urinario partecipando all'accrescimento vescicale e al miglioramento del grado di continenza (22).

Per i pazienti del GRUPPO 2 il follow up è di breve durata in quanto si tratta di pazienti operati a fine 2019, ma al follow up i genitori riferiscono già adesso intervalli asciutti in entrambi i pazienti di circa 60 minuti. Appare evidente che gli intervalli asciutti riferiti dei pazienti del GRUPPO 1 risultano, dal punto di vista clinico e prognostico, significativamente più lunghi rispetto ai pazienti del GRUPPO 1 prima dell'intervento di ricostruzione del collo vescicale. Ovviamente i due gruppi presentano delle caratteristiche assolutamente non comparabili per età, complessità della malformazione e durata del follow up.

I pazienti del GRUPPO 2 hanno solo 1 anno di vita ad oggi e non hanno raggiunto l'età del toilet training per cui bisognerà attendere la crescita del paziente e quindi delle dimensioni della vescica e della maturazione dei meccanismi nervosi alla base della continenza per poter valutare i benefici di un approccio precoce. Inoltre si tratta di pazienti che presentano uno spettro malformativo più grave rispetto ai bambini del GRUPPO 1.

Questo studio presenta pertanto diversi limiti tra i quali: la modesta casistica monocentrica dovuta alla rarità del complesso malformativo, che comporta una coorte molto ristretta di pazienti e con età molto differenti tra loro, motivo per cui

le informazioni sui livelli di continenza sono poco oggettivabili; il follow up molto breve per il secondo gruppo di pazienti, il che non permette di fare delle conclusioni oggettive sul successo o meno dell'approccio chirurgico utilizzato a lungo termine. È necessario pertanto un migliore approfondimento dei dati forniti attraverso studi prospettici multicentrici randomizzati con follow up standardizzati per ottenere risultati statisticamente e clinicamente rilevanti.

9.4 Conclusioni

Il complesso estrofia vescicale- epispadia è una rara malformazione che presenta quadri clinici complessi e vari, il cui trattamento non può essere univoco e universalmente accettato. La grande variabilità dei quadri clinici preclude un algoritmo di trattamento ben definito e gli interventi ricostruttivi devono sempre essere valutati caso per caso. È una patologia particolarmente rara, per questo motivo esistono pochi centri in grado di garantire una adeguata gestione della stessa. Sono necessarie, infatti, strutture di III livello che, purtroppo, non sempre sono facilmente reperibili sul territorio; è fondamentale, infatti, che il team sia caratterizzato dalla presenza di un *expertise* in urologia pediatrica.

La nostra esperienza si basa sia su pazienti affetti da epispadia peno-pubica che da estrofia vescicale classica e del collo vescicale. I due gruppi di pazienti sono stati trattati con approcci differenti, il primo attraverso una classica ricostruzione a stadi, intervenendo con la ricostruzione del collo vescicale in bambini più grandi, incontinenti e con buona compliance al programma riabilitativo; il secondo gruppo è stato invece sottoposto in epoca neonatale a chiusura primaria

e contestuale plastica del collo vescicale. In questo gruppo di pazienti è stato utilizzato il diaframma urogenitale per creare un meccanismo anatomico di resistenza all'efflusso vescicale attraverso un *wrapping* di diaframma uro-genitale circonferenziale del collo vescicale, permettendo in questo modo di posizionare profondamente nella pelvi la vescica e il collo vescicale e creare l'angolo vescico-uretrale con l'obiettivo di permettere un più precoce ripristino della funzione di serbatoio a bassa resistenza della vescica.

La valutazione del grado di continenza in questi pazienti si è basata su informazioni riferite dai genitori ed è difficile stabilire dei dati oggettivi senza sottoporre i pazienti a valutazione in anestesia generale della capacità vescicale.

Dal punto di vista del risultato estetico si tratta di pazienti in cui l'aspetto dei genitali esterni non sono e non saranno mai paragonabili a quelle di un soggetto sano. Risulta, quindi, molto importante non sottovalutare l'aspetto psicologico di questi pazienti che, soprattutto nella fase adolescenziale, necessitano di un supporto psicologico finalizzato all'accettazione del proprio corpo.

Il nostro è uno studio retrospettivo con molti limiti legati alla rarità del complesso malformativo e alla sua eterogeneità fenotipica, ma che ci permette di considerare la ricostruzione dei meccanismi di continenza in epoca precoce con lo scopo di ridurre il grado di incontinenza, facilitando uno sviluppo più fisiologico possibile della vescica con l'obiettivo di migliorare l'outcome a lungo termine di questi pazienti.

10. Bibliografia

1. Ives E, Coffey R, Carter CO. A family study of bladder exstrophy. *J Med Genet.* 1980;17(2):139–41.
2. Gearhart J, Rink R, Mouriquand P. *Pediatric Urology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. 1–6; 9–10; 47; 50; 353–357; 386–415 p.
3. Clearinghouse I, Birth FOR, Systems M. Epidemiology of bladder exstrophy and epispadias: A communication from the international clearinghouse for birth defects monitoring systems. *Teratology.* 1987;36(2):221–7.
4. Ebert AK, Reutter H, Ludwig M, Rösch WH. The Exstrophy- epispadias complex. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4(1):1–17.
5. Gearhart JP, Jeffs RD. State-of-the-Art Reconstructive Surgery for Bladder Exstrophy at The Johns Hopkins Hospital. *Am J Dis Child.* 1989;1475–8.
6. Grady RW, Mitchell ME. Complete primary repair of exstrophy. *J Urol.* 1999;162:1415–20.
7. Kelly JH. Vesical exstrophy: repair using radical mobilisation of soft tissues. *Pediatr Surg Int.* 1995;10:298–304.
8. Mitchell ME, Bagli DJ. Complete penile disassembly for epispadias repair: the Mitchell technique. *J Urol.* 1996;155:300–4.
9. Baka-Jakubiak M. Combined bladder neck, urethral and penile reconstruction in boys with the exstrophy-epispadias complex. *BJU Int.* 2000;513–8.
10. Schrott KM, Sigel A, Schott G. Frühzeitige total reconstruction der blasenexstrophie [Early Total Reconstruction of Bladder Exstrophy] [in German]. *Verhandlungsbericht der Dtsch Gesellschaft für Urol.* 1984;35:383–6.
11. Stein R, Fisch M, Stockle M, Hohenfellner R. Urinary diversion in bladder exstrophy and incontinent epispadias: 25 years of experience. *J Urol.* 1995;157:1177–81.
12. Jeffs RD, Guice SL, Oesch I. The factors in successful exstrophy closure. *J Urol.* 1982;127(5):974–6.
13. Oesterling JE, Jeffs RD. The importance of a successful initial bladder closure in the surgical

- management of classical bladder exstrophy: Analysis of 144 patients treated at the Johns Hopkins Hospital between 1975 and 1985. *J Urol*. 1987;137(2):258–62.
14. Lepor H, Jeffs RD. Primary bladder closure and bladder neck reconstruction in classical bladder exstrophy. *J Urol*. 1983;130(6):1142–5.
 15. Lewis Spitz, Arnold G Coran. *Operative Pediatric Surgery*. 7th ed. CRC Press, Taylor & Francis Group, editors. 2013. 920–944 p.
 16. Oesterling JE, Jeffs RD. The importance of a successful initial bladder closure in the surgical management of classical bladder exstrophy: Analysis of 144 patients treated at the Johns Hopkins Hospital between 1975 and 1985. *J Urol*. 1987;137(2):258–62.
 17. Inouye BM, Turchi A, Di Carlo HN, Young EE, Gearhart JP. Modern Management of the Exstrophy-Epispadias Complex. *Surg Res Pract*. 2014;1–9.
 18. Valerio E, Vanzo V, Zaramella P, Salvadori S, Castagnetti M, Baraldi E. Exstrophy–Epispadias Complex in a Newborn: Case Report and Review of the Literature. *Am J Perinatol Reports*. 2015 Sep 7;05(02):e183–7.
 19. Inouye BM, Lue K, Abdelwahab M, Di Carlo HN, Young EE, Turchi A, et al. Newborn exstrophy closure without osteotomy: Is there a role? *J Pediatr Urol*. 2016 Feb 1;12(1):51.e1-51.e4.
 20. Sponseller PD, Jani MM, Jeffs RD, Gearhart JP. Anterior Innominate Osteotomy in Repair of Bladder Exstrophy. *J BONE Jt Surg · JBJSORG*. 2001;83:184–93.
 21. Wild AT, Sponseller PD, Stec AA, Gearhart JP. The role of osteotomy in surgical repair of bladder exstrophy. *Semin Pediatr Surg*. 2011 May;20(2):71–8.
 22. Ransley, P. G., Duffy, P. G. and Wollin M. Bladder exstrophy closure and epispadias repair. In: *Operative Surgery-Paediatric Surgery*. 4th ed. London; 1989. 620 p.
 23. F. V. Cantwell. Operative Treatment of Epispadias by Transplantation of the Urethra. *Ann Surg*. 1895;689–694.
 24. Gearhart JP, Leonard MP, Burgers JK, Jeffs RD. The Cantwell-Ransley technique for repair of epispadias. *J Urol*. 1992;148(3 I):851–4.
 25. Chan DY, Jeffs RD, Gearhart JP. Determinants of continence in the bladder exstrophy

- population: predictors of success? *Pediatr Urol.* 2001;774–7.
26. Ferrer FA, Tadros YE, Gearhart J. Modified Young-Dees-Leadbetter bladder neck reconstruction: new concepts about old ideas. *Surg Tech Urol.* 2001;791–6.
 27. Young HH. An Operation for the Cure of Incontinence Associated with Epispadias. *J Urol.* 1922 Jan;7(1):1–32.
 28. DEES JE. Congenital epispadias with incontinence. *J Urol.* 1949 Oct 1;62(4):513–22.
 29. Leadbetter G.W. Surgical correction of total urinary in-continece. *J Urol.* 1964;261–6.
 30. Mark D. Stringer, Keith T. Oldham, Pierre D. E. Mouriquand. *Pediatric Surgery and Urology_Long-term Outcomes.* 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2006. 583–594; 621–630 p.
 31. Jones JA, Mitchell ME, Rink RC. Improved Results Using a Modification of the Young-Dees-Leadbetter Bladder Neck Repair. *Br J Urol.* 1993;71:555–61.
 32. DeCambre M, Casale P, Grady R, Swartz M, Mitchell M. Modified Bladder Neck Reconstruction in Patients With Incontinence After Staged Exstrophy/Epispadias Closures. *J Urol.* 2006 Jul;176(1):288–91.
 33. Ferrer FA, Tadros YE, Gearhart J. Modified Young-Dees-Leadbetter bladder neck reconstruction: new concepts about old ideas. *J Urol.* 2001;791–6.
 34. Kelley JH, Eraiclis AJ. A Procedure for Lengthening the Phallus in Boys With Exstrophy of the Bladder. *J Pediatr Surg.* 1971;6(5):645–9.
 35. Leclair MD, Faraj S, Sultan S, Audry G, Héloury Y, Kelly JH, et al. One-stage combined delayed bladder closure with Kelly radical soft-tissue mobilization in bladder exstrophy: preliminary results. *J Pediatr Urol.* 2018 Dec 1;14(6):558–64.
 36. Berrettini A, Castagnetti M, Rigamonti W. Radical soft tissue mobilization and reconstruction (Kelly procedure) for bladder exstrophy repair in males: Initial experience with nine cases. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(5):427–31.
 37. Baradaran N, Cervellione RM, Orosco R, Trock BJ, Mathews RI, Gearhart JP. Effect of failed initial closure on bladder growth in children with bladder exstrophy. *J Urol.* 2011;
 38. Oesterling JE, Jeffs RD. The importance of a successful initial bladder closure in the surgical management of classical bladder exstrophy: Analysis of 144 patients treated at the Johns

- Hopkins Hospital between 1975 and 1985. *J Urol.* 1987;137(2):258–62.
39. Dodson JL, Surer I, Baker LA, Jeffs RD, Gearhart JP. The newborn exstrophy bladder inadequate for primary closure: evaluation, management and outcome. 2001.
 40. Baradaran N, Cervellione RM, Stec AA, Gearhart JP. Delayed primary repair of bladder exstrophy: Ultimate effect on growth. *J Urol.* 2012;188(6):2336–42.
 41. Ferrara F, Dickson AP, Fishwick J, Vashisht R, Khan T, Cervellione RM. Delayed exstrophy repair (DER) does not compromise initial bladder development. *J Pediatr Urol.* 2014;506–10.
 42. Mouriquand PDE, Bubanj T, Feyaerts A, Jandric M, Timsit M, Mollard P, et al. Long-term results of bladder neck reconstruction for incontinence in children with classical bladder exstrophy or incontinent epispadias. *BJU Int.* 2003;92(9):997–1002.
 43. Berrettini A, Castagnetti M, Rigamonti W. Radical soft tissue mobilization and reconstruction (Kelly procedure) for bladder exstrophy repair in males: Initial experience with nine cases. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(5):427–31.
 44. Purves JT, Gearhart JP. Complications of radical soft-tissue mobilization procedure as a primary closure of exstrophy. *J Pediatr Urol.* 2008 Feb;4(1):65–9.
 45. Cervellione RM, Husmann DA, Bivalacqua TJ, Sponseller PD, Gearhart JP. Penile ischemic injury in the exstrophy/epispadias spectrum: New insights and possible mechanisms. *J Pediatr Urol.* 2010;6(5):450–6.
 46. Ben-Chaim J, Hidas G, Wikenheiser J, Landau EH, Wehbi E, Kelly MS, et al. Kelly procedure for exstrophy or epispadias patients: Anatomical description of the pudendal neurovasculature. *J Pediatr Urol.* 2016;12(3):173.e1-173.e6.
 47. Borer JG. The use of bladder neck reconstruction in bladder exstrophy. *Semin Pediatr Surg.* 2011 May;20(2):91–6.
 48. Capolicchio G, McLorie GA, Farhat W, Merguerian PA, Bägli DJ, Khoury AE. A population based analysis of continence outcomes and bladder exstrophy. In: *Journal of Urology.* *J Urol;* 2001. p. 2418–21.
 49. Hollowell JG, Ransley PG. Surgical Management of Incontinence in Bladder Exstrophy. *Br J Urol.* 1991;68(5):543–8.
 50. Lottmann HB, Melin Y, Cendron M, Lombrail P, Beze-Beyrie P, Cendron J. Bladder exstrophy:

- Evaluation of factors leading to continence with spontaneous voiding after staged reconstruction. *J Urol.* 1997;158(3 SUPPL.):1041–4.
51. Surer I, Baker LA, Jeffs RD, Gearhart JP. Combined bladder neck reconstruction and epispadias repair for exstrophy-epispadias complex. *J Urol.* 2001 Jun;165(6 Pt 2):2425–7.
 52. Shaw MBK, Rink RC, Kaefer M, Cain MP, Casale AJ. Continence and classic bladder exstrophy treated with staged repair. *J Urol.* 2004;172(4 I):1450–3.
 53. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2006 Jul;176(1):314–24.
 54. Baird AD, Nelson CP, Gearhart JP. Modern staged repair of bladder exstrophy: A contemporary series. *J Pediatr Urol.* 2007;311–5.
 55. Arap, S., Martins, G. A., Menezes, D. E., & Goes G. Initial Results of the Complete Reconstruction of Bladder Exstrophy. *Urol Clin North Am.* 1980;7:477–484.
 56. Decter RM, Roth DR, Fishman IJ, Shabsigh R, Scott FB, Gonzales ET. Use of the AS800 device in exstrophy and epispadias. *J Urol.* 1988;140(5 PART II):1202–3.
 57. Shah BB, Massanyi EZ, Dicarlo H, Shear D, Kern A, Baradaran N, et al. Role of urethral bulking agents in epispadias-exstrophy complex patients. *J Pediatr Urol.* 2014;
 58. Surer I, Ferrer FA, Baker LA, Gearhart JP. Continent urinary diversion and the exstrophy-epispadias complex. *J Urol.* 2003;169(3):1102–5.
 59. P. Mitrofanoff. Trans-appendicular Continent Cystostomy in the Management of the Neurogenic Bladder. *Chir Pediatr.* 1980;21(4):297–305.
 60. Veeratterapillay R, Morton H, Thorpe AC, Harding C. Reconstructing the lower urinary tract: The Mitrofanoff principle. *Indian J Urol.* 2013 Oct;29(4):316–21.
 61. Gearhart JP, Canning DA, Jeffs RD. Failed Bladder Neck Reconstruction: Options for Management. *J Urol.* 1991;146(4):1082–4.
 62. Duckett JW, Snyder HM. Use of the Mitrofanoff principle in urinary reconstruction. *Urol Clin North Am.* 1986;13(2):271–4.
 63. Ko JS, Di Carlo HN, Gupta AD, Ross AE, Eckhauser FE, Bivalacqua TJ. Adenocarcinoma of

- the Ileal Conduit in a Patient Born With Classic Bladder Exstrophy. *Urol Case Reports* [Internet]. 2013;1(1):5–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eucr.2013.11.003>
64. Ragu R, Meurette G, Kim M, Le Normand L, Lehur PA. Carcinoma arising in enteric diversion or rectal neobladder for bladder exstrophy. *Tech Coloproctol*. 2016;20(11):745–52.
 65. Massanyi EZ, Gearhart JP, Kost-Byerly S. Perioperative management of classic bladder exstrophy. *Res Reports Urol*. 2013 Mar 11;5:67–75.
 66. Noørgaard JP, Van Gool JD, Hjälmås K, Djurhuus JC, Hellström AL. Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. *Br J Urol*. 1998;81(SUPPL. 3):1–16.
 67. Holcomb GW, Murphy JP. *Ashcraft's Pediatric Surgery*. Ashcraft's Pediatric Surgery. Elsevier Inc.; 2010.
 68. Chucow P, Desai D, Ryan K. Physiological reconstruction of the lower urinary tract in bladder exstrophy – 10 years experience with the Kelly operation. *J Urol* 2010; 183:e210
 69. J. Todd Purves, MD, PhD. Modern approaches in primary exstrophy closure. *Sem Ped Surg* (2011) 20, 79-84.
 70. Frimberger D. Diagnosis and management of epispadias. *Sem Ped Surg* (2011) 20, 85-90.