

# Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA

*Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine*

*Organo Ufficiale di Educazione Continua in Medicina della Società Italiana di Andrologia*

*Già Giornale Italiano di Andrologia, fondato nel 1994 da G. Fabrizio Menchini Fabris*

[www.andrologiaitaliana.it](http://www.andrologiaitaliana.it)

**Direttori Scientifici / Editors in Chief**

Edoardo S. Pescatori (Modena), Paolo Turchi (Prato)

**Direttore Responsabile / Managing Editor**

Vincenzo Gentile (Roma)

**Board Editoriale / Editorial Board**

Antonio Aversa (Roma)

Mauro Costa (Genova)

Giorgio Franco (Roma)

Ignacio Moncada Ibarren (Madrid)

Furio Pirozzi Farina (Sassari)

Andrea Salonia (Milano)

**Collaborazione Editoriale / Editorial Assistant**

Paolo Rossi (Pisa)

**Consulenza Statistica / Statistical Advisor**

Elena Ricci (Milano)

**Copyright**

SIAS S.r.l. • via Luigi Bellotti Bon 10 • 00197 Roma

**Ufficio Editoriale / Editorial Office**

Lucia Castelli (*Assistente Editoriale*)

Tel. 050 3130224 • Fax 050 3130300 • lcastelli@pacinieditore.it

Eleonora Lollini (*Segreteria Editoriale*)

Tel. 050 3130283 • Fax 050 3130300 • elollini@pacinieditore.it

Pacini Editore S.p.A. • Via A. Gherardesca 1

• 56121 Ospedaletto (Pisa)

**Editore / Publisher**

Pacini Editore S.p.A.

Via A. Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto (Pisa)

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

Info@pacinieditore.it

[www.pacinimedicina.it](http://www.pacinimedicina.it)



# Informazioni per gli Autori, comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva – *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine* – è l'organo ufficiale di formazione della Società Italiana di Andrologia, che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori redatti in forma di editoriali, articoli originali, articoli di aggiornamento, articoli finalizzati alla formazione in tema di *evidence-based medicine*, casi clinici, lettere al Direttore. Ogni contributo in linea con le norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche viene sottoposto a processo di *peer-review* in doppio cieco, ed è valutato alla luce delle più recenti linee guida – *Consensus Conferences* internazionali. L'accettazione per pubblicazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste dai *reviewers* ed al parere conclusivo dei Direttori.

Le seguenti indicazioni sono state redatte secondo gli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Br Med J 1988;296:6/2).

## Invio dei manoscritti

Gli Autori sono invitati ad inviare i manoscritti secondo le seguenti norme: *Modalità di invio*

- CD-ROM o DVD (evitare di utilizzare Dischetti da 3 1/2") (Eleonora Lollini, Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) – Tel. 050 3130283 – Fax 050 3130300).
- È anche possibile utilizzare pen-drives USB o dischi esterni USB-Firewire.
- Posta elettronica ([elollini@pacineditore.it](mailto:elollini@pacineditore.it)).
- FTP (concordare con il personale Pacini le modalità).

## Testo

- Software: preferibilmente Microsoft Word, salvando i file in formato .RTF. Possono essere utilizzati anche altri programmi, anche open source, avendo accortezza di salvare sempre i file in formato .RTF. Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Pagemaker, Quark X-press, Indesign. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato. Non inviare il testo in formato .PDF.
- Nome del/i file/s: il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.

## Illustrazioni

- Inviare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle.
- Software e formato: inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm. Altri formati possibili: JPEG, PDF. Evitare nei limiti del possibile .PPT (file di Powerpoint) e .DOC (immagini inseriti in file di .DOC).
- Nome del/i file/s: inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps).

Nella lettera di accompagnamento dell'articolo, firmata da tutti gli Autori, deve essere specificato che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

In caso di sperimentazioni su umani, gli Autori devono attestare che tali sperimentazioni sono state svolte secondo i principi riportati nella Dichiarazione di Helsinki (1983); gli Autori sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Per studi su cavie animali, gli Autori sono invitati a dichiarare che sono state rispettate le relative leggi nazionali e le linee guida istituzionali. Inoltre tutti i lavori devono contenere in allegato la seguente dichiarazione sottoscritta dagli Autori: "I sottoscritti autori del lavoro ... trasferiscono, nel caso della pubblicazione nel Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, tutti i diritti d'Autore all'Editore e garantiscono l'originalità del contenuto e la non contemporanea valutazione del lavoro presso altre Riviste".

## Conflitto di interessi

Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con

Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. *Questa dichiarazione verrà trattata dai Direttori come una informazione riservata.* I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

## Responsabilità dei testi pubblicati

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo.

## Esame dei manoscritti

La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo dei Direttori scientifici. Gli Autori verranno informati dell'eventuale accettazione o meno dei manoscritti entro 60 giorni, salvo eventuali imprevedibili ritardi. Agli Autori è riservata la correzione ed il rinvio (entro e non oltre 72 ore dal ricevimento) delle sole prime bozze del lavoro. Le eventuali modifiche e correzioni devono essere ridotte al minimo e apportate esclusivamente sulle bozze di stampa. Un modulo per la richiesta ed il pagamento degli estratti verrà inviato unitamente alle bozze a cura dell'Editore.

## Norme generali per gli Autori

Il testo deve essere in lingua italiana o inglese. Qualora in italiano, gli Autori dovranno comunque fornire traduzione in Inglese di: titolo del lavoro, parole chiave, riassunto, didascalie delle tabelle e delle figure, delle domande di valutazione e delle relative risposte. Nel testo dell'elaborato non deve essere compreso il nome di nessuno degli Autori, né dell'Istituto di appartenenza, per permettere un processo di *peer revision* con modalità che permettano una valutazione da parte dei revisori senza conoscere l'identità degli Autori (revisione in doppio cieco).

Nella *prima pagina* devono comparire: il titolo, in italiano ed inglese; il nome per esteso e il cognome degli Autori e l'istituto o ente di appartenenza; le parole chiave, in italiano ed inglese (una lista di 3-10 parole chiave, conformi alle norme dell'*Index Medicus*) ai fini di un inserimento negli elenchi delle banche dati internazionali; la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio della Direzione); il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Nella *seconda pagina* comparirà il riassunto (breve, non deve superare le 250 parole, ed adeguato all'estensione del testo) in Italiano ed Inglese (*summary*). Il riassunto, che, non dovrà essere semplicemente descrittivo, bensì indicare con precisione lo scopo dello studio, i principali risultati, riportando, se possibile i dati specifici, ed infine le conclusioni essenziali, secondo il seguente schema: Premessa, Scopo, Metodi, Risultati, Conclusioni. Si richiede di utilizzare solamente le abbreviazioni riconosciute a livello internazionale. Nella sezione Scopo va sintetizzato con chiarezza l'obiettivo (o gli obiettivi) del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei Metodi va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio, il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco ...), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione Risultati vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione Conclusioni va riportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche.

A seguire il testo che potrà essere scritto in italiano o in inglese e suddiviso nelle seguenti sezioni: Introduzione, Metodi, Risultati e Discussione. Le note esplicative, i ringraziamenti, la bibliografia, le legende e le tabelle dovranno essere riportate nelle ultime pagine su fogli separati, con i testi dattiloscritti come sopra.

La *bibliografia* va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi sei Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su *Index Medicus*.

## Esempi di corretta citazione bibliografica per:

### Articoli e riviste:

Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants*. Arch Dis Child 1989;64:1356-61.

### Libri:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

### Capitoli di libri o Atti di Congressi:

Milla PJ. *Electrogastrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd 1994, pp. 379-96.

- Le *unità di misura*. Tutte le misurazioni dovranno essere espresse in unità SI (*Système International*), riportando eventualmente di seguito, tra parentesi i medesimi dati in unità convenzionali.
- Le *abbreviazioni*. Ad eccezione che per le unità di misura riconosciute, le abbreviazioni sono sconsigliate. La prima comparsa di una abbreviazione deve sempre essere preceduta dal termine completo che la stessa sostituisce.
- I *nomi di farmaci*. Si deve impiegare il nome generico. Se gli autori lo desiderano il nome commerciale può essere indicato in calce.
- I *permessi*. Il materiale desunto da altre fonti dovrà sempre essere accompagnato dal permesso scritto sia dell'Autore che dell'Editore per la riproduzione sulla rivista.
- Il *Copyright*. La rivista è protetta da copyright. Una dichiarazione per il trasferimento alla rivista dei diritti d'autore, verrà apposta tramite timbro, sulle prime bozze di stampa e dovrà essere firmata dall'autore.
- I *ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio*, vanno citati al termine della bibliografia.
- Le *note*, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo, a piè di pagina.
- I *termini matematici*, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.
- Le *Tabelle* devono essere pienamente comprensibili e completare il testo, evitando ripetizioni dello stesso. Devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana e contraddistinte da una didascalia precisa (in italiano e in inglese) riprodotte con interlinea 2 su figli separati. Si consiglia di compilare le tabelle con un numero di colonne compreso fra 6 e 12. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: \*, †, ‡, §, ¶, \*\*, ††, ‡‡ ...
- Le *Figure*, per gli invii per posta, vanno riprodotte in foto. I grafici e i disegni possono essere in fotocopia purché di buona qualità. Le figure devono essere numerate e devono riportare sul retro, su un'apposita etichetta, il nome dell'Autore, il titolo dell'articolo, il verso (alto). Ogni figura dovrà essere corredata da didascalia in italiano e inglese. Gli Autori sono invitati ad inviare le illustrazioni su dischetto, secondo le seguenti norme: salvare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle. È possibile utilizzare dischetti da 31/2", Iomega Zip o CD. Inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, oppure in formato JPEG. Inserire nel nome del file un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps; .jpeg; .ppt).
- Le *domande*: per il numero di domande da allegare si faccia riferimento alla sezione delle norme specifiche per le singole rubriche.

## Norme specifiche per le singole rubriche

1. *Editoriali*: sono intesi come brevi considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità o di commento ad articoli originali, in lingua italiana o inglese, sollecitati dai Direttori o dai componenti il Comitato di redazione. È omissso il riassunto.
2. *Articoli originali*: comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore. Nell'ottica del carattere educativo della rivista, anche gli articoli originali devono dedicare una parte significativa delle sezioni "Introduzione" e "Discussione" allo stato dell'arte dell'argomento. Devono anche essere allegate 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto). È prevista la seguente strutturazione: introduzione, materiale e metodi, risultati, discussione e conclusioni. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte comprese iconografia, bibliografia e riassunto (che deve essere strutturato, max. 250 parole, v. "Norme generali per gli Autori"). Legenda di tabelle e figure a parte.

3. *Articoli di aggiornamento*: possono anche essere commissionate dai Direttori. Di regola non devono superare le 20 pagine dattiloscritte, comprese tabelle, figure e voci bibliografiche. Legenda di tabelle e figure sono a parte. Il riassunto deve essere di max 200 parole. Devono essere allegati 3 gruppi di 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto): il primo gruppo ad 1/3 del manoscritto, il secondo a metà, ed il terzo alla fine.
4. *Articoli finalizzati alla formazione in tema di Evidence-Based Medicine*: in genere vengono commissionati dai Direttori. Sono da allegare 3 gruppi di 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto): il primo gruppo ad 1/3 del manoscritto, il secondo a metà, ed il terzo alla fine.
5. *Casi clinici*: il caso clinico dovrebbe essere di interesse generale ed illustrare l'applicazione di recenti Linee Guida internazionali al caso in esame tenendo conto delle indicazioni riportate nella letteratura scientifica per quanto attiene diagnosi, prognosi e terapia. Sono desiderabili casi clinici che descrivono le principali difficoltà che si incontrano nella pratica clinica o che hanno come oggetto problemi ancora irrisolti o inusuali nei processi decisionali che riguardano le patologie più comuni. Il caso clinico dovrebbe avere una lunghezza di circa tre pagine. Devono essere allegate 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto).
6. *Lettere al Direttore*: possono far riferimento anche ad articoli già pubblicati. In questo caso la lettera verrà preventivamente inviata agli Autori dell'articolo e l'eventuale risposta degli stessi pubblicata in contemporanea. La loro estensione non dovrebbe superare le due pagine dattiloscritte, precedute dal titolo.

## Promemoria per gli Autori

Lettera di accompagnamento dell'articolo con dichiarazione di originalità e di cessione dei diritti all'editore e, se del caso, che gli Autori sono in possesso del consenso informato dei pazienti alla sperimentazione e/o alla riproduzione delle immagini.

Titolo, parole chiave, riassunto e didascalie in italiano e in inglese.

Invio preferenziale per e-mail all'indirizzo [elollini@pacinieditore.it](mailto:elollini@pacinieditore.it)

Gli estratti sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a: **Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva Pacini Editore S.p.A. • via Gherardesca • 56121 Ospedaletto (PI)**

## Abbonamenti

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva è trimestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali per i non Soci sono i seguenti: Italia 61; estero 71. Questo fascicolo 21.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

**Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva  
Pacini Editore S.p.A. • via Gherardesca • 56121 Ospedaletto (PI)  
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300  
[abbonamenti@pacinieditore.it](mailto:abbonamenti@pacinieditore.it) • [www.pacinieditore.it](http://www.pacinieditore.it)**

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A., via A. Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa).

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail: [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web: [www.aidro.org](http://www.aidro.org).

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. – Marzo 2008

# Information for authors including editorial standards for the preparation of manuscripts

The *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva – Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine* – is the official journal of the Italian Society of Andrology in the field of Medical Education. It publishes both in Italian and English, contributions in the form of editorials, updates, original articles, Evidence-based Medicine articles, case reports, letters to the Editor. Each contribution undergoes a double-blind peer-reviewing process and is evaluated on the basis of the most recent Guidelines and International Consensus Conferences.

The eventual acceptance of articles for publication is conditional upon the implementation of any changes requested by reviewers, and the final decision of the Editor.

Authors will be informed about acceptance of the manuscript within 60 days; they will be given 72 hours for proof-correction (only a set of proofs will be sent to Authors): corrections should be reduced to the minimum and must be made directly on the received proofs. A form for reprints order and payment will be sent together with the proofs.

## Manuscripts submission

Authors are invited to submit manuscripts in accordance with the following standards:

### Storage medium

- CD-ROM or DVD (avoid using 3 1/2" diskettes) (Eleonora Lollini, *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva*, Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) – Tel. 050 3130283 – Fax 050 3130300).
- You can also use USB pen-disk external USB-Firewire devices.
- E-mail ([elollini@pacineditore.it](mailto:elollini@pacineditore.it)).
- FTP (please contact Pacini staff before).

### Software

- Text: please use Microsoft Word™ preferably, saving files in .RTF format. Any other programme can be used, including open source programmes: please always save files in .RTF format. Do not use, under any circumstances, graphical layout programmes such as Publisher™, Pacemaker™, Quark X-press™, Adobe Indesign™. Do not format the text in any way (avoid styles, borders, shading ...); use only character styles such as italics, bold, underlined. Do not send the text in PDF.
- Text and individual tables must be stored in separate files.

### Illustrations

- Send pictures in separate files from text and tables.
- Software and format: preferably send images in .TIFF or .EPS format, resolution at least 300 dpi (100 x 150 mm). Other possible formats: .JPEG, .PDF. If possible avoid .PPT (Powerpoint files) and .DOC (images included in .DOC files).
- Insert an extension that identifies the file format (example: .Tif; .Eps).

A separate covering letter, signed by every Author, must state that the material submitted has not been previously published, and is not under consideration (in whole or in part) elsewhere, and that it is conform with the regulations currently in force regarding research ethics. If an experiment on humans is described, a statement must be included that the work was performed in accordance with the principles of the 1983 Declaration of Helsinki. The Authors are solely responsible for the statements made in their paper, and must state that they have obtained the informed consent of patients for their participation in the experiments and for the reproduction of photographs. For studies performed on laboratory animals, the authors must state that the relevant national laws or institutional guidelines have been adhered to.

All papers should also include a separate covering letter undersigned by all Authors stating that, if and when the manuscript is accepted for publication, the authors hand over the transferable copyrights of the accepted manuscript to the publisher; and that the manuscript or parts thereof will thus not be published elsewhere, in any language, without the consent of the copyright holder. Copyrights include, without spatial or time limitation, the mechanical, electronic and visual reproduction and distribution; electronic storage and retrieval; and all other forms of electronic publication or any other types of publication including all subsidiary rights.

## Conflict of Interests

In the letter accompanying the article, Authors must declare if they got funds, or other forms of personal or institutional financing – or even if they are under contract – from Companies whose products are mentioned in the article. *This declaration will be treated by the Editor as confidential, and will not be sent to the referees.* Accepted works will be published accompanied by a suitable declaration, stating the source and nature of the financing.

The following indications are based on the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Br Med J 1988;296:6/2).

## General instructions for Authors

Text must be written in Italian or English. If the text is in Italian, Authors should provide the English translation of:

- title;
- key words;
- an abstract;
- captions and legends for all tables and figures;
- questions and answers for the education section.

No name of Authors or Institutions should appear in the text in order to have a full double-blind peer-reviewing process.

On the *first page* of the manuscript should appear:

- title (in Italian and English);
- full name of Authors;
- institute or organisation to which each author is affiliated;
- a set of key-words (from 3 to 10, conforming to the *Index Medicus* rules);
- the category under which the authors intend the work to be published (although the final decision here rests with the Editor);
- the *name, mailing address, and telephone and fax numbers* of the author to whom correspondence and the galley proofs should be sent.

The *second page* should contain the abstract (concise, less than 250 words) in Italian and English: the abstract must be subdivided into the following sections: Background, Objective(s), Method(s), Results, Conclusion(s). In the Aim section, the aim (or the aims) of the work must be clearly summarised (i.e., the hypothesis the Authors want to verify); in the Method(s) section, the Authors must report the context of the study, the number and the kind of subjects under analysis, the kind of treatment and of statistical analysis used. In the Results section are reported the results of the study and of the statistical analysis. In the Conclusions section is reported the significance of the results with regard to clinical implications. Authors are asked to use only abbreviations internationally accepted.

The following pages should contain the text written in Italian or English: the text must be subdivided into the following sections: Introduction, Method(s), Results, Discussion.

At the end of the text should appear the *bibliography*, the legends to the tables and figures.

The bibliography must be limited to the most essential and relevant references, identified in the text by Arabic numbers and listed at the end of the manuscript in the order in which they are cited. The format of the references in the bibliography section should conform with the examples provided in *N Engl J Med* 1997;336:309-15. The first six Authors must be indicated, followed by et al. Journals should be cited according to the abbreviations reported on *Index Medicus*.

## Examples of the correct format for bibliographic citations:

### Journal/articles:

Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants.* Arch Dis Child 1989;64:1356-61.

### Books:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation.* Third Edition.

Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Chapters from books or material from conference proceedings:

Milla PJ. *Electrogastrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd 1994, p. 379-96.

- All *units of measurement* should be reported in the metric system in the terms of the International System of Units (SI), reporting in parentheses, if necessary, the same data in conventional units.
- *Abbreviations* should be avoided unless they are standard units of measurement. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.
- *Drugs* should be referred to by their chemical name; the commercial name should be used only when absolutely unavoidable (capitalizing the first letter of the product name).
- If a figure or a text has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. *Permissions* are required irrespective of authorship or publisher, except for documents in public domain.
- A statement for *copyright assignment* to the journal will be included in the proofs and must be signed by the Author.
- *Acknowledgements* and the citation of any grants or other forms of financial support should be provided after the bibliography.
- Notes to the text, indicated by an asterisks or similar symbols, should appear at the bottom of the relevant page.
- *Mathematical terms* and formulae, abbreviations, and units of measure should conform to the standards set out in *Science* 1954;120:1078.
- *Tables* (in 3 copies) must be limited in number (the same data should not be presented twice, in both the text and tables), typewritten one to a page, and numbered consecutively with Roman numbers. In the text and legend of the tables, Authors must use, in the exact order, the following symbols: \*, †, ‡, §, ¶, \*\*, ††, ‡‡ ...
- *Figures* in the form of photographs must be provided in 3 original copies, labelled and numbered on the back, with the indication of the Author, of the title of the article and of the top of the picture.
- Please check the section devoted to specific instructions for the number of *questions* to provide.

#### Specific instructions for the various categories of papers

1. *Editorials* (written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board) are brief discussions of the general and practical aspects of topics of current interest. They should be written in Italian or English; no abstract is necessary.
2. *Original articles* represent reports of new and original work, or descriptions of a consolidated body of experience (even if not entirely original) in a given field. Due to the educational mission of the journal, original article should devote part of the Introduction and Discussion sections to the state-of-the-art on the subject. 3 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The text must be sub-divided into the following sections: Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, and Conclusions. The text must not exceed 15 typewritten pages, pictures, bibliography and summary included (legend of figures and tables apart). The abstract, must be less than 250 words and must be subdivided into the following sections: *Objective(s), Method(s), Results, Conclusion(s)* (see "General instructions for Authors").
3. *Update articles* may be submitted for consideration by authors, or may be written on the invitation of the Editor. They should not exceed 20 typewritten pages, including the bibliography, tables, and figures (but not including the legends). Abstract must be less than 200 words. 3 groups of 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.
4. *Evidence-based-medicine education articles*: written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board. 3 groups of 3-5 multiple-

choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.

5. *Case reports* will be considered for publication only if they describe very rare cases or are of particular didactic interest. The presentation should include a clear exposition of the case and a discussion of the differential diagnosis. The text must be concise (less than three pages), and furnished with no more than 1 or 2 figures or tables, and with a few essential bibliographic references. 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold).
7. *Letters to the Editor* may address problems of current interest in the area of andrology, or may comment on articles that have recently appeared in the journal. In the latter case, the letter will be sent to the authors of the article in question and their eventual reply will be published together with the letter. Letters to the editor should be written in Italian, must not exceed 2 typewritten pages, and must be furnished with a title.
8. *Reviews of books*. The journal reserves the right to publish reviews (either unsolicited or written on the invitation of the Editor) of books. The text should be in Italian, and should not exceed 1 to 2 typewritten pages.

#### Memorandum for Authors

The Authors should send a letter accompanying their article containing a declaration to the effect that the work being submitted is original and that copyright is transferred to the publisher; moreover, if necessary, the Authors should state that informed consent on the part of the patients has been obtained for their participation in the experiments and/or for publication of photographs.

Title, key-words, summary, captions in Italian and English.

Preferably send article by e-mail to [elollini@pacinieditore.it](mailto:elollini@pacinieditore.it)

Authors are charged cost price for **off-prints**. Cheques and money orders should be sent to:

**Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva**  
**Pacini Editore S.p.A. • via Gherardesca • 56121 Ospedaletto (PI) • Italy.**

#### Subscriptions

The *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva* is published every three months. Subscriptions rates for non-members are the following: Italy 61; Abroad 71; Single issue 21.

Subscriptions form should be addressed to:

**Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva**  
**Pacini Editore S.p.A. • via Gherardesca • 56121 Ospedaletto (PI) • Italy**  
**Tel. +39 050 313011 • Fax +39 050 3130300**  
**[abbonamenti@pacinieditore.it](mailto:abbonamenti@pacinieditore.it) • [www.pacinieditore.it](http://www.pacinieditore.it)**

Photocopies, for personal use, are permitted within the limits of 15% of each publication by following payment to SIAE of the charge due, article 68, paragraphs 4 and 5 of the Law April 22, 1941, No 633.

Reproductions for professional or commercial use or for any other other purpose other than personal use can be made following A WRITTEN REQUEST AND specific authorization in writing from AIDRO, corso di Porta Romana 108, 20122 Milan, Italy ([segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org) - [www.aidro.org](http://www.aidro.org)).

Subscribers' data are treated in accordance with the provisions of the Legislative Decree, 30 June 2003, n. 196 - by means of computers operated by personnel, specifically responsible. These data are used by the Publisher to mail this publication. In accordance with Article 7 of the Legislative Decree no. 196/2003, subscribers can, at any time, view, change or delete their personal data or withdraw their use by writing to Pacini Editore SpA, via A. Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa), Italy.

# Indice

## Articoli originali

### *Original articles*

Sexual function considerations in penile reconstructive surgery  
*Funzione sessuale: considerazioni in chirurgia ricostruttiva del pene*  
G. Garaffa, N. Christopher, D.J. Ralph 1

L'Andrologo di fronte alla pedofilia. Conoscenza di un fenomeno socio giuridico  
e possibili terapie farmacologiche  
*Andrology and paedophilia. Social and legal knowledge and therapeutic possibilities*  
M. Silvani, D. Minocci, D. Concone, L. Rolle, D. Fontana, P. Turchi 14

## Articoli di aggiornamento

### *Update articles*

Sostanze di abuso in medicina sessuale e riproduttiva  
*Drug abuse in sexual and reproductive medicine*  
E.A. Greco, D. Francomano, R. Bruzziches, M. Pili, G. Spera, A. Aversa 25

Papillomavirus e patologie correlate nell'uomo  
*Papillomavirus and related diseases in men*  
C. Foresta, D. Pizzol, A. Garolla 36

## Appunti di statistica

### *Statistic notes*

Validità di un test: sensibilità e specificità (seconda parte)  
*Statistic notes. Accuracy: sensitivity and specificity (II)*  
S. Cipriani, E. Ricci 42

## Lettere ai Direttori

### *Letters to Directors*

Il "fattore età" impatta sulla fertilità maschile?  
*Does the "age factor" impact on male fertility?*  
G. Contalbi, R. Mihalca, F. Ciociola, G.M. Colpi 49

## Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari 52

## Calendario Congressi

*Congresses Calendar* 55

# Sexual function considerations in penile reconstructive surgery

## *Funzione sessuale: considerazioni in chirurgia ricostruttiva del pene*

G. GARAFFA, N. CHRISTOPHER, D.J. RALPH

St. Peter's Department of Andrology, The Institute of Urology, University College London Hospitals, Ground floor, Rosenheim Wing, London, England

**Key words:** Peyronie's disease, Penile cancer, Balanitis xerotica obliterans, Penile trauma, Penile amputation, Penile fracture

**Parole chiave:** *Malattia di La Peyronie, Cancro peniena, Balanite obliterante erotica, Trauma penieno, Amputazione peniena, Frattura peniena*

### Summary

The aim of this paper is to give a concise overview of surgical techniques used to manage Peyronie's disease, penile squamous cell carcinoma, penile trauma, fracture and amputation of the penis, and balanitis xerotica obliterans.

Our methodology involved a PubMed-based review of the last 20 years literature regarding the management of the above conditions. From the literature analysis we extrapolated the surgical strategies providing the best outcomes in terms of sexual function.

### Riassunto

*Scopo di questa minireview è fornire una panoramica delle tecniche chirurgiche utilizzate nel trattamento di: malattia di La Peyronie, carcinoma squamoso del pene, trauma e frattura peniene, amputazione del pene e balanitis xerotica obliterans.*

*A questo scopo abbiamo valutato la letteratura degli ultimi 20 anni presente in PubMed relativa alla chirurgia delle patologie sopramenzionate.*

*Nell'ambito della nostra revisione della letteratura abbiamo estrapolato le strategie chirurgiche che forniscono i migliori risultati in ambito di funzione sessuale.*

### Introduction

The aim of this paper is to give a concise overview of surgical techniques used to manage Peyronie's disease (PD), penile squamous cell carcinoma (SCC), penile trauma, fracture and amputation and *balanitis xerotica obliterans* (BXO). Particular attention is given to sexual function disability associated with these conditions and the expected sexual function outcome following reconstructive surgery. It is not our aim to provide detailed review of the management of these conditions and, therefore, medical management has not been discussed. It is worth noting that, excluding PD, published literature in relation to management of penile SCC, BXO and penile trauma consists mainly of retrospective, and frequently small case series.

### Methods

We have performed a PubMed-based review of the literature regarding the management of PD, penile traumas, fracture or amputation, penile cancer and *balanitis xerotica obliterans*. Only papers published in the last 20 years have been considered.

### Peyronie's disease

PD is a benign idiopathic condition of the penis characterised by development of a painful plaque and subsequent deviation of the penis. Up to 55% of men affected by PD will have erectile dysfunction (ED) and, conversely, PD is found in 20% of patients presenting with ED<sup>1-3</sup>. The majority of men affected by this disease are in 4th and 5th decades, and in the post viagra era repre-

sent an ever-increasing group of men who expect to remain sexually active <sup>4</sup>. This may, in part, explain the recently reported increased incidence of PD in a study from Cologne <sup>5</sup>.

Erectile dysfunction in PD is usually caused by one or more of the following factors: psychological (performance anxiety), deformity preventing intercourse, a flail penis, or impaired penile vascular function <sup>6</sup>. The physical abnormality may cause anxiety severe enough to interfere with the ability to achieve an erection. The deformity of the penis may be so severe that penetration is difficult, painful, or even impossible. This is more likely to occur if the deformity is in a ventral or lateral direction where deviation from the normal angle of vaginal penetration is maximal. Patients with particularly aggressive forms of PD may develop circumferential plaques with a degree of associated cavernosal fibrosis (Fig. 1). On erection, the affected segment lacks tumescence resulting in instability of the distal shaft; the flail penis. Finally, ED may be caused by concomitant vascular disease that occurs in 30% of patients with PD, or by veno-occlusive dysfunction <sup>7</sup>. The latter has been attributed to venous leakage through emissary veins that pass through the Peyronie's plaque into the dorsal vein of the penis. Under normal circumstances, to prevent leakage and maintain tumescence, the layers of the tunica would compress these veins <sup>8</sup>.

It is essential to differentiate acute inflammatory phase of PD from 'quiescent' stable phase as the treatment of the two phases varies. A short history (< 3 mos.) and pain are hallmarks of the inflammatory phase and these patients should be given a trial of medical therapy (the details of which are beyond the scope of this review). Although it is often difficult to

precisely determine when the acute phase is over, the absence of pain on erection, stable angle of deviation and long history (> 12 mos.) indicate the quiescent phase of PD <sup>9</sup>.

Patients need to be informed about the natural history of this disease process as reassurance that the pain will settle, and that any deformity can be corrected can ease anxiety and may help improve sexual function. Associated ED should be documented and treated in the conventional way with oral/injectable medication or vacuum devices. Those patients whose ED does not respond to these therapies will not benefit from corrective surgical intervention <sup>9</sup>. Surgical intervention for PD should be reserved for patients who find penetrative intercourse difficult or impossible. Dorsal deviation angles of up to 45% are normally well tolerated and patients able to enjoy penetrative intercourse need not be operated on. Likewise, patients with lesser but lateral or ventral curvatures, or patients who experience serious psychosexual problems as the result of a deformity, should not be denied surgical correction <sup>9</sup>. Furthermore, patients with severe ED or flail penis should also be considered for surgical treatment. However, prior to embarking on any surgical correction, the plaque must be stable and the severity of the curvature determined and documented. Moreover, penile vascular and erectile function should be formally assessed <sup>10</sup>. This is best achieved by intra-cavernosal injection of vaso-active agents alone or in combination with colour Doppler ultrasonography <sup>10</sup>. In this way, poor candidates for surgery can be identified and unrealistic expectations can be managed.

The surgical treatment for PD falls into 2 categories: procedures that aim at correcting the penile curvature and implantation of a penile prosthesis (Table I). The choice between the two techniques is based on patients' pre-operative erectile function. Patients who do not respond to conventional treatment of ED, or patients with vascular deficit will not benefit from corrective surgery and should be offered penile implants <sup>9</sup>. Patients who, on the other hand, have good erectile function or who respond to conventional treatment for ED should be offered corrective surgery which can be broadly divided into: corporoplasty and plaque excision/incision and grafting procedures.



Fig. 1. Circumferential plaque in Peyronie's disease. *Placca circumferenziale nella malattia di La Peyronie.*

**Tab. I.** Flow chart in surgical management of Peyronie's disease. *Indicazioni ai diversi approcci chirurgici nella malattia di La Peyronie.*

Deformity < 60° associated with good erections	Nesbit procedure
Deformity < 60° associated with mild ED	Nesbit procedure + oral or intra-cavernous agents
	cavernous agents
Deformity > 60° or complex deformity associated with good erections	Plaque incision + Grafting
Deformity > 60° or complex deformity associated with mild ED	Insertion of penile prosthesis
Deformity > 60° or complex deformity associated with mild ED associated with mild ED	
Any degree of deformity associated with ED	Insertion of penile prosthesis
Short penis	Insertion of penile prosthesis
Deformity < 60° associated with good erections	Nesbit procedure
Deformity < 60° associated with mild ED	Nesbit procedure + oral or intra-cavernous agents
Deformity > 60° or complex deformity associated with good erections	Plaque incision + Grafting
Deformity > 60° or complex deformity associated with mild ED	Insertion of penile prosthesis
Any degree of deformity associated with ED	Insertion of penile prosthesis
Short penis	Insertion of penile prosthesis

## Corporoplasty, Nesbit, Nesbit-type procedures

Corporoplasty is performed under general anaesthetic through a sub-coronal incision. The penile shaft is degloved and using saline an artificial erection is induced to identify the point of maximum angulation. A longitudinal incision is made in Buck's fascia which is then carefully dissected off the *tunica albuginea* taking care not to damage the dorsal neurovascular bundle (in case of ventral curvature) or corpus spongiosum (in case of dorsal curvature) (Fig. 2a-c). An ellipse of the *tunica albuginea* is taken allowing 1 mm of width for every 10 degrees of angulation. The defect is sutured with 0 polydioxanone sutures, tying the knots on the inside. An artificial erection is induced to assess the result <sup>9</sup>.

No single factor other than pre-operative erectile status predicts post-operative erectile function <sup>11</sup>. Patients with good erectile function and no vascular deficit can expect to have a successful outcome in 88-94% of cases, whereas patients with poor erectile function can expect a successful outcome in 74-77% of cases <sup>9 10 12 13</sup>. Therefore, formally assessing and documenting patients' pre-operative erectile function is recommended and will help manage patients' expectations. The penile shortening associated with corporoplasty techniques may, on rare occasions, be severe enough to make penetrative intercourse difficult <sup>9 13</sup>. However, on the whole, this procedure is simple and safe and has consistently been shown to give superior erectile function outcomes. A number of modifications to Nesbit's corporoplasty have been described <sup>14 18</sup>. Lemberger et al. and lat-



**Fig. 2.**

- Dissection of neurovascular bundle. *Isolamento del fascio neurovascolare.*
- Allis forceps are applied on tunica albuginea to correct curvature. *Applicazione di pinze di Allis sulla albuginea a correzione della curvatura.*
- Inverted 0 PDS suture is used to close elliptical defect in tunica albuginea. *Una sutura introflettente di 0 PDS è utilizzata per la chiusura del difetto ellittico praticato nella tunica albuginea.*

er Yachia did not remove an ellipse of the tunica, instead making one or more longitudinal incisions in the tunica, which were then sutured horizontally<sup>14,15</sup>. Reported satisfaction rates varied from 79 to 95%. Others favoured simple plication techniques that could be performed under local anaesthesia without the need for dissection of either the neurovascular bundles or corpus spongiosum<sup>19,20</sup>. The reported success rates for these procedures varied considerably with up to 24% recurrence rates in some series. However, with recent refinements in this technique authors have reported results comparable to Nesbit's procedure<sup>21</sup>.

Both early and late failure rates have been reported. Whilst early recurrences are usually secondary to the sutures having cut out, cases of delayed failure are associated with the use of absorbable suture materials which should be avoided. Although disease progression can also result in the recurrence of penile deformity, this only becomes clinically apparent after 9-15 months<sup>22</sup>.

### Plaque excision/incision procedures

Devine and Horton described a penile straightening technique where the plaque is excised and the *tunica albuginea* defect is closed with a dermal graft<sup>23</sup>. After promising initial reports, two later series showed poor long-term outcomes with significant recurrence rates and 20% incidence of post-operative ED<sup>24,25</sup>. The high rate of ED associated with plaque excision has been attributed to several factors including damage to underlying erectile tissue, poor compliance of dermal grafts and veno-occlusive dysfunction secondary to new venous channel formation. Other graft materials including *temporalis fascia*, *tunica vaginalis* and synthetic materials have also been used with equally disappointing results. Consequently, plaque excision techniques are no longer recommended.

To minimise post-operative ED, Lue and El-Sakka described a technique of plaque incision using a venous graft to repair the *tunica* defect<sup>26</sup> (Fig. 3). The penis needs to be degloved mobilising Buck's fascia whilst taking care not to damage the neurovascular bundles. An H shaped incision is made in the plaque leaving a rectangular defect in the *tunica albuginea*, which is then repaired using a segment from the long saphenous vein. An artificial erection is used to confirm that straightening of the penis has been achieved. At this time, any persistent deformity may



Fig. 3. Saphenous vein patch is sutured in defect of tunica albuginea with running 4-0 PDS suture. *Un patch di vena safena è suturato in continua PDS 4-0 a chiudere il difetto nella tunica albuginea.*

be corrected with additional grafting and/or plication sutures.

The reported success rate of this procedure, in as far as straightening of the penile deformity is concerned, is very good, reaching 96% and is, therefore, comparable to Nesbit-type procedures<sup>26,28</sup>. However, in the reported series, post-operative erectile dysfunction rates range from 5-12% and penile shortening can occur in up to 40% of cases, although to a lesser extent than with Nesbit-type procedures. To achieve the best results using this technique, it is very important to stretch the graft post-operatively to prevent its contracture and ultimately a poor cosmetic result. Stretching should be started after post-operative week two and carried out for at least one month and is usually achieved with the regular administration of phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5i), or with the daily use of the vacuum constriction device.

To decrease operating times and patient morbidity associated with graft harvesting, a number of alternatives to venous grafts have been investigated. Both bovine pericardial and porcine small intestinal submucosal grafts have been used with excellent short-term results achieving 83-88% penile straightening rate and reporting no post-operative ED<sup>29,30</sup>.

### Penile implants

This is the treatment of choice for patients with severe ED who have not responded to either conventional oral/intra-cavernosal medication or vacuum



**Fig. 4.** Penile moulding. After prosthesis is inflated, tubing is clamped in order to protect pump and penis is forcibly bent in direction opposite to curvature for 90 sec in order to straighten shaft. Procedure can be repeated twice. *Rimodellamento penieno. Dopo attivazione della protesi i tubi sono clampati per proteggere la pompa, e il pene viene flesso vigorosamente in direzione opposta alla curvatura per 90 secondi allo scopo di raddrizzare l'asta. La procedura può essere ripetuta due volte.*



**Fig. 5.** Penile cancer. *Cancro del pene.*

devices. It is also a reliable option for older men with vascular impairment, ED and an erectile deformity<sup>31 33</sup>. In most cases of mild to moderate curvature, the insertion of the prosthesis is all that is required to straighten the penis, but in cases of severe deformity moulding, relaxing tunical incisions and grafting may be required<sup>33</sup> (Fig. 4). Mentor Alpha-1 and American Medical Systems CX 700 cylinders have been reported to give excellent results<sup>31 33</sup>.

In general, to maintain potency, patients should be offered Nesbit's procedure and, in the presence of adequate erectile function, this should be regarded as standard operation for the condition. Plaque incision techniques, on the other hand, should be reserved for patients in whom preservation of the penile length is critical or who have complex penile deformities. The choice of graft materials remains a much-debated issue.

## Penile cancer

Penile cancer is rare in industrialised countries with a reported incidence between 0.1 and 0.2 in 100,000 per male population (Fig. 5). A variety of treatment options including topical 5-fluorouracil, radiotherapy, laser ablation and excision, and amputative surgery

have been described. The published case series are small and no prospective randomised trials comparing the various therapeutic options have been published. Furthermore, very few authors have formally analysed sexual function outcome data in their series. Based on series that have attempted to ascertain psychosexual consequences of treatments for penile cancer, the impact of these treatments on patient's quality of life cannot be underestimated. Opjordsmoen et al. report that, in their series, 20% of patients met the DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) criteria for mental illness<sup>34</sup>. Amongst the psychiatric conditions cited were post-traumatic stress disorder, agoraphobia, alcohol abuse and avoidant personality disorder, all of which are associated with severely reduced sexual functioning. Similarly, D'Ancona et al., studying 14 patients who had a partial penectomy, reported significantly reduced sexual functioning in 1/3rd of their patients<sup>35</sup>. It is, therefore, important that both patients and doctors most carefully consider sexual function sequelae of any proposed treatment modality.

The majority of patients diagnosed with penile cancer have tumours that are minimally invasive and 80% are limited to the distal parts of the penis<sup>36</sup>. From published retrospective case series, the overall and disease specific survival, in this patient group, is in excess of 90% and appears to be similar after radiotherapy, partial penectomy or local surgical excision<sup>37</sup>. Treatments have generally been selected based on local customs and available expertise.

The traditional surgical treatment is either partial or total penile amputation depending on the size of the tumour and its position, and allowing for a 2 cm proximal margin of clearance to ensure local onco-

logical control<sup>38</sup>. The aim of a partial resection is to leave enough length to allow upright voiding and to give a chance for penetrative intercourse. In reality, however, once the 2 cm surgical margin has been obtained many patients found the length of the remaining stump inadequate for either upright urination or penetrative intercourse. It is, therefore, not surprising that 8/13 patients who had undergone either partial or total amputation, in the series of Opjordsmoen et al., described their Sexual Ability as either severely problematic or lacking, whilst 10 patients reported a markedly reduced or total lack of Sexual Enjoyment following amputative surgery<sup>34</sup>. In another study by Romero et al., where a majority of patients sustained the same frequency and sexual desire as before surgery, only 55% retained enough erectile function to allow penetrative intercourse<sup>39</sup>. Mazza and Cheliz reported that in their series of partial penectomies, only 20% retained their pre-operative potency<sup>40</sup>. Clearly, conventional amputative surgery, although from an oncological point of view very successful, gives poor psychological and anatomical/functional results.

Consequently, several authors have challenged the traditional 2 cm margin of clearance and novel surgical techniques that combine local excision with reconstruction have been described<sup>41-42</sup>. Hatzichristou et al. reported on a series of 7 patients with distal, low-grade tumours on whom glansectomy was performed instead of the conventional partial penectomy<sup>43</sup>. All patients retained their pre-operative erectile function and resumed normal sexual functioning. Similarly, Davis et al. reported that in all their patients who had undergone glansectomy, the pre-operative sexual function was maintained<sup>44</sup>.

Partial or total glansectomy (with or without graft re-

construction) aims to preserve as much of the functional anatomy as possible without compromising local oncological control. The aim is total tumour clearance using intra-operative frozen sections to ensure microscopic tumour clearance. As all distal T1 and T2 tumours confined to the glans penis are amenable to these techniques, the vast majority of patients diagnosed with penile cancer, in the western world, can be considered for this treatment. In cases where the tumour extends into the corpora, distal corporectomy is performed followed by corporal reconstruction with formation of a neo-glans using either split (SSG) or full thickness skin grafts (FTSG) (Fig. 6a-c). Although, so far, only short-term results have been published, the local recurrence rates are comparable to those following other treatment modalities and the sexual function (as yet unpublished) is good, with many patients reporting erection at first post-operative consultation<sup>45</sup>.

The follow-up of these patients needs to be meticulous and a multidisciplinary approach to the care of these patients is necessary. It is, therefore, preferable that patients diagnosed with penile tumours be referred to centres that can offer this expertise as this will not only ensure the best possible outcome for the patients concerned but also facilitate data collection.

## Penile Trauma

Trauma to the genital area is uncommon and rarely occurs in isolation<sup>46-48</sup>. Detailed history of the mechanism of injury and thorough clinical examination are important in the initial assessment of the injured patient<sup>49</sup>. Although penile injuries may cause significant blood loss, other causes of shock need to be sought and excluded. Initial management must in-



Fig. 6.

a. Glansectomy. *Glandectomia*.

b. Split thickness skin graft is applied to tip of corpora to fashion neoglans. *Applicazione di graft cutaneo "split thickness" all'apice dei corpi cavernosi, a formare un neoglande*.

c. Post-operative result. *Risultato post-operatorio*.

clude resuscitation and stabilization of the patient. Once these issues have been successfully dealt with, attention should be focused on correctly diagnosing the nature of the penile injury and instituting appropriate surgical treatment. This strategy will not only minimise long-term complications but also prevent missing life-threatening injuries.

### Penetrating penile trauma

These injuries require prompt surgical exploration to assess the extent of injury and prevent long-term complications<sup>49</sup>. Judicious debridement of the wounds should be carried out saving as much tissue as possible. Associated urethral injury that occurs in 25% of patients should be ruled out by performing a urethrogram<sup>46,48</sup>. *Corpora cavernosa* and urethral injuries should be debrided and primarily repaired. Most patients sustaining low velocity trauma (e.g. hand gun, knife) can expect to maintain normal erectile and voiding function following reconstructive surgery<sup>47,48</sup>.

In most instances, superficial soft tissue loss can be compensated for by the inherent elasticity of the penile shaft skin and primary approximation can be achieved. For cases where tissue loss exceeds elastic potential of the skin, grafting techniques need to be employed. The choice of graft material lies between split thickness (SSG) and full thickness skin grafts (FTSG). SSGs are quicker to harvest, need less preparation and take more reliably, but tend to contract more than FTSGs. Furthermore, FTSGs are preferred as they are more resistant to trauma from intercourse and give better cosmetic results<sup>50</sup>. The choice of donor site depends on the surgeon's experience and pattern of injury and includes the buttock, thigh and underarm. Deeper defects may require free or pedicled flaps, especially if later insertion of penile prosthesis is anticipated. Coexistent *tunica albuginea* defects, too large for primary repair, can be patched with sections of the saphenous vein. Depending on circumstances, grafting can be delayed until the local tissue condition has been optimised.

### Penile avulsion and amputation

Penile amputation is an uncommon injury resulting, most frequently, from self-mutilation and, on occasions, from industrial accidents (Fig. 7). The aim, in all cases, should be surgical re-implantation<sup>49,51</sup>. The



Fig. 7. Penile fracture. Tear of corpora and urethra is evident. Frattura del pene. È evidente la lacerazione dei corpi cavernosi e dell'uretra.

amputated phallus should be preserved under hypothermic conditions taking care to avoid desiccation of tissue and direct contact with ice<sup>51</sup>. Haemorrhage from the penile stump should be controlled by direct pressure, in the first instance, resorting to the use of tourniquets only when that fails. This will minimise any further tissue damage maximising the final penile length.

Initial efforts to return the amputated phallus to its anatomical position were carried out without the use of an operating microscope. Carroll et al., reporting on 38 patients who had penile re-implantation, found that all patients retained adequate erectile function to permit penetrative intercourse, despite the fact that all patients lost normal penile sensation<sup>52</sup>. The authors also noted a high urethral stricture rate in excess of 50%. By comparison, later data from 21 pooled cases of microsurgical repair showed a stricture rate of 25%<sup>51,52</sup>. Furthermore, 15 patients had retained their pre-operative erectile function, with a further 4 patients reporting good, although decreased, erectile function. Microsurgical repairs should, therefore, be seen as standard care in cases of penile amputation.

At surgery, the *corpora cavernosa* and urethra are aligned and repaired, followed by the anastomosis of dorsal penile arteries, dorsal veins and dorsal nerves. Several authors have noted that erectile function is worse when the cavernosal arteries are anastomose<sup>51,52</sup>. Only 3/6 (50%) patients who had cavernosal artery anastomosis maintained erectile function in contrast to 12/14 (86%) patients who only had dorsal artery anastomosis. This may reflect

the magnitude of corporal dissection to free an adequate length of cavernosal artery required for anastomosis. The ensuing cavernosal fibrosis may further worsen an already compromised system. Notably repair of the dorsal nerves with return of penile sensation had no bearing on the quality of erectile function<sup>51</sup>.

In cases where the amputated phallus cannot be found or is unsuitable for re-implantation the remaining *corpora* are debrided and closed as when performing a partial penectomy. Dividing the suspensory ligament and performing a v-y plasty may lengthen the remaining stump. Formal reconstructive procedures such as radial artery phalloplasty or pubic phalloplasty should only be considered where the above procedures have failed.

## Penile fracture

Penile fractures, rupture of the *tunica albuginea* of the *corpora cavernosa*, most commonly occur during vigorous intercourse or masturbation<sup>53 54</sup> (Fig. 8). The diagnosis is made on typical history of cracking sound, followed by immediate pain and detumescence. On examination, the penis is flaccid, swollen and the bruising extends to the scrotum and perineum in a characteristic butterfly pattern. Ultrasonography (US), cavernosography, retrograde urethrography and magnetic resonance imaging (MRI) have been used to aid diagnosis<sup>55 57</sup>. In reality, none of these investigations are recommended since definitive diagnosis is made on surgical exploration<sup>49</sup>. Other diagnoses that need to be considered include rupture of deep dorsal vein or dorsal artery injury. Hinev et al. compared immediate surgical repair against delayed or non-surgical management<sup>58</sup>. In



Fig. 8. Penile amputation. *Amputazione del pene*.

their series of 25 patients, 17 underwent immediate repair, 6 had delayed repair and 2 refused surgical intervention. None of the patients who had immediate repair suffered any long-term sexual function complications, whilst those who had either delayed or non-surgical management developed long-term complications that included penile aneurysm, curvature and ED. Others have confirmed these findings and, at present, immediate repair is the treatment of choice with a low incidence of long-term erectile complications<sup>59 60</sup>. Surgical exploration is best performed through a subcoronal incision and degloving of the penile shaft. Opening Buck's fascia at the site of maximal haematoma will lead to tunica rupture. The haematoma should be evacuated, corpora washed out and torn edges debrided. Either a continuous or interrupted suture technique can be employed, provided slowly absorbable suture material is used. Inducing artificial erection checks integrity of the repair and helps detect any occult injuries. Exploration through a local incision is ill advised, as the exposure is inadequate to allow inspection of the entire shaft or urethra, which may be injured in up to 20% of cases<sup>49 61</sup>. Circumcision is usually performed.

## Balanitis xerotica obliterans

*Balanitis xerotica obliterans* (BXO), or male genital form of *lichen sclerosus* (Fig. 9), is a chronic inflammatory skin condition of unknown aetiology. Genetic factors, autoimmune conditions and a variety of infective agents have been suggested as potential aetiological factors but these have remained unconfirmed. The precise incidence of BXO is difficult to



Fig. 9. Balanite xerotica oblierans. *Balanite xerotica oblierans*.

determine as in many instances the disease runs an uncomplicated course and patients may not seek medical attention, but it is not uncommon.

Clinical presentation varies from minor white discoloration of the glans and prepuce to severe scarring causing phimosis, preputial adhesions, meatal stenosis and urethral strictures. The involved areas become inelastic and prone to fissuring and bleeding during sexual activity. In aggressive cases, both the glans and prepuce may ulcerate, causing adhesions that eventually obliterate the space between them. The diagnosis is usually established on clinical grounds alone but in severe cases, refractory to treatment, early biopsy is recommended to exclude associated penile carcinoma<sup>62</sup>.

BXO can be treated either medically or surgically. Although medical treatment with topical steroids has a high response rate, cure is seldom achieved<sup>63 64</sup>. Surgery, on the other hand, offers more definitive treatment with very high cure rates. In the series of Depasquale et al. comprising 500+ consecutive cases > 90% of patients with BXO, limited to the glans and prepuce, were cured with circumcision alone<sup>65</sup>. Technically, circumcision in patients with BXO may be difficult due to preputial adhesions and failure to separate these may lead to inadequate exposure of the glans and precipitate recurrence of symptoms. Nevertheless, in spite of adequate circumcision some patients (4%) will go on to develop progressive disease of the glans<sup>65</sup>. The best option in these difficult cases is glans resurfacing where the entire glans epithelium is removed<sup>65</sup> (Fig. 10a-c). Spongy tissue is then covered with a partial thickness skin graft. Although no specific erectile or sexual function assessments have been performed, the authors have reported good cosmetic and functional results.

Involvement of the meatus and urethra by BXO is not uncommon occurring in up to 20% of cases in some series<sup>65</sup>. The technical challenge is to ensure free passage of urine whilst, at the same time, minimising recurrence rates and erectile dysfunction. BXO of the distal urethral margin, causing meatal stenosis, may respond to a combination of circumcision and meatoplasty or laser ablation<sup>66</sup>. If, on the other hand, BXO involves the distal urethra this approach is likely to fail with inevitable re-stricturing<sup>65</sup>.

Once the urethra is involved, excision of the affected segment and substitution urethroplasty is the treatment of choice<sup>67</sup>. Various ways of reconstructing the urethra have been attempted, including inlay flaps and grafts, genital and extra-genital skin grafts and buccal/bladder mucosa grafts. It is now well es-



**Fig. 10.** Glans resurfacing.

- a. Epithelium involved is excised. *Escissione dell'epitelio coinvolto.*
- b. Split thickness skin graft is applied. *Applicazione graft cutaneo "split thickness".*
- c. Post-operative result. *Risultato post-operatorio.*

tablished that any form of skin graft invariably leads to recurrence of strictures as a result of recurrent BXO. This does not appear to be a problem with mucosa grafts.

Coursey et al. studied 200 patients who had anterior urethroplasty comparing sexual function in those who had either anastomosis or buccal mucosa graft or penile flap and circumcision<sup>68</sup>. They reported that patients most at risk of having post-operative ED were those who had penile flaps and those who had long strictures. They concluded that overall, patients were not more likely to have ED following an anterior urethroplasty than those undergoing circumcision.

Kessler et al. studied 267 consecutive patients who had undergone urethroplasty in their centre<sup>69</sup>. Anastomotic procedures were associated with higher incidence of significant penile shortening, marked or severe impairment in erectile function and marked or severe impairment in sexual life. Patients treated with buccal mucosa graft, on the other hand, reported no or little impairment in sexual life. It is noteworthy that the authors also recommended that patients be counselled regarding not only the aforementioned ED but also the penile curvature and

shortening. It is generally accepted that buccal mucosa graft substitution urethroplasty is the procedure of choice for patients with BXO-associated urethral strictures. This ensures low recurrence rates and high rates of preserving normal erectile function.

## Conclusions

To achieve best sexual function outcomes, patients with PD who have good pre-operative erectile function should be offered a Nesbit type procedure. Those patients for whom preservation of length is vital or who have a complex deformity will obtain the best results with tunica incision and grafting procedure. The majority of patients with penile SCC can be offered novel organ-preserving treatment with good functional results. Penile trauma is rare and, therefore, challenging to treat, but with early surgical intervention nearly all patients can expect to have a satisfactory outcome. Finally, to maximise erectile function and limit stricture recurrence rates patients with BXO should be offered buccal mucosa graft substitution urethroplasty.

## References

- Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, Braun M, Reifenrath B, Engelmann U. *The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey*. BJU Int 2001;88:727-30.
- Kadioglu A, Tefekli A, Erol B, Oktar T, Tunc M, Tellaloglu S. *A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease*. J Urol 2002;68:1075-9.
- Amin Z, Patel U, Friedman EP, Vale JA, Kirby R, Lees WR. *Colour Doppler and duplex ultrasound assessment of Peyronie's disease in impotent men*. Br J Rad 1993;66:398-402.
- Pryor JP, Ralph DJ. *Clinical presentations of Peyronie's disease*. Int J Impot Res 2002;14:414-7.
- Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, Braun M, Reifenrath B, Engelmann U. *The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey*. BJU Int 2001;88:27-30.
- Pryor JP. *Peyronie's disease and impotence*. Acta Urol Belg 1988;56:317-21.
- Chilton CP, Castle WM, Westwood CA, Pryor JP. *Factors associated in the aetiology of Peyronie's disease*. Br J Urol 1982;54:748-50.
- Gasior BL, Levine FJ, Howanessian A, Krane RJ, Goldstein I. *Plaque-associated corporal veno-occlusive dysfunction in idiopathic Peyronie's disease. A pharmacocavernosometric and pharmacocavernosographic study*. World J Urol 1990;8:90-6.
- Ralph DJ, Al-Akraa M, Pryor JP. *The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience*. J Urol 1995;154:1362-3.
- Montorsi F, Guazzoni G, Bergamaschi F, Consonni P, Rigatti P, Pizzini G, et al. *Vascular abnormalities in Peyronie's disease. The role of colour Doppler sonography*. J Urol 1994;151:373-5.
- Levine LA, Greenfield JM, Estrada CR. *Erectile dysfunction following surgical correction of Peyronie's disease and a pilot study of the use of Sildenafil citrate rehabilitation for postoperative erectile dysfunction*. J Sex Med 2005;2:241-7.
- Porst H. *Congenital and acquired penile deviations and penile fracture*. In: Porst H, editor. *Penile Disorders*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 1997, pp. 37-56.
- Savoca G, Trombetta C, Ciampalini S, De-Stefani S, Buttazzi L, Belgrano E. *Long-term results with Nesbit's procedure as treatment of Peyronie's disease*. Int J Impot Res 2000;12:289-93.
- Lemberger RJ, Bishop MC, Bates CP. *Nesbit's operation for Peyronie's disease*. Br J Urol 1984;56:721-3.
- Yachia D. *Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature*. J Urol 1990;143:80-2.
- Saissine AM, Wespes E, Schulman CC. *Modified corporoplasty for penile curvature: 10 years experience*. Urology 1994;44:419-21.
- Licht MR, Lewis RW. *Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis*. J Urol 1997;58:460-3.
- Rehman J, Benet A, Minsky LS, Melman A. *Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by a modified Nesbit plication (tunica shaving and plication)*. J Urol 1997;157:1288-91.

- 19 Nooter RI, Bosch JLHR, Schröder FH. *Peyronie's disease and penile curvature: long-term results of operative treatment with the plication procedure*. Br J Urol 1994;74:497-500.
- 20 Van-Der-Drift DGF, Vroeghe JA, Groenendijk PM, Slob AK, Schröder FH, Mickisch GHJ. *The plication procedure for penile curvature. surgical outcome and postoperative sexual functioning*. Urol Int 2002;69:120-4.
- 21 Gholami SS, Lue TF. *Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients*. J Urol 2002;167:2066-9.
- 22 Andrews HO, Al-Akraa M, Pryor JP, Ralph DJ. *The Nesbit operation for Peyronie's disease. An analysis of the failures*. BJU Int 2001;87:658-60.
- 23 Devine CJ, Horton CE. *Surgical treatment of Peyronie's disease with a dermal graft*. J Urol 1974;111:44-9.
- 24 Bystrom J, Alfthan O, Gustafson H, Johansson B. *Early and late results after excision and dermo-fat grafting for Peyronie's disease*. Prog Reprod Biol 1972;9:78-84.
- 25 Austoni E, Colombo F, Mantovani F, Patelli E, Fenice O. *Chirurgia radicale e conservazione dell'erezione nella malattia di La Peyronie*. Arch Ital Urol 1995;67:359-64.
- 26 Lue TF, El-Sakka AI. *Venous patch graft for Peyronie's disease. Part I. Technique*. J Urol 1998;160:2047-9.
- 27 El-Sakka AI, Rashwan HM, Lue TF. *Venous patch graft for Peyronie's disease. Part II. Outcome analysis*. J Urol 1998;160:2050-3.
- 28 Akkus E, Ozkara H, Alici B, Demirkesen O, Akaydin A, Hattat H, Solok V. *Incision and venous patch graft in the surgical treatment of penile curvature in Peyronie's disease*. Eur Urol 2001;40:53-6.
- 29 Egydio-Paulo H, Lucon-Antônio M, Arap S. *Treatment of Peyronie's disease by incomplete circumferential incision of the tunica albuginea and plaque with bovine pericardium graft*. Urology 2002;59:570-4.
- 30 Knoll LD. *Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease*. Urology 2001;57:753-7.
- 31 Carson CC. *Penile prosthesis implantation in the treatment of Peyronie's disease*. Int J Impot Res 1998;10:125-8.
- 32 Eigner EB, Kabalin JN, Kessler R. *Penile implants in the treatment of Peyronie's disease*. J Urol 1991;145:69-71.
- 33 Wilson SK, Cleves MA, Delk JR. *Long-term follow-up of treatment for Peyronie's disease: modelling the penis over an inflatable penile prosthesis*. J Urol 2001;165: 825-9.
- 34 Opjordsmoen S, Fossa SD. *Quality of life in patients treated for penile cancer. A follow-up study*. Br J Urol 1994;74:652-7.
- 35 D'Ancona CA, Botega NJ, De Moraes C, Lavoura NS Jr., Santos JK, Rodrigues Netto N Jr. *Quality of life after partial penectomy for penile carcinoma*. Urology 1997;50:593-6.
- 36 Sarin R, Norman A, Steel G, Horwich. *Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis*. Int J Radiation Oncol Biol Phys 1997;38:713-22.
- 37 Horenblas S, van Tinteren H. *Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system*. J Urol 1994;151:1239-43.
- 38 Schellhammer PF, Jordan GH, Robey EL, Spaulding JT. *Tumors of the penis*. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, editors. *Campbell's Urology, vol. II*. 6<sup>th</sup> edn. Philadelphia: WB Saunders 1992, pp. 1264-1298.
- 39 Romero FR, Romero KR, Mattos MA, Garcia CR, Fernander R de C, Perez MD. *Sexual function after partial penectomy for penile cancer*. Urology 2005;66:1292-5.
- 40 Mazza ON, Cheliz GM. *Glanuloplasty with scrotal flap for partial penectomy*. J Urol 2001;166:887-9.
- 41 Hoffman M, Renshaw A, Loughlin K. *Squamous cell carcinoma of the penis and microscopic pathologic margins. How much margin is needed for local cure?* Cancer 1999;85:1565-8.
- 42 Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, Smile SR, Ratnakar C. *The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications*. BJU Int 2000;85:299-300.
- 43 Hatzichristou DG, Apostolidis A, Tzortzis V, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K. *Glansectomy: an alternative surgical treatment for Buschke-Lowenstein tumours of the penis*. Urology 2001;57:966-99.
- 44 Davis JW, Schellhammer PF, Schlossberg SM. *Conservative surgical therapy for penile and urethral carcinoma*. Urology 1999;53:386-92.
- 45 Pietrzak P, Corbishley C, Watkin N. *Organ-sparing surgery for invasive penile cancer: early follow-up data*. BJU Int 2004;94:1253-7.
- 46 Gomez RG, Castanheira ACC, McAninch JW. *Gunshot wounds to the male genitalia*. J Urol 1993;150:1147-9.
- 47 Cline KJ, Mata JA, Venable DD, Eastham JA. *Penetrating trauma to the male genitalia*. J Trauma 1998;44:492-4.
- 48 Goldman HB, Dmochowski RR, Cox CE. *Penetrating trauma to the penis: functional results*. J Urol 1996;155:551-3.
- 49 Morey AF, Metro MJ, Carney KJ, Miller KS, McAninch JW. *Consensus on genitourinary trauma: external genitalia*. BJU International 2004;94:507-15.
- 50 Summerton DJ, Christopher, AN, Minhas S, Ralph DJ. *Penile reconstruction with the use of skin grafting: P150*. BJU International 2005;95(Suppl 5):104.
- 51 Jezior J, Brady J, Schlossberg SM. *Management of penile amputation injuries*. World J Surg 2001;25:1602-9.
- 52 Carroll P, Lue TF, Schmidt R, Trengrove-Jones G, McAninch JW. *Penile replantation: current concepts*. J Urol 1985;133:281-5.
- 53 Klein FA, Smith V, Miller N. *Penile fracture. Diagnosis and management*. J Trauma 1985;25:1090-2.
- 54 Nicolaisen GS, Melamud A, McAninch JW. *Rupture of the corpus cavernosum: surgical management*. J Urol 1983;130:917-9.
- 55 Pliskow RJ, Ohme RK. *Corpus cavernosography in active fracture of the penis*. Am J Roentgenol 1979;133:331-2.
- 56 Dierks PR, Hawkins H. *Sonography and penile trauma*. J Ultrasound Med 1983;2:417-9.
- 57 Choi MH, Kim B, Ryu JA. *MR Imaging of acute penile fracture*. Radiographics 2000;20:1397-405.
- 58 Hinev A. *Fracture of the penis: treatment and complications*. Acta Med Okayama 2000;54:211-6.

- <sup>59</sup> Haas CA, Brown SL, Spirnak JP. *Penile fracture and testicular rupture*. World J Urol 1999;17:101-6.
- <sup>60</sup> El-Bahnasawy MS, Gomha MA. *Penile fractures: the successful outcome of immediate surgical intervention*. Int J Impot Res 2000;12:273-7.
- <sup>61</sup> Mydlo JH. *Surgeon experience with penile fracture*. J Urol 2001;166:528-9.
- <sup>62</sup> Pietrzak P, Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. *Is the association between balanitis xerotica obliterans and penile carcinoma underestimated?* BJU Int 2006;98:74-6.
- <sup>63</sup> Wright JE. *The treatment of childhood phimosis with topical steroid*. Australian NZ J Surg 1994;64:327-8.
- <sup>64</sup> Fischer GO. *Lichen sclerosus in childhood*. Australasian J Dermatol 1995;36:166-7.
- <sup>65</sup> Depasquale I, Park, AJ, Bracka A. *The treatment of balanitis xerotica obliterans*. BJU Int 2000;86:459-65.
- <sup>66</sup> Windahl T, Hellsten S. *Carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus et atrophicus*. J Urol 1993;150:868-70.
- <sup>67</sup> Venn SN, Mundy AR. *Urethroplasty for balanitis xerotica obliterans*. Br J Urol 1998;81:735-7.
- <sup>68</sup> Coursey JW, Morey AF, McAninch JW, Summerton DJ, Seccrest C, White P, Miller K, et al. *Erectile function after anterior urethroplasty*. J Urol 2001;166:2273-6.
- <sup>69</sup> Kessler TM, Fisch M, Heitz M, Olianias R, Schreiter F. *Patient satisfaction with the outcome of surgery for urethral stricture*. J Urol 2002;167:2507-11.

### 1. Which of the following procedures presents the highest incidence of erectile dysfunction?

- Nesbit procedure
- Plaque incision and venous grafting
- Plaque excision and grafting

### 2. Which type of procedure would you offer to a patient with mild erectile dysfunction and a complex penile deformity?

- Nesbit procedure
- Insertion of a penile prosthesis
- Plaque incision and venous grafting

### 3. In which patient would you offer a plaque incision and venous grafting?

- In a patient with a deformity < 60 degrees with good pre-operative erectile function and adequate penile length
- In a patient with complex deformity and poor pre-operative erectile function
- In a patient with a deformity > 60 degrees and adequate pre-operative erectile function

### 4. How would you manage a patient with penile trauma?

- It is paramount to collect a detailed history of the mechanism of injury and to perform a thorough clinical examination to exclude lesions of other organs.
- It is sufficient to concentrate on the penile trauma, since this condition usually occurs in isolation
- Surgical treatment should always be avoided

### 5. Which is the best management for penile fractures?

- Delayed surgical treatment
- Immediate surgical treatment
- Conservative management

### 6. The management of penile amputation involves:

- Direct anastomosis of *corpora cavernosa*, urethra, dorsal penile arteries, dorsal veins and dorsal nerves
- Anastomosis of the corpora and of the urethra
- Anastomosis of the corpora, the urethra and the dorsal vessels

**7. Which is the exact incidence of BXO?**

- a. 15%
- b. 20%
- c. We do not have a precise incidence since the presentation is very variable and, therefore, some of the patients affected by this condition seek medical attention

**8. Which is the clinical presentation?**

- a. It varies from uncomplicated cases to severe scarring causing phimosis, preputial adhesions, meatal stenosis and urethral strictures
- b. Phimosis and meatal strictures
- c. Discolouration of glans and prepuce

**9. Which is the first choice treatment for urethral strictures?**

- a. Conservative treatment with topical steroids
- b. Buccal mucosa urethroplasty
- c. Urethrotomy

# L'Andrologo di fronte alla pedofilia. Conoscenza di un fenomeno socio giuridico e possibili terapie farmacologiche

*Andrology and paedophilia. Social and legal knowledge and therapeutic possibilities*

M. SILVANI, D. MINOCCI, D. CONCONE, L. ROLLE\*, D. FONTANA\*, P. TURCHI\*\*

S.C. Urologia ASL 12, Biella, \*Clinica Urologica 1<sup>a</sup>, Università di Torino; \*\* Servizio di Andrologia, Azienda USL 4 di Prato

**Parole chiave:** Pedofilia, Castrazione chimica, Andrologia, Abuso sessuale sui minori

**Key words:** *Paedophilia, Chemical castration, Andrology, Child sexual abuse*

## Riassunto

L'Andrologia è una disciplina in evoluzione i cui campi di interesse abbracciano problematiche sociali, come la pedofilia, per la quale si profilano soluzioni farmacologiche come la castrazione chimica in cui l'Andrologo potrebbe svolgere un ruolo importante inserito in un pool di specialisti.

Non sono conosciute a tutt'oggi alterazioni specifiche ormonali, genetiche, cromosomiche correlate alla pedofilia. In Italia, i reati legati alla pedofilia sono regolati dalla Legge 269/98 e successive modifiche del febbraio 2006, nonché dalla Legge 66/96. Trattasi di una normativa che ha come obiettivo primario la tutela del fanciullo e che non prevede ricorso a trattamenti sanitari obbligatori di tipo farmacologico. La revisione della letteratura internazionale evidenzia pochi studi in merito alla soppressione androgenica, effettuata prevalentemente con la leuprolide acetato piuttosto che con medrossiprogesterone e ciproterone acetato, che presentano maggiori effetti collaterali. I pareri circa il ricorso alla castrazione chimica nella pedofilia sono discordanti. Se da un lato esiste un maggior controllo delle pulsioni sessuali e della minaccia ideativa verso i minori, specie nelle forme recidive, dall'altro si obietta come la terapia non modifichi l'assetto di personalità del pedofilo. Il ruolo dell'Andrologo, secondo gli Autori, potrebbe, in presenza di una legge che autorizzi il trattamento sanitario, essere quello di selezione dei pazienti candidati alla terapia, inserito in un team di specialisti. Il tutto in relazione alla particolare conoscenza dei meccanismi di azione e degli effetti collaterali dei farmaci antiandrogeni, che l'Andrologo possiede.

## Summary

*Andrology is a discipline in continuous evolution, embracing social problems like paedophilia and pharmacological treatment thereof. With regard to chemical castration the Andrologist may perform an important role, if integrated in a pool of specialists. At present, no knowledge is available regarding hormonal, chromosomal or genetic alterations involved with paedophilia. In Italy, crimes linked to paedophilia are governed by the law 296/98 of the Penal Code, also known as "Law against paedophilia", and its update in February 2006. The primary aim of these rules is to defend childhood, but these laws do not foresee compulsory treatment. In the international literature, there are few reports on research concerning androgenic suppression; most of these refer to the use of leuprolide acetate, more than medroxyprogesterone and cyproterone acetate, which present a larger number of side-effects.*

*Current opinions on chemical castration for paedophilia are discordant: some surveys confirm that therapy reduces sexual thoughts and fantasies, especially in recidivism. On the other hand, some authors report that chemical castration does not modify paedophile personality. In our opinion, the most relevant role of Andrologists should be, after modification of the present laws, the selection of patients to treat with androgenic suppression, also thanks to their knowledge about action and side-effects of anti-androgen therapy.*

## Introduzione

L'Andrologia è una disciplina in evoluzione, i cui campi di interesse abbracciano problematiche sociali e giuridiche che comprendono anche il fenomeno della pedofilia. Nella gestione clinica del soggetto pedofilo sono state infatti proposte soluzioni farmacologiche

con implicazioni andrologiche, come la castrazione chimica. Questa opzione terapeutica ha inevitabilmente implicazioni profonde in ambito sia giuridico che morale <sup>1</sup>.

I comportamenti di abuso sessuale sui minori sono da sempre esistiti in tutte le popolazioni. Essi non costitui-

scono un fenomeno legato alle cosiddette “società complesse” e soprattutto non sono associabili alla modernità. Oggi rispetto al passato la consapevolezza, delle violenze sessuali sui minori è diffusa, e la denuncia di questi episodi avviene molto più spesso, nonostante permanga molta reticenza ed omertà su questo problema. Si pensi alle violenze commesse dietro le mura domestiche e quasi mai denunciate.

Si parla di “abuso sessuale” sui minori quando un bambino è coinvolto in attività sessuali che non può comprendere, per le quali è psicologicamente impreparato, per le quali non può dare il proprio consenso e/o quando tali attività violano le leggi o i tabù sociali<sup>2</sup>. Le attività sessuali possono includere tutte le forme di contatto urogenitale o anale con il minore, o abusi senza contatto diretto, quali l'esibizionismo, il voyeurismo o l'uso del bambino per la produzione di materiale pornografico. L'abuso sessuale include uno spettro di attività che vanno dallo stupro all'abuso meno intrusivo. Oltre a quello sessuale esistono altre forme di abuso, peraltro talora associate all'abuso sessuale: la trascuratezza, il maltrattamento fisico e psicologico.

La comprensione della pedofilia si ha inserendola all'interno della cultura e della società di riferimento. In tal modo, il fenomeno assume significati diversi a seconda dei luoghi e tempi storici considerati.

Il termine pedofilia deriva dal greco *pais* (fanciullo) e *filia* (amore). È considerata malattia dalla fine dell'Ottocento e nel mondo occidentale è classificata oggi come parafilia<sup>3,4</sup>. *Con il termine parafilie si intendono tutti i comportamenti caratterizzati da ricorrenti e intensi impulsi, fantasie o comportamenti sessuali che implicano oggetti, attività o situazioni inusuali e causano disagio clinicamente significativo o compromissione dell'area sociale, lavorativa o di altre importanti aree del funzionamento.* Sono parafilie: masochismo, sadismo, feticismo, frotteurismo, travestitismo, voyeurismo, zoofilia, pedofilia e parafilia non altrimenti specificata<sup>5</sup>.

## Definizione di pedofilia

La definizione non è univoca in quanto, l'inquadramento teorico non è agevole per la difficoltà di far convergere in un “*unicum* concettuale” i due orientamenti, socio-antropologico e clinico. Secondo la chiave di lettura socio-antropologica la pedofilia è una forma di perversità sociale che si qualifica tale, solo in alcune civiltà, ed in certi periodi storici<sup>6</sup>. In questo senso possono risultare di ausilio alcuni riferimenti al significato della pedofilia in particolari epoche storiche.

## Cenni storici

### PEDOFILIA NELLA GRECIA CLASSICA

In questa civiltà e nel periodo storico tra IV e VI secolo a.c., rappresentava una relazione sessuale tra adulti maschi ed adolescenti all'interno di un'esperienza spirituale e pedagogica attraverso la quale venivano trasmesse le virtù del cittadino. La relazione sessuale tra adulto e minore tra 12 e 18 anni, definita anche come pederastia, era considerata lecita e riconosciuta come forma pedagogico-educativa, a differenza della pedofilia propriamente detta, intesa come relazione sessuale con minore di 12 anni e ritenuta illegale nonché socialmente riprovevole. Platone aveva al tempo predicato l'*eros* come presupposto filosofico dell'insegnamento. L'*eros* era nello stesso tempo desiderio, piacere ed amore. In realtà la mancata elaborazione del rischio seduttivo insito in ogni relazione didattica poteva aprire le porte alla concretizzazione dell'*eros*. Tra l'amore psichico e spirituale dell'adulto verso il giovane discepolo, da lui educato e formato e il graduale scivolamento verso la pedofilia il passo era, infatti, breve.

### PEDOFILIA NEL MONDO ROMANO

Presso i Romani, la pedofilia ha continuato ad essere praticata ed ammessa, ma ha subito una sorta di disinvestimento filosofico. Il ragazzino libero era sostituito dallo schiavo e dal figlio dello schiavo o dal nemico sconfitto, andando così persa l'eredità della grande speculazione greca dell'amore per i ragazzi, sostituita dalla tendenza alla brutalità ed alla sopraffazione.

## Definizione clinica

Riportiamo di seguito i criteri utilizzati per la diagnosi clinica di pedofilia estrapolati dal DMS-IV<sup>3,4</sup>.

## Criteri diagnostici

- a. Presenza di fantasie sessuali, comportamenti ricorrenti e sessualmente eccitanti, da almeno sei mesi, che comportino attività sessuale\* anche non penetrativa con uno o più soggetti in età prepube-

\* Giuridicamente per “attività sessuale” si intende ogni comportamento con sfondo o finalità sessuali. In specie non esiste più l'atto libidinoso (ex art. 519 c.p.) perché il reato è classificato, sempre come atto sessuale, negli articoli 609 bis e seguenti.

re inferiore ai 13 anni di sesso maschile e/o femminile.

- b. Età del pedofilo uguale o maggiore di 16 anni ed almeno 3 in più della sua vittima.
- c. Le fantasie, gli impulsi sessuali ed i comportamenti deviati interferiscono nella vita lavorativa e di relazione causando un disagio clinico significativo.
- d. Il comportamento sessuale deviato può essere di tipo esclusivo o non esclusivo nel caso in cui il soggetto si dedichi anche ad attività sessuale considerata come normale.

Bisogna distinguere, rispetto alla pedofilia propriamente detta, le sindromi paragonabili ma diverse quali la *efebofilia* o sindrome di Lolita ed il *Child Molester*. La prima si definisce come attrazione sessuale di adulti verso adolescenti di età maggiore di 14 anni. *Child Molester* (“colui che compie abuso sessuale su minori”) è un termine di derivazione anglosassone molto utilizzato negli studi statunitensi che definisce quel soggetto che “si intrattiene in realtà sessuali illecite con minori, indipendentemente dal sesso, dall’unicità o ripetitività degli atti, dalla presenza o assenza di condotte violente, se la vittima sia pubere o prepubere, conosciuta o meno, legata o meno da vincoli di parentela con l’aggressore”. Il *molester* non necessariamente è un pedofilo anche se mette in atto un danno su minori. È un soggetto che decide di sperimentare un rapporto con un minore solo per disponibilità, curiosità o per ragioni di lucro nell’ambito di reati legati alla pedopornografia. Tra le motivazioni che spingono all’abuso esiste anche il senso di possesso assoluto sul figlio, la considerazione del minore come oggetto, l’utilizzo dello stesso per ferire il/la partner, l’esperienza di essere stati abusati da bambini. In alcuni casi particolari, colui che compie abusi sessuali su minori, abusa anche di appartenenti a fasce più deboli come disabili e malati di mente.

## Pedofilia al femminile

Il pensiero clinico tradizionale ha sempre asserito che, le perversioni sessuali sono rare nelle donne ma attualmente questo punto di vista è cambiato in relazione alle ricerche empiriche e alle osservazioni cliniche, che hanno evidenziato anche nelle donne l’esistenza di fantasie perverse.

La pedofilia esiste anche al femminile ma è meno diffusa rispetto al sesso maschile. Secondo le stime ad abusare sarebbero anche madri incestuose, zie

ambigue, *baby sitter*. Le cause scatenanti sembrano essere la separazione, l’abbandono, e la perdita. Le motivazioni che vanno ad alimentare tali comportamenti sono, in genere: la soddisfazione sessuale e l’appagamento materno al tempo stesso. Alcune donne che hanno subito abusi da bambine attraverso l’atto pedofilo si vendicano degli uomini. In questi casi la donna, da un ruolo che la vede vittima e sottomesa tenta, attraverso l’abuso sessuale, la propria affermazione in un ruolo attivo.

Il fenomeno della pedofilia femminile viene descritto per la prima volta intorno agli anni 70. Nel 1991, Kaplan effettuò uno studio sulle perversioni nelle donne<sup>7</sup> e si rese conto che i precedenti studi clinici non erano riusciti ad identificarle perché non avevano considerato che le dinamiche femminili sono più sottili rispetto a quelle prevedibili degli uomini. Le caratteristiche della donna abusatrice, secondo Kaplan, sono un’età intorno ai 26 anni, spesso conosciuta dalla vittima, usa persuasione anziché forza fisica o minaccia e le pratiche sessuali usate sono la mutua masturbazione, attività orali o coitali.

Esiste un’interessante studio di Casonato, Bura et al.<sup>8,9</sup> pubblicato nel 2002 in cui vengono classificati i comportamenti femminili d’abuso in:

1. abuso sessuale sui neonati e bambini;
2. abusi sessuali diretti praticati da *baby sitter*. Riguardano ad esempio i ripetuti lavaggi genitali non necessari, i tocamenti ecc. Questi comportamenti passano inosservati in quanto a livello culturale esiste una grande scrupolosità nella cura dei piccoli;
3. abusi sessuali poco identificabili come tali. L’ecitazione sessuale viene raggiunta attraverso gli spaventi o le punizioni inflitte al bambino. Il tutto ricorda l’esibizionismo maschile;
4. abusi incestuosi. Possono essere praticati dalla mamma, dalla zia o dalla sorella sempre nell’ambito familiare;
5. abusi ai preadolescenti. Vere e proprie iniziazioni al sesso sul ragazzo/a mediante rapporti manuali od orali, fino al coito;
6. abusi sessuali dovuti ad una particolare educazione. Può riguardare l’avviamento alla prostituzione o l’inserimento all’interno della vita sessuale della coppia genitoriale;
7. abusi all’interno di riti satanici. Comprendono varie forme di abuso sessuale sino alle manifestazioni di sadismo.

## Teorie etiologiche del fenomeno della pedofilia

A tutt'oggi non sono conosciute specifiche alterazioni cromosomiche, genetiche o ormonali correlate alla pedofilia. Un gruppo di ricercatori ha riscontrato nel siero di soggetti pedofili (1%-20%) un incremento dei valori di prolattina, cortisolo e androsterone<sup>10</sup>. I risultati debbono essere valutati con molta cautela in quanto, l'alterazione dei valori ormonali potrebbe essere correlata agli eventi stressanti subiti, come la riprovazione morale, l'arresto e la reclusione. Esistono in letteratura studi che dimostrano modifiche del controllo cortico-frontale sul nucleo striato talamico ed alterazioni del sistema serotoninergico centrale. Alcuni autori hanno riscontrato un aumento nel siero di pedofili trattati con metilclorfenilpiperazina, un agonista dei recettori post sinaptici 5HT<sub>2</sub>, di epinefrina rispetto al gruppo di controllo di pazienti sani, ciò a dimostrazione nei pedofili di un aumento dell'attività del sistema simpatico-adrenergico<sup>10 11</sup>. In pedofili, studi di *imaging* con RMN cerebrale vs. sani, hanno evidenziato nei primi una diminuzione di volume del *nucleo accumbens*, della corteccia orbito-frontale e cerebellare. Questi dati, in aggiunta al basso valore nel siero di acidi polinsaturi e fosfolipidi N3 (acido decoesanoico, arachidonico ed eicosapentanoico) confermano, nel pedofilo, la diminuzione del tono del sistema serotoninergico<sup>11</sup>. Meritano di essere descritti anche due casi di abuso sessuale pedofilico su base farmacologica. Un paziente di 45 anni in terapia da 20 con ropirinolo e l'altro di 57anni. in terapia da 11 con L-Dopa e bromocriptina<sup>12</sup>. Secondo la teoria psicoanalitica classica di Sigmund Freud, l'atto pedofilo viene ricondotto alle fissazioni e alle regressioni verso forme di sessualità infantile che persistono nella vita adulta<sup>13</sup>. Pertanto la pedofilia sarebbe il risultato di un trauma infantile o dell'aver vissuto la propria sessualità in un ambiente restrittivo con precoce arresto dello sviluppo maturativo psicosessuale. Partendo da questi presupposti Freud (1905)<sup>13</sup> e Fenichel (1945)<sup>14</sup> affermano che i pedofili preferiscono il bambino, perché effettuano una scelta *narcisistica*. Quest'ultima emerge dal fatto che il pedofilo si identifica con sua madre e vede se stesso riflesso nel bambino. La teoria psicodinamica prende in considerazione invece anche gli *aspetti relazionali* per spiegare alcune fantasie perverse. Il pedofilo secondo questa teoria presenta una figura materna interna che viene percepita come fortemente influente dal punto di vista affettivo e verso la quale effettua una sfida mettendo in at-

to il comportamento pedofilo (Mitchell 1988)<sup>15</sup>. I bambini non opponendo molte resistenze creano meno ansie dei *partner* adulti evitando così *l'angoscia da castrazione* con regressione ad una sessualità anale o orale rivolta solo a soggetti prepuberi (Kaplan 1993)<sup>16</sup>.

Molti pedofili soffrono nella pratica clinica di una personalità narcisistica del carattere e l'attività sessuale con prepuberi può rafforzare la fragile stima che egli ha di se stesso, ristrutturando un'immagine di se giovane, allontanando l'ansia dell'invecchiamento e della morte. A volte alla pedofilia si aggiunge un disturbo narcisistico di personalità con gravi tratti antisociali, possono subentrare dinamiche comportamentali tipiche del sadismo. In tal caso, la conquista del bambino assume il significato di una vendetta, il trauma subito nell'infanzia viene trasformato in una vittimizzazione attiva sviluppando un senso di potere e di trionfo (Gabbard 2002)<sup>17</sup>. Pertanto la teoria psicodinamica si riassume in se per la presa in considerazione dei seguenti fattori:

1. conflitti non risolti;
2. arresto dello sviluppo maturativo;
3. ripetizione per dominare il trauma;
4. identificazione con l'aggressore (alle vittime viene inflitto analogamente il trauma infantile subito).

## Tipologie comportamentali del *child molester*

Ken Lanning esperto del problema nonché agente dello FBI, nel 1992, ha descritto alcune tipologie comportamentali del *child molester*.

*Represso*: soggetto con eventi traumatici nella vita prepubere e dotato di scarsa autostima.

*Indifferente morale*: impulsivo, non in grado di percepire la gravità dell'abuso e che in genere molesta anche i propri figli.

*Indifferente sessuale*: viene definito anche sperimentatore sessuale. È annoiato, abusa per emozione ed è disposto a tutto per soddisfare le proprie esigenze sessuali.

*Inadeguato*: socialmente emarginato, a disagio con i coetanei, chiuso, vive con i genitori anziani, schernito dai coetanei<sup>18 19</sup>.

## Definizione delle "personalità pedofile"

La classificazione seguente va da una pericolosità scarsa (a) fino ad una estrema (f).

- a. *Pedofilo latente*: nutre fantasie erotiche ma non arriva mai ad attuarle.
- b. *Pedofilo occasionale*: ha esperienze sessuali occasionali, solo in ambienti per lui inconsueti. Si tratta di un soggetto spesso giovane, inserito nella comunità, di buon livello culturale, viaggiatore per turismo sessuale, convinto di legittimare il proprio comportamento sessuale perverso perchè tale non ritenuto dalla cultura del paese di cui è ospite<sup>18</sup>.
- c. *Pedofilo dalla personalità immatura o con blocco evolutivo*: non riesce ad aver una normale coppia di coppia tra adulti e quindi riversa il proprio interesse sui bambini per sentirsi padrone della situazione, generalmente tende ad avere più vittime.
- d. *Pedofilo regressivo*: anche se ha inizialmente stabilito un rapporto affettivo classico, per particolari vicissitudini della sua vita, viene emarginato dalla società e il proprio interesse sessuale si rivolge all'innocente, al debole. Mostra attrazione verso individui più giovani solo in età adulta. Spesso l'attenzione è rivolta alle sole ragazze e di solito all'interno dell'ambiente familiare.
- e. *Pedofilo omosessuale*: sono soggetti che lamentano una storia personale infantile di carenza affettiva genitoriale, o di violenze subite; attraverso l'abuso sostengono di trovare sollievo alla propria angoscia.
- f. *Pedofilo aggressivo*: è il vero sadico, alla ricerca del comportamento antisociale e della sofferenza altrui. È in grado di giungere ad efferati delitti<sup>6-20</sup>.

## Pedofilia e castrazione chimica

La prima proposta ufficiale italiana di castrazione chimica viene avanzata a Milano il 17-2-97 nel corso del processo ad un imputato per stupro recidivo. Da allora si sono sollevati pareri discordanti su tale procedimento. Bisogna comunque considerare che in Italia nessun soggetto può essere obbligato ad un trattamento sanitario se non per disposizione di legge ed inoltre la legge non può violare i limiti imposti dal rispetto della persona secondo quanto sancito in modo ineluttabile dall'articolo 32 della Costituzione, Il capoverso. Come inoltre precisato dal Comitato Bioetico Nazionale, "l'infrangibilità del corpo umano è valida sempre anche nei soggetti condannati per reati penali, eccezion fatta, su espressa richiesta dell'interessato".

## Norme di legge vigenti in Italia

In Italia i reati legati alla pedofilia sono normati dal-

la legge 269/98 e successive modifiche del 2006, che prevede norme contro la pedofilia, lo sfruttamento della prostituzione, della pornografia, del turismo sessuale in danno di minori e nuovi reati di riduzione in schiavitù. Questa legge si occupa esclusivamente di mezzi di repressione del crimine legato alla pedofilia ma esclude la possibilità di intervenire con terapie idonee di ordine farmacologico.

La legge, nello specifico, si prefigge come obiettivo primario la tutela dei fanciulli contro ogni forma di sfruttamento e violenza sessuale a salvaguardia del loro sviluppo fisico, psicologico, morale e sociale.

Oltre alla citata legge, i reati contro la pedofilia sono regolamentati dalla legge 66/96 contenenti le nuove norme contro la violenza sessuale. Con questa legge vengono definitivamente abrogate le disposizioni del Codice Rocco per cui il reato di violenza sessuale non è più considerato un reato contro la moralità pubblica ed il buon costume bensì contro la persona. Per la prima volta con la legge 66/96 l'atto sessuale viene interpretato in senso oggettivo, cioè valutato in relazione alla natura oggettivante dell'atto sessuale, determinato quest'ultimo secondo le indicazioni delle scienze medico-psicologiche e antropologico-sociologiche. In relazione ai costumi di un popolo si configura pertanto ciò che è sessualmente rilevante.

## Castrazione chimica e norme di legge nei Paesi Europei

In Germania, la castrazione chimica è legge dal 1969, solo in individui di età maggiore di 25 anni, con sentenza passata in giudicato e dopo valutazione clinica di idoneità al trattamento.

In Danimarca, il provvedimento è in vigore dal 1973 ed ha sostituito la castrazione chirurgica che era stata approvata dal 1929. Coloro che si sottopongono a tale terapia, beneficiano di libertà anticipata o di uno sconto di pena. I servizi sociali vigilano sull'esecuzione del programma di castrazione farmacologica.

In Svezia, è in vigore dal 1993, applicabile solo su richiesta dell'interessato, nei casi di elevato rischio di recidiva. Coloro che si sottopongono al trattamento ricevono benefici e sconti di pena.

In Francia, è legge dello Stato dal 1997 ma solo su volontari. Le prime applicazioni, in questo Paese, sono state eseguite nel 2005 e sono note le recenti prese di posizione altamente restrittive di Nicolas Sarkozy sul fenomeno, in cui un ruolo rilevante assumerà la terapia di soppressione androgenica unitamente alle pene detentive più severe<sup>21 22</sup>. È in programma l'apertura, nel 2009, del primo centro europeo per pedofili con

sede a Lione. I pedofili saranno valutati da un collegio di specialisti che esprimeranno, caso per caso, un giudizio sulla pericolosità del soggetto.

Nel Regno Unito, è possibile ricorrere alla castrazione chimica su richiesta diretta del condannato per reati di pedofilia. Dal 7.1.2008, tutti i condannati per reati di abuso sessuale sono informati della possibilità di ricorrere su loro espressa richiesta alla castrazione chimica. Tuttavia non è prevista per tali pazienti una forma di controllo circa l'assunzione della terapia, sia orale che iniettiva e questo ha sollevato molte obiezioni da parte di diverse associazioni sia pro che contro la castrazione chimica.

In Norvegia dal 2004 è possibile, previo consenso, il trattamento farmacologico dei condannati per reati sessuali unitamente a terapia psicologica di gruppo. La castrazione non comporta, in tal caso, sconti di pena o altri privilegi.

In Spagna, sono allo studio provvedimenti psicologici e farmacologici, diversi dalla castrazione chimica, atti a ridurre la libido nel paziente pedofilo.

### **Castrazione chimica: norme di legge negli USA**

Lo Stato della California, il 17.9.1996, è diventato il primo stato Americano ad emanare una legge che prevede la castrazione chimica del pedofilo. Il farmaco autorizzato è il medrossiprogesterone acetato (MPA). Lo stato paga solo la metà del costo della terapia, l'altra metà è a carico del reo. Non sono previsti limiti di età per il trattamento. Il paziente è informato sugli effetti collaterali del trattamento ma l'autorizzazione alla terapia è a sola discrezione della corte giudicante.

Nello Stato della Florida, la legge sulla castrazione chimica entra in vigore l'1.10.1997. Il trattamento è previsto dopo il secondo reato di pedofilia. La corte decide la durata del trattamento. Il reo non è informato della terapia a cui è sottoposto né, tanto meno, degli effetti collaterali. L'idoneità al trattamento viene invece stabilita da un'equipe medica.

### **Possibili terapie farmacologiche di pertinenza dell'Andrologo**

La terapia di cui trattiamo è riferita al sesso maschile e si tratta della soppressione androgenica. In definitiva, la terapia della pedofilia si identifica con quella medica delle neoplasie prostatiche.

Va ricordato che la terapia può, ovviamente, essere di combinazione: soppressione androgenica e inibitori

del *reuptake* della serotonina (SSRI) o benzodiazepine (clonazepam) o carbamazepina<sup>23</sup>. Queste associazioni sono ovviamente successive ad una valutazione di profilo psicologico e/o psichiatrico.

### **Razionale della castrazione chimica nel pedofilo**

Il termine di castrazione deriva con tutta probabilità dal latino *castor*. Le virtù terapeutiche dei testicoli del castoreo erano descritte da Galeno e Plinio che invitavano alla caccia dello stesso animale. Con questo termine si intende oggi un approccio terapeutico atto a inibire gli impulsi sessuali o bloccarli con specifici composti chimici. Castrazione chimica è perciò un termine popolare. È più opportuno parlare di "terapia farmacologica antagonista del testosterone".

Le ragioni di un'eventuale soppressione androgenica nel paziente pedofilo sono diverse<sup>24-27</sup>:

- riduzione ed annullamento dei sintomi più rilevanti del malessere sessuale;
- controllo della minaccia ideativo-ripetitiva ed aggressiva verso i minori.
- riduzione fino alla scomparsa degli atteggiamenti e pulsioni sessuali;
- più agevole applicazione delle procedure psicoterapiche e cognitivo comportamentali;
- bassa percentuale, solo 3-5%, di recupero dei pedofili con la sola psicoterapia;
- eventuale associazione con altre parafilie (ad esempio, sadomasochismo)<sup>6</sup>.

Esistono comunque correnti di pensiero assolutamente opposte a questo procedimento. Lo stesso MOIGE (Movimento Italiano Genitori – [www.moi-ge.it](http://www.moi-ge.it)) si esprime negativamente sulla castrazione chimica sostenendo che questa induce una maggiore aggressività del soggetto alla sospensione della terapia e che non modifica l'assetto di personalità del soggetto. Inoltre può essere accettata dal pedofilo solo per evitare la detenzione e infine in alcuni particolari casi è controindicata per gli effetti collaterali che può indurre (anemia, osteoporosi, etc.).

Bisogna inoltre considerare altri fondamentali aspetti. Il trattamento in cronico è finalizzato al contenimento del sintomo e non alla cura e, inoltre, non sono disponibili studi controllati a lungo termine sull'efficacia della terapia di soppressione androgenica. Il pedofilo commette il crimine in rapporto a motivazioni che vanno oltre la pura gratificazione sessuale; pertanto ridurre la libido non necessariamente significa eliminare il rischio di recidiva<sup>27</sup>. L'atto pedofilico non richiede necessariamente l'erezione né, tantomeno, la penetrazione<sup>5</sup>.

I farmaci usati nella castrazione chimica sono i seguenti:

1. ciproterone acetato;
2. dietilstilbestrolo (ormai abbandonato);
3. medrossiprogesterone acetato;
4. analoghi LH-RH: in particolare il leuprolide acetato<sup>28-30</sup>.

Gli effetti della castrazione farmacologica sono rappresentati da una diminuzione della libido, delle fantasie sessuali, della frequenza della masturbazione e del piacere, delle erezioni sia notturne che indotte da stimoli erotici, del testosterone serico, FSH ed LH e da un aumento della prolattina<sup>24</sup>.

Analizziamo in dettaglio, attraverso un'accurata revisione della letteratura, gli effetti di ciascuno dei farmaci elencati soffermandoci sugli effetti anche collaterali della soppressione androgenica.

I primi utilizzi del medrossiprogesterone acetato (MPA) nella terapia della pedofilia risalgono al 1990 da parte di Cooper et al.<sup>31</sup>. Il farmaco veniva impiegato alla posologia di 300 mg die per un periodo di due anni. Dopo due settimane di terapia gli Autori evidenziavano una diminuzione della testosteronemia totale del 73%, un aumento del 300% della prolattinemia e una sensibile riduzione delle erezioni notturne e dopo stimolo che permanevano tali anche dopo due mesi dalla sospensione del trattamento e dal ripristino dei valori fisiologici della testosteronemia. Il limite di tale studio che, tuttavia, costituisce una sorta di pietra miliare sull'argomento, rimane il numero limitato dei pazienti, solo sei. Più ampia la casistica nel lavoro di Maletzky del 2003 ma con risultati sostanzialmente sovrapponibili<sup>25</sup>. I rischi relativi all'utilizzo prolungato di questo farmaco, come sottolineato da Kruger et al. in un recente studio del 2006, sono di ordine metabolico. Infatti nel tempo si assiste ad una diminuzione della tolleranza ai carboidrati per un aumento dei livelli basali di insulina. Il farmaco, inoltre, stimola la lipasi lipoproteica con tendenza all'obesità e, riducendo i livelli di HDL, aumenta il rischio aterogeno in modo significativo. È descritta inoltre una diminuzione degli effetti dell'aldosterone sui tubuli renali, con diminuito riassorbimento di sodio e con aumento della secrezione di glucocorticoidi dalla corteccia surrenalica. Sono descritti casi di Sindrome di Cushing ed insufficienza cortico-surrenalica. Il farmaco, inoltre, aumenta l'attività mitotica dell'epitelio acinare della mammella con rischio di ginecomastia e neoplasia mammaria<sup>32</sup>. Altro farmaco utilizzato è stato il Ciproterone acetato (CPA)? Anche in questo caso gli studi di Cooper AJ et al. pur se risalenti al 1992<sup>33</sup> forniscono interessanti dati. Nello studio era

stata utilizzata una posologia di 100 mg/die per un tempo medio di 28 mesi. Dopo due settimane di assunzione veniva riscontrata una diminuzione del testosterone, FSH ed LH e un aumento della prolattina. Anche le pulsioni sessuali si riducevano in parallelo ai valori di testosterone. L'effetto sulle erezioni diurne risultava variabile da soggetto a soggetto. Alla sospensione della terapia il testosterone aumentava rapidamente. Gli autori hanno anche valutato, con uno studio in doppio cieco controllato, gli effetti di CPA e MPA ed hanno riscontrato che sono sovrapponibili e dose dipendenti. Attualmente il farmaco più utilizzato è un agonista LH-RH: Leuprolide acetato<sup>28-29</sup>. Gli studi pubblicati dimostrano che gli analoghi possiedono una maggiore efficacia sulla sfera sessuale rispetto a MPA e CPA, sulle pulsioni sessuali, sul desiderio, sull'eiaculazione e su erezione ed orgasmo, con minori effetti collaterali<sup>30-34</sup>. Le casistiche rilevate in letteratura relative all'utilizzo della Leuprolide nella terapia della pedofilia sono veramente esigue. Uno degli studi più significativi è quello di Briken et al. in cui sono stati reclutati 11 uomini tra 41 e 63 anni, tutti con reati recidivi, trattati per un anno, con riduzione del comportamento sessuale aggressivo, dell'erezione e della masturbazione. Un solo soggetto è deceduto per suicidio<sup>35</sup>. Altro interessante studio è quello di Shoher et al.<sup>36</sup> in cui vengono valutati 5 pedofili adulti trattati per un anno con Leuprolide acetato trimestrale. La diminuzione di testosterone è stata rapida insieme ad FSH ed LH come l'aumento della prolattinemia. Sono diminuiti gli impulsi e le fantasie erotiche nonché le erezioni notturne valutate con Rigiscan test. Dopo un anno di terapia, in tutti, la circonferenza peniena alla radice dell'asta è passata in media da 9,7 a 8 cm.

Le casistiche sono sensibilmente più ampie se vengono considerati pazienti con diverse parafilie. Il lavoro di Briken et al. del 2003 valuta infatti 118 pazienti trattati per 6-84 mesi ed affetti da diversi tipi di parafilie. In alcuni casi erano stati utilizzati anche SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) senza evidenti maggiori successi.

In letteratura esiste inoltre un interessante studio di Almeida et al. del 2004 in cui si dimostra come la drastica riduzione dei livelli di testosterone porti ad un aumento della proteina beta amiloide altamente neurotossica e coinvolta nella patofisiologia della malattia di Alzheimer<sup>37</sup>.

La letteratura italiana è povera in merito all'argomento trattato. Va ricordato il lavoro di P. Turchi presentato nel corso del XVIII Congresso SIA 2001<sup>38</sup>. È significativo in questa esperienza il ruolo dell'An-

drologo nell'impostazione della terapia medica ma anche nel promuovere la valutazione psichiatrica rifiutata inizialmente dal paziente, convinto di esser affetto da una patologia ormonale.

Per quanto concerne la terapia farmacologica, non di soppressione androgenica, mirata alla cura del disturbo psichiatrico si possono utilizzare diverse categorie di psicofarmaci<sup>39-40</sup>:

- antidepressivi triciclici (clomipramina e desipramina);
- SSRI, paroxetina, sertralina, etc.;
- neurolettici tipici ed atipici, benperidol, haloperidol, tioridazina;
- benzodiazepine (diazepam, clonazepam, etc.);
- sali di litio, carbonato di litio;
- antiepilettici, carbamazepina.

L'uso di farmaci antidepressivi è utile perché permette la diminuzione della libido ed il ritardo dell'eiaculazione fino all'anorgasmia, soprattutto quando vi sia una comorbilità con i disturbi dell'umore e un disturbo ossessivo-compulsivo. Gli SSRI hanno dei vantaggi nel trattamento della parafilia permettendo un monitoraggio semplice del paziente anche ambulatorialmente e costituiscono una valida opzione unitamente ai presidi psicoterapici.

## Discussione

Può sembrare inusuale una pubblicazione scientifica come questa, sull'argomento pedofilia, ma in realtà esistono dati statistici, riferiti peraltro al 1994 (Caffarra et al.) e dati CENSIS (1999) che rivelano come ogni anno in Italia vengano presentate 470 denunce di abuso sessuale sui minori di cui 64 da autori ignoti. ([www.pacse.censis.it](http://www.pacse.censis.it))<sup>41-42</sup>.

La fascia di età più coinvolta risulta quella fra 11 e 14 anni<sup>26</sup>. L'incidenza annua stimata di abuso sessuale è di:

- 1 caso ogni 400 minori;
- 1 caso ogni 4 scuole;
- 1 caso ogni 500 famiglie.

Le notizie ufficiali italiane riportano, di anno in anno, aumenti costanti e considerevoli delle denunce di abuso su minori<sup>21</sup>. Nel primo semestre 2003 rispetto allo stesso periodo del 2002 queste violenze hanno visto un aumento di vittime pari al 62,7% nella fascia tra 11-14 anni e al 43,9% entro i 10 anni ([www.etica2001.com/MonitoraggioCastelfranco.asp](http://www.etica2001.com/MonitoraggioCastelfranco.asp)) per un numero complessivo di vittime passate da 296 a 438. Si consideri inoltre che il rapporto tra sommerso e emerso è di 1 a 100 ([www.movimentoininfanzia.it/costituzione/obiettivi/completo.asp](http://www.movimentoininfanzia.it/costituzione/obiettivi/completo.asp)).

Le ricerche condotte da J. Laederach presso 68 scuole di Ginevra su un campione di 1193 adolescenti hanno concluso che il 20,4% delle ragazze e il 3,3% dei ragazzi avevano subito abusi a carattere sessuale prima dei 14 anni<sup>43</sup>. Le ricerche di D. Russel eseguite nel Nord America nel 1983 rilevarono all'interno del campione di ragazzi valutato un 29% di abusi sessuali prima dei 14 anni.

Sicuramente il problema pedofilia è sempre più alla ribalta. I casi denunciati sono sempre portati a conoscenza dell'opinione pubblica da parte dei media e sempre più se ne discute a tutti i livelli giuridico, sociale, morale e medico scientifico.

Quale può o potrà essere quindi il ruolo dell'Andrologo nella cura della pedofilia?

Bisogna pensare che la cura della pedofilia negli ultimi venti anni è stata affidata a Psichiatri, Psicologi, Sessuologi. Certamente l'approccio è multidisciplinare. Tuttavia l'Andrologo possiede una conoscenza particolare dei meccanismi di azione e degli effetti collaterali dei farmaci utilizzati per la soppressione androgenica che sono gli stessi impiegati peraltro nella terapia del carcinoma della prostata. Questo non esclude ovviamente il giudizio di idoneità alla castrazione farmacologica formulato da altre figure mediche, endocrinologi, psichiatri, criminologi, etc. La terapia medica di soppressione androgenica della pedofilia in questo senso comunque riflette in modo speculare quella del tumore della prostata. È importante considerare gli effetti della terapia con super agonisti dello LH-RH a livello sistemico, quale l'osteoporosi, una maggiore affaticabilità fisica, la ginecomastia, uno stato depressivo e l'anemizzazione.

L'Andrologo rappresenta una figura professionale di elevata specializzazione idonea alla valutazione delle eventuali controindicazioni organiche presenti nei pazienti pedofili candidati a terapia di soppressione androgenica, inserito in un *team* di specialisti, qualora la legge italiana lo permetterà.

Bisogna tuttavia soffermarci su alcune considerazioni relativamente al trattamento del paziente pedofilo. Molti di loro credono che il comportamento adottato sia innocuo ed entrano in trattamento solo per evitare la detenzione. Inoltre durante la vita hanno trovato una soluzione erotica ai loro problemi e di conseguenza sono raramente interessati a rinunciarvi. Solo una piccola parte dei pedofili richiede volontariamente il trattamento e questa decisione viene presa poiché provano ansia o depressione in relazione alla perversione. Molti psichiatri ritengono che l'approccio più valido sia la psicoterapia orientata all'*insight*. Attraverso questo processo i pazienti diventerebbero coscienti delle dinamiche e degli eventi che hanno

causato lo sviluppo della pedofilia, migliorando l'autostima e le capacità interpersonali, trovando dei metodi di gratificazione sessuale più accettabili.

Altra terapia adottata è il *Convert Sensitization* che consiste nel fare immaginare al pedofilo una scena in cui mette in atto i suoi comportamenti offensivi ed un'altra che contiene delle conseguenze spiacevoli (per esempio essere arrestato). La limitazione di questa tecnica è costituita dalla scarsa capacità immaginativa dei pedofili oppure, dalla loro immunità alle conseguenze negative pensate.

## Conclusioni

La pedofilia è una malattia nonché un fenomeno giuridico e sociale con dei risvolti criminali. La detenzione e la sola psicoterapia non sono mezzi sufficienti al controllo del fenomeno ed alla prevenzione della recidiva del reato poiché la detenzione non è sufficientemente prolungata da contrastare il fenomeno stesso. La castrazione chimica potrebbe, nei pazienti con sentenza passata in giudicato e con profilo psicologico altamente suggestivo per possibile recidiva, costituire un'opzione terapeutica di non trascurabile rilevanza. Aldilà della gravità del fenomeno di fronte ad un'opinione pubblica ad una classe politica ed un mondo scientifico largamente divisi tra favorevoli e contrari alla castrazione chimica, ci sono domande che spontaneamente ogni medico che si occupa del problema, dovrebbe porsi: è accettabile la castrazione chimica in un soggetto di 30 anni o di età inferiore? Per quanto tempo proseguire la castrazione chimica? È auspicabile una legge che preveda il trattamento farmacologico obbligatorio senza il consenso dell'interessato, modificando così quella del 2 marzo 2006 che prevede solo provvedimenti di detenzione? Relativamente al primo quesito la risposta è sì, qualora il paziente sia recidivo o presenti un'alta possibilità di recidiva, in relazione al profilo psicologico di personalità. Gli effetti collaterali a questa età, specialmente con gli analoghi LH-RH, sono sicuramente meno marcati rispetto, per esempio, al MPA. L'età al di sotto della quale non praticare terapia di blocco androgenico potrebbe essere fissata a 25 anni. Dopo tale età, infatti, la maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, sul quale si esercita l'effetto del blocco androgenico, è completa. La castrazione andrebbe proseguita per un periodo di tempo sufficientemente lungo, almeno due anni o tre anni, in associazione alla psicoterapia o alla terapia con SSRI, fino a controllare il disturbo ossessivo compulsivo e/o le ideazioni sessuali ripetitive del soggetto. Il provvedimento di castrazione chimica, unita-

mente a quello detentivo, in effetti costituiscono solo una forma di difesa sociale contro gli atti commessi dal pedofilo, nei confronti della propria vittima. In tal senso la detenzione ed il blocco androgenico si configurano esclusivamente come un provvedimento fisico, in contrasto con l'etiologia della pedofilia che costituisce una psicopatologia, come dimostra il suo inserimento nel DMS-IV<sup>19</sup>. È pertanto indispensabile associare sempre un percorso psicoterapico ai provvedimenti descritti. Per quanto attiene, al terzo ed ultimo degli interrogativi che gli autori si sono posti, riteniamo estremamente difficile un percorso legislativo che possa prevedere un trattamento obbligatorio senza il consenso informato del paziente, costituendo la mancanza di ciò una violazione dell'infrangibilità del corpo umano (art. 32 della Costituzione II capoverso). Un ruolo rilevante riguardo al fenomeno pedofilia, spetta comunque alla prevenzione che, necessariamente, passa attraverso le istituzioni, la famiglia e la scuola soprattutto. I bambini passano molte ore nella scuola e gli insegnanti dovrebbero decodificare i segnali di disagio manifestati. È possibile pertanto una:

- prevenzione primaria: rivolta alla società per valorizzare il bambino come soggetto nella famiglia e nella società stessa e non come oggetto;
- prevenzione secondaria: individuazione dei segnali di disagio fisico, psichico e comportamentale;
- prevenzione terziaria: una serie di eventi per circoscrivere e reprimere il fenomeno.

Qualora rilevato un disagio gli insegnanti e dirigenti scolastici sono obbligati dalla legge a segnalare l'evento criminoso all'autorità giudiziaria, cioè, di regola, alla Procura della Repubblica competente per territorio. Questo ruolo di formazione dei dirigenti scolastici e degli insegnanti dovrebbe essere svolto da uno psicologo, adeguatamente esperto e formato in materia.

Un altro ruolo rilevante nella prevenzione potrà svolgere il Movimento Genitori Italiani, un'organizzazione di promozione sociale ONLUS, riconosciuta dal governo italiano che agisce per la promozione e la tutela dei diritti dei genitori e dei minori nella vita sociale. Il MOIGE per la prevenzione della pedofilia ha realizzato la prima campagna informativa nazionale presentata nelle reti televisive, radio nazionali e periodici, iniziative educativo formative nelle scuole e presso i principali mass-media, (Campagna Informativa Regione Lazio 2005). Oltre, a questo riteniamo opportuno menzionare altre organizzazioni come IAD Bambini Ancora nata nel 1997 e che rivolge, il suo impegno fin dall'infanzia alla prevenzione e contrasto dell'abuso sessuale e della pedofilia in ambito regionale e nazionale. L'associazione nel 2002 ha sviluppato la stesura ed organizzato la raccolta di fir-

me per il manifesto per la tutela dell'infanzia (www.bambiniancora.org). Utile anche citare l'associazione Meter che su più fronti si occupa della tutela dell'infanzia (www.associazionemeter.org). Il mondo scientifico ed istituzionale rimangono profondamente divisi sul problema relativo alla soppressione androgenica nel pedofilo anche, perché la sua adozione, aprirebbe sicuramente un precedente

rilevante per la applicabilità in tutte le altre forme di violenza sessuale soprattutto, verso le donne. Gli Autori vorrebbero comunque concludere questa breve rassegna con una ventata di ottimismo: sento i bambini piangere, li guardo crescere, impareranno molto di più di quanto io potrò mai imparare. E penso tra me stesso che mondo meraviglioso! (Louis Armstrong, "What a wonderful world").

## Bibliografia

- 1 Berti A, Maberino C. *Pedophilia: do do effective treatments exist?* Giorn It Psicopat 2002;8:14-8.
- 2 Morey SS. *AAP updates its guidelines for evaluation of sexual abuse.* American Academy of Pediatrics. Am Fam Physician 1999;59:2014-7.
- 3 American Psychiatric Association. *DSM IV - Diagnostic and statistical Manual Disorders.* Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc. 1994.
- 4 American Psychiatric Association. *DSM IV - Diagnostic and statistical Manual Disorders, text revision, 2000 edn.* Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc. 2000.
- 5 Mastronardi V, Villanova M. *Sex offenders: aspetti preventivi e terapeutico-trattamentali delle sindromi pedofile.* Rassegna di Psicoterapie, Ipnosi, Medicina Psicosomatica, Psicopatologia forense 2001;6(1).
- 6 De Masi F. *The paedophile and his inner world: theoretical and clinical considerations on the analysis of a patient.* Int J Psychoanal 2007;88:147-65.
- 7 Kaplan L, Harder DW. *The Sexual Desire Conflict Scale for Women: construction, internal consistency, and two initial validity tests.* Psychol Rep 1991;68:1275-82.
- 8 Casonato M, Bura M, Hertelt C. *Perversione pedosessuale femminile.* Psicoterapia 2002;8:113-7.
- 9 Casonato M, Bura M. *Un contributo alla nosografia delle parafilie femminili.* Psicoterapia 2002;8:69-76.
- 10 Tost H, Vollmert C, Brassens S, Dressing H, Braus DF. *Pedophilia: neuropsychological evidence encouraging a brain network perspective.* Med Hypotheses 2004;63:528-31.
- 11 Saleh FM, Berli FS. *Sex hormones, neurotransmitters and psychopharmacological treatments in men with paraphilic disorders.* J Child Sex Abuse 2003;12:233-53.
- 12 Berger CH, Mehrhoff FW, Beier KM, Meinck HM. *Sexual delinquency and Parkinson's disease.* Nervenarzt 2003;74:370-5.
- 13 Freud S. *Tre saggi sulla teoria sessuale, vol. 4.* Milano: Newton 1905.
- 14 Fenichel O. *Trattato di psicoanalisi delle nevrosi e delle psicosi.* Roma: Astrolabio 1951.
- 15 Mitchell A. *Relational concepts, in psychoanalysis: an integration.* Cambridge, MA: Harvard University Press 1988, p. 274.
- 16 Kaplan HL, Sadock BJ. *Manuale di psichiatria.* Napoli: Edises 1993.
- 17 Gabbard G. *Psichiatria psicodinamica.* Milano: Raffaello Cortina Editore 2002.
- 18 Seto MC. *Paedophilia and sexual offenses against children.* Ann Re Sex Res 2004;15:321-61.
- 19 Hall RC. *A profile of paedophilia: definition characteristics of offenders recidivism, treatment outcomes, and forensic issues.* Mayo Clin Proc 2007;82:457-71.
- 20 Fagan PJ, Wise TN, Schmidt CW, Berlin FS. *Paedophilia.* JAMA 2002;288:2458-65.
- 21 Pellai A, Castelli B, Scyvlovska G, Bassoli L, Lanzi M, Pazardjiklian I, et al. *Child sexual abuse primary prevention: outcome evaluation of a health education project implemented in Milan's elementary schools.* Ann Ig 2003;15:529-39.
- 22 Nau JY. *Nicolas Sarkozy and pedophilia.* Rev Med Suisse 2007;3:1980.
- 23 Varela D, Black DW. *Paedophilia treated with carbamazepine and clonazepam.* Am J Psychiatry 2002;159:1245-6.
- 24 Drapeau M, Körner A, Granger L, Brunet L, Caspar F. *A plan analysis of pedophile sexual abusers' motivation for treatment: a qualitative pilot study.* Int J Offender Ther Comp Criminol 2005;49:308-24.
- 25 Maletzky BM. *The biological treatment of dangerous sex offenders. A review and preliminary report of the Oregon pilot depo provera program.* Arch Sex Behav 2003;8:391-412.
- 26 Heim N. *Sexual behavior of castrated sex offenders.* Arch Sex Behav 2005;10:9-11.
- 27 Hughes JR. *Review of Medical reports on Paedophilia.* Clin Pediatr Phil 2007;14:342-55.
- 28 Justine M, Schober L, Peter M. *Leuprolide acetate is a familiar drug that may modify sex-offender behaviour: the urologist's role.* BJ International 2006;97:684-6.
- 29 Schober JM, Kuhn PJ, Kovacs PG, Earle JH, Byrne PM, Fries RA. *Leuprolide acetate suppresses pedophilic urges and arousability.* Arch Sex Behav 2005;34:691-705.
- 30 Briken P, Nika E, Berner W. *Treatment of paraphilia with luteinizing hormone-releasing hormone agonist.* J Sex Marital Ther 2001;27:45-55.
- 31 Cooper AJ, Sandhu S, Losztyn S. *A double blind placebo controlled trial of MPA and CPA with seven pedophiles.* Can J Psychiatry 1992;37:687-93.
- 32 Krueger RB, Hembree W, Hill M. *Prescription of medroxyprogesterone acetate to a patient with pedophilia, resulting in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency.* Sex Abuse 2006;18:227-8.
- 33 Cooper AJ, Cernovovsky Z. *The effects of CPA on sleeping and waking penile erections in pedophiles: possible implications for treatment.* Can J Psychiatry 1992;37:33-9.
- 34 Vanderschueren DM. *Hormone treatment of pedophilia.* Geneskd Belg 1997;59:371-8
- 35 Briken P, Hill A, Berner W. *Pharmacotherapy of paraphilias with long-term agonist of luteinizing hormone-releasing hormone: a systematic review.* J Clin Psychiatry 2003;64:890-7.
- 36 Schober JM, Kuhn PJ, Kovacs PG, Earle JH, Byrne PM, Fries

- RA. *Leuprolide acetate suppresses pedophilic urges and arousability*. Arch Sex Behav 2005;34:691-705.
- <sup>37</sup> Almeida OP, Waterreus A, Spry N, Flicker L, Martins RN. *One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men*. Psychoneuroendocrinology 2004;29:1071-81.
- <sup>38</sup> Turchi P, Benelli F, Menchini Fabris F. *La castrazione chimica nella cura della pedofilia: il ruolo dell'Andrologo*. G It Androl 2001;3:83.
- <sup>39</sup> Prahlada Rao N, Chand PK, Murthy P. *A case of late-onset pedophilia and response to sertraline*. Prim Care Companion. J Clin Psychiatry 2007;9:235-6.
- <sup>40</sup> Cantor JM, Kabani N, Christensen BK, Zipursky RB, Barba-ree HE, Dickey R, et al. *Cerebral white matter deficiencies in pedophilic men*. J Psychiatric Res 2008;42:167-83.
- <sup>41</sup> Caffarra D. *Uscire dal silenzio. Gli abusi sessuali e l'incesto*. ASPER; CENSIS, 1998.
- <sup>42</sup> Centro Studi Investimenti Sociali (CENSIS). *Sfruttamento sessuale e minori: nuove linee di tutela. Un progetto contro l'abuso sessuale, c.r. 11641*. Roma 1998.
- <sup>43</sup> Bouvier P, Halpérin D, Rey H, Jaffé PD, Laederach J, Mounoud RL, et al. *Typology and correlates of sexual abuse in children and youth: multivariate analyses in a prevalence study in Geneva*. Child Abuse Negl 1999;23:779-90.

### 1: La pedofilia:

- È ritenuta illegale nonché socialmente riprovevole
- È da distinguere dalla sindrome di Lolita (efebofobia)
- È una parafilia e pertanto intesa come patologia e non è quindi punibile ma necessita di terapia
- È un fenomeno presente solo nel sesso maschile

### 2: Perché si possa parlare di pedofilia è necessario che:

- L'età del pedofilo sia uguale o maggiore di 16 anni ed almeno 3 in più della sua vittima
- Le fantasie, gli impulsi sessuali ed i comportamenti deviati interferiscano nella vita lavorativa e di relazione causando un disagio clinico significativo
- Il comportamento sessuale deviato può essere di tipo esclusivo o non esclusivo nel caso in cui il soggetto si dedichi anche ad attività sessuale considerata come normale
- Tutte le precedenti sono corrette

### 3: La castrazione chimica in Italia:

- È legge dal 17-2-97
- È sempre illegale perché nessun soggetto può essere obbligato ad un trattamento sanitario e neanche una legge può violare i limiti imposti dal rispetto della persona secondo quanto sancito in modo ineluttabile dall'articolo 32 della Costituzione
- È praticabile solo in soggetti condannati perché "l'infrangibilità" del corpo umano non è valida nei soggetti condannati per reati penali
- È praticabile se c'è il consenso dell'interessato

### 4: La castrazione chimica in altri Paesi:

- In Germania la castrazione chimica è legge dal 1969, solo in pazienti di età maggiore di 25 anni
- In Danimarca la legge è in vigore dal 1973 ed ha sostituito la castrazione chirurgica che era stata approvata dal 1929
- In Svezia è in vigore dal 1993, applicabile solo su richiesta dell'interessato
- In Francia è legge dello stato dal 1997 ma solo su volontari
- Nel Regno Unito è possibile ricorrere alla castrazione chimica su richiesta diretta del condannato per reati di pedofilia
- Nessuna delle precedenti è corretta. In nessun Paese estero la castrazione chimica è consentita
- Corrette a, b, c, d

### 5. Il rationale per l'utilizzo della castrazione chimica nel pedofilo comprende:

- Riduzione ed annullamento dei sintomi più rilevanti del malessere sessuale
- Controllo della minaccia ideativo-ripetitiva ed aggressiva verso i minori
- Riduzione fino alla scomparsa degli atteggiamenti e pulsioni sessuali
- Più agevole applicazione delle procedure psicoterapiche e cognitivo comportamentali
- Bassa percentuale, solo 3-5%, di recupero dei pedofili con la sola psicoterapia.
- Tutte le precedenti sono corrette

### 6. I farmaci utilizzabili nella castrazione chimica sono i seguenti:

- Ciproterone acetato
- Dietilstilbestrolo (ormai abbandonato)
- Testosterone
- Diidrotestosterone
- GnRH

# Sostanze di abuso in medicina sessuale e riproduttiva

## *Drug abuse in sexual and reproductive medicine*

E.A. GRECO<sup>\* \*\*</sup>, D. FRANCOMANO<sup>\*</sup>, R. BRUZZICHES<sup>\*</sup>, M. PILI<sup>\*</sup>, G. SPERA<sup>\*</sup>, A. AVERSA<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> Cattedra di Medicina Interna, Dipartimento Fisiopatologia Medica, Sapienza Università di Roma; <sup>\*\*</sup> Istituto Clinico Riabilitativo Villa delle Querce, Nemi (Roma)

**Parole chiave:** Anabolizzanti, Testosterone, PDE5-inibitori, Uso illegale, Mercato nero di steroidi

**Key words:** Anabolic drugs, Testosterone, PDE5-inhibitors, Illegal use, Steroids black market

### Riassunto

Ai nostri giorni il doping è considerato uno dei problemi più diffusi al mondo, sia tra gli sportivi agonisti che tra gli amanti del *body building*, o semplicemente tra gli sportivi amatoriali. Negli ultimi anni, l'uso di sostanze dopanti è molto aumentato soprattutto fra i giovani frequentatori di palestre e, sempre più spesso, chi inizia a doparsi non conosce i reali effetti collaterali delle sostanze che sta assumendo e pertanto non dà rilevanza alla visita medica. Lo specialista andrologo deve essere cosciente dei potenziali effetti nocivi del doping, al fine di saper identificare possibili sintomi da riferire all'uso di sostanze proibite.

Lo scopo di questa review è quello di evidenziare le ripercussioni sulla funzione sessuale e riproduttiva dell'abuso di steroidi anabolizzanti e di inibitori delle fosfodiesterasi, alla luce del loro facile utilizzo attraverso Internet. Inoltre, intende fornire un contributo sulle forme *inconsce* di doping, quali il consumo di integratori alimentari che migliorano le prestazioni fisiche.

### Summary

*Today, doping is considered one of the most widespread problems in the world among agonistics, the body-builders, or simply for recreational purposes. In the last few years, the use of doping substances has gained popularity above all in young gymnasium enthusiasts and the consumers are not aware of the real side-effects of the substances they are using and, therefore, do not assign an important role to medical controls. Every andrologist must be aware of the potential ill-effects derived from doping substances, and must be able to identify possible symptoms related to drug abuse. Aim of this review is to overview steroid anabolic substances and phosphodiesterase type-5 inhibitor abuse and the consequences on sexual and reproductive function in man. Furthermore, the possibility is illustrated of doping unawareness, such as consumption of over-the-counter drugs enhancing physical performance.*

### Introduzione

Si definisce doping l'utilizzo di farmaci o espedienti atti ad incrementare artificialmente la performance degli atleti e a migliorarne i risultati. Sembra che il termine doping derivi dalla parola *dope*, una bevanda alcolica impiegata, in Sud Africa, come eccitante in alcune cerimonie danzanti. L'uso di sostanze in grado di agire sul rendimento fisico degli atleti nasce con le competizioni sportive e con il desiderio di primeggiare. Infatti, già Claudio Galeno, il noto medico-filosofo, descriveva sostanze assunte dagli atleti nei periodi immediatamente precedenti le competizioni per migliorare le proprie prestazioni. Con la reintroduzione dei giochi olimpici e la diffusione dello sport a livello professionistico, la pratica di potenziare le capacità fisiche dell'atleta con

sostanze non lecite si è estesa a macchia d'olio, interessando quasi tutte le discipline sportive <sup>1</sup>. Il doping è ancora oggi considerato come uno dei problemi più diffusi, urgenti ed attuali nella pratica sportiva; infatti, l'impiego di sostanze, tecniche, o metodologie di "preparazione fisica" non giustificate da condizioni patologiche, atte a modificare le condizioni fisiche dell'atleta e a migliorarne le prestazioni agonistiche, non pregiudica soltanto il leale svolgimento delle competizioni sportive, ma, soprattutto, può compromettere lo stato di salute dell'atleta stesso.

L'uso di sostanze dopanti cominciò a divenire un problema emergente dalle prime Olimpiadi moderne del 1900, e nel 1967 l'*International Olympic Committee* (IOC) istituì la prima Commissione Medica per studiare il fenomeno e vigilare su questa pericolosa pratica.

Tale Commissione bandì negli anni successivi l'uso del doping nello sport, diffondendo la lista completa delle sostanze considerate tali e specificando le condizioni di accreditamento dei laboratori di analisi e la descrizione delle metodiche analitiche per la diagnosi di doping tra gli atleti. La diagnosi prevedeva e prevede ancora oggi la dimostrazione della presenza di sostanze vietate e/o di loro metaboliti nei campioni di urina <sup>2</sup>. A questo proposito, ricordiamo che costantemente appaiono sul mercato nero nuovi steroidi anabolizzanti sempre più difficili da rintracciare con i metodi spettrofotometrici comuni <sup>3</sup>.

La caratteristica del doping è che si tratta di un fenomeno sommerso la cui pratica nel corso degli anni, con l'uso di prodotti sempre più sofisticati e, sfruttando le conoscenze di fisiologia umana e farmacocinetica, si è sempre più diffusa a tutti i livelli di attività agonistica, fino ad interessare purtroppo anche le attività di tipo amatoriale.

Nella lista delle sostanze vietate agli sportivi, che periodicamente viene pubblicata dall'IOC, approvata dalla *World Anti Doping Agency* (WADA), compaiono sostanze stimolanti (es.: anfetamine, bromantano, cocaina, efedrina, pentetrazolo, salbutamolo), narcotici (es.: bupremorfina, metadone, morfina), agenti anabolizzanti (es.: androstenedione, DHEA, testosterone, metandione, mesterolone, nandrolone, stanatolo), diuretici (es.: acetazolamide, bumetanide, furosemide, mannitolo, triamterene) e ormoni peptidici (es.: ACTH, gonadotropine corioniche, GH, IGF-1, eritropoietina, insulina). Le sostanze sottoposte a restrizione comprendono, invece, alcool (etanolo), cannabinoidi (marijuana, hashish), anestetici locali (lidocaina, mepivacaina, procaina), corticosteroidi (cortisone, desametasone, fludrocortisone, prednisone) e  $\beta$ -bloccanti (acebutolo, atenololo, metoprololo, propranololo, sotalolo); infine, fra i metodi proibiti compaiono il doping ematico (es.: trasfusioni di sangue) e le manipolazioni farmacologiche, chimiche e fisiche (es.: inibizione dell'escrezione renale) (Tab. I).

Considerare il doping come un fenomeno prettamente

sportivo è, comunque, un atto di superficialità e di disinformazione. Infatti, quasi nessuno parla della terribile diffusione del doping tra i *body-builder* non agonisti e tra i numerosi frequentatori delle palestre e delle innumerevoli patologie e morti che esso provoca; i media parlano della diffusione della droga tra gli attori, tra le modelle e tra altri esponenti dello *show business* ma nessuno dice che molti di essi assumono anche sostanze dopanti. Nessuno o quasi si azzarda a dire che il doping rappresenta una piaga tra i militari e tra gli agenti di polizia, salvo che negli USA dove il problema con tutte le conseguenze che comporta sul vivere civile e sull'efficacia della lotta alla criminalità – è stato percepito da tempo ed è trattato come si conviene dagli studiosi oltretutto da giornalisti coraggiosi; solo qualche meritevole organizzazione scientifica e pochi esperti si espongono per denunciare la vendita spregiudicata di farmaci dopanti, sostanze, che alcune aziende farmaceutiche spacciano per coadiuvante terapeutico, o per integrazione alimentare, o per un riequilibrio fisiologico. È dunque urgente ed irrimandabile che le Istituzioni interessate analizzino nella sua globalità e in modo approfondito e sistematico il fenomeno dell'uso improprio a scopo di doping di molti farmaci, per porvi un rimedio o quantomeno un freno. Questo lavoro ha lo scopo di evidenziare le classi di sostanze dopanti di pertinenza dell'andrologo, e soprattutto di mettere in luce quali possano essere le ripercussioni del loro utilizzo sulla funzione sessuale e riproduttiva. Infine, intende dare un contributo puntando il dito su quelle forme *inconsce* di doping, quali la assunzione incongrua di terapie ormonali e di farmaci stimolanti l'attività sessuale.

## Il doping da androgeni

### ASPETTI DI FISIOPATOLOGIA DEGLI STEROIDI SESSUALI

Gli androgeni sono essenziali nel regolare il sistema riproduttivo maschile, svolgendo un ruolo im-

**Tab. I.** Categoria delle sostanze vietate dal Comitato Internazionale Olimpico (mod.). *Classification of illegal substances according to the International Olympic Committee (modified).*

Sostanze proibite	Sostanze limitate	Metodi vietati
Steroidi anabolizzanti, androgeni, anti-estrogeni	Alcool	Doping ematico
Diuretici e sostanze maschera	Cannabinoidi	Manipolazioni fisico-chimiche farmacologiche
Analgesici e narcotici	Anestetici	
Ormoni peptidici	Corticosteroidi	
Stimolatori psicomotori	Beta bloccanti	

portante durante tutte le fasi della vita. Essi infatti determinano la differenziazione dei genitali interni ed esterni, la maturazione dei caratteri sessuali secondari e la spermatogenesi; contribuiscono al dimorfismo muscolare ed osseo, oltre a svolgere importanti effetti sulla laringe, sulla sintesi di emoglobina, sulla libido e sul comportamento sessuale. Il testosterone è il principale androgeno prodotto dal testicolo, da parte delle cellule di Leydig, sotto lo stretto controllo dell'ormone luteinizzante (LH) ipofisario. Le concentrazioni fisiologiche di testosterone nell'adulto sano oscillano tra 300-1000 ng/mL (10-35 nmol/L), quale risultato del bilancio tra produzione endogena, conversione periferica dell'ormone e sua escrezione. Tuttavia la concentrazione di testosterone varia in base all'età, seguendo un andamento caratterizzato da valori similpuberali nel corso dei primi due trimestri di vita intrauterina, necessari per il differenziamento dei genitali e l'impregnazione cerebrale in senso maschile, crollano drammaticamente nel corso del terzo trimestre di vita intrauterina, per aumentare nuovamente nel corso dei primi 2-3 anni di vita. In seguito, i valori di testosterone si riducono notevolmente e rimangono tali fino all'inizio dello sviluppo puberale, quando si osserva un aumento progressivo, che garantisce un corretto sviluppo dei caratteri sessuali secondari e della spermatogenesi, fino a raggiungere la concentrazione tipica dell'adulto in corrispondenza del 18° anno di età, periodo in cui si ritiene conclusa la fase di sviluppo puberale. Da questo momento in poi la concentrazione di testosterone rimane stabile per un periodo variabile da soggetto a soggetto, per poi iniziare un progressivo declino (età-correlato) che può determinare in una percentuale variabile di casi uno stato di carenza, spesso clinicamente asintomatico, a differenza di quanto avviene per le donne con il periodo menopausale.

Oltre al testosterone, il testicolo produce anche quote minori di  $\Delta 4$ -androstenedione, androsterone, 17-idrossiprogesterone (17OHP), progesterone e pregnenolone. I principali metaboliti del testosterone, biologicamente attivi, sono rappresentati dal  $5\alpha$ -dihidrotestosterone (DHT) e dal  $17\beta$ -estradiolo (E2), la cui sintesi avviene prevalentemente in corrispondenza di sedi extratesticolari, come prostata e tessuto adiposo, rispettivamente, a seguito della conversione di testosterone nell'uno o nell'altro metabolita, operata da enzimi quali la  $5\alpha$ -reduttasi e l'aromatasi, rispettivamente. Il testosterone circola nel plasma principalmente legato all'albumina e alla pro-

teina legante gli ormoni sessuali, la *sex-hormone binding globulin* (SHBG). Quest'ultima è una  $\beta$ -globulina con un unico sito di legame ad alta affinità per gli androgeni, sintetizzata prevalentemente dal fegato e in piccola parte dallo stesso testicolo. In condizioni di normalità circa il 44% della quota ormonale è legata alla SHBG, il 54% è legata all'albumina e solo il 2% è presente in forma libera. Il metabolismo extratesticolare del testosterone prevede sia tappe di attivazione che processi di degradazione, portando alla formazione dei due principali metaboliti quali DHT ed E2.

Nel periodo embrionale gli androgeni favoriscono la differenziazione in senso maschile dei genitali interni ed esterni e contribuiscono al loro sviluppo durante il periodo puberale. Il modello clinico del deficit di  $5\alpha$ -reduttasi ha dimostrato che il DHT svolge un ruolo preponderante in tal senso rispetto a quello svolto dal testosterone stesso. Il quadro clinico dei neonati maschi con questo deficit, infatti, varia dalla completa femminilizzazione a quadri più sfumati di pseudoermafroditismo, a seconda dell'entità del deficit enzimatico<sup>5</sup>. Inoltre, l'osservazione che tali soggetti non sviluppano con l'età l'ipertrofia prostatica benigna sembra dimostrare il preponderante ruolo svolto dal DHT nei processi di differenziazione e accrescimento della prostata e nella patogenesi della patologia prostatica. L'azione biologica del DHT, in sinergia all'azione diretta del testosterone, infine, è fondamentale per lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari durante la pubertà, con particolare riferimento all'accrescimento del pene, della laringe e allo sviluppo dell'unità pilo-sebacea<sup>5,6</sup>. Inoltre, l'azione sinergica di testosterone e DHT è fondamentale per la stimolazione della sintesi di emoglobina. Sono noti gli effetti diretti del testosterone sul muscolo striato<sup>7</sup>, mentre gli effetti sulla massa ossea, distribuzione del grasso corporeo e sul metabolismo lipidico, sono controversi e sembrano essere mediati dall'azione dell'E2. A livello del sistema nervoso centrale, il testosterone può agire come tale o come DHT o come E2, influenzando lo sviluppo e l'organizzazione neuronale, condizionando l'acquisizione di appartenenza di genere e la condotta sessuale. Infine, l'avvio e il mantenimento della spermatogenesi durante la pubertà sembrano essere dei processi sotto il diretto controllo del testosterone<sup>8</sup>; il trattamento con testosterone appare controindicato in tutte le forme di infertilità idiopatica in quanto esercita un effetto soppressivo sulla spermatogenesi e sono riportati casi sporadici di ipogonadismo indotto dall'abuso di steroidi anabolizzanti<sup>9</sup>.

## Doping da steroidi

Gli steroidi anabolizzanti sono molecole derivanti dal testosterone, che oltre ad essere correntemente impiegate per il trattamento sostitutivo degli ipogonadismi, spesso sono utilizzate e abusate in ambito sportivo per la loro spiccata attività anabolica. Il doping a base di androgeni è diffuso prevalentemente fra le discipline che richiedono potenza e resistenza muscolare<sup>10</sup>. Nel corso degli anni, l'industria farmaceutica ha sviluppato delle molecole di sintesi in grado di mimare l'azione anabolizzante dell'ormone naturale, con lo scopo di scindere quanto più possibile l'azione anabolizzante da quella androgenizzante propria del testosterone. Tuttavia, gli atleti prediligono l'uso di molecole quali il testosterone, il DHT e le gonadotropine non essendo queste, con le attuali metodiche di indagine, facilmente differenziabili dalle molecole endogene. Gli anabolizzanti steroidei sono utilizzati prevalentemente negli sport di potenza e resistenza e, pur non essendo state del tutto chiarite azione ed efficacia sullo sviluppo della forza muscolare, sono stati e sono ancora oggi largamente utilizzati<sup>11</sup>. L'assunzione di queste sostanze a scopo di doping è molto cambiata nel corso del tempo: dalle massicce dosi utilizzate ai tempi della mancanza dei test per rivelarne l'uso, si è giunti ad un'assunzione più mirata, con piccole dosi, spesso in combinazione fra di loro. Lo scopo fondamentale di questa metodologia di assunzione è di mantenere una minima azione anabolizzante limitando al massimo il rischio di positività ai controlli. Inoltre, a sostegno dell'azione degli steroidi anabolizzanti, vengono oggi utilizzate molecole capaci di prolungarne la durata d'azione, quali gli inibitori dell'aromatasi, utilizzati anche per contrastare alcuni effetti collaterali degli anabolizzanti stessi, quali la ginecomastia.

Gli attuali preparati di testosterone si dividono, secondo le modalità di somministrazione, in orali, iniettivi e transdermici. La assunzione di testosterone per via orale può essere effettuata prevalentemente mediante l'uso di testosterone undecanoato o di mesterolone. Il testosterone undecanoato, oggi disponibile anche come formulazione iniettiva, è l'unica forma di testosterone che può essere somministrata per via orale, in quanto, grazie ai siti lipofili della sua catena, circola nel torrente linfatico e sfugge al processo di inattivazione epatica; tuttavia la sua efficacia clinica risulta limitata a causa della sua scarsa biodisponibilità, della presenza di livelli sierici fluttuanti, della breve emivita e della necessità di una pluri-somministrazione giornaliera. Il mesterolone,

un derivato del DHT, possiede a sua volta uno scarso effetto androgenizzante ed il suo uso tende ad essere per questo abbandonato in clinica. Altri derivati del testosterone per via orale comprendono il 17 $\alpha$ -metiltestosterone ed il fluossimesterone che sono associati ad epatotossicità e sono quindi scomparsi dal mercato europeo<sup>12</sup>. Del tutto recentemente è stato introdotto un nuovo sistema di rilascio attraverso la mucosa orale che permette di evitare il primo step di passaggio epatico (il drenaggio venoso orale consente un passaggio diretto nella vena cava superiore), consentendo al testosterone una utilizzazione in quanto tale. La formulazione prevede il rilascio controllato di 30 mg di testosterone nella fossetta degli incisivi con una somministrazione bi-giornaliera<sup>13</sup>. Gli esteri del testosterone, disponibili anche in formulazioni iniettabili, sono ottenuti mediante l'esterificazione del residuo 17 $\beta$ -idrossilico del testosterone con diversi gruppi carbossilici, diminuendo la polarità dello steroide e incrementandone la liposolubilità. Col crescere della lunghezza della catena laterale carboniosa vengono aumentati la liposolubilità e i tempi di rilascio del composto esterificato che, una volta assorbito, viene idrolizzato in un composto biologicamente attivo identico al testosterone libero e successivamente metabolizzato come l'ormone endogeno. Tra i preparati iniettivi di testosterone, infine, possiamo disporre di testosterone propionato, testosterone enantato, esteri in associazione e testosterone undecanoato, di recente introduzione in Italia. Un trattamento sostitutivo, in caso di ipogonadismo, richiede circa 100 mg/settimana di testosterone enantato o 5-10 mg/die di testosterone somministrato per via transdermica. In genere gli schemi in caso di abuso di steroidi sessuali prevedono l'utilizzo di dosi 10-100 volte superiori a quelle sostitutive, con modalità ciclica di 4-18 settimane e progressivo incremento a piramide della dose, con combinazione di preparati parenterali e orali fino a un picco, seguito da una riduzione acuta<sup>14</sup>. Le formulazioni di testosterone *long-acting* sono la forma farmaceutica più utilizzata, a causa del basso costo e della modalità di somministrazione. Tali farmaci sono spesso associati all'uso di gonadotropine (FSH, LH), clomifene, GH, insulina ed eritropoietina, nell'ambito di un abuso plurifarmacologico<sup>15-17</sup>.

L'effetto stimolatore del testosterone sull'eritropoiesi è ampiamente documentato. Sebbene un modesto incremento di emoglobina ed ematocrito, qualora i valori di emocromo superino il 51% è necessario sospettare in un giovane l'esistenza di doping e suggerire eventualmente di interrompere l'utilizzo del far-

maco per il concreto rischio di insorgenza di eventi trombotici. Anche se sembra che il testosterone non comporti l'insorgenza dell'apnea notturna, questo fenomeno deve essere considerato come una potenziale conseguenza dell'abuso di steroidi anabolizzanti, e non deve essere trascurato <sup>15</sup>.

Alcuni derivati del testosterone utilizzati nelle formulazioni orali sono risultati epatotossici (gli alchilati), e possono causare colestasi, ittero e spesso una condizione associata esclusivamente all'uso di steroidi per via orale quale l'epatite peliosica che consiste nella formazione nel fegato di sacche piene di sangue la cui rottura può causare una fatale emorragia. Ben poco serve assumere epatoprotettori per risolvere i danni degli steroidi! È stato riportato recentemente che dopo lunghi periodi di assunzione, vi è una aumentata predisposizione all'adenocarcinoma epatico <sup>16</sup>; a livello muscolare si verifica un incremento della fragilità delle inserzioni tendinee derivante dalla riduzione della loro elasticità, ed è stato accertato che l'incremento della forza muscolare associato ad una minore elasticità facilita il verificarsi di stiramenti o rotture <sup>17</sup>. Le formulazioni intramuscolari presentano inoltre alcuni problemi quali dolore, ecchimosi e, soprattutto, scarso mantenimento di livelli costanti e adeguati di ormone.

Nei giovani che assumono steroidi 'involontariamente', si determina una prematura "saldatura ossea" con una conseguente diminuzione dell'altezza da adulti <sup>18 19</sup>. L'abuso degli steroidi anabolizzanti, infine, è stato messo in correlazione con una alterazione del metabolismo lipidico. L'aspetto più consi-

stente risulta essere un significativo aumento del colesterolo-LDL ed in una diminuzione del colesterolo-HDL di circa il 50%" <sup>20</sup>. La ginecomastia è molto più frequente nei soggetti obesi che nei soggetti non obesi, conseguenza dell'aromatizzazione periferica del testosterone a livello del tessuto adiposo mammario. I livelli di E2, ormone tipicamente femminile, negli atleti che praticano l'assunzione di steroidi del tipo *stacking*, possono superare di 7 volte quelli riscontrabili nella fase ovulatoria delle donne! Come già detto, l'utilizzo di inibitori estrogenici come il tamoxifene o il letrozolo, farmaci utilizzati nella terapia del carcinoma della mammella, non hanno dato successi soddisfacenti per contrastare tale fenomeno. In casi estremi, lo sviluppo di tessuto mammario non è totalmente reversibile e deve essere praticata una mastectomia riduttiva. I possibili effetti dannosi degli steroidi anabolizzanti possono essere quindi più precoci, coinvolgendo fegato, apparato endocrino/riproduttivo, cute, apparato cardiovascolare ed il sistema nervoso centrale (Tab. II). La maggioranza dei dati sugli effetti a lungo termine degli steroidi anabolizzanti nell'uomo proviene da casi aneddotici, piuttosto che da formali studi epidemiologici. Sembra emergere che l'incidenza di effetti potenzialmente mortali sia bassa, ma è possibile che gli effetti avversi più seri non siano stati riconosciuti o non riferiti <sup>21</sup>. I dati provenienti da studi su animali fanno emergere che quando si espongono topi maschi a steroidi in dosi simili a quelle assunte dagli atleti, e per un periodo temporale corrispondente ad un quinto della loro vita, il risultato è il riscontro di un'alta percentuale di

**Tab. II.** Danno di organi e sistemi durante l'abuso di steroidi anabolizzanti androgeni. *Organ end system damages during anabolic steroid abuse.*

<b>Organo tessuto bersaglio</b>	<b>Principali effetti</b>
Cute	Crescita dei peli, aumento produzione di sebo
Fegato	Diminuita sintesi di HDL, ittero colestatico o emorragico
Genitali	Alterazioni del differenziamento, maturazione e sviluppo durante le varie fasi della vita (da quella gestazionale alla pubertà)
Ipotalamo/ipofisi	Diminuzione della produzione di GnRH, e delle gonadotropine (LH e FSH), aumentata produzione di ormone della crescita
Muscolo	Aumento della massa muscolare magra e della forza muscolare
Ossa	Aumento della densità ossea, chiusura delle epifisi
Torace	Aumento delle dimensioni
Prostata	Aumento delle dimensioni
Rene	Stimolazione della sintesi di eritropoietina con conseguente aumento del numero dei globuli rossi nel sangue, ritenzione idrosalina
Sistema Immunitario	Diminuita produzione di anticorpi
Sistema Nervoso Centrale	Aumento libido, sensazione di benessere, aumento dell'aggressività, ictus
Tessuto Adiposo	Aumento lipolisi, diminuzione adiposità addominale

**Tab. III.** Principali alterazioni cliniche andrologiche e sistemiche indotte dall'abuso di steroidi anabolizzanti. *Main anabolic steroid abuse-induced andrologic and systemic alterations in the clinical setting.*

Uomini	Donne	In generale
Alterazioni della spermatogenesi	Riduzione volume seno	Acne
Riduzione del volume testicolare	Disturbi ciclo mestruale	Edemi declivi
Cancro prostata	Abbassamenti tono di voce	Ittero
Disfunzione erettile	Irsutismo	Cardiomiopatie
Calvizie		Tremore
Disuria		Diabete
Ginecomastia		Difficoltà respiratorie
		Incremento della pressione arteriosa
		Iperplasie/tumori
		Danni ai legamenti
		Danni ai muscoli
		Danni ai tendini

morti premature tra le cavie<sup>22</sup>. L'abuso di steroidi interrompe la fisiologica produzione ormonale, causando cambiamenti desiderati ed indesiderati (Tab. III). Alcuni sono reversibili, ed includono la sterilità e l'atrofia dei testicoli. Altri sono irreversibili, come la calvizie e la ginecomastia, provocata dalla alterazione del normale rapporto testosterone/estrogeni. La sterilità può persistere anche dopo parecchi mesi (fino a 24) dalla sospensione dell'assunzione anche se si è utilizzata una terapia a base di gonadotropine<sup>23,24</sup>. Nelle donne, gli steroidi anabolizzanti causano alterazioni del ciclo mestruale e lo sviluppo di caratteristiche sessuali secondarie maschili. Il volume dei seni ed il grasso corporeo diminuiscono, la pelle diventa ruvida, il clitoride si ingrandisce e la voce diventa rauca. Le donne possono presentare una crescita eccessiva della peluria del corpo ma perdono i capelli. La variazione del tono della voce e l'ipertrofia del clitoride sono conseguenze irreversibili<sup>25</sup>. L'assunzione di steroidi anabolizzanti ad alte dosi, inoltre, è causa di alterazioni del comportamento quali aumentata irritabilità e aggressività<sup>26,27</sup>. Gli steroidi anabolizzanti provocano anche altri effetti sul comportamento inclusa euforia, aumento dell'energia fisica, eccitazione sessuale, alterazioni cognitive (perdita della memoria, deficit di attenzione), disturbi del tono dell'umore (depressione, tendenza al suicidio)<sup>28</sup>. L'abuso di steroidi può essere associato a malattie cardiovascolari, inclusi cardiopatia ischemica ed ictus, perfino in atleti di età inferiore ai 30 anni<sup>29,30</sup> (Tab. II). Questo perché gli steroidi, stimolando la produzione di eritropoietina renale, agiscono da fattori pro-trombotici e possono danneggiare il muscolo cardiaco tanto da intaccarne

seriamente la funzionalità<sup>31,32</sup>. Recenti studi hanno inoltre dimostrato che l'abuso di steroidi anabolizzanti può contribuire ad accelerare i processi neurodegenerativi a scapito del sistema nervoso centrale. In altre parole, essi esercitano un'azione tossica sulle cellule nervose e sono coinvolti nei meccanismi che causano apoptosi neuronale che si associa a numerose malattie neurodegenerative, quali la malattia di Alzheimer e la sclerosi laterale amiotrofica (morbo di Lou Gerig).

Vogliamo infine sottolineare come numerosi integratori alimentari, quelli che si possono comprare ogni giorno in supermercati, negozi di articoli sportivi, palestre, oltre che su Internet, possono contenere sostanze nocive e illegali. Infatti, tali preparati, "da pochi euro", possono nascondere delle sostanze non indicate in etichetta, e non proprio benefiche; come: lo stanozololo e il metandienone, in altre parole, steroidi anabolizzanti. L'Istituto di Biochimica dell'Università dello Sport di Colonia, in uno studio conclusivo da poco, nel quale si è scoperto che, su una serie di prodotti in vendita in Europa occidentale come integratori alimentari (di proteine, carboidrati, calcio, ferro, zinco), dietetici o di supplementi di vitamine e sali minerali, nel 20 per cento dei casi questi stessi prodotti, destinati al consumo di massa, contengono sostanze non riportate nell'etichetta. Fra le sostanze proibite più frequenti si è ritrovato: testosterone, nandrolone, androstanoedione<sup>33</sup>. Tale contaminazione è resa possibile essenzialmente per due motivi: il primo, la cosiddetta contaminazione incrociata accidentale; il secondo, la frode. La contaminazione accidentale è frequente nei prodotti provenienti dagli Stati Uniti, dove è consentita la libera vendita dei pro

ormoni (sostanze che stimolerebbero la produzione di ormoni naturali), e dall'Estremo Oriente, dove molte aziende maneggiano steroidi anabolizzanti con disinvoltura. In questi luoghi si confeziona ogni tipo di integratore e le contaminazioni nelle vasche di miscelazione sono frequenti. L'aggiunta fraudolenta viene fatta, invece, da chi vuole potenziare gli effetti degli integratori proteici, per aumentarne l'efficacia e indurre al tempo stesso dipendenza nel consumatore. Nonostante paesi come l'Italia, protetti da un decreto legislativo (155/1997), che prevede direttive molto rigide per chi produce o importa alimenti ed impone una sorta di certificazione da parte di un laboratorio sanitario, il problema della contaminazione, nella maggior parte dei casi, risiede nelle inadeguate verifiche. Difatti un integratore che sia prodotto da una grande casa farmaceutica dovrebbe fornire margini di sicurezza maggiori, perché è più difficile che un'azienda metta a rischio in questo modo la propria reputazione.

## Il doping da PDE5 inibitori

A 10 anni dal lancio ufficiale, il sildenafil è diventato un farmaco di massa, anche tra i giovani che non ne avrebbero bisogno, in genere per vincere l'"ansia da prestazione" ed essere sempre pronti per un'ottima performance anche nelle situazioni meno agevoli, e negli utilizzatori assidui di sostanze stupefacenti per scopi puramente ricreativi in associazione con altre droghe. L'uso ricreazionale di sildenafil tra i giovani, soprattutto ventenni, è estremamente in voga. Viene assunto per migliorare le performance sessuali, per combattere l'ansia da prestazione e per evitare gli effetti negativi dell'alcol nei rapporti sessuali. I giovani utilizzerebbero il farmaco soprattutto per non deludere la partner al termine di una serata, per migliorare le proprie prestazioni e per evitare gli spiacevoli "inconvenienti" sessuali legati all'assunzione di alcol e/o droga<sup>34</sup>. Al momento, il surrogato più gettonato arriva dall'India e costa la metà dell'originale, 5 euro a pillola. Quando si vuole spendere ancora meno, infine, c'è anche Internet. Acquistando online in India o a Singapore, Paesi nei quali il principio attivo non è coperto dal brevetto, una compressa a base di sildenafil costa meno di tre dollari.

Il farmaco, qualche volta, viene definito "vitamina V" e termini gergali che si riferiscono al suo uso ricreativo sono "hammerheading" e "sextasy" (quando si trova in associazione con metilenedioxyamfetamina [MDMA] ed estasi); e "tina" (quando se ne fa

uso in associazione con metamfetamina<sup>35</sup>. Inoltre, la vendita di sildenafil e di altri "farmaci da provare" è spesso sollecitata da Internet e tramite invio spam' di e-mail. Ottenere la prescrizione di farmaci attraverso fonti come Internet, senza un esame fisico ed un accertamento clinico delle proprie condizioni, circonviene i requisiti legali e disgrega la relazione tra medico, paziente e farmacista. Il rischio collegato all'acquisto di sildenafil on-line è stato percepito sin dal 1999 quando erano presenti già 10 farmacie virtuali che vendevano sildenafil mediante una prescrizione pubblicata da un medico affiliato, estendendo così la dispensazione del farmaco su larga scala nonostante fossero presenti evidenti controindicazioni<sup>36</sup>. Negli anni successivi, in molti altri stati del mondo è stata riscontrata una distribuzione illegale (o parallela) del farmaco, ed appare preoccupante l'avvento di altre sostanze definite naturali od alternative simili al sildenafil. Nello specifico due sostanze, promosse come alternative naturali al sildenafil, sono state sottoposte ad esame chimico ed ognuna di esse conteneva in media 55 mg di sildenafil citrato per capsula<sup>37</sup>. Perciò, l'uso di prodotti promossi come alternative ai PDE5 inibitori possono portare al rischio di interazioni farmacologiche e ad effetti avversi simili a quelli associati col sildenafil di prescrizione.

Il riscontro di eventi avversi severi legati all'uso del sildenafil in associazione con i nitrati, sta ad indicare il largo abuso senza controllo medico. Inoltre, si sono verificati dei casi mortali dovuti all'associazione con amfetamine o altri farmaci<sup>38</sup>. L'uso inappropriato del sildenafil è anche legato alle cosiddette *club-drugs*, sostanze utilizzate a scopo ricreativo per migliorare le esperienze sociali. Queste includono come già detto, più propriamente il MDMA, l'acido gammaidrossibutirrico, la ketamina, e il nitrito di amile ("poppers")<sup>39,40</sup>. Queste combinazioni possono risultare in allucinazioni, disinibizione sociale ed aumento della libido. Inoltre, al loro uso si può associare una temporanea disfunzione erettile che può spingere il soggetto alla ricerca di agenti in grado di aumentare l'erezione, andando così ad incrementare gli effetti collaterali dell'associazione farmacologica con il sildenafil<sup>39</sup>. L'uso concomitante di sildenafil e delle *club-drugs* non genera interazioni ed effetti avversi solo al singolo, ma rientra anche in una prospettiva di salute pubblica. Infatti, la pratica di comportamenti sessuali ad alto rischio che ne deriva può aumentare la trasmissione di malattie sessuali, e maggiormente dell'HIV<sup>40</sup>. Sono state riscontrate interazioni farmacologiche potenzialmente fatali con gli inibitori delle proteasi

che, inibendo il metabolismo del sildenafil, ne innalzano le concentrazioni sieriche e pertanto ne potenziano gli eventi avversi nel tempo<sup>41 42</sup>.

Oltre all'uso inappropriato fatto dagli adulti, è stato stimato un largo uso del sildenafil tra i giovani studenti delle scuole superiori. In questa popolazione il sildenafil viene considerato un afrodisiaco o *party-drug*. Il farmaco è in grado di ridurre il tempo refrattario post-orgasmico, come dimostrato in alcuni studi clinici svolti su giovani uomini sani<sup>43</sup>. Questa scoperta può condurre gli adolescenti ed i giovani uomini all'uso di tale farmaco per aumentare le prestazioni sessuali con erezioni più frequenti e con più rapporti successivi; è infatti frequente che giovani uomini usino il sildenafil in combinazione con le altre droghe per aumentare il numero di rapporti sessuali e facilitare l'avvento di orgasmi multipli. L'uso ricreativo o l'abuso di vardenafil<sup>44</sup> o tadalafil non è stato riportato; comunque, questi agenti possiedono un profilo simile al sildenafil e, pertanto, l'uso ricreativo non sarebbe inaspettato.

L'emivita del tadalafil è di 17,5 ore, la maggiore tra le molecole di questa categoria di farmaci<sup>45</sup>. In Europa viene chiamata "*le weekender*" e pertanto data la sua lunga durata d'azione potrebbe essere potenzialmente ricondotta ad un più vasto abuso. Per tale motivo sono stati recentemente studiati i suoi effetti acuti sulla performance muscolare degli atleti sani; gli autori non hanno riscontrato variazioni significative sulla capacità anaerobica individuale<sup>46</sup> né sulla resistenza all'esercizio fisico in condizioni di normossia<sup>47</sup>. Vi è un crescente interesse mondiale riguardo la cross-reazione degli inibitori della PDE5 verso altri enzimi come la PDE11. La PDE11 è particolarmente espressa nella ghiandola prostatica, e nel tessuto muscolare scheletrico, ed è proprio attraverso questo enzima che potrebbero estrinsecarsi alcuni degli effetti collaterali quali i dolori muscolari e la riduzione della qualità dello sperma<sup>48</sup>. Pomara et al. hanno sperimentato l'azione di una singola dose di sildenafil e di tadalafil sulla motilità nemaspermica in giovani infertili. Dopo l'assunzione di sildenafil si è osservato un significativo incremento della motilità progressiva; di contro, dopo la somministrazione di tadalafil si è verificato un importante decremento di tali valori. Questi risultati suggeriscono che la motilità spermatica di giovani soggetti infertili potrebbe risentire in qualche modo della somministrazione acuta di sildenafil o di tadalafil<sup>49</sup>. A tale proposito però, studi precedentemente condotti su giovani fertili, avevano dimostrato come la somministrazione acuta di sildenafil non modificasse le carat-

teristiche del liquido seminale<sup>43</sup>, ma era in grado di indurre una reazione acrosomiale precoce *in vitro*<sup>50</sup>. Ad oggi, il rischio riproduttivo legato all'assunzione impropria di tadalafil appare essere molto limitato, in quanto i dati ottenuti in uomini di età superiore ai 45 anni, dopo somministrazione per 9 mesi di una dose di 20 mg al dì, non hanno prodotto alcun effetto negativo sulla spermatogenesi<sup>51</sup>. Pertanto, vista la complessità delle interazioni farmacologiche degli inibitori della PDE5, è strettamente necessario che l'andrologo indaghi adeguatamente su di una loro possibile assunzione impropria e sulle motivazioni che hanno spinto il soggetto, più spesso di giovane o giovanissima età, a tale utilizzo.

In conclusione, si può asserire che esiste un doping da PDE5 inibitori sia per i loro effetti sulla sfera sessuale/riproduttiva che per quelli sull'apparato muscolare, in soggetti oltremodo normali. Tale uso improprio può anche avvenire in combinazione con altri farmaci e/o droghe usate a scopo ricreativo. Diverse associazioni possono aumentare il rischio di complicazioni cardiovascolari. I nuovi PDE5 inibitori, il tadalafil e il vardenafil, hanno un forte potenziale per divenire farmaci per uso ricreativo. Gli utilizzatori comunque dovrebbero essere ben educati riguardo le interazioni farmaco-farmaco ed i possibili eventi tossici che spesso possono essere molto gravi (sincope, arresto cardiaco)<sup>52</sup>. Gli specialisti andrologi a loro volta dovrebbero essere anche consapevoli della potenziale facilità con cui numerosi individui possono ottenere le prescrizioni senza una corretta valutazione iniziale di screening. Sono, inoltre, necessari ulteriori studi epidemiologici, effettuati su larga scala, per meglio esaminare l'uso improprio dei PDE5 inibitori, ed occorrono ulteriori meccanismi di prevenzione ed educazione in merito.

## Conclusioni

Le sostanze utilizzate a scopo di doping sono sempre più numerose. Dati i potenziali effetti nocivi a livello metabolico e sconosciuti sulla carcinogenesi, è sempre prudente rivolgersi al medico se vi è stata una esposizione prolungata (volontaria o meno) a tali farmaci. Il ruolo dell'andrologo risulta importante per la prevenzione dei potenziali effetti nocivi sulla salute sessuale e riproduttiva di questi soggetti; bisogna raccomandare sempre dei controlli ematochimici specifici, mirati a verificare la reversibilità delle patologie indotte da farmaci dopanti soprattutto in categorie cosiddette "a rischio" (atleti agonisti, dilettanti

senza alcun controllo e soprattutto adolescenti); a tale proposito raccomandiamo la esecuzione di PSA, ematocrito, assetto coagulativo, testosteronemia, gonadotropine, estradiolo. Inoltre, si consiglia sempre di indagare sulla pratica di doping (volontario od involontario) quale possibile causa di infertilità o di di-

sfunzioni sessuali inspiegate in giovani uomini che non presentano altri “fattori di rischio”. È necessaria infine una massiccia “educazione andrologica” su larga scala al fine di portare a conoscenza che tali sostanze possono danneggiare la salute riproduttiva e sessuale anche in modo grave e permanente.

## Bibliografia

- 1 Fitch KD. *Androgenic-anabolic steroids and the Olympic Games*. Asian J Androl 2008;10:384-90.
- 2 Kicman AT, Cowan DA. *Peptide hormones and sport: measure and detection*. Br Med Bull 1992;48:496-517.
- 3 Verheyden K, Le Bizec B, Courtheyn D, Mortier V, Vandewiele M, Gillis W, et al. *Mass spectrometric detection of and similarities between 1-androgens*. Anal Chim Acta 2007;586:57-72.
- 4 Griffin JE, Wilson JD. *Disorders of the testes and the male reproductive tracts*. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10<sup>th</sup> edn. Philadelphia: Saunders 2003, pp. 715-6.
- 5 Simoni M, Nieschlag E. *Physiology of testicular function*. In: Nieschlag E, Bhore HM, editors. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 2<sup>nd</sup> edn. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2000, pp. 23-4.
- 6 Paus R, Cotsarelis G. *The biology of hair follicles*. N Engl J Med 1999;341:491-7.
- 7 Bhasin S, Bross R, Storter TW, Casaburi R. *Androgen and muscles*. In: Nieschlag E, Bhore HM, editors. *Testosterone: action, deficiency and substitution*. 2<sup>nd</sup> edn. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 1998, p. 210.
- 8 Gill GV. *Anabolic steroid induced hypogonadism treated with human chorionic gonadotropin*. Postgrad Med J 1998;74:45-6.
- 9 Khun CM. *Anabolic Steroids*. Recent Prog Horm Res 2002;57:411-34.
- 10 Tamaki T, Uchiyama S, Uchiyama Y, Akatsuka A, Roy RR, Edgerton VR. *Anabolic steroids increase exercise tolerance*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280:E973-E981.
- 11 Nieschlag E, Behre HM. *Clinical uses of testosterone in hypogonadism and other conditions*. In: Nieschlag E, Behre HM, editors. *Testosterone. Action, Deficiency, Substitution*. 3<sup>rd</sup> edn. Cambridge: Cambridge University Press 2004, pp. 375-403.
- 12 Baisley KJ, Boyce MJ, Bukofzer S, Pradhan R, Warrington SJ. *Pharmacokinetics, safety and tolerability of three dosage regimens of buccal adhesive testosterone tablets in healthy men suppressed with leuprolerin*. J Endocrinol 2002;175:813-9.
- 13 Di Luigi L, Romanelli F, Lenzi A. *Androgenic-anabolic steroids abuse in males*. J Endocrinol Invest 2005;28:81-4.
- 14 Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. *Outcomes of long-term testosterone therapy in older hypogonadal males: a retrospective study*. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3793-6.
- 15 Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB, Lee KA, Giblin EC, Pierson DJ, et al. *Testosterone replacement in the hypogonadal men: effect on obstructive sleep apnoea, respiratory drives and sleep*. J Clin Endocrinol Metab 1985;22:713-21.
- 16 Sánchez-Osorio M, Duarte-Rojo A, Martínez-Benítez B, Torre A, Uribe M. *Anabolic-androgenic steroids and liver injury*. Liver Int 2008;28:278-82.
- 17 Schroeder ET, Terk M, Sattler FR. *Androgen therapy improves muscle mass and strength but not muscle quality: result from two studies*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;285:E16-E24.
- 18 Goldberg L, Elliot D, Clarke GN, MacKinnon DP, Zoref L, Moe E, et al. *The Adolescents Training and Learning to Avoid Steroids (ATLAS) prevention program. Background and results of a model intervention*. Arch Pediatr Adolesc Med 1996;150:713-21.
- 19 Smurawa TM, Congeni JA. *Testosterone precursors: use and abuse in pediatric athletes*. Pediatr Clin North Am 2007;54:787-96.
- 20 Gooren LJG. *A ten year safety study of the oral androgen, testosterone undecanoate*. J Androl 1994;15:212-5.
- 21 Pärssinen M, Seppälä T. *Steroid use and long-term health risks in former athletes*. Sports Med 2002;32:83-94.
- 22 Bronson FH, Matherne CM. *Exposure to anabolic-androgenic steroids shortens life span of male mice*. Med Sci Sports Exerc 1997;29:615-9.
- 23 Drakeley A, Gazvani R, Lewis-Jones I. *Duration of azoospermia following anabolic steroids*. Fertil Steril 2004;81:226.
- 24 Karila T, Hovatta O, Seppälä T. *Concomitant abuse of anabolic androgenic steroids and human chorionic gonadotrophin impairs spermatogenesis in power athletes*. Int J Sports Med 2004;25:257-63.
- 25 Gruber AJ, Pope HG, Jr. *Compulsive weight lifting and anabolic drug abuse among women rape victims*. Comprehensive Psychiatry 1999;40:273-7.
- 26 O'Connor DB, Archer J, Wu FCW. *Effects of testosterone on mood, aggression, and sexual behaviour in young men: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2837-45.
- 27 Grimes JM, Ricci LA, Melloni RH Jr. *Alterations in anterior hypothalamic vasopressin, but not serotonin, correlate with the temporal onset of aggressive behavior during adolescent anabolic-androgenic steroid exposure in hamsters (Mesocricetus auratus)*. Behav Neurosci 2007;121:941-8.
- 28 Porcerelli JH, Sandler BA. *Anabolic androgenic steroid abuse and psychopathology*. Psychiatric Clinics of North America 1998;21:829-33.
- 29 Santamarina RD, Besocke AG, Romano LM, Ioli PL, Gonozak SE. *Ischemic stroke related to anabolic abuse*. Clin Neuropharmacol 2008;31:80-5.
- 30 Payne JR, Kotwinski PJ, Montgomery HE. *Cardiac effects of anabolic steroids*. Heart 2004;90:473-5.
- 31 Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ. *The car-*

- diac toxicity of anabolic steroids.* Prog Cardiovasc Dis 1998;41:1-15.
- <sup>32</sup> Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. *Androgens and cardiovascular disease.* Endocr Rev 2003;24:313-40.
- <sup>33</sup> Parr MK, Geyer H, Hoffmann B, Köhler K, Mareck U, Schänzer W. *High amounts of 17-methylated anabolic-androgenic steroids in effervescent tablets on the dietary supplement market.* Biomed Chromatogr 2007;21:164-8.
- <sup>34</sup> Smith KM, Romanelli F. *Recreational use and misuse of phosphodiesterase 5 inhibitors.* J Am Pharm Assoc 2005;45:63-72.
- <sup>35</sup> *Street terms: drugs and the drug trade.* Office of National Drug Control Policy. Accessed at [www.whitehousedrugpolicy.gov/pdf/street\\_terms.pdf](http://www.whitehousedrugpolicy.gov/pdf/street_terms.pdf), November 11, 2003.
- <sup>36</sup> Eysenbach G. *Online prescribing of sildenafil (Viagra) on the World Wide Web.* J Med Internet Res 1999;1:E10.
- <sup>37</sup> Sabucedo AJ, Gutierrez MA, Mueller KC, Bellissima BL, Hsu YL, Rose S, et al. *Sex, lies and Niagra.* JAMA 2004;291:560-2.
- <sup>38</sup> Child & Adolescent Workgroup. *Epidemiology of youth drug abuse: research findings from February 2001 Director's Report.* Accessed at [www.nida.nih.gov/about/organization/ICAW/epidemiology/epidemiologyfindings201.html](http://www.nida.nih.gov/about/organization/ICAW/epidemiology/epidemiologyfindings201.html), November 11, 2003.
- <sup>39</sup> Testimony before the Subcommittee on Criminal Justice, Drug Policy and Human Resources, Committee on Government Reform, United States House of Representatives – Research on MDMA, 107th Cong., 2nd Sess. (September 19, 2002) (statement of Glen Hanson, DDS, PhD, Acting Director, National Institute on Drug Abuse). Accessed at [www.nida.nih.gov/Testimony/9-19-02Testimony.html](http://www.nida.nih.gov/Testimony/9-19-02Testimony.html), November 11, 2003.
- <sup>40</sup> Sherr L, Bolding G, Maguire M, Elford J. *Viagra use and sexual behavior among gay men in London.* AIDS. 2000;14:2051-3.
- <sup>41</sup> James JS. *Viagra warning regarding "poppers" and protease inhibitors.* AIDS Treat News 1998; 294:1.
- <sup>42</sup> Solomon H, Man J, Gill J, Jackson G. *Viagra on the Internet: unsafe sexual practice.* Int J Clin Pract 2002;56:403-4.
- <sup>43</sup> Aversa A, Mazzilli F, Rossi T, Delfino M, Isidori AM, Fabbri A. *Effects of sildenafil (Viagra) administration on seminal parameters and post-ejaculatory refractory time in normal males.* Hum Reprod 2000;15:131-4.
- <sup>44</sup> Posey LM. *Options grow for patients with erectile dysfunction: FDA approves vardenafil.* Pharm Today 2003;9:5-6.
- <sup>45</sup> Forgue TS, Patterson BE, Bedding AW, Payne CD, Phillips DL, Wrishko RE, et al. *Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects.* Br J Clin Pharmacol 2006;61:280-8.
- <sup>46</sup> Guidetti L, Emerenziani GP, Gallotta MC, Pigozzi F, Di Luigi L, Baldari C. *Effect of tadalafil on anaerobic performance indices in healthy athletes.* Br J Sports Med 2008;42:130-3.
- <sup>47</sup> Di Luigi L, Baldari C, Pigozzi F, Emerenziani GP, Gallotta MC, Iellamo F, et al. *The long-acting phosphodiesterase inhibitor tadalafil does not influence athletes' V.O2max, aerobic, and anaerobic thresholds in normoxia.* Int J Sports Med 2008;29:110-5.
- <sup>48</sup> Pomara G, Morelli G. *Inhibition of phosphodiesterase II (PDE11) impacts on sperm quality.* Int J Impot Res 2005;17:385-6.
- <sup>49</sup> Pomara G, Morelli G, Canale D, Turchi P, Caglieresi C, Moschini C, et al. *Alterations in sperm motility after acute oral administration of sildenafil or tadalafil in young, infertile men.* Fertil Steril 2007;88:860-5.
- <sup>50</sup> Glenn DRJ, McVicar CM, McClure N, Lewis SEM. *Sildenafil citrate improves sperm motility but causes a premature acrosome reaction in vitro.* Fertil Steril 2007;87:1064-70.
- <sup>51</sup> Hellstrom WJ, Gittelman M, Jarow J, Steidle C, McMurray J, Talley D, et al. *An evaluation of semen characteristics in men 45 years of age or older after daily dosing with tadalafil 20 mg: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 9-month study.* Eur Urol 2008; 53: 1058-65.
- <sup>52</sup> Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. *Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist.* Am J Cardiol 1999;83:21C-8C.

**1: Lunghi periodi di esposizione agli steroidi anabolizzanti possono produrre:**

- a. Ginecomastia
- b. Alopecia
- c. Adenocarcinoma epatico
- d. Disfunzione erettile
- e. Dislipidemia

**2: In che modo l'insulina è capace di incrementare la performance muscolare?**

- a. Per la sua rapidità d'azione
- b. Perché interviene direttamente nei processi metabolici, aumentando la disponibilità di substrati energetici
- c. Perché non provoca ipoglicemia
- d. L'insulina non incrementa la performance muscolare
- e. Perché è facilmente reperibile

**3: Quali esami vanno richiesti ad un paziente con sospetto abuso di steroidi anabolizzanti?**

- a. Testosteronemia, estradiolo, gonadotropine
- b. Screening dei fattori della coagulazione
- c. PSA, ematocrito, assetto coagulativo, testosteronemia, gonadotropine, estradiolo
- d. Esplorazione rettale, PSA, ematocrito, assetto lipidico
- e. Non sono necessari esami particolari di screening

**4: L'uso concomitante di sildenafil e delle "club-drugs":**

- a. Può generare interazioni ed effetti avversi non solo al singolo ma rientra anche in una prospettiva di salute pubblica
- b. Induce una dipendenza psichica secondaria da droghe
- c. Non avviene nei giovani
- d. I soggetti migliorano le prestazioni sessuali senza andare incontro ad importanti effetti collaterali
- e. Sono assunte solo da soggetti con un già noto deficit erettivo

**5: Quale ormone è più frequentemente riscontrato negli integratori alimentari?**

- a. Trembolone
- b. Diidro-testosterone
- c. Insulina
- d. GH
- e. Nandrolone

# Papillomavirus e patologie correlate nell'uomo

## *Papillomavirus and related diseases in men*

C. FORESTA, D. PIZZOL, A. GAROLLA

Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche, Cattedra di Patologia Clinica e Centro di Crioconservazione dei Gameti Maschili, Università di Padova

**Parole chiave:** Papillomavirus umano, Cancro anogenitale, Verruche anogenitali, Cancro orofaringeo, Vaccino

**Key words:** *Human Papillomavirus, Anogenital cancer, Anogenital warts, Oropharyngeal cancer, Vaccine*

### Riassunto

Le campagne di vaccinazione contro l'HPV (Papillomavirus umano) che molti Paesi hanno iniziato e riservato esclusivamente alla popolazione femminile sembrano non tenere conto degli effetti dell'HPV nell'uomo, nonostante la prevalenza dell'infezione abbia percentuali simili in entrambi i sessi e anche le manifestazioni cliniche siano comuni sia nelle donne che negli uomini. I fattori di rischio di infezione da Papillomavirus per entrambi i sessi sono il mancato uso del preservativo, l'immunodepressione, la molteplicità di partner sessuali, i rapporti sessuali in giovane età, il fumo e l'assenza di circoncisione. Come nella donna, anche nell'uomo l'HPV è causa di molte patologie. I tipi a basso rischio come HPV 6 e HPV 11 causano condilomi acuminati, papule e verruche, mentre quelli ad alto rischio come HPV 16 e HPV 18 sono associati a neoplasie intraepiteliali e a carcinomi *in situ*. Una stretta correlazione è stata inoltre dimostrata tra HPV e cancro anale e tra HPV e carcinomi del cavo orale. Inoltre il ritrovamento di materiale genomico dei Papillomavirus nel liquido seminale, nelle cellule di Sertoli, di Leydig e nei dotti deferenti, induce a riflettere su un probabile ruolo dell'infezione da HPV nell'infertilità. Alla luce di tutto ciò, e considerando anche che l'uomo rappresenta un vettore dell'infezione per la donna stessa, è auspicabile l'impiego di maggiori risorse per migliorare le conoscenze, la diagnosi e il trattamento dell'infezione da HPV anche nel maschio.

### Summary

*The vaccination campaigns against Human Papillomavirus (HPV) that many Countries have initiated and reserved exclusively to the female population does not seem to take into account the effects of HPV in male, despite the prevalence of infection showing similar percentages in both sexes as well as clinical manifestations being common to both women and men. The risk factors of Papillomavirus infection for both sexes are non-use of condoms, immunosuppression, multiple sexual partners, sexual intercourse at a young age, smoking and the lack of circumcision.*

*As in women, also in men, HPV is the cause of many diseases. The low-risk types as HPV 6 and HPV 11 cause condyloma acuminata, papules and warts, while the high-risk types, such as HPV 16 and HPV 18, are associated with intraepithelial neoplasias and carcinomas in situ. A close correlation has also been demonstrated between HPV and anal cancer and between HPV and oral carcinomas. Moreover, the discovery of genomic material of Papillomavirus in the seminal fluid, Sertoli cells, Leydig cells and vas deferens, leads to reflect on a likely role of HPV infection in sterility. Against this background, and considering that the male is a carrier of infection for the female, hopefully more resources will be employed to improve knowledge, diagnosis and treatment of HPV also in the male.*

I Papillomavirus umani (HPV) sono membri della famiglia *Papovaviridae*, privi di rivestimento esterno, hanno un diametro di 50-55 nm, un capsido icosaedrico di 72 capsomeri e un genoma a DNA circolare a doppio filamento di circa 7900 bp.

Gli oltre 100 membri di HPV conosciuti appartengono a 5 diversi generi, Alpha, Beta, Gamma, Mu e Nu <sup>1</sup>. Quelli Alpha sono stati trovati solo negli uomini e nei

primati e comprendono tipi di HPV ad alto rischio, a basso rischio e cutanei. Questa differenziazione riflette un diverso livello di evoluzione, una diversa sintomatologia e differenti patologie associate: quelli ad alto rischio come HPV 16 ( $\alpha 9$ ) e HPV 18 ( $\alpha 7$ ) causano oltre il 70% di tutti i carcinomi della cervice (il 16 oltre il 50% e il 18 circa il 20%), quelli a basso rischio come HPV 6 e HPV 11 ( $\alpha 10$ ) sono generalmente associati a

verruche genitali e gli HPV cutanei come HPV 2 ( $\alpha$ 4) causano verruche volgari soprattutto nei bambini <sup>1</sup>.

I Papillomavirus Beta, diversi in termini di evoluzione dagli Alpha, sono responsabili di infezioni asintomatiche o inapparenti. I generi Gamma, Mu e Nu raggruppano virus che causano papillomi cutanei.

I Papillomavirus oltre ad essere ospite-specifici sono tessuto-specifici e possono completare un ciclo riproduttivo solo in presenza di un epitelio squamoso cheratinizzato completamente differenziato <sup>2</sup>. Per tali caratteristiche possiamo individuare due gruppi di HPV: uno di quelli che infettano la pelle e le superfici cutanee ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\nu$ ) e uno di quelli che infettano le mucose umido-squamoso interne ( $\alpha$ ).

Quando gli agenti virali trovano accesso allo strato basale epiteliale mitoticamente attivo, attraverso microlesioni o accessi naturalmente facilitati come la base del follicolo pilifero o la linea d'unione tra le cellule colonnari e stratificate dell'epitelio, danno inizio al loro ciclo vitale <sup>1</sup>. La proliferazione che avviene nello strato epiteliale più basso e la migrazione verso la superficie sono regolate principalmente dalle proteine virali E7 ed E6, le quali sono implicate anche nella genesi delle neoplasie da HPV interagendo rispettivamente con i geni dell'ospite Rb e p53. Le proteine virali L1 e L2 regolano invece l'impacchettamento del genoma.

La trasmissione dell'infezione può essere orizzontale e avvenire per contatto, che può essere genitale-genitale, manuale-genitale, orale-genitale oppure può essere verticale ed essere trasmessa dalla madre al feto. I fattori di rischio che favoriscono l'instaurarsi di tale infezione sono gli intercorsi sessuali in giovane età, la molteplicità di partner sessuali, l'uso prolungato di contraccettivi orali, l'alto grado di parità, l'assenza di circoncisione, il fumo, l'immunodepressione, la co-infezione da HIV e da altre infezioni sessualmente trasmesse e ovviamente il mancato uso del preservativo <sup>3-9</sup>. La diagnosi dell'infezione da HPV risulta difficile perché solo nella minoranza dei casi si riscontrano manifestazioni cliniche come verruche genitali, condilomi e neoplasie a cellule squamose, mentre nella maggior parte dei pazienti tale infezione è transitoria e asintomatica. La maggior parte degli studi effettuati fino ad ora ha cercato la relazione tra HPV e cancro della cervice e la prevalenza del Papillomavirus in tale patologia è risultata essere quasi del 100%. I tipi ad alto rischio più frequentemente presenti sono il 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, e in Figura 1 è riportata la prevalenza dei principali tipi di Papillomavirus ritrovati nella popolazione

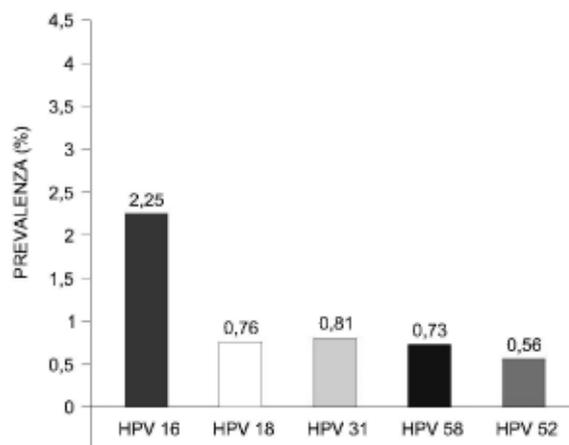


Fig. 1. Prevalenza globale dei genotipi specifici dell'HPV tra donne HPV positive. *Overall HPV type specific prevalence among HPV positive women* <sup>11</sup>.

femminile HPV positiva; sempre nella popolazione femminile sono state condotte ricerche che mettono in relazione la presenza di infezione con l'età, e in Figura 2 sono riportati i risultati che evidenziano come la prevalenza dell'HPV sia maggiore nella seconda e terza decade, frutto probabilmente delle abitudini sessuali (Figg. 1, 2) <sup>9-11</sup>.

Minore è stata l'attenzione rivolta all'HPV nell'uomo dove si riscontra la presenza di tale agente patogeno nel tratto uro-genitale in percentuali paragonabili a quelle femminili. L'uomo infetto rappresenta un vettore per il virus al pari della donna, e anche nell'uomo può provocare neoplasie. Nielson et al. hanno dimostrato che su 463 uomini asintomatici di età compresa tra 18 e 40 anni la presenza dell'HPV era su 303 soggetti, vale a dire il 65,4%. Inoltre, 135

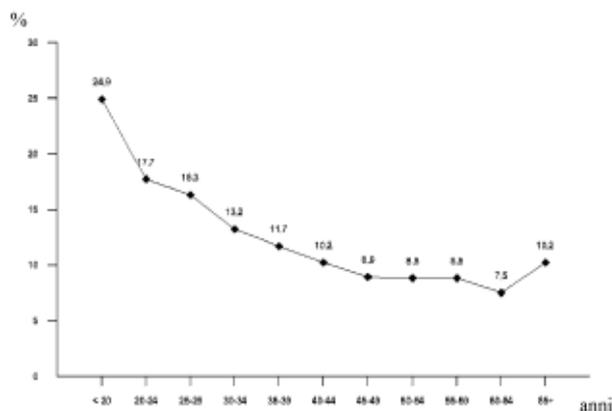


Fig. 2. Prevalenza di HPV DNA per età nella popolazione generale femminile. *Age-specific HPV-DNA prevalence among women from the general population* <sup>9</sup>.

**Tab. I.** Prevalenza dell'infezione da HPV nei giovani uomini. *Prevalence of HPV infection in young men.*

Autore	N.	Età (anni)	Prevalenza HPV (%)
Baldwin et al., 2004 <sup>13</sup>	393 * ** (STD clinic)	18-24	34
Weaver, 2004 <sup>14</sup>	317 (students)	18-25	33
Svare, 2002 <sup>**15</sup>	44 (STD clinic)	18-24	48
Kataoka, 1991 <sup>16</sup>	108 (army)	18-23	29
Shin, 2004 <sup>17</sup>	381 (students)	Median = 22	9

\* Il numero include tutti i pazienti inclusi nello studio (età 18-70 anni); \*\* Condotta in una clinica per patologie sessualmente trasmesse.

(29,2%) presentavano almeno un HPV ad alto rischio, e solo 160, il 34,6% non presentavano l'infezione<sup>8</sup>.

Un altro studio, oltre a sottolineare come ogni anno negli USA gli infetti tra i 15 e i 44 anni siano 6,2 milioni, riporta che l'incidenza dell'HPV tra soggetti con carcinoma penieno è del 77,5%: di questi l'84,2% presenta il tipo HPV 16 e il 10,5% il tipo HPV 18<sup>12</sup>. Ancora, monitorando per 24 mesi 240 giovani, è stata riscontrata un'incidenza del 62,4%<sup>7</sup>. Molti altri studi, alcuni dei quali sono riportati in Tabella I sottolineano ulteriormente come la prevalenza dell'HPV nella popolazione maschile non possa essere trascurata (Tab. I).

I siti colpiti dall'HPV nell'uomo sono molteplici e non sono gli stessi in tutti i soggetti: uno studio su 436 uomini colpiti da patologie veneree ha dimostrato un'incidenza dell'HPV del 28%; tra questi l'infezione si era sviluppata nel 44% sulla superficie interna del prepuzio, nel 30% nell'uretra distale, nel 24%

sulla superficie esterna del prepuzio, in un altro 24% nel glande nel 12% sullo scroto ed infine nell'8% nell'ano<sup>18</sup>. Un'altra ricerca condotta su una popolazione di 463 maschi ha rivelato un'incidenza dell'infezione del 65,4% (303 pazienti), e di questi 224 presentavano l'infezione nell'asta, 159 nella corona e nel solco, 151 nello scroto e 87 nell'area perianale<sup>19</sup> (Tab. II).

Il "brushing" penieno è ritenuto il metodo con maggior sensibilità, e una ricerca, i cui risultati sono riportati in Tabella III, condotta su 50 pazienti, partner di donne HPV positive, ha dimostrato che il campionamento penieno possiede una sensibilità dell'88,9%, quello uretrale del 50% e quello del liquido seminale del 33,3%; se però il campionamento penieno è associato a quello uretrale o del liquido seminale, la sensibilità è rispettivamente del 100% e del 97,2% (Tab. III)<sup>21</sup>.

Le manifestazioni cliniche del pene più comunemente associate ai Papillomavirus sono condilomi acumi-

**Tab. II.** Proporzioni di tipi HPV specifici oncogenici e non oncogenici ottenuta da siti o campioni in uno studio su uomini<sup>20</sup>. *Proportion of specific oncogenic and non-oncogenic HPV types according to site or specimen in a male study.*

	Sito di campionamento						
	Asta n = 218	Glande/corona n = 157	Scroto n = 148	Area perianale n = 85	Canale anale n = 67	Uretra n = 27	Seme n = 18
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Oncogenici	98 (45)	65 (41,4)	57 (38,5)	18 (21,2)	17 (25,4)	10 (37)	11 (61,1)
16	40 (18,4)	18 (11,5)	20 (13,5)	8 (9,4)	6 (9)	3 (11,1)	5 (27,8)
18	4 (1,8)	3 (1,9)	1 (0,7)	2 (2,4)	4 (6)	0	0
51	21 (9,6)	17 (10,8)	13 (8,8)	3 (3,5)	1 (1,5)	0	1 (5,6)
52	16 (7,3)	9 (5,7)	9 (6,1)	1 (1,2)	2 (3)	2 (7,4)	3 (16,7)
Nononcogenico	140(64,2)	93 (66,2)	76 (51,4)	35 (41,2)	28 (41,8)	17 (63)	6 (33,3)
6	15 (6,9)	6 (3,8)	8 (5,4)	1 (1,2)	3 (4,5)	2 (7,4)	0
11	2 (0,9)	0	0	0	0	0	0
62	22 (10,1)	16 (10,2)	12 (8,1)	4 (4,7)	3 (4,5)	2 (7,4)	1 (5,6)
84	36 (16,5)	26 (16,6)	15 (10,1)	3 (3,5)	5 (7,5)	0	3 (16,7)
CP6108	28 (12,8)	18 (11,5)	19 (12,8)	8 (9,4)	6 (9)	4 (14,8)	2 (11,1)
Altri tipi	41 (18,8)	22 (14)	37 (25)	41 (48,2)	29 (43,3)	3 (11,1)	2 (11,1)
Multipli	84 (38,5)	57 (36,3)	32 (21,6)	12 (14,1)	8 (11,9)	2 (7,4)	3 (16,7)

**Tab. III.** Risultati di HPV DNA nei siti genitali su 50 uomini. *HPV DNA results according to genital site in 50 men*<sup>21</sup>.

Numero di uomini	Siti genitali esaminati		
	PB	UB	SE
6	+	+	+
5	+	+	-
3	+	-	+
3	+	+	ND
3	ND	+	+
11	+	-	-
1	-	+	-
2	+	ND	-
2	+	-	ND
14	-	-	-

PB = Brushing penieno; UB = Brushing uretrale; SE = Raccolta seminale; ND = Non determinato; + = Positività del campione; - = Negatività del campione.

nati, verruche, papule, neoplasie intraepiteliali e carcinomi *in situ*. Clinicamente le neoplasie e i carcinomi appaiono come papule iperpigmentate e spesso sono piatte. Istologicamente mostrano caratteristiche tipiche quali proliferazione epiteliale, ipercheratosi e paracheratosi. I nuclei cellulari sono raggruppati, presentano ipercromia, e perdita di organizzazione, maturazione e coesione.

Non è ancora chiara la storia naturale dell'evoluzione di tali patologie ma rilevante è la prevalenza dell'HPV DNA nei carcinomi e nelle neoplasie. In Tabella IV sono riportati gli studi di diversi autori che hanno evidenziato la correlazione tra HPV e carcinoma penieno.

Molti studi hanno evidenziato l'associazione tra l'infezione da HPV e il cancro anale (in Tabella V sono riportati i dati relativi a tali studi).

L'infezione da Papillomavirus è considerata il fatto-

re di rischio principale per lo sviluppo di neoplasie intraepiteliali anali ed è inoltre associata ad altre lesioni benigne quali condilomi. Da uno studio condotto su 473 pazienti HIV positivi è emerso che 108 di essi, il 23%, presentavano lesioni anali HPV correlate; di essi 47 erano affetti da condiloma e 61 da displasia<sup>22</sup>. Il cancro anale rappresenta l'1,5% di tutti i cancri del tratto gastrointestinale, nel solo 2006 negli USA ne sono stati diagnosticati 4660, 660 individui sono deceduti per tale patologia e dai dati si evince che l'incidenza ha un trend in crescita<sup>23</sup>.

In Italia l'incidenza del cancro anale nelle donne e negli uomini in generale è di 2,1 per 100.000 e cresce esponenzialmente negli uomini omosessuali (30 per 100.000) e negli omosessuali HIV positivi (70 per 100.000).

Particolare attenzione inoltre meritano le patologie HPV correlate del cavo orale nella donna, ma soprattutto nell'uomo dove la prevalenza del carcinoma all'orofaringe HPV correlata è stata vista essere maggiore. Ogni anno sono diagnosticati 550mila nuovi casi di carcinoma a cellule squamose del collo e della testa e 300mila decessi ad essi correlati. I fattori di rischio sono i contatti oro-genitali, l'alcol, il fumo di sigaretta e le infezioni da Epstein-Barr e da Papillomavirus. Uno studio su 5000 pazienti che presentavano tale cancro ha messo in luce la presenza del DNA-HPV nel 36% dei carcinomi dell'orofaringe, del 24% dei carcinomi della cavità orale e del 24% di quelli della laringe. Il tipo HPV16 è risultato quello predominante con una prevalenza dell'82% nei cancri dell'orofaringe<sup>24</sup>. Tale dato è supportato da ulteriori ricerche: su 100 pazienti con cancro orofaringeo, di cui 86 maschi e 14 femmine, il 72% era colpito da HPV 16<sup>25</sup> e su 50 individui maschi con cancro a cellule squamose della lingua la prevalenza di HPV ad alto rischio era del 74%. La prognosi dei pa-

**Tab. IV.** Prevalenza di DNA HPV in serie di cancri penieni. *Prevalence of HPV DNA in penile cancer series*<sup>18</sup>.

Autore/Anno	Area geografica	Numero di casi	Prevalenza HPV
Rubin (2001)	USA e Sud America	106 SCC cheratinizzati	34,9%
		5 SCC verrucosi	100%
		15 SCC basaloidi	80%
Tornesello (2008)	Italia	41	46,3%
Carter (2001)	USA	33	81,8%
Heideman (2007)	Olanda	83	55%
Picconi (2000)	Argentina	34	52,9%
Bezerra (2001)	Brasile	11 carcinomi verrucosi	45,5%
		60 SCC	26,7%
Prose (2007)	UK	26 SCC	54%

Tab. V. Prevalenza di DNA HPV in serie di cancri anali. *Prevalence of HPV DNA in anal cancer series.*

Autore/Anno	Area geografica	N. casi	Prevalenza HPV (%)
Carter (2001)	USA	64	93,8
Frisch (1999)	Danimarca e Svezia	331	83,7
Daling (2004)	USA	4	4
		119 uomini	92,6
		81 SCC	100
		6 basaloidei	25
		8 adenocarcinoma	91,8
		187 donne	97,1
Poletti (1998)	Svizzera	98 SCC	50
		35 basaloidei	
		12 adenocarcinoma	
		33	39,4
Roka (2007)	Austria	555	58,6 basso rischio 51,4 alto rischio
Laytragoon-Lewin (2007)	Svezia	72	90

zienti HPV positivi è più favorevole di quelli HPV negativi in quanto il rischio di morte cancro-correlato è inferiore nei primi, ma non è ancora chiaro il meccanismo biologico attraverso il quale ciò avvenga<sup>24-26</sup>. Mentre i genotipi ad alto rischio sono causa principalmente di carcinomi, quelli a basso rischio come HPV6 e HPV11 provocano ricorrenti papillomatosi respiratorie lungo tutto il tratto aerodigestivo, dalle corde vocali al polmone. Anche se la maggior parte delle papillomatosi è benigna e raramente c'è una progressione verso la malignità, le recidive molto frequenti e il necessario intervento chirurgico per rendere pervie le vie aeree rendono tale patologia di grave peso per i malati e per i loro familiari<sup>24</sup>.

Infine particolare attenzione è suscitata dalla presenza di DNA-HPV nel liquido seminale. Non è chiaro se tale presenza sia dovuta a lesioni uretrali o di altri siti genitali, tuttavia studi sperimentali che illustrano il ritrovamento di materiale genetico dell'HPV nelle cellule di Sertoli, di Leydig e nei dotti deferenti, lasciano spazio a riflessioni su un probabile ruolo dell'infezione anche nell'infertilità<sup>18 21 27</sup>.

Con un così ampio spettro di patologie indotte da un unico agente patogeno, è d'obbligo una riflessione sulla prevenzione di tale infezione anche per l'uomo. Attualmente il vaccino, di prevenzione, è ottenuto utilizzando come antigeni le proteine del capsido virale L1 e L2, e la sua efficacia è stata dimostrata dai dati ottenuti immunizzando 25mila donne le quali hanno

dimostrato dopo 4 anni di follow-up una riduzione di incidenza e persistenza dell'infezione rispetto a quelle trattate con placebo. Tale vaccino è ricombinante, quadrivalente e specifico contro i tipi -6, -11, -16 e -18, e diversi stati come il Messico e l'Australia hanno iniziato programmi di vaccinazione per entrambi i sessi. Una vaccinazione solo per le donne infatti non solo lascia i maschi esposti al rischio di verruche e neoplasie, ma aumenta anche le probabilità delle femmine sessualmente attive di sviluppare cancro essendo il maschio un serbatoio dell'infezione<sup>12 28 29</sup>.

In ultima analisi, possiamo dire che se da una parte è indubbia la correlazione tra HPV e molte patologie genitali nella donna, *in primis* il cancro della cervice, e che le donne in giovane età sono quelle maggiormente esposte, dall'altra è altrettanto elevata la prevalenza di infezioni da Papillomavirus nel maschio, nel quale è presente in molteplici siti anatomici, è associato a lesioni quali verruche e condilomi, e ha un ruolo anche nello sviluppo di neoplasie, mentre la relazione tra HPV e infertilità merita ulteriori approfondimenti. Essendo quella da HPV un'infezione frequentemente asintomatica e di diagnosi incerta, essendo l'uomo non solo bersaglio ma anche vettore di questo agente patogeno ed essendo la vaccinazione profilattica inutile qualora l'infezione sia già in atto, è auspicabile e necessario l'impiego di maggiori risorse per migliorare le conoscenze, la diagnosi ed il trattamento delle infezioni da HPV non solo nella donna ma anche nell'uomo.

## Bibliografia

- 1 Doorbar J. *Papillomavirus life cycle organization and bio-marker selection*. Dis Markers 2007;23:297-314.
- 2 Stanley M. *Prophylactic HPV vaccines: prospects for eliminating ano-genital cancer*. Br J Cancer 2007;96:1320-3.
- 3 Sanclemente G, Herrera S, Tyring SK, Rady PL, Zuleta J-J, Correa L-A, et al. *Human Papillomavirus (HPV) viral load and HPV type in the clinical outcome of HIV-positive patients treated with imiquimod for anogenital warts and anal intraepithelial neoplasia*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:1054-60.
- 4 Giraldo PC, Eleutério J-J, Cavalcante DIM, Goncalves AKS, Romao JAA, Eléuterio RMN. *The role of high-risk HPV-DNA testing in the male sexual partners of women with HPV-induced lesions*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;137:88-91.
- 5 Smith JS, Moses S, Hudgens MG, Agot K, Franceschi S, Maclean IW, et al. *Human Papillomavirus detection by penile site in young men From Kenya*. Sex Transm Dis 2007;34:1-7.
- 6 Moscicki A-B. *HPV infections in adolescents*. Dis Markers 2007;23:229-34.
- 7 Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, Winer RL, Weaver BA, Xi L-F, et al. *Genital human Papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of University students*. J Infect Dis 2007;196:1128-36.
- 8 Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Flores R, et al. *Risk factors for anogenital human Papillomavirus infection in men*. J Infect Dis 2007;196:1137-45.
- 9 Bosch FX, de Sanjosè S. *The epidemiology of human Papillomavirus infection and cervical cancer*. Dis Markers 2007;23:213-28.
- 10 Sheu B-C, Chang W-C, Lin H-H, Chow S-N, Huang S-C. *Immune concept of Human Papillomaviruses and related antigens in local cancer milieu of human cervical neoplasia*. J Obstet Gynecol Res 2007;33:103-13.
- 11 Jenkins D. *Histopathology and cytopathology of cervical cancer*. Dis Markers 2007;23:199-212.
- 12 Giuliano A. *Human papillomavirus vaccination in males*. Gynecol Oncol 2007;107:S24-6.
- 13 Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR. *Condom use and other factors affecting penile Human Papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic*. Sex Transm Di 2004;31:601-7.
- 14 Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, Kiviat N, Lee SK, Meyer C, et al. *Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of Human Papillomavirus DNA in men*. J Infect Dis 2004;189:677-85.
- 15 Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Østerlind A, Meijer CJ, van den Brule AJ. *Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic*. Sex Transm Infect 2002;78:215-8.
- 16 Kataoka A, Claesson U, Hansson BG, Eriksson M, Lindh E. *Human Papillomavirus infection of the male diagnosed by Southern-blot hybridization and polymerase chain reaction: comparison between urethra samples and penile biopsy samples*. J Med Virol 1991;33:159-64.
- 17 Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK, et al. *Prevalence and determinants of genital infection with Papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea*. J Infect Dis 2004;190:468-76.
- 18 Palefsky JM. *HPV infection in men*. Dis Markers 2007;23:261-72.
- 19 Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, et al. *The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for Human Papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study*. J Infect Dis 2007;196:1146-52.
- 20 Nielson CM, Flores R, Harris RB, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Dunne EF, et al. *Human Papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:1107-14.
- 21 Giovannelli L, Migliore MC, Capra G, Calca MP, Bellavia C, Perino A, et al. *Penile, urethral, and seminal sampling for diagnosis of Human Papillomavirus infection in men*. J Clin Microbiol 2007;45:248-51.
- 22 Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, Walzer F, Rioux C, Jestin C, et al. *Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors*. AIDS 2007;21:1457-65.
- 23 Urone HE, Bendell JC. *Anal cancer: an overview*. Oncologist 2007;12:524-34.
- 24 Shah KV, Westra WH. *Genital HPVs in the aerodigestive tract: etiologic association with a subset of oropharyngeal/tonsillar cancers and with recurrent respiratory papillomatosis*. Dis Markers 2007;23:235-45.
- 25 D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. *Case-control study of Human Papillomavirus and oropharyngeal cancer*. N Eng J Med 2007;356:1944-56.
- 26 da Silva CE, da Silva ID, Cerri A, Weckx LL. *Prevalence of Human Papillomavirus in squamous cell carcinoma of the tongue*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;104:497-500.
- 27 Martorell M, Gil-Salom M, Pérez-Vallés A, Angel Garcia J, Nuria Rausell N, Senpere A. *Presence of Human Papillomavirus DNA in testicular biopsies from nonobstructive azoospermic men*. Arch Pathol Lab Med 2005;129:1132-6.
- 28 Brinkman JA, Hughes SH, Stone P, Caffrey AS, Muderpsach LI, Roman LD, Weber JS, Kast WM. *Therapeutic vaccination for HPV induced cervical cancers*. Dis Markers 2007;23:337-52.
- 29 Müller M, Gissmann L. *A long way: history of the prophylactic papillomavirus vaccine*. Dis Markers 2007;23:331-6.

## Validità di un test: sensibilità e specificità (seconda parte)

### Accuracy: sensitivity and specificity (II)

S. CIPRIANI\*, E. RICCI\*\*

\* Epi2@@4, Gruppo per la Ricerca in Epidemiologia, Milano; \*\* II Clinica Ostetrico Ginecologica, Fondazione Policlinico Mangiagalli Regina Elena, Università di Milano

### Introduzione

Nella prima parte di questo articolo abbiamo presentato le metodologie utilizzate per la misurazione della validità di un test clinico, per la sua interpretazione e per la valutazione dell'impatto potenziale di una campagna di screening. Ora prenderemo spunto dalla letteratura scientifica per esemplificare tali metodologie. L'argomento scelto per queste esemplificazioni è il test del

PSA (antigene prostatico specifico) per la diagnosi del tumore della prostata (PCa). Tale argomento, marginale nell'ambito dell'andrologia, è stato privilegiato in quanto, essendo tuttora ampiamente dibattuto, ci ha fornito il materiale esemplificativo su cui costruire considerazioni metodologiche che saranno poi applicabili in generale alle problematiche di screening e diagnosi. In prima analisi prendiamo come esempio una tabella estrapolata da un articolo di Thompson et al.<sup>1</sup> (Tab. I)

**Tab. I.** Sensibilità e specificità per cancro della prostata e alto grado di malattia per soglie di PSA e per età. *Sensitivity and specificity for prostate cancer and high-grade disease by cutpoints of prostate-specific antigen (PSA) and by age.*

PSA ng/ml	Tumore (n = 1225) vs. non tumore (n = 4362)		Gleason Grade ≥ 7 (n = 250) vs. Gleason Grade < 7 o non tumore (n = 5325)	
	Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità
1,1	83,4	38,9	92,8	37,0
1,6	67,0	58,7	84,4	54,8
2,1	52,6	72,5	75,6	67,3
2,6	40,5	81,1	67,2	76,5
3,1	32,2	86,7	57,6	82,3
4,1	20,5	93,8	40,4	90,0
6,1	4,6	98,5	13,2	97,8
8,1	1,7	99,4	4,8	99,0
10,1	0,9	99,7	2,4	99,5

PSA ng/ml	Età < 70 (anni n = 2950)		Età ≥ 70 anni (n = 2625)	
	Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità
1,1	82,6	43,2	81,4	37,6
1,1	82,6	43,2	81,4	37,6
1,6	66,6	62,0	68,3	55,1
2,1	54,8	72,8	53,9	68,5
2,6	45,1	80,8	42,0	78,3
3,1	37,3	85,0	34,3	85,2
4,1	27,7	91,7	21,1	92,9
6,1	5,7	97,5	5,0	98,6
8,1	2,5	99,1	1,5	99,1
10,1	1,3	99,4	0,7	99,7

che permette, oltre a un semplice esercizio di calcolo, alcune interessanti considerazioni.

I dati di questa tabella sono inerenti al gruppo placebo del *Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)*. Si tratta di maschi sani, di 55 anni o più, che presentavano all'inizio dello studio un valore di PSA di 3,0 ng/ml o inferiore. I soggetti sono stati poi seguiti per un periodo di follow-up di 7 anni e alla fine del periodo sono stati distinti, sulla base di successivi esami diagnostici, in affetti o meno da PCa (*prostate cancer*). Sulla base dei valori di PSA e sulla base della presenza o meno di PCa sono stati poi calcolati i valori di sensibilità (SE) e specificità (SP) che vengono presentati in tabella.

È importante leggere questi dati in relazione alla popolazione nella quale sono stati raccolti. I valori di SE e SP qui forniti, relativi a una popolazione con valore iniziale di PSA di 3,0 ng/ml, si discostano sostanzialmente da quelli che si riscontrano nella popolazione generale. Secondo una meta-analisi pubblicata da Rauscher et al. <sup>2</sup> i valori di sensibilità e specificità medi stimati sono rispettivamente 0,70 e 0,77 per la popolazione bianca di 50 anni o più, usando un *cut-off* convenzionale di 4,0 ng/ml. In generale nella valutazione dei dati è necessario tenere sempre ben presente la popolazione a cui riferiscono. Per esempio, nel leggere un articolo sul PCa, i cui dati fanno riferimento alla popolazione americana, dovremo considerare che una percentuale non trascurabile della popolazione non è di etnia caucasica e che tale caratteristica costituisce sia un fattore di rischio che un fattore prognostico negativo importante <sup>3</sup>.

Dopo queste puntualizzazioni necessarie torniamo ai dati in Tabella I. Come dobbiamo leggere i dati di questa tabella? I dati di SE e SP come sono stati calcolati?

Proponiamo di prendere in considerazione la sottotabella in alto a sinistra (che per comodità abbiamo riportato di seguito in Tabella III) e di fare qualche semplice calcolo.

Ogni riga della tabella sottintende una tabella a doppia entrata sulla quale vengono calcolati SE e SP. Vediamo di ricostruirla con qualche semplice calcolo.

Riprendiamo innanzitutto la tabella a doppia entrata presentata nella prima parte, ricordando che la sensibilità indica la capacità del test di riconoscere i veri malati, la specificità quella di riconoscere i veri sani (cioè  $SE = a/a+c$ ,  $SP = b/b+d$ ):

I dati di cui disponiamo sono, per ciascuna soglia di PSA, i livelli di SE e SP nonché le numerosità di affetti e non da PCa.

**Tab. II.** Tabella a doppia entrata per il calcolo di SE e SP. *Two-way table for SE and SP.*

Test	Realtà	
	Malato	Sano
+	A (vero positivo)	B (falso negativo)
-	C (falso positivo)	D (vero negativo)

Ricostruiamo ora la Tabella III partendo dai dati a nostra disposizione.

**Tab. III.** Valori di SE e SP per differenti soglie di PSA. *SE and SP value by cut-off.*

Valore di PSA	Tumore (n = 1125)	Non tumore (n = 4362)
1,1	83,4	38,9
1,6	67,0	58,7
2,1	52,6	72,5
2,6	40,5	81,1
3,1	32,2	86,7
<b>4,1</b>	<b>20,5</b>	<b>93,8</b>
6,1	4,6	98,5
8,1	1,7	99,4
10,1	0,9	99,7

Il primo passo è rendere dicotomica la variabile costituita dai valori di PSA scegliendo un *cut-off* che ci permetta di discriminare tra sani e malati. Scegliamo la soglia di 4 ng/ml e utilizziamo i dati evidenziati in Tabella III. Applicando le percentuali la Tabella viene costruita come segue:

Test	Tumore	Non tumore
+	20,5%	
-		93,8%
Totale	1125	4362



Test	Tumore	Non tumore
+	230 (1125*20,5/100)	4092 (4362*93,8/100)
-		
Totale	1125	4362



Test	Tumore	Non tumore
+	230	270 (4362-4092)
-	895 (1125-230)	4092
Totale	1125	4362

## Valori di sensibilità e specificità in funzione del valore soglia

La scelta del valore soglia è un elemento cruciale da cui dipendono direttamente i valori di SE e SP. Facendo riferimento alla Tabella I prendiamo in considerazione i valori della sottotabella già riportati in Tabella III. Con un valore soglia di 1 ng/ml riusciamo a identificare correttamente l'83,4% dei soggetti malati ma solo il 38,9% dei soggetti sani. Al contrario, con un valore soglia di 10 ng/ml identifichiamo correttamente quasi tutti i sani (99,7%) ma pochissimi soggetti malati (0,9%). I valori di SE e SP variano tra 0 e 1. Con un valore soglia di 0 abbiamo un valore di SE = 1 (cioè identifichiamo correttamente tutti i soggetti malati come tali) e un valore di SP = 0 (cioè identifichiamo erroneamente tutti soggetti sani come se fossero malati). Come possiamo notare nella tabella man mano che il valore soglia viene innalzato avremo una diminuzione del valore di SE e un aumento del valore di SP. I valori di SE e SP sono quindi legati da una relazione inversa e assumono valori differenti a seconda del valore soglia. La scelta di tale valore è puramente convenzionale e deve essere decisa in funzione dell'obiettivo. Nell'ambito dello screening è tollerato un valore di SP più basso, rispetto all'ambito più strettamente diagnostico, in quanto l'errore commesso in termini di falsi positivi potrà essere corretto da successivi esami diagnostici. La scelta del valore soglia del PSA per screening è oggetto di ampi dibattiti. Per un eventuale approfondimento rimandiamo a una coppia di articoli che presentano posizioni opposte in merito alle campagne di screening e che prendono in considerazione alcune questioni tra le quali anche quella relativa alla scelta del valore soglia (Hoffman et al. e Catalona et al.)<sup>5,6</sup>. In questi articoli vengono citati i dati del PCPT.

## Stratificazione

I dati di validità possono essere calcolati per strati della popolazione e a strati differenti corrisponderanno valori di validità differenti. Nella Tabella di Thompson vengono presentati i dati di validità stratificati per grado istologico di Gleason e per età.

Ma che significato ha in questo ambito la stratificazione? Come devono essere letti questi dati? Quale informazione aggiuntiva forniscono i dati di validità inerenti a una sottopopolazione generale (come nel caso della popolazione ultrasettantenne) o a una sot-

topopolazione dei soggetti affetti da PCa (come nel caso dei soggetti con *Gleason Grade*  $\geq 7$ )?

Le variabili sulla base delle quali si rende interessante una stratificazione sono di due tipi:

- i fattori di rischio che possono costituire un criterio di inclusione dei soggetti in una eventuale campagna di screening (l'età, la familiarità, la razza);
- i fattori prognostici importanti che, pur essendo conoscibili solo a posteriori, possono essere indagati, in fase di trial clinico, per raccogliere informazioni sull'impatto potenziale della campagna di screening proprio in relazione all'identificazione di tumori a prognosi peggiore come nel caso dei PCa con *Gleason Grade*  $\geq 7$ .

## Stratificazione per fattori prognostici: esempio di stratificazione in base al *Gleason Grade*

Consideriamo ora, sempre facendo riferimento alla Tabella I, la sottotabella in alto al centro (GG  $\geq 7$  vs. GG  $< 7$ ). Innanzitutto dobbiamo notare che questa tabella è stata costruita focalizzando l'attenzione sui pazienti con PCa di alto grado. La distinzione che viene fatta non è tra malato e sano ma tra tumori con GG  $\geq 7$  vs. "altro" (dove in "altro" sono stati inclusi i soggetti non affetti da PCa ma anche gli affetti con GG  $< 7$ ). Il valore di 40,4 della sensibilità (considerando la soglia di 4,0 ng/ml) ci fornisce la seguente informazione: dei 250 casi di PCa con GG  $\geq 7$ , 101 (1,8% della popolazione sottoposta a screening) verranno identificati come PCa di alto grado in base al test del PSA. (Di seguito i calcoli.)

$$SE = 40,4\%$$

$$250 * 40,4 / 100 = 101$$

(soggetti affetti da PCa identificati sulla base del test del PSA con soglia a 4,0 ng/ml)

$$101 / 5575 * 100 = 1,8\%$$

(percentuale della popolazione sulla quale il PCa con GG  $\geq 7$  verrà identificato mediante il PSA)

Se questa valutazione venisse fatta nell'ambito della popolazione generale (solitamente si considerano gli ultracinquantenni) l'informazione ottenuta potrebbe essere utile, in fase di pianificazione di una campa-

gna di screening, per valutare l'impatto della campagna in termini di identificazione di soggetti affetti da PCa con grado istologico elevato (tumori più aggressivi e a prognosi peggiore). Nell'articolo di Thompson il quesito per cui è stata proposta questa analisi è la valutazione dell'impatto dello screening in termini di identificazione dei gradi istologici elevati in relazione alla soglia del PSA.

### Stratificazione per fattori di rischio: esempio di stratificazione in base all'età

Differente è l'approccio che si può applicare ai valori di validità del test stratificati per un fattore conosciuto a priori come l'età. Un fattore conosciuto a priori, che costituisca un fattore di rischio, può essere utilizzato come criterio di inclusione dei soggetti in una campagna di screening selettiva ed è quindi utile valutare sensibilità e specificità nei substrati della popolazione che verranno poi sottoposti allo *screening*.

### Valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN) nella valutazione delle campagne di screening

Le misure di SE e SP sono utili per la valutazione della validità di un test e per completare l'informazione fornita da ciascun risultato affiancandola con l'informazione sulla probabilità d'errore del risultato stesso. Nel caso il problema si sposti nell'ambito della valutazione di una possibile campagna di screening le misure di predittività (VPP e il VPN) sono più informative in quanto dipendono dai valori di SE e SP ma tengono anche conto della prevalenza della patologia in una determinata popolazione. Esse esprimono la probabilità a posteriori (ma calcolabile a priori) che un soggetto risultato positivo al test abbia la malattia (VPP) e che un soggetto risultato negativo al test non abbia la malattia (VPN). Si tratta, quindi, di misure dell'impatto che la campagna di screening potrebbe avere su una determinata popolazione. Tale informazione è essenziale in fase di analisi costi/benefici.

Per puro esercizio proponiamo di considerare i dati di prevalenza estrapolati dall'articolo di De Angelis et al. <sup>4</sup> (Tab. IV) e calcolare VPP e VPN sulla base dei valori di SE e SP dell'articolo di Rauscher et al. <sup>2</sup>.

Tab. IV. Prevalenza per età in Italia nel 2005. Proporzioni grezze per 100.000. *Prevalence by age in Italy on 2005. Crude proportion / 100,000.*

0-44 anni	45-59 anni	60-74 anni	75-99 anni
1	70	1,358	5,639

La prevalenza del PCa in Italia nel 2005 per tutte le età è:

PREVALENZA = (1 + 70 + 1358 + 5639) = 7068 per 100.000 maschi

Applicando le formule classiche otteniamo:

$$VPP = \frac{sens * prev}{sens * prev + (1 - spec) * (1 - prev)} = \frac{0,7 * 0,07068}{0,7 * 0,07068 + (1 - 0,77) * (1 - 0,07068)} = 0,19$$

$$VPN = \frac{spec * (1 - prev)}{(1 - sens) * prev + spec * (1 - prev)} = \frac{0,77 * (1 - 0,07068)}{(1 - 0,7) * 0,07068 + 0,77 * (1 - 0,07068)} = 0,97$$

Possiamo esemplificare, tali calcoli, in maniera più intuitiva come segue. Supponiamo che la popolazione maschile italiana sia di 100.000 persone. Applichiamo a tale numerosità la prevalenza (7068 persone ogni 100.000) e i valori di sensibilità e specificità e costruiamo la tabella a doppia entrata in modo che sia rappresentativa della prevalenza. Otterremo la seguente tabella:

Test	Realtà		Totale
	Malato	Sano	
+	4948 (SE = 70%)	21374 (92932-71558)	
-	2120 (7068-4948)	71558 (SP = 77%)	
	7068 (prevalenza)	92932 (100.000-7068)	100.000 (pop. maschile)

I soggetti che sono risultati positivi al test sono: 4948 + 21374.

I soggetti risultati positivi realmente malati: 4948.  
VPP = soggetti realmente malati tra quelli risultati positivi = (19%)

$$\frac{4948}{4948 + 21374} = 0,19$$

Ciò significa che una campagna di screening, applicata alla situazione della popolazione maschile italiana, sarà capace di identificare correttamente il 19% dei soggetti malati.

I soggetti che sono risultati negativi al test sono: 2120 + 71558.

I soggetti risultati negativi realmente sani: 71558.

VPN = soggetti realmente sani tra quelli risultati negativi = (97%)

$$\frac{71558}{2120 + 71558} = 0,97$$

Ciò significa che una campagna di screening, applicata alla situazione della popolazione maschile italiana, sarà capace di identificare correttamente il 97% dei soggetti sani.

È bene sottolineare che i calcoli appena presentati sono applicabili solo a tabelle in cui la proporzione di malati corrisponda alla prevalenza della popolazione in oggetto. Altrimenti si renderà necessario applicare le formule classiche.

## Le campagne di screening: alcune considerazioni metodologiche

Per concludere proponiamo qualche cenno metodologico su alcune problematiche relative alle campagne di screening.

Qual è lo scopo di una campagna di screening? Quali sono i criteri di inclusione? Cosa si intende per *overdiagnosis* e *overtreatment*? Quali *end-point* devono essere considerati nella valutazione a posteriori dell'efficacia di una campagna di screening?

Esistono tre tipi di campagne di screening a seconda di come vengono fissati i criteri di inclusione dei soggetti da sottoporre a screening:

- screening di massa (sull'intera popolazione);
- screening selettivo (sulla popolazione ad alto rischio);
- screening opportunistico (deciso in fase di un consulto medico).

Lo scopo di una campagna di screening è quello di identificare precocemente le patologie affinché un intervento precoce favorisca una migliore prognosi. Effettuare uno screening di massa per qualunque condizione comporta un utilizzo di energie e risorse (che sono sempre, per definizione, scarse). Inoltre ogni campagna di screening comporta la certezza di una porzione di pazienti risultati erroneamente positivi al test (falsi positivi), che saranno sottoposti allo stress relativo agli esami, prima di screening e poi diagnostici, a cui dovranno sottoporsi pur essendo privi della condizione indagata. È dunque necessario che i benefici portati dallo screening in termini di conseguenze evitate siano superiori ai costi (economici, fisici, psicologici) derivati dall'esecuzione del programma.

**Tab. V.** Incidenza delle complicanze dei trattamenti del tumore della prostata. *Adverse events incidence of prostate cancer treatment.*

Treatment	Adverse effects	% dopo il trattamento	% prima del trattamento
Radical prostatectomy for localized PCa	No urinary control at 24 months following surgery	1,6	0,7
	Frequent leakage	7	2
	Occasional leakage	42	9
	Sexual performance was moderate to large problem at 24 months	42	18
	Not able to have erections firm enough for sexual intercourse	60	16
Radiotherapy	Bladder irritation (urgency, pain, frequency).	up to 5	-
	Impotence	40-50	-
	Radiation proctitis (depending upon the definition used)	from 2 to 39	-
Brachytherapy	Erectile dysfunction (depending on whether it is physician- or patient-reported)	from 14 to 52	-
	Prostate inflammation and swelling can occur acutely	-	-
	Urinary retention requiring self-catheterization	-	-

Restando al caso del PCa, in effetti, dai dati di alcuni studi randomizzati, si evince che le coorti di pazienti il cui tumore è stato diagnosticato sulla base di uno screening presentano più frequentemente (rispetto alle coorti di pazienti con tumore diagnosticato sulla base della prassi clinica) caratteristiche prognostiche favorevoli (stadio precoce, basso grado)<sup>7-9</sup> e, quindi, una maggiore possibilità d'intervento. Tuttavia, la diagnosi precoce per mezzo dello screening è associata alla diagnosi di una proporzione non trascurabile di tumori definiti indolenti o clinicamente insignificanti (*indolent or clinically insignificant cancers*) in quanto difficilmente svilupperebbero nel paziente una sintomatologia tumorale nell'arco della vita. Questo "effetto collaterale" delle campagne di screening viene definito *overdiagnosis*. Il problema che ne consegue consiste nel fatto che questi tumori indolenti sono tuttora difficilmente discriminabili e vengono quindi sottoposti a un trattamento che non sarebbe richiesto (*overtreatment*).

(L'impatto delle *overdiagnosis* e dei trattamenti non necessari sulla salute non è ancora chiaro. Tuttavia, l'applicazione di un modello matematico (MISCAN) sui dati del ERSPC (*European Randomized Study on Screening of Prostate Cancer*) ha suggerito che, in un programma di screening annuale su maschi di 55-67 anni di età, il 56% di casi diagnosticati costituirebbero situazioni di *overdiagnosis*).

Ogni campagna di screening comporta il rischio di *overdiagnosis* e di *overtreatment* che vengono ritenuti accettabili nel momento in cui tale costo viene ben compensato da un impatto positivo della campagna sulla popolazione. In letteratura sono proposti diversi studi randomizzati (braccio di controllo e braccio sottoposto alle procedure di screening) nei quali viene valutata l'efficacia in termini di miglioramento della sopravvivenza del braccio di screening. Tuttavia, se il guadagno in termini di sopravvivenza è uno degli *end-point* fondamentali, è opinione sempre più condivisa che non si possa prescindere dal considerare, nelle valutazioni di efficacia, *end-point* sulla qualità della vita del paziente. In Tabella V riportiamo alcuni dati sulle complicanze relative ai tratta-

menti del PCa<sup>10</sup>, che peraltro riguardano in parte l'ambito più strettamente andrologico.

Da questi dati si evince che il trattamento del PCa comporta un rischio di complicanze che incidono sulla qualità della vita del paziente.

## Comunicare, informare, supportare nella decisione: il contributo fondamentale del medico

In generale l'appropriatezza di un programma di screening è condizionata da diversi fattori:

- *la disponibilità (ovviamente) di un test sicuro, affidabile e valido*. Sicuro significa che non comporta rischi per quella parte della popolazione (la maggioranza) cui viene somministrato pur essendo sana. Affidabile e valido non sono sinonimi: un test è affidabile quando è ripetibile, ma è valido quando è positivo nei malati e negativo nei sani;
- *la possibilità di modificare la storia naturale della malattia in una significativa parte della popolazione sottoposta a screening*;
- *l'esistenza di un intervento efficace per i soggetti identificati dallo screening*;
- *la verifica che il trattamento precoce porti a esiti migliori del trattamento tardivo*.

Il problema relativo alla difficoltà di discriminare i tumori indolenti e di trattare ove non è richiesto, unitamente alle problematiche relative alle complicanze, pongono al medico un problema importante da discutere con il paziente in fase decisionale. Per quanto concerne il PCa nell'ultimo decennio sono stati proposti in letteratura dei nomogrammi per predire, sulla base di caratteristiche preoperatorie, lo stadio patologico e, di conseguenza, il rischio di mortalità<sup>11-13</sup>. La scienza fornisce, dunque, importanti informazioni. La figura del Medico di Medicina Generale e dello specialista sono poi, a nostro parere, fondamentali nella fase di comunicazione, informazione e valutazione affinché ogni paziente venga adeguatamente supportato verso una scelta soggettivamente adeguata e/o sostenibile.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. *Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower*. JAMA 2005;294:66-70.
- <sup>2</sup> Rauscher GH, Johnson TP, Cho YI, Walk JA. *Accuracy of self-reported cancer-screening Histories: A Meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:748-57.

- <sup>3</sup> Barry MJ. *PSA screening for prostate cancer: The current controversy – a viewpoint*. Ann Oncol 1998;9:1279-82.
- <sup>4</sup> De Angelis R, Grande E, Inghelmann R, Francisci S, Micheli A, Baili P, et al. *Cancer prevalence estimates in Italy from 1970 to 2010*. Tumori 2007;93:392-7.
- <sup>5</sup> Hoffman RM. *Viewpoint: limiting prostate cancer screening*. Ann Intern Med 2006;144:438-40.
- <sup>6</sup> Catalona WJ, Loebl S, Han M. *Viewpoint: expanding prostate cancer screening*. Ann Intern Med 2006;144:441-3.

- <sup>7</sup> Isola J, Auvinen A, Poutiainen M, Kakkola L, Järvinen TA, Määttänen L, et al. *Predictors of biological aggressiveness of prostate specific antigen screening detected prostate cancer.* J Urol 2001;165:1569-74.
- <sup>8</sup> Sandblom G, Varenhorst E, Löfman O, Rosell J, Carlsson P. *Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial Sweden.* European Urology 2004;46:717-24.
- <sup>9</sup> Vis AN, Roemeling S, Reedijk AM, Otto SJ, Schröder FH. *Overall survival in the intervention arm of a randomized controlled screening trial for prostate cancer compared with a clinically diagnosed cohort.* Eur Urol 2008;53:91-8.
- <sup>10</sup> Bangma CH, Roemeling S, Schröder FH. *Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer.* World J Urol 2007;25:3-9.
- <sup>11</sup> Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (partin tables) for the new millenium.* Urology 2001;58:843-8.
- <sup>12</sup> Kattan MW, Cuzick J, Fisher G, Berney DM, Oliver T, Foster CS, et al. *Nomograms incorporating PSA level to predict cancer-specific survival for men with clinically localized prostate cancer managed without curative intent.* Cancer 2008;112:69-74.
- <sup>13</sup> Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J, et al. *Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in uropean patients? A validation study of the partin tables.* Eur Urol 2003;43:6-11.

## Il “fattore età” impatta sulla fertilità maschile?

### *Does the “age factor” impact on male fertility?*

G. CONTALBI, R. MIHALCA, F. CIOCIOLA, G.M. COLPI

U.O.C. Urologia II ad indirizzo Andrologico e Centro di Riproduzione Assistita, A.O. San Paolo – Polo Universitario, Milano

Illustri Direttori,

prendiamo spunto dall'articolo di Manno e Forzano su “Età paterna ed outcome riproduttivo”, comparso su questo Giornale nel 2006<sup>1</sup>, per proporre una nostra lettura dell'argomento, alla luce anche della più recente letteratura in merito.

Mentre l'effetto dell'età materna sulla fertilità è ben documentato<sup>2</sup>, non sono altrettanto esaustive, ad oggi, le conoscenze sull'influenza dell'età nella fertilità maschile. Il livello di fertilità maschile è strettamente correlato qualitativamente e quantitativamente alle caratteristiche del liquido seminale: pertanto il parametro di riferimento per lo studio della fertilità maschile risulta essere l'esame dello sperma<sup>3</sup>.

La relazione esistente tra età paterna e capacità riproduttiva riveste oggi particolare rilevanza, sia per il prolungarsi della vita media degli uomini, sia per i cambiamenti del contesto sociale in cui viviamo. Esiste nell'uomo un orologio biologico che condiziona la sua fertilità?

Nonostante la permanenza della funzione spermatogenetica anche nel periodo della senescenza, la funzione gonadica maschile può subire, con l'età, un progressivo declino, sia dal punto di vista della biosintesi di testosterone, sia da punto di vista riproduttivo<sup>4</sup>. Le principali variazioni seminali sono di carattere qualitativo e quantitativo: riguardano in particolare, il volume dell'eiaculato, la morfologia, la motilità degli spermatozoi e la loro vitalità<sup>5-7</sup>; invece, relativamente alla conta spermatica, non c'è attualmente un consenso unanime<sup>4,7,8</sup>.

In uno studio retrospettivo su 1174 individui di età superiore a 45 anni, Hellstrom et al.<sup>8</sup> hanno riscontrato che in meno della metà dei soggetti [46%] il quadro seminale presentava volume seminale, concentrazione, motilità e morfologia spermatozoaria in linea o superiori ai valori minimi di normalità della *World Health Organization*<sup>3</sup>. I primi studi in letteratura avevano infatti evidenziato l'assenza di significative differenze della qualità seminale in individui di età più avanzata, fatta eccezione per la motilità spermatozoaria<sup>6</sup>: ma tali riscontri sono stati successivamente confutati da valutazioni più accurate<sup>9</sup>.

La riduzione del volume seminale risulta essere di 0,03 ml per ogni anno d'età<sup>5</sup>. Percentualmente la riduzione è del 3-22%<sup>9</sup>, in certi casi fino ad oltre il 29%, confrontando pazienti sotto i 30 anni e pazienti oltre i 50 anni<sup>10</sup>. In termini di volume seminale si passa dai  $3,51 \pm 1,76$  ml dei soggetti sotto i 30 anni ai  $2,21 \pm 1,23$  ml in individui di età superiore a 55 anni<sup>11</sup>.

La morfologia spermatozoaria è il parametro più frequentemente alterato nei soggetti sopra i 40 anni<sup>12</sup>. Le alterazioni morfologiche nemaspermiche più correlabili all'età del soggetto si riscontrano più frequentemente a livello del flagello dello spermatozoo, verosimilmente imputabili a disfunzioni del microambiente epididimario<sup>10</sup>.

In una popolazione di pazienti di età compresa tra 52 e 79 anni è stato rilevato che la vitalità nemaspermica si riduce dall'80 al 51%, associata a significativo incremento di spermatozoi con residuo citoplasmatico e anomalie flagellari, a differenza delle conta spermatozoaria che non sembra significativamente influenzata<sup>13</sup>.

Il parametro seminale più frequentemente alterato risulta essere la motilità spermatozoaria<sup>4-6,9</sup>. Slotter et al.<sup>6</sup>, mediante l'analisi computerizzata quantitativa (CASA), hanno dimostrato un declino progressivo della motilità nemaspermica associato all'età (0,2% per anno), con peculiare interessamento della motilità rettilinea (*straight line velocity*), espressione della riduzione della distanza percorsa dallo spermatozoo per unità di tempo. Nell'ambito di programmi di fecondazione assistita, è emerso il rilievo del fattore “età maschile” nell'infertilità di coppia, in analogia al “fattore età” della donna: con età superiore a 40 anni, odd ratio di mancata gravidanza pari a 2,00 (CI 1,10-3,61, 95%), con età materna inferiore a 37 anni, 2,03 (CI 1,12-2,68, 95%) con età materna 38-40 anni<sup>14</sup>.

Da uno studio retrospettivo su 6022 uomini è emerso che il picco di volume seminale ( $3,51 \pm 1,76$  ml) è stato osservato in maschi nella fascia di età tra 30 e 35 anni, mentre il più basso volume seminale ( $2,21 \pm 2,23$  ml) è stato riscontrato nella fascia di età superiore a 55 anni; allo stesso modo il picco di motilità di  $44,39 \pm 20,69\%$  è stato riscontrato nella fascia di età sotto i 25 anni, mentre la più bassa motilità ( $44,39 \pm 18,27\%$ ) è

stata rilevata nella fascia superiore a 55 anni di età<sup>11</sup>. Dal punto di vista clinico-laboratoristico il volume testicolare, il testosterone e l'LH non sono risultati significativamente differenti nelle diverse fasce di età, mentre l'FSH sierico è risultato significativamente più elevato con il crescere dell'età, con incrementi del 0,27% per anno<sup>15</sup>.

Esiste una relazione tra trasmissione di difetti genomici degli spermatozoi ed età paterna? Vi è un' aumentata incidenza di danno del DNA spermatozario correlabile all'età del maschio?

La correlazione tra età materna e rischio di anomalie meiotiche è ben documentata<sup>1</sup>, mentre, relativamente all'età paterna, lo studio delle alterazioni strutturali dei cromosomi nemaspermici ha mostrato comunque risultati controversi<sup>16,17</sup>, seppure alcune malattie autosomiche dominanti vengano associate all'età paterna avanzata (S. di Marfan, S. di Apert, acondroplasia ecc.)<sup>18,19</sup>.

Mediante metodiche di ibridizzazione *in situ* del DNA cromosomiale (FISH) finalizzate allo studio delle aneuploidie autosomiche spermatozuarie è stato dimostrato che, nel 53% dei pazienti con Sindrome di Klinefelter, l'origine della X sovrannumeraria risultava paterna e tale associazione si correlava con l'età del padre<sup>20</sup>. Meno rilevante invece risulta la associazione tra fattore età nel maschio e aneuploidia autosomica<sup>21</sup>. Martinez-Pasarell et al.<sup>22</sup> hanno rilevato un aumento significativo di spermatozoi XY in campioni seminali di padri di pazienti affetti da S. di Turner; allo stesso modo Blanco et al.<sup>21</sup> hanno riscontrato un aumento di disomia del cromosoma 21 negli spermatozoi di padri di soggetti con S. di Down.

I principali meccanismi coinvolti nelle mutazioni degli elementi germinali potrebbero essere<sup>19</sup>:

- mutazioni delle cellule della linea germinale correlate all'età;

- alterazioni dei meccanismi di riparazione del DNA;

- alterazioni dei processi apoptotici.

Schmid et al.<sup>23</sup> hanno riscontrato un aumento del danno del DNA spermatozario, valutato mediante *Comet-assay*, associato all'età del maschio, in grado di indurre aberrazioni cromosomiche e mutazioni genetiche dopo la fertilizzazione.

Wyrobek et al.<sup>18</sup>, studiando l'associazione tra età, indice di frammentazione del DNA, mutazione del gene del *fibroblast growth factor receptor 3* responsabile dell'acondroplasia, hanno rilevato correlazione significativa tra questi fattori, mentre sembra esclusa questa correlazione per la mutazione del gene del *fibroblast growth factor receptor 2* nella Sindrome di Alport. Molte di queste patologie risulterebbero riconducibili a mutazioni *de novo* che insorgono nella linea germinale, con un fenomeno di "accumulo" nel genoma nemaspermico del soggetto di età avanzata. Considerando che, a fronte di un possibile declino della qualità seminale nel maschio in età avanzata, non corrisponde sperimentalmente una riduzione della *fertilization rate* o della *live birth rate*, appare evidente la necessità di promuovere studi genetici in questo settore della andrologia.

Anomalie cromosomiche	Correlazione con età paterna
<b>Numeriche</b>	
Mancata disgiunzione meiotica I	Discussa, evidenze positive <sup>22</sup>
Mancata disgiunzione meiotica II	Discussa, evidenze positive <sup>21</sup>
<b>Strutturali</b>	
Frammentazione DNA	Elevata <sup>18</sup>
Traslocazione	Discussa <sup>17</sup>

## Bibliografia

- Manno M, Forzano F. *Età paterna ed outcome riproduttivo*. GIMSeR 2006;13:140-8.
- Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Lericdon H, et al. *Fertility and ageing*. Hum Reprod Update 2005;11:261-76.
- WHO. *Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm - Cervical Mucus Interaction*. 4<sup>th</sup> edn. Cambridge University Press 1999.
- Wagner L. *Fertility of the aging male*. Prog Urol 2004;14:577-82.
- Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, Kidd SA, Moore L, Young S, et al. *The association of age and semen quality in healthy men*. Hum Reprod 2003;18:447-54.

- Slotter E, Schmid TE, Marchetti F, Eskenazi B, Nath J, Wyrobek AJ. *Quantitative effects of male age on sperm motion*. Hum Reprod 2006;21:2868-75.
- Kühnert B, Nieschlag E. *Reproductive functions of the ageing male*. Hum Reprod Update 2004;10:327-39.
- Hellstrom WJ, Overstreet JW, Sikka SC, Denne J, Ahuja S, Hoover AM, et al. *Semen and sperm reference ranges for men 45 years of age and older*. J Androl 2006;27:421-8.
- Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. *Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature*. Fertil Steril 2001;75:237-48.
- Jung A, Schuppe HC, Schill WB. *Comparison of semen quality in older and younger men attending an andrology clinic*. Andrologia 2002;34:116-22.
- Levitas E, Lunenfeld E, Weisz N, Friger M, Potashnik G. *Re-*

- relationship between age and semen parameters in men with normal sperm concentration: analysis of 6022 semen samples. *Andrologia* 2007;39:45-50.
- <sup>12</sup> Merino G, Carranza-Lira S. Semen characteristics, endocrine profiles, and testicular biopsies of infertile men of different ages. *Arch Androl* 1995;35:219-24.
- <sup>13</sup> Ng KK, Donat R, Chan L, Lalak A, Di Pierro I, Handelsman DJ. Sperm output of older men. *Hum Reprod* 2004;19:1811-5.
- <sup>14</sup> de La Rochebrochard E, de Mouzon J, Thépot F, Thonneau P; French National IVF Registry (FIVNAT) Association. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril* 2006;85:1420-4.
- <sup>15</sup> Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Sperm concentration and normal sperm morphology decrease and follicle-stimulating hormone level increases with age. *BJU Int* 2005;96:1087-91.
- <sup>16</sup> Dakouane-Giudicelli M, Bergère M, Albert M, Sérazin V, Rouillac-Le Sciellour C, Vialard F, et al. Late paternity: spermatogenetic aspects. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:855-9.
- <sup>17</sup> Plas E, Berger P, Hermann M, Pflüger H. Effects of aging on male fertility? *Exp Gerontol* 2000;35:543-51.
- <sup>18</sup> Wyrobek AJ, Eskenazi B, Young S, Arnheim N, Tiemann-Boege I, Jabs EW, et al. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9601-6.
- <sup>19</sup> Rolf C, Nieschlag E. Reproductive functions, fertility and genetic risks of ageing men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:68-74.
- <sup>20</sup> Arnedo N, Templado C, Sánchez-Blanque Y, Rajmil O, Nogués C. Sperm aneuploidy in fathers of Klinefelter's syndrome offspring assessed by multicolour fluorescent in situ hybridization using probes for chromosomes 6, 13, 18, 21, 22, X and Y. *Hum Reprod* 2006;21:524-8.
- <sup>21</sup> Blanco J, Gabau E, Gómez D, Baena N, Guitart M, Egozcue J, et al. Chromosome 21 disomy in the spermatozoa of the fathers of children with trisomy 21, in a population with a high prevalence of Down syndrome: increased incidence in cases of paternal origin. *Am J Hum Genet* 1998;63:1067-72.
- <sup>22</sup> Martínez-Pasarell O, Nogués C, Bosch M, Egozcue J, Templado C. Analysis of sex chromosome aneuploidy in sperm from fathers of Turner syndrome patients. *Hum Genet* 1999;104:345-9.
- <sup>23</sup> Schmid TE, Eskenazi B, Baumgartner A, Marchetti F, Young S, Weldon R, et al. The effects of male age on sperm DNA damage in healthy non-smokers. *Hum Reprod* 2007;22:180-7.

Risposte ai precedenti questionari, vol. 14, n. 4, dicembre 2007

**LA STERILIZZAZIONE MASCHILE VOLONTARIA: ASPETTI MEDICI, SOCIALI E LEGALI DELLA VASECTOMIA**

A. Ortensi, G.A. Coppola, V. D'Orazi, V. Marchese, C. Faloci, F. Fabi, F. Toni, A. Panunzi, I. Ortensi, S. Petrachi

**1: Si parla di sterilizzazione contraccettiva o anticoncezionale quando il fine perseguito è:**

- a. La regolazione demografica della popolazione
- b. La salvaguardia della salute, anche psichica, del soggetto**
- c. Il miglioramento della razza

**2: Le stime mondiali sulla vasectomia parlano di:**

- a. 22-50 milioni di uomini sterilizzati
- b. 42-60 milioni di uomini sterilizzati**
- c. 62-80 milioni di uomini sterilizzati

**3: Le indicazioni alla vasectomia sono:**

- a. La sterilizzazione contraccettiva
- b. La prevenzione delle epididimiti dopo chirurgia prostatica
- c. Entrambe le precedenti**

**4: La tecnica di vasectomia attualmente più diffusa:**

- a. Prevede l'Elettrocoagulazione dei monconi deferenziali
- b. È definita No Scalpel Vasectomy**
- c. Prevede il posizionamento di Clips Vascolari sui monconi deferenziali

**5: Il quadro di azoospermia, e quindi il raggiungimento dell'obiettivo contraccettivo, si ottiene dopo:**

- a. Circa 30 giorni dall'intervento
- b. Circa 60 giorni dall'intervento
- c. Circa 90 giorni dall'intervento**

**6: Il quadro di azoospermia, e quindi il raggiungimento dell'obiettivo contraccettivo, deve essere confermato da almeno:**

- a. Tre spermioigrammi consecutivi**
- b. Due spermioigrammi consecutivi
- c. Uno spermioigramma dopo tre mesi

**7: Il fallimento di un intervento di vasectomia è ravvisabile quando:**

- a. Il primo spermioigramma di controllo evidenzia presenza di spermatozoi
- b. Sono presenti cellule della spermatogenesi nell'eiaculato dopo 1 mese dall'intervento
- c. Quando lo spermioigramma rileva spermatozoi vitali e di buon grado morfologico dopo 6 mesi dall'intervento**

**8: Le principali complicanze post-operatorie a distanza sono quelle riconducibili a:**

- a. Infezione
- b. Produzione di anticorpi anti-spermatozoi**
- c. Tumore testicolare

**9: L'intervento di vasectomia ha ripercussioni negative sulla virilità del soggetto?**

- a. Sì, a causa dell'alterazione dei livelli di testosterone
- b. No, la virilità del soggetto rimane inalterata**
- c. No, la virilità del soggetto aumenta

**10: Quale di queste tecniche è la più indicata al fine di una ricanalizzazione delle vie seminali?**

- a. Vaso-Epididimostomia
- b. Vaso-Vasostomia**
- c. Tubulo-Vasostomia

**11: L'articolo 552 riportato nel testo originario del codice penale, ovvero il Codice Rocco, vietava espressamente:**

- a. Il ricorso a pratiche di contraccezione e aborto
- b. Il ricorso a pratiche di sterilizzazione chirurgica
- c. Entrambe le precedenti**

**12: Il Titolo X riportato nel testo originario del codice penale, ovvero il Codice Rocco, è stato abrogato:**

- a. Nel 1968
- b. Nel 1978**
- c. Nel 1988

**13: La sterilizzazione non volontaria, intesa come Lesione Personale, è punibile in base agli articoli:**

- a. 582 e 583 cod. penale**
- b. 522 e 552 cod. penale
- c. 50 cod. penale e 5 cod. civile

**14: È obbligatorio crioconservare i gameti maschili prima di procedere ad una vasectomia?**

- a. Sì, è un obbligo da parte del medico
- b. No, non è necessario
- c. No, ma è consigliabile proporre la crioconservazione al paziente**

**15: Nel consenso informato la vasectomia deve essere intesa come una metodica:**

- a. Reversibile
- b. Definitiva**
- c. Rischiosa

## PENILE PROSTHESIS SURGERY IN PATIENTS WITH CORPORAL FIBROSIS: STATE OF THE ART

J.I. Martinez-Salamanca, A. Muller, I. Moncada, J. Mulhall

### 1: One of the following is not a potential cause of penile fibrosis:

- a. Priapism
- b. Hypertension**
- c. Penile trauma
- d. Diabetes Mellitus

### 2: What is the best advantage of autologous materials using as a graft?

- a. High tensile strength
- b. Less expandability
- c. Be non-immunogenic**
- d. Limit potential full expansion of cylinders

### 3: One of them is not a name of a cavertome

- a. Mooreville
- b. Carrion-Rosello
- c. Uramix
- d. Otis**

### 4. What is the advantage of Mentor Titan NB™?

- a. Is covered by antibiotics
- b. Require more dilation than the standard ones
- c. The prosthesis base is more narrow (10-11 mm)**
- d. Is recommend for virgin implant

### 5: What is the most frequent patient complaint after post-fibrosis penile implant?

- a. Infection
- b. Scrotal Pain
- c. Loss of penile length**
- d. Less sensation

## LA DIAGNOSTICA NELLE STENOSI URETRALI

E. Palminteri, E. Berdondini, D. Pone, M. Poluzzi, A. Molon, C. Melloni

### 1: L'esame fondamentale per lo studio delle stenosi uretrale è:

- a. Ultrasonografia uretrale
- b. Uretrografia
- c. Uretrocistografia**
- d. uretroscopia
- e. RMN

### 2: L'uretrocistografia deve essere:

- a. Uretrocistografia retrograda
- b. Uretrocistografia retrograda e minzionale**
- c. Cistouretrografia minzionale

### 3: L'ultrasonografia può dare delle informazioni utili sulle stenosi uretrali:

- a. Nel tratto uretrale bulbare**
- b. Nel tratto uretrale penieno
- c. Nel tratto uretrale posteriore

### 4: Quale valore di flusso massimo è riportato dalla letteratura come dato di riferimento fallimentare dopo un'uretroplastica e sospetto per una recidiva di stenosi?

- a. Flusso max < 20 ml/sec
- b. Flusso max < 14 ml/sec**
- c. Flusso max < 10 ml/sec
- d. Flusso max < 8 ml/sec
- e. Flusso max < 5 ml/sec

### 5: Le stenosi dell'uretra posteriore dopo trauma pelvico vengono studiate tramite:

- a. Ecografia uretrale
- b. Uretroscopia
- c. RMN
- d. Cistouretrografia combinata e contemporanea, retrograda e minzionale**

## QUELLO CHE L'ANDROLOGO DOVREBBE CONOSCERE DELLA GINECOMASTIA

P. Turchi, S. Simi, E.S. Pescatori

### 1: La definizione corretta di ginecomastia è:

- a. Ingrossamento focale nell'area pettorale maschile
- b. Sviluppo di una ghiandola mammaria nel maschio**
- c. Ingrossamento dell'area subareolare nel maschio
- d. Qualunque tumefazione mammaria nel maschio
- e. Nessuna delle precedenti

### 2: La causa più frequente di ginecomastia è:

- a. L'eccesso relativo di androgeni
- b. L'eccesso relativo di estrogeni**
- c. L'eccesso assoluto di estrogeni
- d. L'ipertiroidismo
- e. Nessuna delle precedenti

### 3: Nella diagnosi differenziale è importante distinguere la ginecomastia da:

- a. Adipomastia o pseudoginecomastia
- b. Carcinoma mammario
- c. Steatonecrosi post traumatica
- d. Lipoma
- e. Tutte le precedenti**

**4: Il farmaco che si è dimostrato maggiormente efficace nella terapia della ginecomastia idiopatica è:**

- a. Testosterone
- b. Diidrotestosterone
- c. **Tamoxifene**
- d. Danazolo
- e. Anastrozolo

**5: La terapia farmacologica è indicata:**

- a. Nella ginecomastia in fase florida
- b. Nella ginecomastia puberale entro i 6 mesi dalla comparsa
- c. Nella adipoginecomastia
- d. Nella prevenzione della ginecomastia da terapia antiandrogena
- e. **Tutte le precedenti**

**CORIOCARCINOMA PRIMITIVO DELL'URETERE: CASO CLINICO**

L. Bellei, R. Orlassino, S. De Luca, E. Vestita

**1: Il coriocarcinoma extragonadico primitivo può derivare:**

- a. Dalle primordiali cellule germinali non migrate lungo la cresta urogenitale durante l'embriogenesi
- b. Dall'anomala migrazione delle cellule germinali durante lo sviluppo embrionario
- c. Da una de-differenziazione in senso trofoblastico di un carcinoma transizionale oppure di una metaplasia uroteliale
- d. Tutte le precedenti
- e. **A + b**

**2: La nefroureterectomia laparoscopica:**

- a. Può essere eseguita con accesso laparoscopico o retroperitoneoscopico e successiva asportazione del rene, dell'uretere e di una cuffia di vescica periureterale attraverso una incisione chirurgica
- b. Può essere eseguita con accesso laparoscopico o retroperitoneoscopico, preceduta da resezione endoscopica della papilla ureterale
- c. Non deve essere eseguita in presenza di sospetta malattia linfonodale
- d. Deve essere eseguita in presenza di malattia localmente avanzata
- e. **A + b + c**

**3: All'esame microscopico, il tipico pattern istologico del coriocarcinoma è caratterizzato da:**

- a. Presenza di due tipi di cellule distinte: sinciziotrofoblasti e citotrofoblasti

- b. Presenza di colorazione immunistochemica positiva per la ricerca di b-HCG
- c. Presenza di colorazione immunistochemica positiva per PSA
- d. Presenza di citotrofoblasti e colorazione immunistochemica positiva per AFP
- e. **A + b**

**VALIDITÀ DI UN TEST: SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ (PRIMA PARTE)**

S. Cipriani, E. Ricci

**1: Quale informazione forniscono le misure di sensibilità e specificità?**

- a. La percentuale di soggetti malati e sani che verranno identificati in una determinata popolazione
- b. **La probabilità di identificare correttamente malati e sani**
- c. La probabilità di identificare correttamente malati e sani tenendo conto della prevalenza della popolazione in oggetto

**2: Quale informazione forniscono il VPP e il VPN?**

- a. **Stimano in termini di probabilità i malati e i sani che verranno identificati correttamente in una popolazione caratterizzata da un determinato tasso di prevalenza**
- b. Stimano la prevalenza della malattia nella popolazione
- c. Stimano la probabilità di identificare malati e sani nella popolazione

**3: Data la seguente tabella di dati calcolare i valori di sensibilità e specificità. Calcolare, inoltre, VPP e VPN ipotizzando un tasso di prevalenza del 5%**

Test	Realtà		Totale
	Malato	Sano	
Positivo	41	29	70
Negativo	9	261	270
Totale	50	290	340

Sensibilità = 0,82 (41/50)

Specificità = 0,90 (261/290)

$$VPP = \frac{0,82 * 0,05}{0,82 * 0,05 + (1 - 0,9) * (1 - 0,05)} = 0,30$$

$$VPN = \frac{0,9 * (1 - 0,05)}{(1 - 0,82) * 0,05 + 0,9 * 1 - 0,05} = 0,99$$

# Calendario Congressi

Aprile 2008

D	L	M	M	G	V	S
		01	02	03	04	05
06	07	08	09	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30			

Maggio 2008

D	L	M	M	G	V	S
				01	02	03
04	05	06	07	08	09	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

 **12-15 APRILE – ALBUQUERQUE, NM, USA**

American Society of Andrology  
Annual Meeting  
Tel. +1 847-619-4909  
E-mail: [info@andrologysociety.org](mailto:info@andrologysociety.org)  
Web-site: [www.andrologysociety.org](http://www.andrologysociety.org)

 **13-17 APRILE – ROMA, ITALY**

9<sup>th</sup> Congress of European Federation of Sexology  
Web-site: [www.aimgroup.it](http://www.aimgroup.it) - [www.efs2008.com](http://www.efs2008.com)

 **24-26 APRILE – TAORMINA, ITALY**

Mediterranean Association of Andrology  
6<sup>th</sup> Congress  
E-mail: [sia@andrologiaitaliana.it](mailto:sia@andrologiaitaliana.it)  
Web-site: [www.ama-andrology.org](http://www.ama-andrology.org)

 **3-7 MAGGIO – DRESDA, GERMANY**

10<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology  
Web-site: [www.euro-endo.org](http://www.euro-endo.org)

 **10 MAGGIO – FORTE DI BARD, VALLE D'AOSTA, ITALY**

Sezione Lombardo-Piemontese-Valdostana SIA  
XX Convegno annuale  
Problematiche andrologiche in oncologia urologica:  
prevenzione e trattamento  
Web-site: [www.andrologiaitaliana.it](http://www.andrologiaitaliana.it)

 **16-17 MAGGIO – PERGUSA, ENNA, ITALY**

Sezione Regionale Siciliana SIA  
XII Congresso  
Interventi dell'andrologo clinico rivolti al diabete  
Web-site: [www.andrologiaitaliana.it](http://www.andrologiaitaliana.it)

 **17-22 MAGGIO – ORLANDO, USA**

AUA Annual Meeting  
E-mail: [registration@auanet.org](mailto:registration@auanet.org)  
Web-site: [www.auanet.org](http://www.auanet.org)

## Legenda simboli

 Andrologia generale

 Medicina Sessuale

 Urologia

 Medicina della Riproduzione

 Endocrinologia

 Male Aging

## Giugno 2008

D	L	M	M	G	V	S
01	02	03	04	05	06	07
08	09	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

## Settembre 2008

D	L	M	M	G	V	S
	01	02	03	04	05	06
07	08	09	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30				

♂ **7 GIUGNO – LATINA, ITALY**

Congresso Sezione Regionale Lazio-Abruzzo-Molise  
Infertilità e sessualità nel maschio di oggi  
Web-site: [www.andrologiaitaliana.it](http://www.andrologiaitaliana.it)

**13-17 SETTEMBRE – SHANGAI, CHINA**

SIU  
30<sup>th</sup> World Congress  
E-mail: [central-office@siu-urology.org](mailto:central-office@siu-urology.org)  
Web-site: [www.siu-urology.org](http://www.siu-urology.org)

**16-18 GIUGNO – STOCKHOLM, SWEDEN**

ESHRE  
First course in Advanced Laboratory Andrology  
Human Sperm Morphology  
Web-site: [www.eshre.com](http://www.eshre.com)

**22-28 SETTEMBRE – ROMA, ITALY**

Società Italiana di Urologia  
Congresso del Centenario  
Web-site: [www.siu.it](http://www.siu.it)

## Luglio 2008

D	L	M	M	G	V	S
		01	02	03	04	05
06	07	08	09	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

**22-28 SETTEMBRE – ROMA, ITALY**

Società Italiana di Andrologia  
Congresso Straordinario  
Web-site: [www.andrologiaitaliana.it](http://www.andrologiaitaliana.it)

## Ottobre 2008

D	L	M	M	G	V	S
			01	02	03	04
05	06	07	08	09	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

**6-9 LUGLIO – BARCELONA, SPAIN**

ESHRE  
24<sup>th</sup> Annual Meeting  
Web-site: [www.eshre.com](http://www.eshre.com)

♂♀ **9-12 LUGLIO – LEUVEN, BELGIO**

International Academy for Sex Research Meeting  
E-mail: [lin@cs.csustan.edu](mailto:lin@cs.csustan.edu)  
Web-site: [www.iasr.org](http://www.iasr.org)

**16-19 OTTOBRE – TORONTO**

Sexual Medicine Society of North America (SM-SNA)  
Fall Meeting  
The Westin Harbour Castle  
E-mail: [sueo@wjweiser.com](mailto:sueo@wjweiser.com)  
Website: [www.smsna.org](http://www.smsna.org)

## Novembre 2008

D	L	M	M	G	V	S
						01
02	03	04	05	06	07	08
09	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30						

## Febbraio 2009

D	L	M	M	G	V	S
01	02	03	04	05	06	07
08	09	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28

**8-12 NOVEMBRE – SAN FRANCISCO, CA, USA**

American Society for Reproductive Medicine (ASRM)  
64<sup>th</sup> Annual Meeting  
E-mail: [asrm@asrm.org](mailto:asrm@asrm.org)  
Web-site: [www.asrm.org](http://www.asrm.org)

**♂ 24-26 NOVEMBRE – ROMA, ITALY**

Società Italiana di Andrologia e Medicina Sessuale  
VIII Congresso Nazionale  
Web-site: [www.andrology2008.org](http://www.andrology2008.org)

**♂ 26-28 NOVEMBRE – ROMA, ITALY**

5<sup>th</sup> European Congress of Andrology  
Web-site: [www.andrology2008.org](http://www.andrology2008.org)

## Dicembre 2008

D	L	M	M	G	V	S
	01	02	03	04	05	06
07	08	09	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

**♂♀ 7-11 DICEMBRE – BRUSSELS, BELGIUM**

European and International Societies for Sexual Medicine  
Joint Congress  
E-mail: [essm@cpo-hanser.de](mailto:essm@cpo-hanser.de)  
Web-site: [www.issmessm2008.info](http://www.issmessm2008.info)

**♂ 12-13 DICEMBRE – WASHINGTON, USA**

Sexual Medicine: Management of Female Sexual Dysfunction  
Web-site: [www.auanet.org/eforms/calendar.cfm](http://www.auanet.org/eforms/calendar.cfm)  
E-mail: [registration@auanet](mailto:registration@auanet)

**♂♀ 5-7 FEBBRAIO – CAIRO, EGYPT**

Pan Arab Society for Sexual Medicine (PASSM)  
4<sup>th</sup> Biennial Congress  
E-mail: [cairo2009@passm.org](mailto:cairo2009@passm.org)  
Web-site: [www.cairo2009.passm.org](http://www.cairo2009.passm.org)

**♂♀ 12-15 FEBBRAIO – FIRENZE, ITALY**

International Society for the Study of Women's Sexual Health  
International Meeting  
E-mail: [sueo@wjweiser.com](mailto:sueo@wjweiser.com)  
Website: [www.isswsh.org](http://www.isswsh.org)

## Marzo 2009

D	L	M	M	G	V	S
01	02	03	04	05	06	07
08	09	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

**♂ 7-10 MARZO – BARCELONA, SPAIN**

International Society of Andrology  
9<sup>th</sup> Congress  
E-mail: [congresos.barcelona@viajesiberia.com](mailto:congresos.barcelona@viajesiberia.com)  
Web-site: [www.ica2009.com](http://www.ica2009.com)

Aprile 2009

<b>D</b>	<b>L</b>	<b>M</b>	<b>M</b>	<b>G</b>	<b>V</b>	<b>S</b>
			01	02	03	04
05	06	07	08	09	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

 **1-7 APRILE – PHILADELPHIA, USA**

American Society of Andrology

34<sup>th</sup> Annual Meeting

E-mail: [info@andrologysociety.com](mailto:info@andrologysociety.com)

Web-site: [www.andrologysociety.com](http://www.andrologysociety.com)

 **25-29 APRILE – ISTAMBUL, TURKEY**

European Society of Endocrinology

11<sup>th</sup> Congress

Web-site: [www.euro-endo.org](http://www.euro-endo.org)

 **25-30 APRILE – CHICAGO, USA**

AUA Annual Meeting

E-mail: [registration@AUAnet.org](mailto:registration@AUAnet.org)

Web-site: [www.auanet.org](http://www.auanet.org)