

Matricola n. 0000954456



**ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BOLOGNA**

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

MASTER UNIVERSITARIO DI II LIVELLO

**PEDIATRIC UROLOGY: CONTEMPORARY STRATEGIES FROM FETAL
LIFE TO ADOLESCENCE**

Direttore: Chiar.mo Prof. Mario Lima

**TRATTAMENTO ENDOSCOPICO DELLE
VALVOLE DELL'URETRA POSTERIORE:
10 ANNI DI ESPERIENZA,
ELETTOFOLGORAZIONE
Vs.
ABLAZIONE LASER**

Relatore

Chiar.mo Prof. Mario Lima

Candidato

Dott. Francesco Turrà

Anno Accademico 2019/2020

INDICE

INDICE

CAPITOLO 1

L'uretra maschile

1. Generalità
2. Descrizione
3. Vascolarizzazione e innervazione
4. Patologia

CAPITOLO 2

Le valvole dell'uretra posteriore

1. Incidenza
2. Embriologia e Classificazione
3. Clinica
4. Diagnosi
5. Trattamento

CAPITOLO 3

Lo studio

1. Materiali e metodi
2. Risultati
3. Tabella
4. Conclusioni

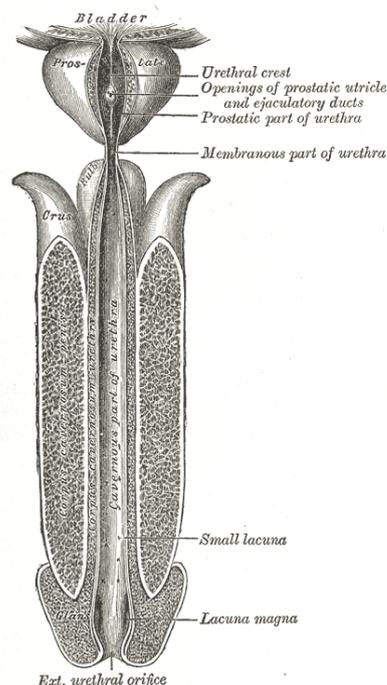
BIBLIOGRAFIA

CAPITOLO 1

L'uretra maschile

1.1 Generalità

L'uretra, l'ultimo tratto delle vie urinarie, è un piccolo condotto impari e mediano, che unisce il collo della vescica urinaria con l'esterno. L'uretra maschile è un canale considerevolmente lungo (20 - 31 cm a riposo), eterogeneo, dal lume ristretto e poco dilatabile, ma dotata di grande elasticità longitudinale. Ha origine a livello del collo vescicale (orifizio uretrale interno), rientrando di almeno 0,5 cm nella vescica stessa, e termina a livello del meato uretrale esterno che sbocca esternamente nel glande del pene. Oltre al passaggio dell'urina, nel maschio l'uretra consente anche la fuoriuscita del liquido seminale, del liquido pre-eiaculatorio e di diverse altre secrezioni provenienti da migliaia di ghiandole uretrali e parauretrali. Il suo decorso è sia pelvico (dalla vescica alla metà ventrale del pene) sia esterno (la metà dorsale del pene), e designa una sorta di S (conoide).



1.2 Descrizione

Nell'uretra maschile si distingue anzitutto una porzione posteriore: l'uretra prossimale o retrograda, lunga 7 - 10 cm a riposo, posta prossimalmente al corpo spugnoso e circondata in parte della prostata, in cui confluiscono i numerosi dotti eiaculatori. Questa porzione parte dall'uvula vescicale e attraversa il diaframma urogenitale giungendo fino al bulbo dell'uretra, e viene divisa ulteriormente in tre segmenti: uretra preprostatica (sezione caudale e craniale), uretra prostatica (sezione distale, mediana e prossimale) e infine uretra membranosa. Si distingue poi una porzione anteriore, l'uretra distale o anterograda, che corrisponde sostanzialmente all'uretra spugnosa o peniena: lunga 15 - 25 cm a riposo, raccoglie le secrezioni dei dotti pre-eiaculatori, è del tutto inclusa nel corpo spugnoso e nei corpi cavernosi ed è sia pelvica sia esterna nel suo decorso. Tale sezione attraversa il pene nella sua interezza fino al meato uretrale, comprendendone sia la porzione ventrale sia quella dorsale, e viene ulteriormente distinta in tre segmenti: uretra bulbare (sezione ampollosa e lacunosa), uretra pendula e infine uretra navicolare.

Dal punto di vista della composizione tissutale, nell'uretra preprostatica e prostatica prevale l'epitelio di transizione (urotelio), seguito dall'epitelio colonnare stratificato e dall'epitelio colonnare pseudostratificato nell'uretra membranosa. Nell'uretra spugnosa si ritrova nuovamente l'epitelio pseudostratificato, nella porzione prossimale ovvero l'uretra bulbare, seguito dall'epitelio squamoso stratificato presso l'uretra pendula e navicolare, includendo anche il vestibolo uretrale e dunque il meato uretrale esterno. L'urotelio dell'uretra prostatica, inoltre, è immediatamente circondato dal tessuto ghiandolare e stromale della zona periuretrale della prostata.

1.3 Vascolarizzazione e innervazione

Arteria

L'uretra maschile è irrorata da vasi arteriosi diversi a seconda della porzione di cui si tratta. L'uretra prostatica riceve rami arteriosi dall'arteria rettale media e dall'arteria prostatica; l'uretra membranosa riceve rami dall'arteria pudenda interna; dall'arteria rettale media e dall'arteria trasversa profonda del perineo; l'uretra spongiosa riceve rami dall'arteria pudenda interna, dall'arteria uretrale e da rami dell'arteria dorsale del pene.

Vene

Nel maschio il sangue viene drenato da un plesso sottomucoso che si scarica nel plesso venoso pudendo e nel plesso vescicoprostatico in alto, e nelle vene profonde del pene.

Innervazione

Le fibre simpatiche pregangliari dell'uretra originano dalla colonna intermedio laterale del midollo spinale, si portano al tronco del simpatico tramite i nervi comunicanti bianchi, quindi al plesso ipogastrico inferiore dove sinaptano. Le fibre simpatiche postgangliari dal plesso ipogastrico inferiore e in particolare dai nervi attorno alle arterie vescicali si distribuiscono all'organo. Le fibre pregangliari parasimpatiche originano da neuroni dei neuomeri sacrali del midollo spinale (S2-S4), si dirigono al plesso vescicale dove sinaptano. Le fibre parasimpatiche postgangliari si distribuiscono alla muscolatura della parete dell'uretra a partire dal plesso vescicale. Le fibre sensitive decorrono nei nervi splanchnici pelvici, sinaptano nei gangli delle radici dorsali dei neuomeri S2-S4. (1)

1.4 Patologia

Problemi nell'organogenesi dell'uretra possono determinare nel maschio ipospadia qualora l'orifizio esterno dell'uretra sia posto inferiormente rispetto alla normale posizione all'apice del glande ed epispadia qualora sia posto sulla superficie superiore del pene.

Più rari sono i difetti che determinano ostruzione, sebbene la loro incidenza risulti sottostimata. Sono sempre difetti di organogenesi in cui persiste la membrana urogenitale, la quale determina la formazione di vere e proprie valvole a livello dell'uretra posteriore.

Le infezioni dell'uretra prendono il nome di uretriti. La più importante è l'uretrite gonococcica. (1-2)

CAPITOLO 2

Le valvole dell'uretra posteriore

2.1 Incidenza

Le valvole dell'uretra posteriore sono causa frequente di ostruzione delle basse vie urinarie nei bambini di sesso maschile e la più frequente causa congenita di idronefrosi bilaterale.

La loro incidenza è stimata di 1/5000-8000 maschi nati vivi, ma più frequenti perché causa di morte fetale nelle forme più gravi. (3)

La diagnosi e la classificazione delle valvole dell'uretra posteriore è tutt'oggi dibattuta e, comunque, resta tutt'oggi incerta.

2.2 Embriologia e classificazione

Dalla prima descrizione nel 1717 di Morgagni di una VUP, numerosi autori si sono succeduti nell'avanzare ipotesi embriologiche e classificazioni. (4)

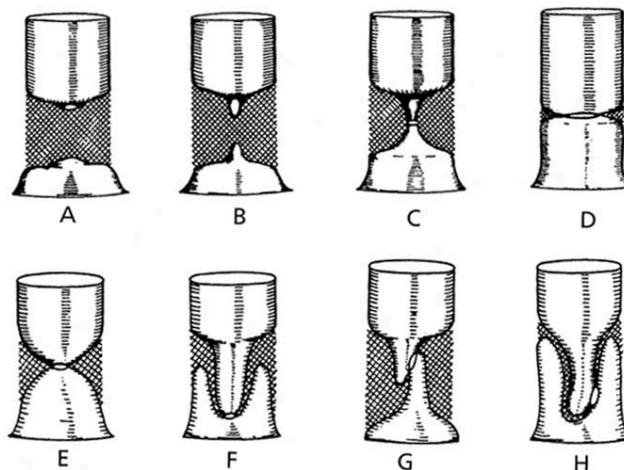
è nel 1802 che Langenbeck descrive meglio il reperto senza tuttavia apportare significato clinico al riscontro, che solo settanta anni dopo verrà riportato in letteratura da Tolmatschew, il quale avvanzerà anche una prima ipotesi embriologica.

Tolmatschew descrisse le valvole trovate in un'autopsia come "abnorme crescita delle normali pieghe e creste dell'uretra". (5)

Wilckens era d'accordo con Tolmatschew

ma differiva per quanto riguarda l'origine di queste valvole.¹⁴ e affermava che le VUP fossero i resti del

membrana cloacale che era stata lasciata come la cloaca divisa nel seno urogenitale, nel perineo e nel retto, suggerendo come origine un arresto dello sviluppo.(6) Bazy non d'accordo affermò che il sito dei VUP corrispondeva al sito della membrana urogenitale, che separava l'uretra anteriore e posteriore durante lo sviluppo. Attribuendo alla persistenza di questa membrana la condizione patologica.(7)



Altri autori si sono succeduti nell'avanzare ipotesi eziologiche, ma il primo a produrre una classificazione ad oggi ancora la più accreditata fu Young.

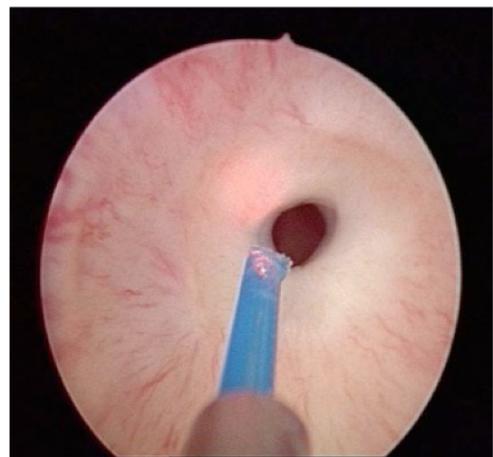
Nel 1919 lo studio di Young et al. tentò di unificare le teorie proposte dagli autori citati, correlandole a entità anatomopatologiche distinte.

Descrivendo la clinica, la diagnosi, l'intervento e l'autopsia, quando necessaria, di 12 neonati, divisero le valvole in 3 tipi:

tipo I: le più comuni composte da una valvola che correva anteriore al veromontanum distale dividendosi in due lembi che terminavano sull'uretra anteriore;

tipo II: le più rare, si estendono dal veromontanum prossimale verso lo sfintere interno e il collo vescicale;

tipo III: una valvola a iride che corre lungo tutta la circonferenza dell'uretra e con apertura centrale.



2.3 Clinica

Le valvole dell'uretra posteriore sono un'ostruzione congenita, che si sviluppano all'inizio della gestazione, la vescica e le vie urinarie superiori sono esposte a pressioni elevate durante lo sviluppo, portando importanti cambiamenti alla funzione della vescica e al danno renale.

Ad oggi, il meglio che la medicina moderna ha da offrire a questi bambini è uno stretto follow-up urologico, dopo parto a termine di gestazione, per massimizzare la funzione vescicale e renale e, quindi, la salute del bambino a lungo termine.

La presentazione più tipica è l'idronefrosi durante l'ecografia prenatale di routine (US), con successiva diagnosi definitiva dopo la nascita. In effetti, il 50-70% è diagnosticata nel primo anno di vita, di cui, il 25-50% in epoca neonatale.

Un'idroureteronefrosi bilaterale con vescica a pareti ispessite e il segno "a buco della serratura" nel collo vescicale dei maschi risulta patognomonic. Questo disturbo può rappresentare fino al 10% di tutte le idronefrosi prenatali.

Altre forme di presentazione dopo la nascita sono: scarso flusso urinario (anche se la maggior parte dei bambini con valvole può sembrare che svuoti normalmente alla semplice flussimetria), infezioni, mancanza di crescita e, nei bambini più grandi, enuresi diurna, gravi turbe dello svuotamento, come dribbling e ritenzione, o ematuria.

(9, 10)

2.4 Diagnosi

L'ecografia delle vie urinarie, sebbene parte importante della valutazione di un bambino con VUP, non risulta diagnostica, ma evidenzia segni indiretti della presenza delle stesse. La cistouretrografia minzionale è l'unico mezzo indiretto per diagnosticare le valvole,

se non la valutazione cistoscopica. In caso di VUP, la cistouretrografia mostrerà un'uretra posteriore dilatata, una vescica trabecolata, spesso un reflusso vescico-ureterale e spesso i lembi della valvola stessa. È fondamentale avere una visione minzionale dell'uretra con il catetere rimosso per poter effettuare una completa valutazione dell'uretra e per documentare tutti i casi di valvole (11)

2.5 Trattamento

La gestione della VUP consiste nell'accurata eliminazione della causa di ostruzione e ripristino della pressione sulle vie urinarie per ristabilire la normale funzione vescicale e renale. Iniziando con un catetere di drenaggio vescicale alla nascita, attento monitoraggio degli elettroliti sierici e della funzione renale, e gli antibiotici per prevenire le infezioni del tratto urinario.

Qualora il catetere non fosse sufficiente a causa dell'ispessimento vescicale che altera la funzionalità e la compliance urinaria, una derivazione più alta si rende necessaria.

L'ablazione endoscopica delle valvole è quindi la soluzione nei casi che traggono vantaggio dal posizionamento di un catetere vescicale, possibile quando il paziente è stabile (12, 13). I casi più complessi necessitano di una valutazione ad hoc.

Anche il trattamento pre-natale in utero è stato proposto, sfortunatamente, questo complesso

approccio è stato gravato da procedure fallite, parti pretermine, decesso fetale e minimi miglioramenti. (14)

CAPITOLO 3

Lo studio

3.1 Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo non randomizzato della nostra casistica chirurgica di tutti i bambini trattati per valvole uretrali tra il 2010 e il 2019. Le ostruzioni congenite sono state identificate mediante ecografia di reni e vie urinarie (ERVU) e la diagnosi di VUP è stata eseguita con cistouretrografia minzionale (CUMS). I pazienti trattati sono stati suddivisi due gruppi per il periodo oggetto di studio: il gruppo 1 (G1), 17 pazienti sottoposti a elettro-folgorazione endoscopica, e il gruppo 2 (G2), 18 pazienti trattati con ablazione laser YAG a olmio; nessun paziente ha richiesto una vescicostomia poiché in tutti i pazienti eleggibili si è proceduto a primaria ablazione endoscopica.

Le procedure sono state eseguite utilizzando un cistoscopio pediatrico 9F con angolo di inclinazione a zero gradi. Nel G1 è stato utilizzato un elettrodo a uncino per eseguire la procedura, mentre nel G2 è stata utilizzata una fibra laser da 270-360 micrometri e l'energia laser è stata impostata a 0,6 J / impulso a una frequenza di 6 Hz. In entrambi i gruppi l'ablazione è stata eseguita alle 5, alle 7 e alle 12 per tutto lo spessore della valvola fino a che l'urotelio è stato inciso (Fig. 3-4).

Un catetere vescicale di Foley 'è stato posizionato e rimosso in seconda giornata postoperatoria.

I dati intraoperatori e postoperatori sono stati esaminati in base a: durata della procedura, durata dell'ospedalizzazione e complicanze della procedura. tra queste ulti-

me sono state evidenziate: sanguinamento / emorragia, infezioni del tratto urinario, stenosi o ostruzione significative o recidive.

I pazienti sono stati tenuti in profilassi antibiotica dalla diagnosi e hanno ricevuto una singola dose di antibiotico nel periodo perioperatorio in sala operatoria. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ERVU a 1 mese dopo l'intervento per valutare il reflusso vescico-ureterale (RVU) e l'idroureteronefrosi e a CUMS a 3 mesi per valutare il profilo uretrale e il RVU.

Tutti i pazienti in follow-up sono stati sottoposti a ERVU ulteriore ogni 3 mesi per il primo anno, successivamente ogni 6 mesi.

A tutti i pazienti in entrambi i gruppi è stata somministrata ossibutinina (0,2 mg / kg / die).

Ai chirurghi della nostra unità è stato fornito un questionario riguardo la confidenza con l'utilizzo del nuovo dispositivo.

Il test U di Mann-Whitney è stato utilizzato per analizzare le variabili continue e il test di Fisher per analizzare variabili dicotomiche; un valore P inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo in entrambi i test.

3.2 Risultati

17 pazienti nel gruppo 1 e 18 pazienti nel gruppo 2 sono stati retrospettivamente selezionati.

Il tempo operatorio medio è risultato di 42,5 minuti (intervallo, 25-80 min) nel gruppo 1 ed di 40 minuti (intervallo, 30-75 min) ($P = 0,77$) nel gruppo 2.

Non sono state osservate complicanze intraoperatorie in entrambi i gruppi. L'ematuria è stata osservata in 9/17 (53%) pazienti nel gruppo 1, mentre nessuno nel gruppo 2 ha mostrato alterazioni macroscopiche delle urine ($P = 0,0003$).

Il tempo medio di degenza è stato di 3,6 giorni (range, 1-8 giorni) nel gruppo 1 e 3 giorni nel gruppo 2. Tutti i pazienti hanno urinato spontaneamente dopo rimozione del catetere nel postoperatorio.

5 pazienti nel gruppo 1 hanno ricevuto un second look e 4 di questi hanno richiesto una nuova ablazione; non sono stati necessari reinterventi nel gruppo 2 ($P = 0,04$).

Un follow-up medio di 69,6 mesi (range, 30-108 mesi) dal 2010 ad oggi è stato possibile, grazie al nostro approccio nefro-urologico multidisciplinare, nel G1. Un follow-up medio di 10,1 mesi (range, 4-18 mesi) è stato possibile in G2 a causa della recente introduzione di questa metodica.

Il risultato del nostro questionario ha mostrato che il laser ha permesso una più netta e precisa demarcazione dei margini di incisione. Tutti i chirurghi hanno apprezzato la precisione nel taglio, la mancanza di danno termico ai tessuti vicini. Si sono mostrati anche estremamente soddisfatti del controllo dell'emostasi dopo il taglio e molto fiduciosi nella procedura senza dubbi sulla necessità di un second look.

3.3 Tabella riepilogativa

	G1(n=17)	G2(n=18)	p
Mean operative time (min)	42.5	40	0.77
Emathuria	9	0	0.0003
Hospitalization (days)	3.6	3	-
Recurrence	4	0	0.04

3.4 Conclusioni

Il nostro studio retrospettivo non randomizzato ha confrontato 18 pazienti sottoposti ad ablazione laser rispetto a 17 pazienti sottoposti a elettrocoagulazione.

Abbiamo osservato tempi operativi più brevi in G2 senza differenze significative ($p = 0,77$), ma una differenza significativa di rischio di reintervento ($p = 0,04$) ed ematuria ($p = 0,0003$) nei bambini trattati con ablazione laser.

La confidenza del chirurgo dopo la procedura nel gruppo G2 è maggiore, in particolare per: la precisione del taglio, il rischio di emorragie e di reintervento o second look.

In questo studio, 18 pazienti sono stati sottoposti a procedure di ablazione laser per il trattamento della VUP. Non ci sono state complicanze intraoperatorie o postoperatorie né alcun reintervento richiesto alla media di 10,1 mesi di follow-up.

L'imaging postoperatorio standard ha mostrato la risoluzione dei quadri ostruttivi e il miglioramento della sintomatologia.

Invece nei 17 bambini sottoposti ad ablazione per elettrofolgorazione, in 5 casi non abbiamo osservato alcun miglioramento alla CUMS ed è stata necessario un second look: 4 di questi hanno richiesto una re-ablazione. Anche in questi casi un lungo follow-up mostra una risoluzione della patologia ostruttiva.

Tutti i pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto ossibutinina (0,2 mg / Kg / die).

Lo studio è stato limitato dal suo disegno retrospettivo e dal breve follow-up per i pazienti G2.

Il follow-up è stato limitato dal periodo di tempo in cui le tecniche sono state adottate e utilizzate. Nel primo gruppo è stato possibile un follow-up a lungo termine dal 2010 ad oggi e oggi i pazienti sono in follow-up nel nostro centro di nefrologia. Il secondo gruppo è sempre in follow-up ma per un periodo più breve dal 2018 ad oggi, tuttavia nessuno ha mostrato sintomatologia urinaria.

Il trattamento con ossibutinina orale è ampiamente diffuso al fine di aumentare la capacità vescicale sebbene abbia un'alta incidenza di effetti collaterali sistemici anticolinergici: raccomandiamo la dose di 0,2 mg / kg / giorno secondo una review sistematica di Guerra et al. [15]. Inoltre, riteniamo che l'uso precoce dell'ossibutinina subito dopo il trattamento VUP sia molto importante per proteggere la funzionalità vescicale e per questo motivo tutti i nostri pazienti hanno ricevuto il farmaco anticolinergico.

In conclusione, nel nostro studio, ci sono dati statisticamente significativi sulla superiorità dell'ablazione laser sull'elettrofolgorazione per quanto riguarda sanguinamento e recidive. Inoltre, una buona confidenza dei chirurghi con il dispositivo laser è stata dimostrata dalle risposte al nostro sondaggio.

BIBLIOGRAFIA

1. Susan Standring, *Anatomia del Gray 41 ed.: 2 Volumi*, Edra, 6 febbraio 2017;
2. Dewan, P. A. and Goh, D. G.: Variable expression of the congenital obstructive posterior urethral membrane. *Urology*, 45: 507, 1995;
3. Hendren, W. H.: Posterior urethral valves in boys. A broad clinical spectrum. *J Urol*, 106: 298, 1971
4. Marsden, R. T.: Posterior urethral valves in adults. *Br J Urol*, 41: 586, 1969
5. Tolmatschew, N.: Ein Fall von Semilunaren Klappen der Harnrohre, und von Vergrößerter Vesicula Prostatice, *Archiv Path Anat*, 11: 348, 1870
6. Wilckens, K. R.: Zur Frage der Kongenitalen Stenosen der Mannlichen Harnrohre. *Zeitschr F Urol*, 4: 814, 1910
7. Bazy, P.: A propos du diagnostic de lesions renales unilaterales. *Bull Mem Soc Chir Paris*, 29: 101, 1903
8. Young, H. H, Frontz, W. A. and Baldwin, J. C.: Congenital obstruction of the posterior urethra. *J Urol*, 3: 289, 1919
9. Lopez Pereira, P., Martinez Urrutia, M.J., and Jaureguizar, E. (2004) Initial and long-term management of posterior urethral valves. *World J. Urol.* 22, 418–424.
10. Agarwal, S. (1999) Urethral valves. *BJU Int.* 84, 570–578
11. Lissauer, D., Morris, R.K., and Kilby, M.D. (2007) Fetal lower urinary tract obstruction. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 464–470.
12. Farhat, W., McLorie, G., Capolicchio, G., Khoury, A., Bagli, D., and Merguerian, P.A. (2000) Outcomes of primary valve ablation versus urinary tract diversion in patients with posterior urethral valves. *Urology* 56, 653–657.

13. Podesta, M.L., Ruarte, A., Gargiulo, C., Medel, R., and Castera, R. (2000) Urodynamic findings in boys with posterior urethral valves after treatment with primary valve ablation or vesicostomy and delayed ablation. *J. Urol.* 164, 139–144.
14. McLorie, G., Farhat, W., Khoury, A., Geary, D., and Ryan, G. (2001) Outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population. *J. Urol.* 166, 1036–1040.
15. LA Guerra, D Moher, M Sampson, et al. Intravesical oxybutynin for children with poorly compliant neurogenic bladder: a systematic review. *J Urol* 2008;180(03): 1091–1097.