

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

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



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).
- 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 di 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 omissivo 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@pacineditore.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@pacineditore.it • www.pacineditore.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 e sito web: www.aidro.org.

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@pacinieditore.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 elolini@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 • 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 - 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

Editoriale

Editorial

E.S. Pescatori, P. Turchi 59

Articolo originale

Original article

Chirurgia dell'Induratio Penis Plastica: cosa ne pensano i pazienti

Surgery for Induratio Penis Plastica: the patient's opinion

E. Spera, M. Scarfini, B. Iorio, E. Finazzi Agrò, S. Sansalone, L. Dutto, G. Vespasiani 60

Articoli di aggiornamento

Update articles

L'infezione da HPV-papillomavirus umano: dall'epidemiologia alla storia naturale

HPV-human papillomavirus infection: from epidemiology to natural history

S. Mazzoli 67

La chirurgia ricostruttiva nelle stenosi uretrali anteriori: tecniche e complicanze sessuali

Reconstructive surgery of the anterior urethral strictures: techniques and sexual complications

E. Palminteri, F. Fusco, C. Melloni, M. Poluzzi, D. Vecchio, E. Berdondini 80

Disfunzioni sessuali nel morbo di Parkinson: review

Sexual dysfunctions in Parkinson's disease: review

C. Basile Fasolo, C. Conversano, A. Lazzarelli, D. Silingardi, A. Manfrini, E. Unti, D. Frosini, R. Ceravolo 92

Implicazioni andrologiche della microlitiasi testicolare: breve rassegna

Andrological implications of testicular microlithiasis. A mini review

G. Cavallini, G. Biagiotti, G. Vitali, E.S. Pescatori 101

Linee Guida

Guidelines

Linee Guida sulla microlitiasi testicolare

Guidelines on testicular microlithiasis

Estratto da *Guideline on Male Infertility*, a cura di G.R. Dohle, A. Jungwirth, G. Colpi,

A. Giwercman, T. Diemer, T.B. Hargreave 106

Appunti di statistica

Statistic notes

Quale studio per quale scopo? Quale test statistico per quale studio? L'analisi "per protocol" e l'analisi "intention-to-treat"

Which study for which objective? Which statistic test for which study? "Per protocol" analysis and "intention-to-treat" analysis

S. Cipriani, E. Ricci 108

Lettere ai Direttori

Letters to Directors

Sexuality in Ancient Egypt

La sessualità nell'Antico Egitto

A. El-Meliegy 116

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari

119

Calendario Congressi

Congress Calendar

121

Cari Lettori,

questo editoriale è il nostro ultimo; il secondo fascicolo del 2008 chiude infatti la nostra esperienza come Direttori Scientifici del GIMSeR.

Quando, nel novembre 2004, siamo stati chiamati dal precedente Esecutivo a dare una nuova veste all'Organo Ufficiale della SIA abbiamo accettato con entusiasmo la sfida, forti della fiducia e del sostegno del Presidente, nonché Direttore Responsabile, e del Comitato Esecutivo, con cui abbiamo condiviso le principali tappe nodali: dalla scelta del cambio di denominazione (da *Giornale Italiano di Andrologia* all'attuale *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva*), alla definizione del Board Editoriale e dei Collaboratori.

I criteri che hanno ispirato la nostra gestione sono stati: il rigore scientifico dei materiali pubblicati, la tutela degli Autori tramite la scelta di un processo di revisione in doppio cieco e revisioni di spirito propositivo e migliorativo, la promozione culturale degli Andrologi SIA attraverso l'impiego di domande di apprendimento, di selezioni di *consensus conferences* e di percorsi formativi (la rubrica "Appunti di Statistica" ne è un esempio), e, infine, la promozione internazionale della SIA, attraverso il coinvolgimento come Autori di *Opinion Leaders* internazionali, anche al fine del perseguimento dell'indicizzazione.

Grazie ai contributi nazionali ed esteri, ed al qualificato lavoro dei revisori, in questi tre anni e mezzo abbiamo garantito la periodicità della stampa del GIMSeR, con l'uscita di 14 fascicoli e 6 supplementi, accompagnando ogni singolo lavoro attraverso ben 18 passaggi, dal primo invio ai revisori fino alla stampa del "prodotto finito", secondo l'impostazione che abbiamo voluto dare al processo editoriale. Siamo molto lieti che l'Organo Ufficiale della SIA sia stato giudicato "di alta qualità e rilevanza per la Comunità Scientifica" da Elsevier, il più importante editore scientifico mondiale che, a fine 2007, ci ha comunicato che dal 2008 il GIMSeR è indicizzato su Scopus, il più vasto database esistente.

Con l'avvento del nuovo Esecutivo SIA l'intesa e il supporto preesistenti sono venuti meno; la nostra scelta inevitabile è quella di farci da parte, per non esporre la rivista a una gestione non in linea con quanto attuato fino ad oggi. Ci auguriamo di aver svolto al meglio il nostro ruolo, nell'interesse innanzitutto della SIA, ma ciò può essere valutato naturalmente solo da voi. Il nostro naturale augurio a chi ci succederà è di poter continuare con serenità ed entusiasmo il percorso da noi iniziato, migliorando costantemente il livello qualitativo del *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva*, tendendo all'ambizioso obiettivo del raggiungimento di un *impact factor*.

Desideriamo ringraziare tutti i nostri compagni di viaggio con cui abbiamo avuto il privilegio di collaborare: dal team della Pacini Editore (Fabio Poponcini, Lucia Castelli, Eleonora Lollini, Stefano Fabbri) che ci ha sempre supportato, a Simona Santopadre, insostituibile sponda della Segreteria SIA, al Board Scientifico, ai Revisori, a Marian Shields che definire assistente Editoriale sarebbe estremamente riduttivo, ai puntuali curatori delle rubriche "Appunti di Statistica" (Sonia Cipriani ed Elena Ricci) e "Calendario Congressi" (Giuseppe Maio).

Edoardo S. Pescatori e Paolo Turchi
Direttori Scientifici

Chirurgia dell'Induratio Penis Plastica: cosa ne pensano i pazienti

Surgery for Induratio Penis Plastica: the patient's opinion

E. SPERA, M. SCARFINI, B. IORIO, E. FINAZZI AGRÒ, S. SANSALONE, L. DUTTO, G. VESPASIANI

Cattedra di Urologia, Università "Tor Vergata" di Roma

Parole chiave: Induratio Penis Plastica, Morbo di Peyronie, Corporoplastica secondo Nesbit, Protesi peniena

Key words: *Induratio Penis Plastica, Peyronie's disease, Corporoplasty, Nesbit procedure, Penile prosthesis*

Riassunto

Premessa e scopo dello studio. Si è voluto analizzare le aspettative pre-operatorie ed il grado di soddisfazione dei pazienti affetti da Induratio Penis Plastica (IPP) e sottoposti ad intervento chirurgico.

Metodi. In un periodo compreso fra il giugno 2004 ed il giugno 2007, a 82 pazienti, trattati chirurgicamente per IPP è stato sottoposto, ad un anno di distanza dall'intervento, un questionario specifico, che teneva conto del tipo di intervento eseguito. Tutti i pazienti presentavano una placca stabile di IPP, difficoltà nel coito e in 16 casi coesisteva disfunzione erettile di grado medio severo. Il questionario somministrato è diviso in due parti: nella prima si è valutato le aspettative e l'atteggiamento psicologico del paziente nei confronti della patologia e dell'atto chirurgico. Nella seconda la valutazione dei risultati e del grado di soddisfazione o meno per gli esiti chirurgici.

Un totale di 18 pazienti è stato sottoposto a chirurgia di placca (7 escissione di placca, 11 incisioni multiple della placca) e posizionamento di *patch* (8 di vena safena, 6 di pericardio bovino e 4 di sottomucosa intestinale suina). 48 pazienti sono stati trattati con corporoplastica secondo Nesbit. In 16 casi, infine, è stata impiantata una protesi peniena (8 malleabili, 4 idrauliche e 4 tutori soffici).

Risultati. Il grado di soddisfazione massima si è ottenuto per la corporoplastica secondo Nesbit (82%), mentre la chirurgia di placca con posizionamento di *patch* è la tecnica che ha dato i risultati meno soddisfacenti. Anche per quanto riguarda gli esiti a distanza la corporoplastica secondo Nesbit sembrerebbe la tecnica più accettata, con minori risvolti psichici negativi, anche se l'accorciamento penieno che ne consegue, da alcuni pazienti è considerato un aspetto negativo. Sia per la Nesbit che per il posizionamento di protesi la ripresa dell'attività sessuale è comunque più che soddisfacente nella grande maggioranza dei casi.

Conclusioni. La corporoplastica secondo Nesbit deve essere il trattamento chirurgico di prima scelta. Qualora questa non fosse possibile è preferibile passare direttamente al posizionamento di protesi peniena che però necessita di un accurato *counselling* pre-operatorio.

Summary

Background and aims. Aim of the study was to evaluate pre-operative expectations of patient's suffering from Induratio Penis Plastica (IPP) and their grade of satisfaction following surgery.

Methods. Between June 2004 and June 2007, 82 patients who had undergone surgery for IPP were asked to fill out a questionnaire that was specific for the surgery performed. All patients presented a stable IPP plaque, difficulty in having sexual intercourse and, in 16 cases, a concomitant moderate to severe erectile dysfunction. The questionnaire presented is divided in two parts: the first part evaluates the patient's expectations and their psychological attitude towards their illness and the proposed surgery. The second part evaluates results and – if present – the grade of satisfaction regarding surgical outcome.

A total of 18 patients underwent plaque surgery with patch placement (8 vena safena, 6 bovine pericardium and 4 suine intestinal submucosa). 48 patients were treated by Nesbit corporoplasty. In 16 patients a penile prosthesis was positioned (8 malleable, 4 hydraulic and 4 soft tutors).

Results. Maximum grade of satisfaction was obtained by Nesbit corporoplasty (82%), while patch positioning gave the least satisfactory results. Furthermore, with regard to surgical outcome at follow-up, Nesbit corporoplasty seems to be the most well accepted technique and also the one with less psychological side effects, even if the penile shortening that results from this technique considered as a negative aspect by some patients. However, in the majority of cases, a high level of satisfaction was recorded in patients having sexual intercourse, both after Nesbit, as well as after prosthetic surgery.

Conclusions. *In our opinion, Nesbit corporoplasty should be considered the first choice treatment for IPP. If this is not possible, it is advisable to propose placement of a penile prosthesis, although this requires careful pre-operative counselling.*

Introduzione

La malattia di La Peyronie è una patologia caratterizzata da una lesione cicatriziale della tunica albuginea dei corpi cavernosi¹. Questa placca fibrosa è responsabile dell'incurvamento del pene, in fase erettile, che è il segno più tipico della malattia². Un trattamento conservativo sia con terapia medica che fisica è particolarmente indicato quando predomina una sintomatologia dolorosa o comunque nelle prime fasi della malattia³. Al contrario quando la lesione fibrosa dell'albuginea si è consolidata e c'è un'importante deformità del pene, la chirurgia rappresenta il solo definitivo trattamento, per la correzione della curvatura⁴. In alcuni casi, inoltre, è anche presente deficit erettile e ciò va tenuto in considerazione nella scelta della strategia chirurgica⁵.

La tecnica introdotta da Nesbit comporta un'escissione e una sutura della tunica albuginea controllateralmente al punto di curvatura, allo scopo di eliminare o ridurre il recurvatum. Questa tecnica è di rapida esecuzione e non prevede l'eliminazione della placca fibrosa. Si associa però, sempre ad un certo accorciamento dell'asta peniena^{6,7}. La chirurgia di placca comporta l'incisione o l'escissione della lesione cicatriziale, il che richiede un *graft* adatto per ricoprire il risultante difetto della tunica albuginea. Il *graft* autologo con vena safena è attualmente la tecnica più usata^{8,9}. Negli ultimi tempi sono disponibili *patches* eterologhi con buona compatibilità come il pericardio bovino¹⁰ e la sottomucosa intestinale suina¹¹ (SIS). La chirurgia di placca riduce i rischi dell'accorciamento del pene, sebbene possa comportare fibrosi a distanza dell'innesto e recidiva della curvatura. Tale tecnica inoltre è associata ad un apprezzabile rischio di deficit erettile residuo. L'impianto di protesi peniena eventualmente in associazione con l'incisione della placca fibrosa, permette di risolvere efficacemente la curvatura peniena e, contemporaneamente, di trattare un preesistente deficit erettile; comporta però la demolizione parziale o totale del tessuto erettile e richiede, specialmente per i modelli idraulici, una buona *compliance* del paziente¹²⁻¹⁴.

Materiali e metodi

In un periodo compreso fra il giugno 2004 ed il giugno 2007, 82 pazienti, trattati chirurgicamente per Induratio Penis Plastica (IPP) sono stati sottoposti, ad un anno di distanza dall'intervento, ad un questionario specifico, realizzato da noi per valutare le aspettative e la qualità di vita prima e dopo l'atto chirurgico. Tutti i pazienti al momento dell'atto chirurgico presentavano: placca stabile di IPP da almeno un anno; curvatura peniena; difficoltà meccaniche nel coito. In 16 casi coesisteva deficit erettile di grado medio-severo. Tutti i pazienti selezionati presentavano infine buona *compliance* ed equilibrio psicologico. In 48 casi è stata praticata una corporoplastica secondo Nesbit. In 18 casi si è realizzata una chirurgia di placca: in 7 casi escissione completa della lesione, in altri 11 casi incisioni multiple della placca. La ricostruzione è stata poi effettuata posizionando un *graft* di diverso tipo (6 casi pericardio bovino; 4 casi sottomucosa intestinale suina e 8 casi vena safena). Infine in 16 pazienti è stata impiantata una protesi peniena (malleabile in 8 casi, idraulica in 4 casi e protesi soffice in 4 casi). Per 6 pazienti di questi ultimi si è associata incisioni multipla di placca e posizionamento di *patch*.

La scelta tra i diversi tipi di tecnica chirurgica è stata determinata dai seguenti fattori:

- presenza o meno di disfunzione erettile nel qual caso ci si è orientati verso il posizionamento di protesi;
- gravità della patologia e entità della curvatura: in caso di placche particolarmente voluminose e calcifiche che determinavano curvature superiori ai 40 gradi si è praticata chirurgia di placca (in 10 casi si sono praticate incisioni multiple, in 8 asportazione completa della placca);
- in tutti i casi con funzione erettile conservata, curvatura unica e pene di dimensioni nella norma si è preferita la corporoplastica secondo Nesbit;
- in 4 casi con funzione erettile conservata e grave curvatura peniena si è usata la tecnica combinata di incisione della placca e posizionamento di "tutori" soffici (tecnica di Austoni)¹⁵.

Secondo la nostra esperienza non esiste un grado di curvatura prestabilito oltre il quale sia necessario l'atto chirurgico, molto dipende anche dalla scelta del paziente e da come questi vive la sua patologia.

Tab. I. Questionario sottoposto ai pazienti – prima parte. *Questionnaire submitted to patients – part one.*

Come viveva la sua patologia prima della diagnosi?	Imbarazzo 20%	Preoccupazione 75%	Non problema rilevante 5%	
Quale motivo l'ha portata a rivolgersi allo specialista?	Dolore 15%	Curvatura peniena 77%	Deficit erettile 8%	
Al momento della prima visita cosa si aspettava dallo specialista?	Informazioni sulla patologia 3%	Risoluzione con terapia medica 85%	Risoluzione con terapia chirurgica 10%	Avevo poche speranze 2%

Risultati e discussione dello studio retrospettivo

Di seguito esprimiamo i risultati del questionario che è stato sottoposto ai pazienti prima e dopo la procedura chirurgica.

È ancora alto il numero dei pazienti che per retaggio culturale o per problemi di coppia, affrontano l'esordio della malattia con notevole preoccupazione e imbarazzo, il che ritarda in molti casi la decisione di sottoporsi ad una prima visita specialistica.

Naturalmente la curvatura peniena ed il dolore si confermano le condizioni cliniche che più spesso spingono il soggetto a recarsi dal medico, mentre il deficit erettile ha un'incidenza abbastanza bassa.

La maggior parte dei pazienti richiede al medico in prima istanza una terapia medica risolutiva, mentre solo una piccola parte, forse già indirizzata a ciò da informazioni fornite dal medico di base o dai media, richiede l'intervento chirurgico.

Il ripristino di una normale attività sessuale è la richiesta che più spesso viene posta allo specialista, soprattutto nell'ottica del mantenimento di una nor-

male vita di relazione. Anche in questo senso è preferita maggiormente una terapia medica-fisica di tipo conservativo che viene vissuta con meno apprensione rispetto a soluzioni chirurgiche. È significativo che un 8% dei pazienti si sia mostrato indifferente al tipo di soluzione proposta. Tuttavia nel 94% dei casi c'era l'aspettativa del paziente di risolvere il problema con ritorno ad una normale attività sessuale nel 50% dei casi.

Naturalmente l'idea di un atto chirurgico incentrato sul pene si è mostrato di per sé ad alto impatto psicologico, considerato il timore di un esito sfavorevole della chirurgia.

SINTOMATOLOGIA DOLOROSA NEL PRIMO MESE POST-OPERATORIO

La chirurgia di placca con *patch* si è rivelato l'intervento con maggiore e più prolungato dolore postoperatorio probabilmente per fenomeni infiammatori a livello dell'innesto.

La protesi peniena si associa a dolore nei primi giorni del post-operatorio, soprattutto può verificarsi una compressione sulle crura dei cilindri protesici.

Tab. II. Questionario sottoposto ai pazienti – seconda parte. *Questionnaire submitted to patients – part two.*

Dopo la diagnosi cosa la preoccupava maggiormente?	Impossibilità di "restitutio ad integrum" 4%	Non avere più vita sessuale adeguata 78%	Perdere la partner 18%	
Dopo che lo specialista le ha illustrato le varie terapie, quale avrebbe accettato meglio?	Terapia medica fisica 78%	Terapia chirurgica 14%	Indifferente 8%	
Cosa si aspettava dalla terapia chirurgica?	Risoluzione totale del problema 44%	Ripristino di rapporti sessuali soddisfacenti 50%	Avevo poche speranze 6%	
Cosa la preoccupava di più riguardo alla chirurgia?	Peggioramento situazione 22%	Decorso post-operatorio 13%	Paura psicologica di un intervento sul pene 51%	Nulla 14%

Tab. III. Domanda post-operatoria: "Sintomatologia dolorosa nel primo mese post-operatorio". *Post-operative question: "Painful symptoms in the first post-operative month"*.

	Nesbit	Patch	Protesi
Uguale alle aspettative	26%	32%	36%
Inferiore alle aspettative	65%	32%	23%
Superiore alle aspettative	9%	36%	41%

Tab. IV. Domanda post-operatoria: "Ripresa dell'attività sessuale dopo l'intervento". *Post-operative question: "Return to of sexual activity following surgery"*.

	Nesbit	Patch	Protesi
Ento un mese	48%	24%	30%
Entro due mesi	42%	33%	52%
Dopo oltre 3 mesi	10%	43%	19%

Tab. V. Domanda post-operatoria: "Ha avuto difficoltà ad attivare/disattivare la protesi idraulica?". *Post-operative question: "Did you have any difficulty in operating the hydraulic prosthesis?"*.

Sì	20%
No	80%

La corporoplastica secondo Nesbit è sicuramente l'intervento con il post-operatorio più scervo da sintomatologia dolorosa che peraltro può presentarsi alla ripresa dell'attività sessuale.

RIPRESA DELL'ATTIVITÀ SESSUALE DOPO L'INTERVENTO

L'intervento secondo Nesbit permette una precoce ripresa dell'attività sessuale, di norma senza alcuna alterazione della capacità erettile pre-operatoria. La chirurgia di placca comporta in genere una più lunga ripresa con necessità di supporto farmacologico o di *vacum device*.

Tab. VI. Domanda post-operatoria: "Necessità di un supporto farmacologico post-operatorio per la ripresa dell'attività sessuale". *Post-operative question: "Need of post-operative pharmacological support for return to sexual activity"*.

	Nesbit	Patch	Protesi
Sì	37%	84%	2%
No	63%	16%	98%

HA AVUTO DIFFICOLTÀ AD ATTIVARE LA PROTESI IDRAULICA CHE LE È STATA IMPIANTATA?

Per quanto concerne le protesi peniene, in alcuni pazienti con dispositivo idraulico, è stato necessario un lungo periodo di apprendimento soprattutto per difficoltà nella gestione del meccanismo.

NECESSITÀ DI SUPPORTO FARMACOLOGICO PER LA RIPRESA DELL'ATTIVITÀ SESSUALE DOPO L'INTERVENTO

La maggior parte dei pazienti trattati con *patch* hanno avuto bisogno di terapia farmacologica con inibitori della fosfodiesterasi o di prostaglandina intracavernosa nella riabilitazione post-operatoria per un periodo compreso tra 1 e 3 mesi.

Anche un buon numero di pazienti sottoposti a corporoplastica secondo Nesbit si sono giovati della terapia con farmaci vasoattivi solo nelle prime settimane post-operatorie.

Il 2% dei pazienti portatori di protesi peniena ha fatto uso di farmaci antinfiammatori non steroidei nell'immediato periodo post-operatorio, per la presenza di dolore.

DOLORE DURANTE IL COITO

Nei primi mesi post-operatori, quasi tutti i pazienti trattati hanno lamentato dolore durante il coito, con una leggera prevalenza nei soggetti con protesi.

A distanza di alcuni mesi dall'intervento il dolore si è mostrato persistente invece soprattutto nei pazienti

Tab. VII. Domanda post-operatoria: "Presenza di dolore durante il coito?". *Post-operative question: "Pain during coitus?"*.

	Nesbit	Patch	Protesi
Sì, persistente	18%	32%	22%
No affatto	42%	27%	10%
Poco solo nei primi mesi post-operatori	40%	41%	68%

Tab. VIII. Domanda post-operatoria: "Motivi di insoddisfazione dopo l'intervento". *Post-operative question: "Reasons for dissatisfaction following surgery"*.

	Nesbit	Patch	Protesi
Accorciamento pene	62%	9%	15%
Presenza di deficit erettile	8%	39%	0%
Fastidi o alterazione della sensibilità peniena	12%	28%	30%
Residuo di curvatura	13%	34%	5%

Alcuni pazienti hanno fornito più di una risposta

con *patch*, verosimilmente per reazione infiammatoria o per iniziali fenomeni di retrazione del *graft*. Anche un 22% dei soggetti sottoposti ad impianto protesico ha lamentato persistenza del dolore. Questo è avvenuto prevalentemente per gli impianti semirigidi, dove può verificarsi un maggior traumatismo delle crura peniene e dei corpi cavernosi. L'intervento di Nesbit si è confermato come quello con più bassa incidenza di dolore durante il coito.

MOTIVI DI INSODDISFAZIONE DOPO L'INTERVENTO

L'intervento di Nesbit, come atteso, è gravato da un'alta incidenza di accorciamento dell'asta peniena che si conferma importante motivo di insoddisfazione nonostante l'accurata informazione fornita nel pre-operatorio.

È importante sottolineare che l'accorciamento del pene si verifica, in un minor numero casi anche dopo chirurgia di placca con *patch* o posizionamento di protesi peniena. Nel primo caso ciò è legato ad una retrazione fibrosa del *graft*, frequente in particolar modo per gli innesti di materiale eterologo. Nel caso della protesi, per la progressiva dilatazione dei corpi cavernosi, ad opera dei cilindri protesici, durante gli atti sessuali. La più alta incidenza di deficit erettile post-operatorio si è osservata nella chirurgia di placca verosimilmente per alterazione del meccanismo corpo-veno-occlusivo.

L'alterazione della sensibilità peniena è motivo di insoddisfazione soprattutto per i pazienti con recurvatum dorsale operati con *patch* e, più raramente, in quelli con curvatura ventrale operati di Nesbit. In entrambi i casi infatti, l'intervento comporta un'accurata preparazione del fascio nervo vascolare dorsale. In accordo con quanto descritto da altri Autori, l'intervento di *patch* si è rilevato quello a più alta incidenza di residuo o parziale ricorrenza di recurvatum penieno^{16 17}.

SODDISFAZIONE SESSUALE DELLA PARTNER

L'intervento per il quale è stato rilevato il più alto grado di insoddisfazione della partner è stata la chi-

Tab. IX. Domanda post-operatoria: "Soddisfazione sessuale della partner". *Post-operative question: "Partner's sexual satisfaction"*.

	Nesbit	Patch	Protesi
Sì	84%	25%	75%
No	16%	75%	25%

A questa domanda, rivolta alle partner, solo 35 hanno accettato di rispondere.

Tab. X. Domanda post-operatoria: "È soddisfatto dell'intervento e lo consiglierebbe ad un suo parente o amico affetto dalla sua stessa patologia?". *Post-operative question: "Are you satisfied with the procedure, and would you recommend it to a relative or a friend with a similar condition?"*.

	Nesbit	Patch	Protesi
Sì	82%	20%	66%
No	11%	62%	24%
Non saprei	7%	18%	10%

rurgia di placca con *patch*: questo per la necessità di lunga riabilitazione post-operatoria e per la più alta incidenza di deficit erettile che ha richiesto un più ampio utilizzo del supporto farmacologico.

Un discreto numero di partners non si è mostrata soddisfatta del posizionamento di protesi che viene vissuto come capace di alterare la spontaneità del rapporto.

Anche in questo caso l'intervento di Nesbit è quello che ha dato migliori risultati, con una vasta percentuale di partners che ha espresso piena soddisfazione.

Conclusioni

Secondo questa nostra esperienza basata esclusivamente sui giudizi e le risposte dei pazienti, si possono trarre le seguenti conclusioni:

- 1) notevole importanza del *counseling* pre- e post-operatorio possibilmente con un supporto psico-sessuologico;
- 2) finché possibile la scelta migliore è la corporoplastica secondo Nesbit, ma è fondamentale che il paziente accetti l'accorciamento penieno e non lo viva come una menomazione definitiva;
- 3) la sola chirurgia di placca con posizionamento di *patch*, è la tecnica che da i risultati meno brillanti che può essere presa in considerazione solo nei casi in cui il paziente rifiuti sia la Nesbit sia la protesi;
- 4) la chirurgia protesica offre dei buoni risultati ed è complessivamente accettata dai pazienti. Va effettuata in tutti quei casi in cui è associato un grave deficit erettile o nei casi più gravi di IPP con placche multiple (in questi casi può essere associata a chirurgia di placca). La chirurgia protesica, specie quella con posizionamento di protesi soffice può anche trovare la sua applicazione nei casi in cui

una corporoplastica secondo Nesbit potrebbe provocare un eccessivo accorciamento penieno.

Bibliografia

- ¹ Jalkut M, Gonzales Cavid N, Rajfer J. *Peyronie's disease: a review*. Rev Urol 2003;5:142-8.
- ² Bella AJ, Perelman MA, Lue TF. *Peyronie's disease*. J Sex Med 2007;4:1527-38.
- ³ Hauck EW, Diemer T, Schemelz HU, Weidner W. *A critical analysis of non surgical treatment of Peyronie's disease (review)*. Eur Urol 2006;49:987-97.
- ⁴ Kadioglu A, Akman T, Sanli O, Gurchiro L. *Surgical treatment of Peyronie's disease: a critical analysis*. Eur Urol 2006;20:235-48.
- ⁵ Levine LA, Lenting EL. *A surgical algorithm for the treatment of Peyronie's disease*. J Urol 1997;158:2149-52.
- ⁶ Essed E, Schroeder F. *New surgical technique for Peyronie's disease*. Urology 1985;25:582-7.
- ⁷ Nooter R, Bosch JL, Schroeder FH. *Peyronie's disease and congenital penile curvature: long-term results of operative treatment with the plication procedure*. Br J Urol 1994;74:497-500.
- ⁸ Backaus B, Muller SC, Albers P. *Corporoplasty for advanced Peyronie's Disease using venous or dermis patch graftin: new surgical technique and long-term patients satisfaction*. J Urol 2003;169:981-4.
- ⁹ Ralph D, Mintias S. *The management of Peyronie's disease*. BJU Int 2004;93:2008-15.
- ¹⁰ Egydio P, Lucon AM, Arap S. *Treatment of Peyronie's disease by incomplete circumferential incision of the tunica albuginea and plaque with bovinum pericardium graft*. Urology 2002;59:570-4.
- ¹¹ Knoll LD. *Use of porcine small intestinal submucosal graft in the management of Peyronie's disease*. Urology 2001;57:753-7.
- ¹² Wilson SK, Delk J, Salem, Cleves MA. *Long-term survival of inflatable penile prostheses: single surgical croup experience with 2.384 implants spanning two decades*. J Sex Med 2007;4:1074-9.
- ¹³ Perovic SV, Djordjevic ML. *The penile disassembly technique in the surgical management of Peyronie's disease*. BJU Int 2001;88:731-8.
- ¹⁴ Usta MF, Bivalacqua TJ, Sanabria J, Koksall IT, Moparty K, Hellstrom WJ. *Patient and partner satisfaction and long-term results after surgical treatment for Peyronie's disease*. Urology 2003;62:105-9.
- ¹⁵ Austoni E, Colombo F, Romano AL, Guarneri A, Kartala Goumas I, Cazzaniga A. *Soft prosthesis implant and relaxing albuginea incision with saphenous grafting for surgical therapy of Peyronie's disease: a 5-year experience and long-term follow-up on 145 operated patients*. Eur Urol 2005;47:223-9.
- ¹⁶ Kadioglu A, Sanli O, Akman T, Cakan M, Erol B, Mamadov F. *Surgical treatment of Peyronie's disease: a single centre experience with 145 patients*. Eur Urol 2008;53:432-40.
- ¹⁷ Savoca G, Scieri F, Pietropaolo F, Garaffa G, Belgrano E. *Straightening corporoplasty for Peyronie's disease: a review of 218 patients, with median follow-up of 89 months*. Eur Urol 2004;46:610-4.

1: La malattia di Peyronie è caratterizzata dallo sviluppo di una placca fibrosa del tessuto connettivo del pene più frequentemente a livello:

- a. Ventrale
- b. Dorsale
- c. Laterale

2: Quali delle seguenti affermazioni riguardo alla malattia di Peyronie corrispondono a verità?

- a. È una condizione che di norma si autolimita
- b. Un approccio farmacoterapeutico è giustificato solo nella fase attiva della malattia
- c. Tutte le precedenti

3: La chirurgia di placca con escissione della lesione di IPP più frequentemente vede utilizzato un *patch*:

- a. Autologo di vena safena
- b. Eterologo di pericardio bovino
- c. Eterologo di sottomucosa intestinale suina

4: La ripresa dell'attività sessuale è più precoce dopo:

- a. Intervento secondo Nesbit
- b. Chirurgia di placca
- c. Chirurgia protesica

5: La necessità di supporto farmacologico per la ripresa dell'attività sessuale dopo intervento chirurgico è più elevata nella:

- a. Chirurgia di placca con *patch*
- b. Nell'intervento di posizionamento di protesi
- c. Nell'intervento secondo Nesbit

L'infezione da HPV-papillomavirus umano: dall'epidemiologia alla storia naturale

HPV-human papillomavirus infection: from epidemiology to natural history

S. MAZZOLI

Responsabile Centro MTS, Ospedale S. Maria Annunziata, ASL 10 Firenze

Parole chiave: HPV, Genotipi HR-HPV, Genotipi LR-HPV, Storia naturale di HPV, Epidemiologia HPV, Cancro cervicale, Cancri non-anogenitali, MST

Key words: HPV, HR-HPV genotypes, LR-HPV genotypes, HPV natural history, HPV epidemiology, Cervical cancer, Non-anogenital cancers, STDs

Riassunto

Le infezioni da Papillomavirus umani, HPV, rappresentano le più comuni infezioni a trasmissione sessuale nel mondo. La prevalenza dell'infezione varia in riferimento all'area geografica e all'età. Le donne tra i 15 e i 24 anni sono le più colpite. Si riconoscono più di 100 genotipi virali di cui più di 40 infettano l'area genitale. Il virus infetta ugualmente maschi e femmine. L'HPV si divide in genotipi ad alto e basso rischio oncogeno, HR-HPV e LR-HPV. Gli HPV ad alto rischio oncogeno sono in grado di integrare il proprio genoma nella cellula infettata e di indurre, in condizioni particolari, infezioni persistenti e cancro. Per questi importanti microrganismi recentemente sono stati autorizzati vaccini specifici. In questa *Review* vengono trattate specificamente: la epidemiologia, in riferimento alla diffusione dei genotipi virali, del tumore cervicale e dei tumori HPV-relati della sfera urogenitale e non; la biologia, il ciclo vitale e le modalità di trasmissione. Infine, attenzione viene dedicata: alla storia naturale della infezione, nota nella donna, sconosciuta nel maschio, a quali siano le cellule e gli organi infettati, alla durata dello *shedding* virale con conseguente infettività verso la partner, alla persistenza dell'infezione ed alle conseguenze in senso oncologico.

Summary

Human Papillomavirus infections are the most common Sexually Transmitted Infections in the world. Infection prevalence varies according to geographical area and age. Young women (age: 15-24 yrs.) are the most frequently infected. More than 100 HPV genotypes are well known with more than 40 infecting the genital area. The virus equally affects males and females. Referring to HPV oncogenicity, High-Risk HPV genotypes (HR-HPVs) and Low-Risk HPV genotypes (LR-HPVs) are defined. High risk HPVs are able to integrate their genome into that of the infected cell and to induce persistent infections and cancer under particular conditions. Recently, specific vaccines have been authorized for these important microorganisms. In this Review the epidemiology of viral genotypes, cervical cancer, HPV related tumours of the urogenital and non urogenital area, virus biology, life cycle and infection transmission are specifically discussed. Attention is additionally devoted: to the natural history of HPV infection, well known in woman, but totally unknown in man, to which cells and organs are infected, to the duration of viral shedding with consequent partner infection, infection persistency and neoplastic consequences.

Epidemiologia

Quando parliamo di human papillomavirus – HPV – dobbiamo tenere bene a mente alcuni punti fondamentali: la infezione da papillomavirus umano è infatti la più comune malattia a trasmissione sessuale (MTS) nel mondo ¹, dato sicuramente già acquisito fin dal 1999 nelle donne ². Il rilevamento di HPV DNA varia enor-

memente in relazione all'area geografica ed all'età (*International Agency for Research on Cancer – IARC 2005*) ³. Si stima che circa il 50% della popolazione sessualmente attiva sia infettato da HPV almeno una volta nella vita. Più di 100 tipi di HPV sono stati caratterizzati molecularmente ⁴; 75 genotipi di HPV possono infettare l'uomo, ma in particolare 40 di essi sono capaci di infettare l'area genitale.

L'HPV può infettare ugualmente maschi e femmine, ma le donne hanno la maggior probabilità di presentare sintomi susseguenti.

Sembra che oltre il 75% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della vita con il virus, con un picco di prevalenza nelle giovani donne fino a 25 anni di età (Fig. 1) come dimostra il *National Health and Nutrition Examination Survey, USA, 2003-2004*, del CDC/NIH, USA ⁵. Nella popolazione asintomatica la prevalenza varia dal 2 al 44% ⁶. Si stima che 291 milioni di donne abbiano infezione da HPV, di cui 105 milioni con i genotipi HPV-16 e 18, i più frequentemente reperiti e correlati al carcinoma cervicale (CC), come confermato dalla IARC ³.

HPV E CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

L'HPV, in particolare i genotipi HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58 e -35, è l'attuale causa della quasi totalità ⁷ (virtualmente il 100%) dei casi di carcinoma della cervice uterina, e la seconda causa di morte tra le donne nel mondo. Ogni anno, sempre secondo il recentissimo Report 2007 del *WHO/ICO Information Center on HPV and Cervical Cancer*, il numero di nuovi casi incidenti è di 493.243 con ben 273.505 decessi. La prevalenza della infezione da HPV nelle donne con citologia normale sembra essere intorno al 10% nel mondo. In Europa si stima che il 6,6% della popolazione femminile veicoli HPV ad un dato momento della vita; 321,8 milioni di donne sopra i 15 anni sono a rischio di tumore cervicale e stime correnti danno ogni anno 59.931 donne con diagnosi di tumore cervicale e 29.812 morti. In Italia nel 2007 abbiamo avuto 3418 casi con 1186 morti. La preva-

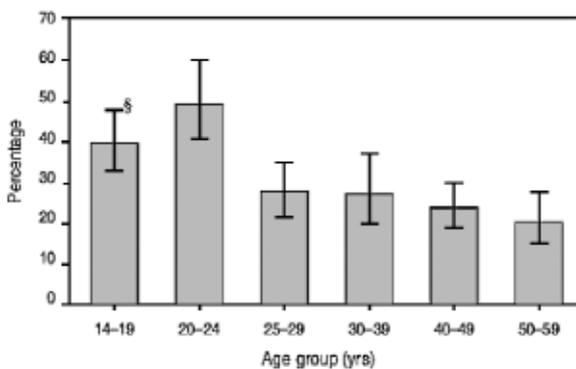


Fig. 1. Prevalenza della infezione da HPV tra le donne sessualmente attive di età compresa tra i 14 ed i 59 anni. *Prevalence of HPV infection among sexually active females aged 14-59 years, stratified by age (CDC/NIH; National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2003-2004).*

lenza nella popolazione femminile citologicamente normale è risultata del 10,3% ⁷.

Nonostante la prevenzione sia stata attivata da molti anni, il tumore cervicale è in Europa al settimo posto tra i tumori femminili più frequenti, e costituisce il secondo tumore più frequente nelle donne tra i 15 e i 44 anni. In Italia è al decimo posto, ed al terzo tra le donne in classe di età 15-44 ⁷.

Come si è detto, a livello mondiale il tumore cervicale è il secondo tumore maligno della donna, con rilevanti differenze geografiche di incidenza, legate soprattutto alla diversa diffusione dei genotipi virali e dei programmi di screening organizzati per la sua prevenzione. La Figura 2 mostra la incidenza globale del cancro cervicale secondo le proiezioni per il 2005 della Organizzazione Mondiale della Sanità ⁸.

La Figura 3 mostra i dieci più frequenti tipi di HPV in donne con e senza cancro cervicale ⁹ nel mondo.

Il carcinoma cervicale è il primo cancro ad essere riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad un'infezione. L'HPV DNA è stato ritrovato nel 87,2% dei tumori cervicali, portando alla conclusione che l'HPV sia la causa necessaria alla induzione del tumore cervicale. Tuttavia, sebbene l'HPV sia la causa "necessaria" per la genesi del cancro cervicale, non è una causa sufficiente ¹⁰. Altri co-fattori sono necessari per la progressione dell'infezione a tumore. A tutt'oggi ne sono stati identificati tre gruppi potenziali; questi sono rappresentati da fattori ambientali, virali e dell'ospite. Al primo gruppo appartengono fattori esogeni quali il fumo, i contraccettivi ormonali, la presenza di più gravidanze a termine ¹⁰ e co-infezioni con altre malattie a trasmissione sessuale quali *Chlamydia trachomatis* ed virus dell'*Herpes simplex* di tipo 1 e

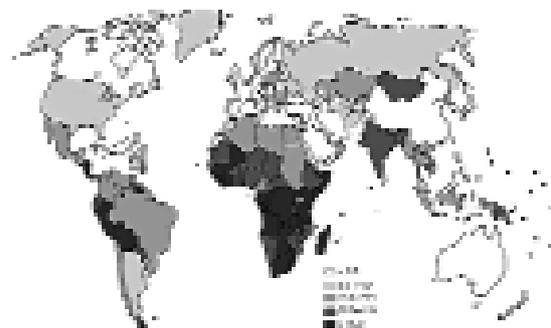


Fig. 2. Incidenza globale del cancro cervicale, proiezioni per il 2005. *Global Incidence of Cervical Cancer, projections for 2005 (Bulletin of the World Health Organization (BLT) 2006;84:81-160).*

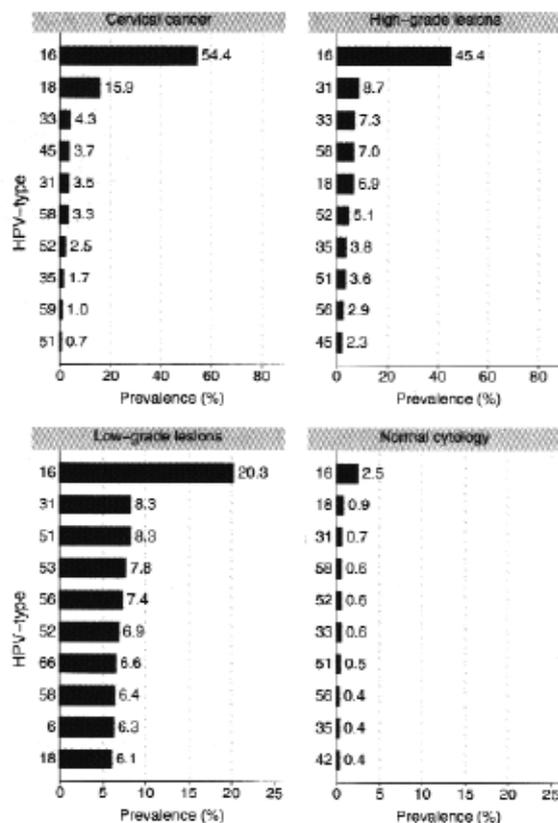


Fig. 3. Dieci più frequenti tipi di HPV in donne con e senza cancro cervicale. *Ten most frequent HPV types in women with and without cervical cancer.*

2. Tra i fattori legati al virus spiccano: la infezione da specifici genotipi, la co-infezione con altri tipi HPV, le varianti HPV, il viral load e la capacità di integrazione virale al genoma cellulare. Tra i fattori legati all'ospite troviamo gli ormoni endogeni, fattori genetici e fattori correlati alla risposta immune, all'immunodepressione ed alle abitudini sessuali ¹⁰.

Per quanto riguarda i genotipi virali coinvolti nell'oncogenesi, HPV-16 e -18 sono responsabili del 70,1% dei casi di tumore cervicale invasivo nel mondo ¹¹ (Fig. 4). Fortunatamente, soltanto l'1-5% delle donne infette con HPV svilupperà tumore.

TUMORI ANOGENITALI DIVERSI DA QUELLO CERVICALE

Esistono un numero di studi limitati a pochi tipi di HPV ed a tessuti fissati che correlano il virus ad altri tumori genitali.

Per quanto riguarda i tumori vaginali ed anali questi mostrano una forte similarità con i tumori cervicali rispetto al ruolo dell'HPV: infatti tra il 64 ed il 91% dei tumori vaginali e tra l'82 ed il 100% delle lesioni VAIN-3 sono HPV positive. Nei tumori anali, HPV DNA viene rilevato nell'88-94% dei casi ⁸.

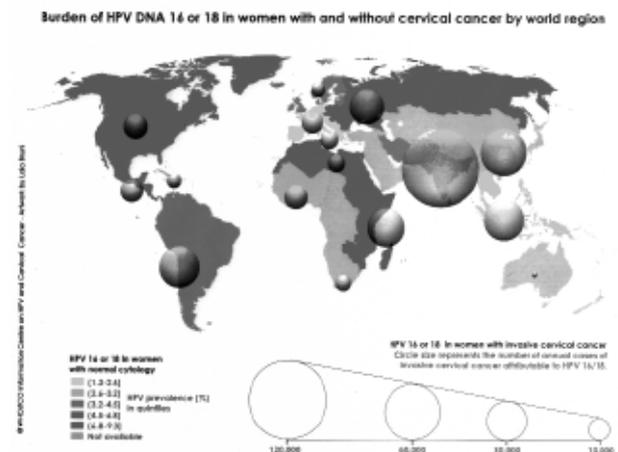


Fig. 4. Impatto dell'HPV DNA 16 o 18 nelle donne con e senza cancro cervicale per regione del mondo. *Burden of HPV DNA 16 or 18 in women with and without cervical cancer by world region.*

Anche i tumori della vulva ed del pene sono stati associati ad HPV (tumori basalioidi o verrucoidi) ed anche le loro lesioni pre-neoplastiche. Una recentissima monografia IARC ¹¹ conclude che esistono sufficienti evidenze per la cancerogenesi dell'HPV-16 nella vulva e nel pene, vagina ed ano. Mentre sono limitate le evidenze di correlazione con l'HPV-18. Anche l'HPV-6 ed -11 hanno dimostrato limitate evidenze di correlazione con il carcinoma del pene e della vulva e quello verrucoso dell'ano.

Nel maschio l'HPV è classicamente relato al tumore penieno (HPV-16, HPV-18), comunque raro. Negli Stati Uniti, 1 maschio su 100.000 è colpito da tale tumore. *L'American Cancer Society (ACS)* stima 1.530 casi nel 2006. Anche il tumore anale risulta abbastanza poco frequente soprattutto nei maschi immunocompetenti. *L'ACS* ha stimato 1900 maschi con cancro anale in USA nel 2007.

Per quanto concerne i genotipi virali prevalenti nei tumori maschili, si evidenziano nel cancro penieno l'HPV-16 e 18 ⁹, nel tumore anale l'HPV-16, nel tumore orale l'HPV-16. Tornesello et al. hanno confermato la presenza dei 2 genotipi 16 e 18, con HPV-16 presente nel 94,7% dei casi; hanno dimostrato, inoltre, la presenza impattante di varianti di HPV-16 europee, E-G-350, (44,4%) e non europee (AA and Af-1) (55,6%) nei tumori penieni in Italia ¹². La variante AA da sola rappresentava il 44,4% di tutte le infezioni da HPV, con una prevalenza superiore a quella reperita dallo stesso gruppo nel carcinoma cervicale in Italia ¹³. Da questi dati la variante AA, non europea, sembra esprimere una maggiore patogenicità per

il tessuto penieno, con evidenti implicazione sulla elevata circolazione di ceppi non europei di HPV da contagio sessuale. Il papilloma virus tipo 16 presenta diverse varianti, ciascuno con specifica distribuzione geografica, proprietà biologiche e chimiche e differente rischio di progressione in senso oncogeno. Queste varianti sono la europea E, la americano-asiatica AA, la asiatica AS, la africana suddivisa in due clusters Af1 ed Af2. La presenza elevata 21,7% di varianti non europee è presente nei CC in Italia, con differenza statisticamente significativa rispetto alle lesioni precancerose (9%) ed ai tessuti normali di controllo (< 5%). Questo fatto che le varianti non europee siano più associate ad un maggior rischio relativo di progressione ad invasive cervical cancer (ICC) supporta una loro maggiore oncogenicità rispetto alle varianti E europee, con conseguente importanza della loro definizione all'interno di protocolli diagnostico-terapeutici incluso l'utilizzo di vaccini specifici¹⁴.

In che modo HPV sia relato alla etiogenesi del tumore vescicale e prostatico ancora non è definitivamente chiarito. Il nostro gruppo ha contribuito recentemente (2007) a far emergere HPV come probabile concausa del tumore vescicale superficiale¹⁵, confermando dati recentissimi di letteratura¹⁶. Per il tumore prostatico i risultati sono al momento contraddittori.

La circoncisione maschile è stata proposta recentemente (2008) nella prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse maschili (HIV, HPV, sifilide, chancroid), dei tumori penieno e prostatico, della fimosi e di altre patologie infiammatorie, con il riscontro positivo che nelle donne la circoncisione maschile sembra proteggere dal tumore cervicale¹⁷.

HPV E TUMORI NON-ANOGENITALI

Negli ultimi anni si sono accumulate evidenze scientifiche che comprovano la correlazione tra HPV e i tumori della cavità orale, del faringe e della laringe (gruppo HNSCCs). La prevalenza stimata risulta essere, sempre secondo una recentissima review, del 25,9%, più elevata nell'orofaringe che nel cavo orale o nella laringe, 35,6% vs. 23,5% e 24,0% rispettivamente¹⁸. Come nei tumori dell'area genitale, HPV-16 risulta il più frequentemente associato, seguito da HPV-18.

Altri tumori relati ad HPV sono tumori della pelle non-melanoma type e tumori della congiuntiva. La famiglia degli HPV include infatti molti tipi cutanei, i cosiddetti "epidermodisplasia verruciformis HPV tipi" (EV types). Questi tipi sono coinvolti nello sviluppo dei cosiddetti *non melanoma skin cancers* (NMSCs), in cui l'HPV DNA è stato trovato nel 30-

50% dei casi in popolazione immunocompetente mentre la prevalenza sale al 90% nei recipienti di trapianto d'organo¹⁹.

L'HPV è stato anche correlato a situazioni infiammatorie della congiuntiva ed a carcinoma in situ ed invasivo della congiuntiva. La condizione di sovraesposizione agli UV e la immunodepressione HIV relata sembra anche qui incrementare il numero di casi di carcinoma squamoso della congiuntiva, come sembra dimostrato da un ampio studio in Uganda²⁰.

HPV ED IMMUNOSOPPRESSIONE HIV RELATA O DA TRAPIANTO D'ORGANO

È ben noto che i soggetti con immunosoppressione causata da infezione da HIV o da trapianto d'organo sono a maggior rischio di sviluppare neoplasie HPV relate se infettati da questo gruppo di virus²¹. È altresì noto che le lesioni cervicali displastiche nelle pazienti sieropositive sono più frequenti ed aggressive che nelle donne HIV negative e sono collegate al grado di immunodepressione ed alla infezione da HPV. Inoltre il valore prognostico del PAP test è ridotto²². Uomini e donne che presentano co-infezione HIV-HPV evidenziano una maggior prevalenza di infezione anale da HPV e di tumore anale²³. Sembra che ci sia una complessa interazione tra HPV, HIV ed i meccanismi della immunità locale mucosale. L'HIV aumenta la trascrizione dell'HPV e sovra-regola l'HPV E7 che influenza la differenziazione cellulare portando alla produzione di più elevate quantità di HPV DNA nei tessuti. In aggiunta, l'HPV causa la diminuzione del numero dei macrofagi locali, delle cellule di Langerhans e dei CD4 ed il danno della locale produzione di citokine, con conseguente danneggiamento del controllo locale sulla infezione da HPV. Tutte queste evidenze dimostrano come la immunità mucosale giochi un ruolo fondamentale nel controllo delle infezioni da papillomavirus. La prevalenza, l'incidenza e la evoluzione della infezione da HPV sono relate al livello di immunodepressione. L'HIV induce cambiamenti della risposta immunitaria locale, con conseguente shift dalla risposta immune di tipo TH1 a risposta TH2-type; determinerebbe pertanto la downregolazione della immunità cellulomediata che spiegherebbe la frequente perdita del controllo immunologico con conseguenti complicazioni oncologiche²⁴. Queste evidenze sottolineano come i fattori dipendenti dall'ospite siano di fondamentale importanza nella cancerogenesi HPV mediata.

CONDILOMI ANOGENITALI

Più spesso l'HPV è associato a lesioni ano-genitali ri-

correnti: i condilomi, determinati prevalentemente da HPV-6 ed -11, ma almeno altri 20 genotipi, tra cui alcuni ad alto rischio oncogeno (HPV-16, -18, -31, -33, -35) possono esser reperiti nei condilomi. È stimato che l'1% degli adulti sessualmente attivi presenti lesioni genitali evidenti, mentre, dato meno conosciuto e probabilmente sottostimato, ma molto importante per la diffusione della infezione, il 15% presenta la infezione subclinica.

Circa l'1% dei maschi sessualmente attivi ha esperienza di condilomatosi anogenitale almeno una volta nella vita.

Biologia e ciclo vitale

I papillomavirus umani fanno parte della famiglia delle papillomaviridae e sono piccoli virus oncogeni con capsidi a simmetria icosaedrica delle dimensioni di 55 nm, formato da 72 capsomeri (Fig. 5).

Sono sprovvisti di envelope, rivestimento esterno, e sono resistenti all'etere, al calore e agli acidi. Il genoma (Fig. 6) è costituito da una molecola di DNA a doppio filamento a struttura circolare, di circa 8000 paia di basi associate con istoni.

In esso è possibile distinguere:

- due geni L1-L2 che codificano proteine strutturali capsidiche e che sono espressi tardivamente nel ciclo replicativo;
- sette geni E1-E2 -E4-E5-E6-E7 espressi nella fase precoce del ciclo replicativo. Essi codificano per

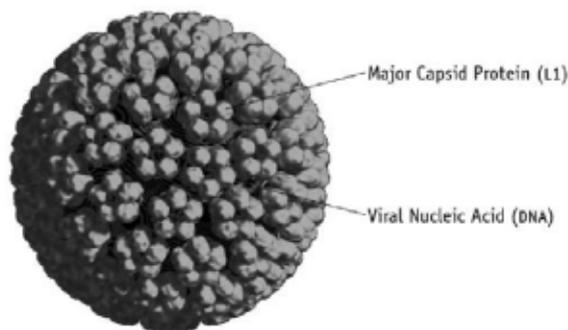


Fig. 5. Modello tridimensionale del papillomavirus umano. *Three-dimensional model of Human Papillomavirus.*

Per gentile concessione: Physicians' Research Network – Published in the *PRN Notebook 2001;6(3)* and the *PRN Notebook* online at www.prn.org – Three-dimensional model of HPV created by L.E. Henderson, Frederick Cancer Research Center (http://www.prn.org/index.php/provider_resources/prn_art/human_papillomavirus_virus_hpv_3_d_model/)

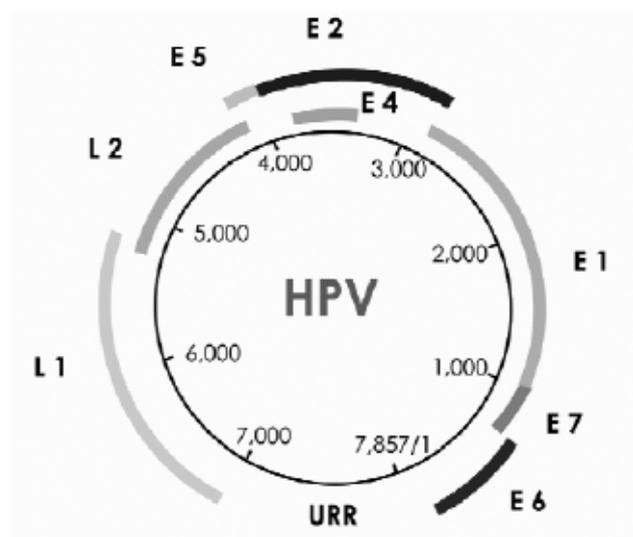


Fig. 6. Rappresentazione schematica del genoma di HPV che evidenzia i geni precoci, *Early*, o non strutturali, i geni capsidici (L1 e L2), e la regione regolatrice del genoma (URR). *Schematic Presentation of HPV genome showing the Early or non structural genes, the capsid genes (L1 and L2) and the upstream regulatory region (URR).*

- la sintesi di proteine non strutturali con funzioni regolatrici e sono anche implicati nell'oncogenesi;
- una regione genica regolatoria non codificante di 400-1000 bp denominata LCR (*Long Control Region*) che regola la trascrizione (Fig. 6).

Il normale ciclo di replicazione virale di HPV, è un processo altamente regolato, dipendente sia da alcune proteine codificate dal proprio genoma che dal grado di differenziazione della cellula epiteliale ospite. I papillomavirus sono perfettamente adattati al tessuto del loro ospite naturale, le cellule epiteliali in via di differenziazione della cute e delle mucose, e sono in grado di volgere i processi cellulari al proprio scopo²⁴.

Il ciclo vitale dell'HPV è accoppiato al programma di differenziazione cellulare che avviene nell'epitelio. Questi virus infettano lo strato basale dove stabiliscono il loro DNA a doppio filamento come un elemento extracromosomico circolare nel nucleo della cellula infettata. Il mantenimento del genoma cellulare a 50-100 copie di DNA per cellula basale infettata è un punto centrale per il ciclo vitale del virus e per le patologie associate. Infatti interferire con questo processo è stato considerato una strategia per lo sviluppo di farmaci antivirali. Nella parte superiore dell'epitelio il genoma virale è amplificato a più di 1000 copie. È anche in questo strato superiore che

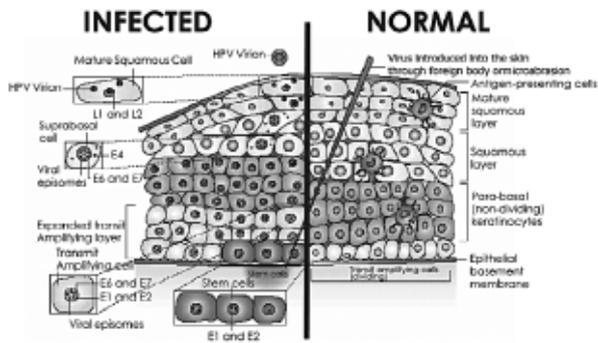


Fig. 7. Ciclo vitale di HPV: localizzazione dei principali stadi del ciclo vitale di HPV nell'epitelio squamoso (riprodotto da Macmillan Publishers Ltd. Nature Reviews Immunology 2004;4:46-54). *HPV Lyfe Cycle: the location in the squamous epithelium of the main stages of the Papillomavirus life cycle (reprinted from Macmillan Publishers Ltd. Nature Reviews Immunology 2004;4:46-54).*

sono espresse le proteine capsidiche, i virioni vengono assemblati ed eventualmente diffusi.

L'infezione ha infatti solitamente inizio quando il virus, raggiunte le cellule basali e parabasali dell'epitelio squamoso (Fig. 7), in quanto capaci di attività mitotica, si lega loro ed entra attraverso dei piccoli varchi. È stato suggerito che il virus inizi l'infezione da una cellula²⁵. Perché si produca l'infezione attiva il virus deve poter accedere al compartimento "generativo" dell'epitelio; tale condizione potrebbe spiegare l'estrema suscettibilità della zona di trasformazione della cervice uterina all'infezione virale dato che, in quest'area, le cellule appaiono costantemente esposte all'ambiente. Quando l'infezione diviene produttiva, l'espressione dei geni virali procede sequenzialmente dai geni precoci (E) ai geni tardivi (L), seguendo la differenziazione in senso squamoso dell'epitelio, a partire dalle cellule basali e parabasali, dove le porzioni precoci del genoma virale sono più attive, fino agli strati superiori dell'epitelio (intermedio e superficiale), in cui si assiste ad una significativa produzione di proteine capsidiche ed alla formazione del virione completo, ovvero la particella virale infettante²⁵ (Fig. 7). I papillomavirus non causano una infezione litica ed il virus per il suo rilascio nell'ambiente circostante sfrutta pertanto la disintegrazione delle cellule epiteliali che avviene durante il turnover naturale agli strati superficiali epidermici. Le cellule trasformabili in senso oncogeno si caratterizzano per la capacità di inibire la sintesi delle proteine tardive capsidiche. L'interazione HPV-cellula realizza quadri diversi in funzione del diffe-

rente stato replicativo virale. Le cellule con virus funzionalmente inattivo, con genoma virale in forma episomale, non mostrano nessuno dei classici effetti citopatici virali che compaiono altresì quando lo stato replicativo virale entra in una fase produttiva. Notoriamente le infezioni da HPV sono estremamente comuni e normalmente sono mantenute in uno stato subclinico dal sistema immunitario funzionale, ma possono essere riattivate da condizioni di immunosoppressione²⁶. Il sistema immunitario è fondamentale nel controllare la persistenza virale, ma gli Alpha papillomavirus, ed in particolare quelli implicati nel cancro della cervice uterina, possono causare infezioni persistenti ed hanno sviluppato una serie di meccanismi per limitare le possibilità di cattura da parte del sistema immune; tra queste il fatto che i papillomavirus non causano una infezione litica essendo le particelle virali essenzialmente prodotte negli strati superficiali in cellule che vengono perse dalla superficie epiteliale alla fine del loro ciclo vitale. Inoltre, il fatto che le proteine precoci che mediano la proliferazione cellulare negli strati più bassi dell'epitelio si pensa siano espresse a livelli inferiori al livello soglia di rilevamento da parte del sistema immunitario, comporta una risposta immune non attivata ed inefficace²⁶.

Il frequente reperto di HPV DNA in lesioni cervicali, in assenza di qualsiasi malattia, potrebbe rappresentare una infezione latente in cui i genomi siano mantenuti nello strato basale in assenza di infezione produttiva rilevabile. La sorveglianza immune si ritiene sia un fenomeno essenziale nel mantenimento di questo stato di possibile latenza dal momento che le lesioni proliferano durante l'immunosoppressione, ma questo potrebbe non essere l'unico modo in cui la latenza sia mantenuta, infatti studi recenti hanno suggerito che il silenzio della espressione genica virale sia legato a fenomeni di metilazione²⁷; inoltre si ritiene che la infezione latente necessiti della espressione di E1 ed E2, necessari per il mantenimento del genoma nello strato basale e non dei geni E6 ed E7. L'infezione latente è ancora poco chiarita biologicamente e molto discussa; non è noto per quanto tempo l'HPV possa mantenere tale eventuale stato o in quale percentuale di casi l'infezione possa progredire in infezione produttiva. I tumori insorgono in individui che non riescono ad eliminare la infezione e che mantengono la espressione degli oncogeni per anni; nella maggior parte degli individui la regressione immune porta o alla eliminazione del virus od al suo mantenimento in uno stato latente od asintomatico nelle cellule basali dell'epidermide²⁶.

Patogenesi

La patogenesi delle infezioni da HPV è meglio chiarita nelle donne: la progressione delle lesioni cervicali a partire dal condiloma piano a *Low grade Squamous Intraepithelial Lesions* (LSIL), *High grade Squamous Intraepithelial Lesions* (HSIL) fino al cancro invasivo riflette i cambiamenti molecolari che avvengono in conseguenza della infezione virale nel normale programma di differenziazione cellulare epiteliale. La produzione virale, che dipende dalla ordinata e progressiva espressione dei geni virali^{28,29}, diviene progressivamente disturbata durante la progressione verso la neoplasia. Sembra comunque che quanto avviene dalla HSIL in avanti rifletta i cambiamenti della espressione dei due geni virali E6 ed E7, che avviene dopo la integrazione del genoma virale nel cromosoma della cellula ospite²⁹. L'integrazione del DNA virale di HPV si ritrova nei tumori più invasivi ed in lesioni di alto grado^{30,31}, ma si può anche reperire in lesioni CIN1; è stato anche suggerito che la integrazione del genoma virale possa costituire un evento "precoce" nella progressione oncogenica³². È ormai chiaro che la integrazione, che spesso risulta nella perdita di E2, porta alla deregolazione della espressione di E6/E7, e che questo fenomeno è critico per le caratteristiche di crescita delle cellule del cancro cervicale.

Sebbene molti tipi di HPV possano infettare la cervice, solo quelli ad alto rischio oncogeno sono associati in modo consistente al tumore cervicale a causa della specifica attività dei loro oncogeni: le proteine E7 degli HR-HPV non quelle dei LR-HPV inducono anomalie centrosomiche e possono agire come mutageni mitotici agendo nell'aumentare la possibilità gli errori durante ogni step di divisione cellulare³³. Sebbene le basi molecolari della instabilità genomica mediata da E7 non siano completamente chiarite, questa appare oggi più indipendente dalla associazione di E7 con le proteine Rb (retinoblastoma), P107 e P130. La associazione di E7 con queste proteine contribuisce comunque alla abilità di E7 di stimolare la proliferazione cellulare, con la proteina E7 degli HR-HPV che lega l'Rb più efficientemente della E7 dei LR-HPV.

Come per la E7 anche la E6 differisce nella sua funzione tra genotipi ad alto rischio e basso rischio oncogeno. Una delle differenze fondamentali è la capacità dell'E6 di HR-HPV di formare un complesso tripartito con p53 e la *E6-associated protein* (E6AP) cellulare ubiquitin ligasi che porta alla degradazione della p53.

Il soppressore di tumori p53 ha un ruolo centrale nella protezione del nostro organismo dal cancro; si trova in tutte le cellule ed impedisce la loro moltiplicazione incontrollata.

In circa la metà dei casi di cancro umano sono state trovate mutazioni al livello del gene; si tratta di mutazioni disattivanti che cambiano le informazioni nel DNA in una particolare posizione e costringono la cellula a costruire p53 con un errore, che blocca la normale funzione del p53; in questi mutanti la proteina è incapace di fermare la moltiplicazione della cellula danneggiata. Le proteine E6 dei genotipi virali di HPV a basso rischio oncogeno, LR-HPV, non sono in grado di legarsi a p53 e non sono capaci di legare E6AP^{34,35} mentre i genotipi ad alto rischio oncogeno, HR-HPV, presentano un'alta affinità e, bloccando la normale funzione, determinano una maggior capacità proliferativa cellulare e un'aumentata instabilità genomica. La incapacità di riparare il danno al DNA, p53 mediato, nelle cellule che esprimono HR-HPV E6 predispone all'accumulo di cambiamenti secondari nel cromosoma della cellula ospite che porta eventualmente al cancro²⁸. Un'altra importantissima funzione della HR-E6 è quella di attivare la subunità catalitica della telomerasi (*human Telomerase Reverse Transcriptase* – hTERT), che aggiunge esameri ripetitivi alla porzione telomerica finale del cromosoma³⁶. Questa attività può predisporre ad infezione long-term ed allo sviluppo di cancro.

Sebbene l'aberrante espressione degli oncogeni virali possa predisporre allo sviluppo del cancro cervicale, la loro espressione è condizione necessaria ma non sufficiente come è provato dal fatto che le proteine virali non riescono da sole a trasformare i cheratinociti umani in coltura³⁷. Si ritiene che la oncogenesi mediata da HPV preveda l'accumulo di ulteriori cambiamenti genetici che seguono la infezione iniziale: infatti la età media delle donne con tumore cervicale è di 50 anni mentre quella delle donne con HLSIL è di 28 anni, e questo suggerisce un lungo stato precancerogeno che permette l'accumulo di cambiamenti genetici secondari dovuti a fattori come metaboliti del tabacco³⁸, multiparità e uso a lungo termine di contraccettivi orali che sembrano ben associati ad aumento del rischio di tumore³⁹⁻⁴¹.

In rapporto all'associazione con le lesioni precancerose e con il carcinoma della cervice uterina, gli HPV sono raggruppati in⁴:

- genotipi ad alto rischio oncogeno – HR-HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59;
- genotipi a probabile alto rischio oncogeno: 26, 53, 66, 68, 73, 82;

- genotipi a basso rischio oncogeno (LR-HPV): 6, 11, 40, 42, 43 e 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108.

La Tabella I mostra la classificazione filogenetica ed epidemiologica dei tipi anogenitali di HPV⁴.

Modalità di trasmissione

La trasmissione avviene essenzialmente per contatto cutaneo/muco-cutaneo e quindi attraverso rapporti sessuali vaginali od anali con partner portatori del virus.

Naturalmente il rischio di contrarre il virus aumenta con l'aumentare del numero dei partner sessuali e l'uso del condom può non proteggere adeguatamente, dal momento che il virus può essere trasmesso per contatto con tessuti non protetti, ad esempio: grandi e piccole labbra, tessuto anale, se infetto⁴²⁻⁴³.

Il papillomavirus è un virus resistente al calore e all'essiccamento e ciò rende possibile anche una modalità di trasmissione non sessuale.

Possiamo quindi avere tre diverse modalità di trasmissione:

- trasmissione sessuale: il rapporto sessuale include sia il rapporto vaginale che anale⁴⁴. Il contagio dell'infezione genitale da HPV, avviene con frammenti di tessuto infetto che penetrano attraverso microabrasioni, verificatesi a seguito del traumatismo durante il rapporto sessuale. La localizzazione più frequente sulla cervice uterina è nella zona di transizione, dove l'epitelio è più fragile e sulla vulva le localizzazioni più frequenti sono la faccia interna delle piccole labbra e il vestibolo, che sono le zone più esposte durante il rapporto sessuale. Dati di letteratura supportano la via sessuale come la principale via di trasmissione: tali dati includono la documentata trasmissione dei condilomi genitali al partner sessuale⁴⁵, la concordanza nel partner sessuale del tipo di HPV e per HPV-16 la variante specifica di HPV DNA, la rarità della infezione in donne che non abbiano avuto rapporti sessuali⁴⁶, la forte correlazione tra il numero di partners sessuali avuti in vita e la prevalenza della infezione da HPV nella donna e nell'uomo, sebbene con minor consistenza⁴⁷, l'aumentato rischio di acquisizione di HPV da nuovi o recenti partners sessuali⁴⁸. Il sesso anale recettivo è fortemente as-

HPV SPECIES (alpha)	HPV GENOTYPE	RISK	HPV SPECIES (alpha)	HPV GENOTYPE	RISK	HPV SPECIES (alpha)	HPV GENOTYPE	RISK	
β	HPV 42	High	10	HPV 6	Low	4	HPV 62	Undetermined	
	HPV 47	Undetermined		HPV 10	Low		HPV 3a	Undetermined	
	HPV 43	High		HPV 11	Low		HPV 11	Undetermined	
	HPV 45	High		HPV 14	Undetermined	14	HPV 71	Undetermined	
	HPV 46	High		HPV 44	Low		HPV 90	Undetermined	
	HPV 11	High		HPV 49	Undetermined				
11	HPV 24	Undetermined	8	HPV 81	Undetermined	5	HPV 41	Low	
	HPV 23	Probably high		HPV 7	Undetermined		HPV 72	Low	
7	HPV 28	High		6	HPV 68		Low	HPV 42	Undetermined
	HPV 29	High			13		HPV 27	Low	HPV 43
	HPV 45	High	HPV 22			Undetermined	HPV 44	Undetermined	
	HPV 30	Low	HPV 43	Low		HPV 46	Undetermined		
	HPV 31	High	19	HPV 54	Low	HPV 45	Undetermined		
	HPV 32	Probably high				HPV 46	Undetermined		
HPV 33	Undetermined	HPV 47				Undetermined			
4	HPV 24	Probably high	2	HPV 29	Undetermined	HPV 28	Undetermined		
	HPV 49	Undetermined				HPV 27	Undetermined		
	HPV 41	High				HPV 26	Undetermined		
	HPV 42	Probably high				HPV 77	Undetermined		
α	HPV 35	Undetermined	6	HPV 35	High	1	HPV 35	High	
	HPV 32	Probably high							
	HPV 36	High							
	HPV 34	Probably high							

Tab. I. Classificazione filogenetica ed epidemiologica degli HPV anogenitali. *Phylogenetic and epidemiologic classification of anogenital HPV types.*

sociato con il rilevamento di DNA di HPV nel canale anale di maschi omo e bisessuali ed in minor livello nelle femmine⁴⁷⁻⁴⁸;

- trasmissione per fomite: contagio indiretto, attraverso oggetti inanimati come asciugamani, biancheria intima. Si ritiene che il tempo di vita del virus fuori dall'organismo sia breve e pertanto questo tipo di trasmissione può essere possibile solo in tempi assai ristretti ed è rara;
- trasmissione peri-partum: l'infezione da parte del virus è possibile ed è dimostrata dalla presenza di infezione congiuntivale e laringea nei neonati di donne portatrici di infezione genitale. In uno studio su 574 madri e neonati in USA a 65 ore dal parto l'1,6% dei neonati era positivo a livello orale e genitale; a tre mesi di follow-up nessuno risultava positivo⁴⁹.

La probabilità di trasmissione di HPV tramite coito va dal 5 al 100%, con una media del 40%⁵⁰.

STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE

Quando si parla di storia naturale dell'infezione questa risulta oggi più chiara nella donna, ma ancora molto poco si sa della storia naturale della infezione

da HPV nel maschio. Non si conosce, soprattutto nell'alto tratto urogenitale maschile, quali siano le cellule "permissive" e "non permissive" all'infezione, gli organi infettati, la durata dello *shedding* virale con conseguente infezione del partner sessuale, la durata della persistenza ed il tempo di clearance del virus. Nella donna le maggiori tappe della cancerogenesi sono rappresentate dalla infezione dell'epitelio transizionale con uno o più tipi di HPV, dalla persistenza virale o dalla sua clearance, dalla progressione clonale dell'epitelio persistentemente infettato al pre-cancro cervicale, dalla invasione⁵¹. Studi sulla storia naturale della infezione da HPV dimostrano che infezioni da HPV con citologia normale e CIN-1 (cervical intraepithelial neoplasia) si comportano in modo simile andando nella stragrande maggioranza dei casi verso la regressione spontanea della infezione⁵². Sebbene questi studi abbiano dimostrato l'importanza della persistenza virale nello sviluppo dello stato di pre-cancro CIN-3, il tempo che intercorre tra la infezione alla evidenza di CIN-3 varia da 1 a 10 anni. Se lesioni equivalenti diagnosticate più tardi differiscano nella storia naturale questo rimane non conosciuto al momento.

La storia naturale dell'infezione è fortemente condizionata dall'equilibrio che si instaura fra ospite e agente infettante; esistono, infatti, varie possibilità di evoluzione dell'infezione da HPV: stazionarietà, regressione, persistenza e progressione. Dal punto di vista clinico le infezioni si dividono in subcliniche e clinicamente evidenti.

Dopo la infezione, HPV entra in un periodo di quiescenza che dura 2-12 mesi.

La maggior parte delle infezioni sono subcliniche e transitorie, tale è che più del 90% delle infezioni viene eliminata in questo stadio in 2 anni⁵², grazie alla risposta immunitaria dell'ospite di tipo cellulomediata, che distrugge le cellule infettate dal virus e genera una memoria immune. Si è visto precedentemente come alcune di queste infezioni possano essere sopresse, mentre il loro genoma sia mantenuto in uno stato di stasi a lungo termine in cui la riattivazione avvenga solo per sopravvenuto cambio dello stato immunitario del paziente (gravidanza, stato di sieropositività HIV, ad es.). Non si conosce la durata di questo stato nell'ospite immunocompetente, le circostanze che determinano la riemersione del virus, se l'infezione sia eliminata nella maggior parte degli individui, o se persista, portando ad oncogenesi. In caso di persistenza, il tempo che intercorre tra l'infezione e l'insorgenza delle lesioni precancerose CIN-3 va da uno a dieci anni, mentre la latenza per l'in-

sorgenza del carcinoma cervicale può essere di 25-35 anni (progressione). L'acquisizione di un genotipo virale ad alto rischio oncogeno nella donna aumenta la probabilità di infezione persistente e in questo caso, si possono sviluppare lesioni precancerose che possono poi progredire fino al cancro della cervice. La tipologia delle cellule infettate è chiarita: infezione dell'epitelio metaplastico della zona di trasformazione cervicale con uno dei genotipi ad alto rischio di HPV. Tutti gli studi hanno dimostrato l'importanza dalla persistenza dell'infezione nell'indurre lesioni CIN-3.

Molti sono i fattori che aumentano le probabilità di persistenza/progressione. Sicuramente l'età della donna infettata incide: donne più giovani hanno maggior probabilità di eliminare la infezione e l'infezione va meno incontro a persistenza mentre le donne più anziane con persistenza sono più a rischio di cancro invasivo.

La persistenza è anche relata al tipo di virus infettante (anche LR-HPV), alla prevalenza della infezione nella popolazione ed alla presenza di altri genotipi virali ed altri microrganismi (*Chlamydia trachomatis*) soprattutto in relazione alla progressione⁵².

Nei maschi esistono dati molto limitati ad es. sul tumore penieno. La distribuzione dei genotipi virali sembra includere oltre al 16 ed al 18 anche HPV-82, che viene comunemente reperito nei campioni penieni, mentre è raro nei campioni cervicali.

La persistenza di HPV è stata associata alla presenza di un genotipo ad alto rischio, alla presenza di più genotipi ad alto rischio ed al fumo. Follow-up a breve termine hanno mostrato una persistenza di 8-12 mesi dell'infezione. La circoncisione presenta minor rischio di infezione persistente rispetto alla non circoncisione.

Il numero delle infezioni inapparenti e croniche persistenti attive dell'apparato urogenitale alto maschile è stato messo in evidenza da uno studio del mio gruppo (dati in pubblicazione) presentato al recentissimo Convegno Europeo di Urologia (EAU, 26-29 marzo 2008)⁵³ e che ha evidenziato una prevalenza del 20% di infezione da HPV in una popolazione di 1030 maschi asintomatici per infezione da HPV ed "unaware-inconsci di essere infetti", che si sono presentati presso il Centro MTS da me diretto, nei due anni 2005-2006 con diagnosi di prostatite. In questo studio sono stati analizzati 2179 campioni biologici di origine genito urinaria che comprendevano l'urina primo getto della mattina, l'eiaculato totale, l'*Expressed Prostatic Secretion* (EPS) da massaggio prostatico e l'urina post-massaggio. I metodi di ricerca

di HPV sono stati biomolecolari, HPV DNA, includendo la genotipizzazione sui campioni positivi. La più elevata prevalenza di infezione da HPV si è ottenuta da urine post massaggio prostatico (30%). Questa elevata prevalenza, 20% nell'ejaculato totale ed EPS, 13% nelle urine I getto e 30% urine post massaggio, indica infezioni alte del tratto genitale che rappresentano un reservoir pericolosissimo di infezione verso la/il partner sessuale e che indicano sostanzialmente la capacità di HPV di colonizzare, infettare e persistere nell'alto tratto genitale, determinando uno *shedding* virale consistente. I nostri dati permettono di aggiungere un piccolo mattone alla storia naturale della infezione da HPV nei maschi. Propongono, inoltre, ulteriori domande sulla potenziale oncogenesi in organi alti dell'apparato urogenitale maschile e sulla opportunità di vaccinare anche la popolazione maschile per proteggere il/la partner sessuale, ma anche, e soprattutto, il maschio stesso da sequele a lungo termine della persistenza di infezione, causa sicura nella donna di oncogenesi.

Bibliografia

- 1 *STDs Today. Genital HPV Infection – CDC Fact Sheet.* <http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-and-men.htm>
- 2 Aral SO, Holmes KK. *Social and behavioral determinants of epidemiology of STDs: industrialized and developing countries.* In: Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, editors. *Sexually transmitted diseases.* New York: McGraw-Hill 1999, pp. 39-76.
- 3 Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al., IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. *Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis.* *Lancet* 2005;366:991-8.
- 4 Muñoz N, Xavier Bosch F, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, V. Shah K, et al., for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.* *N Eng J Med* 2005;348:518-27.
- 5 Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. *Prevalence of HPV infection among females in the United States.* *JAMA* 2007;297:813-9.
- 6 Trottier H, Franco EL. *The epidemiology of genital human papillomavirus infection.* *Vaccine* 2006;24(Suppl 1):S4-15.
- 7 Castellsagué X, de Sanjosé S, Aguado T, Louie KS, Bruni L, Munoz J, et al. *HPV and cervical cancer in the World. 2007 Report. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre).* *Vaccine* 2007;25(Suppl 3):C1-230.
- 8 *Bulletin of the World Health Organization (BLT)* 2006;84:81-160.
- 9 Munoz N, Castellsagué X, Berrington de Gonzalez A, Gissman L. *HPV in the etiology of human cancer.* *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):1-10.
- 10 Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. *Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection.* *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S3/52-S3/61.
- 11 *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans. Human papilloma viruses.* Lyon: International Agency of Research on Cancer (in press).
- 12 Tornesello ML, Duraturo ML, Losito S, Botti G, Pilotti S, Stefanon B, et al. *Human papillomavirus genotypes and HPV-16 variants in penile carcinoma.* *Int J Cancer* 2008;122:132-7.
- 13 Tornesello ML, Duraturo ML, Salatiello I, Buonaguro L, Losito S, Botti G, et al. *Analysis of human papillomavirus type-16 variants in Italian women with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer.* *J Med Virol* 2004;74:117-26.
- 14 Giorgi C, Tocchio S, ed. *Workshop Infezioni da HPV: dalla diagnosi precoce alla prevenzione primaria.* Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9-10 novembre 2005. Riassunti. ISTISAN Congressi. 2005. 05(C9).
- 15 Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Bartoletti R. *Re: Paula MJ Moonen, Judith MJE Bakkers, Lambertus ALM, Kiemenay et al. Human Papilloma Virus DNA and p53 mutation analysis on bladder washes in relation to clinical outcome of bladder cancer.* *Eur Urol* 2007;52:464-9. *Eur Urol* 2008;53:858-9.
- 16 Moonen PM, Bakkers JM, Kiemeney LA, Schalken JA, Melchers WJ, Witjes JA. *Human papilloma virus DNA and p53 mutation analysis on bladder washes in relation to clinical outcome of bladder cancer.* *Eur Urol* 2007;52:468-9.
- 17 Morris BJ. *Why circumcision is a biomedical imperative for the 21(st) century.* *Bioessays* 2007;29:1147-58.
- 18 Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. *Human papillomavirus types in head and neck SCCs worldwide: a systematic review.* *Cancer Epidemiol Biomarkers prev* 2005;14:467-75.
- 19 Pfister H. *Human papillomavirus and skin cancer.* *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:52-6.
- 20 Gillison ML, Shah KV. *Role of mucosal human papillomavirus in non genital cancers.* *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:57-65.
- 21 Palefsky JM, Holly EA. *Immunosuppression and coinfection with HIV.* *J Natl Cancer Inst Monograph* 2003;31:41-6.
- 22 Soncini E, Condemi V. *Intraepithelial cervical carcinoma and HIV. Prevalence, risk factors and prevention strategies.* *Minerva Ginecol* 2003;55:51-5.
- 23 Agarossi A, Casolati E, Valieri M, Ferrazzi E, Maffei G, Trabattoni D, Clerici M. *Mucosal immune response to Human Papilloma Virus (HPV) infection in HIV positive women.* *Med Wieku Rozwoj* 2003;7:495-502.
- 24 Doorbar J. *The papillomavirus life cycle.* *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):S7-15.
- 25 Broker Tr, Jin G, Croom-Rivers A, Bragg SM, Richardson M, Chow LT, et al. *Viral latency-the papillomavirus model.* *Dev Biol (Basel)* 2001;106:443-51.
- 26 Doorbar J. *Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer.* *Clinical Science* 2001;101:525-41.
- 27 Kalantari M, Calleja-Macias IE, Tewari D, Hagmar B, Lie K,

- Barrera-Saldana HA, et al. *Conserved methylation patterns of human papillomavirus type 16 DNA in asymptomatic infection and cervical neoplasia*. J Virol 2004;78:12762-72.
- ²⁸ Peh WL, Middleton K, Christensen N, Nicholls P, Egawa K, Sotlar K, et al. *Life cycle heterogeneity in animal models of human papillomavirus-associated disease*. J Virol 2002;76:10401-16.
- ²⁹ Middleton K, Peh W Southern S, Griffin H, Sotlar K, Nakahara T, et al. *Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers*. J Virol 2003;77:10186-201.
- ³⁰ Klaes R, Woerner SM, Ridder R, Wentzensen N, Duerst M, Schneider A, et al. *Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes*. Cancer Res 1999;59:6132-6.
- ³¹ Fujii T, Masumoto N, Saito M, Hirao N, Niimi S, Mukai M, et al. *Comparison between in situ hybridization and real-time PCR technique as a means of detecting the integrated form of human papillomavirus 16 in cervical neoplasia*. Diagn Mol Pathol 2005;14:103-8.
- ³² Peitsaro P, Johansson B, Syrjänen S. *Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique*. J Clin Microbiol 2002;40:886-91.
- ³³ Duensing S, Münger K. *Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins*. Int J Cancer 2004;109:157-62.
- ³⁴ Huibregtse JM, Scheffner M, Howley PM. *Localization of the E6-AP regions that direct human papillomavirus E6 binding, association with p53, and ubiquitination of associated proteins*. Mol Cell Biol 1993;13:4918-27.
- ³⁵ Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F, et al. *Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer*. Nature 1998;393:229-35.
- ³⁶ Klingelutz AJ, Foster SA, McDougall JK. *Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16*. Nature 1996;380:79-82.
- ³⁷ Hellberg D, Stendahl U. *The biological role of smoking, oral contraceptive use and endogenous sexual steroid hormones in invasive squamous epithelial cervical cancer*. Anticancer Res 2005;25:3041-6.
- ³⁸ Harverkos HW. *Viruses, chemicals and co-carcinogenesis*. Oncogene 2004;23:6492-9.
- ³⁹ Castle PE. *Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors and the development of cervical pre-cancer and cancer*. J Low Genit Tract Dis 2004;8:224-30.
- ⁴⁰ Moodley J. *Combined oral contraceptives and cervical cancer*. Current Opin Obstet Gynecol 2004;16:27-9.
- ⁴¹ Anderson RM. *Transmission dynamics of sexually transmitted infections*. In: Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, et al., editors. *Sexually transmitted diseases*. New York: McGraw-Hill 1999, pp. 25-37.
- ⁴² Doherty IA, Padian NS, Marlow C, Aral SO. *Determinants and consequences of sexual networks as they affect the spread of sexually transmitted infections*. J Infect Dis 2005;191(Suppl 1):S42-54.
- ⁴³ de Villiers EM, Bernard HU, Broker T, Delius H, zur Hausen, H. *Index of Viruses - Papillomaviridae*. In: Büchen-Osmond C, editor. *ICTVdB – The Universal Virus Database, version 4*. New York, USA: Columbia University 2006.
- ⁴⁴ Oriel JD. *Natural history of genital warts*. Br J Vener Dis 1971;47:1-13.
- ⁴⁵ Koutsky LA, Kiviat NB. *Genital human papillomavirus*. In: Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, et al., editors. *Sexually transmitted diseases*. New York: McGraw-Hill 1999, pp. 347-59.
- ⁴⁶ Partridge JM, Koutsky LA. *Genital Human Papillomavirus infection in men*. Lancet Infect Dis 2006;6:21-31.
- ⁴⁷ Winer RL, Koutsky LA. *The epidemiology of human papillomavirus infections*. In: Rohan T, Shah K, editors. *Cervical cancer: from etiology to prevention*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers 2004, pp. 143-87.
- ⁴⁸ Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Swarnavel S, Wang D, Haugen TH, et al. *Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission*. Sex Transm Dis 2004;31:57-62.
- ⁴⁹ Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, Hanley J, et al. *Modelling of sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada*. Am J Epidemiol 2006;163:534-43.
- ⁵⁰ Schiffmann M, Kjaer SK. *Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia*. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;31:14-9.
- ⁵¹ Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. *Updating the natural history of HPV and anogenital cancer*. Vaccine 2006;24 (Suppl)S3/42-S3/51.
- ⁵² Mazzoli S, Cai T, Mondaini N, Bartoletti R. *HPV Vaccination program; women's health under male protection*. Eur Urol Suppl 2008;7(3).

1: Quanti tipi di HPV sono stati caratterizzati molecolarmente?

- a. Più di 100
- b. Più di 1000
- c. Più di 40

2: In quali classi di età HPV risulta più prevalente nelle donne secondo CDC/NIH?

- a. Tra i 25 ed i 39 anni
- b. Tra i 15 ed i 25 anni
- c. Tra i 15 ed i 40 anni

3: Secondo il WHO quale è nel mondo la prevalenza della infezione da HPV nelle donne con citologia normale?

- a. 20%
- b. 1%
- c. 10%

4: In che percentuale HPV è stato ritrovato nei tumori cervicali della donna?

- a. < 60%
- b. > 80%
- c. Virtualmente 100%

5: A quale gruppo di cofattori per il cancro cervicale appartengono fumo e contraccettivi orali?

- a. Relati all'ospite
- b. Relati al virus
- c. Ambientali

6: Uomini e donne con coinfezione HIV-HPV presentano:

- a. Aumentata prevalenza dell'infezione da HPV
- b. Aumentata prevalenza dell'infezione anale e del tumore anale da HPV
- c. Aumentata prevalenza di HPV ad alto rischio oncogeno HR-HPV

7: A quali genotipi virali di HPV sono più frequentemente associati i condilomi anogenitali?

- a. HPV-16
- b. HPV-16 e -18
- c. HPV-6 e -11

8: Quali cellule vengono infettate per prime da HPV nello strato di cellule epiteliali?

- a. Basali e parabasali
- b. Intermedie
- c. Superficiali

9: Quale meccanismo sfrutta HPV per il suo rilascio nell'ambiente (cutaneo-mucosale)?

- a. Rottura delle cellule basali
- b. Disintegrazione delle cellule superficiali
- c. Uscita senza disintegrazione cellulare

10: Quale meccanismo dà luogo alla patogenesi virale verso l'oncogenesi?

- a. Disintegrazione della cellula infettata
- b. Legame virus DNA cellulare
- c. Legame di prodotti virali al gene oncosoppressore P53

11: Quali sono le principali modalità di trasmissione per via sessuale di HPV?

- a. Rapporto anale e vaginale
- b. Rapporto orale
- c. Rapporto anale e orale

12: Nella infezione da HPV quali tra queste condizioni determina la evoluzione in senso oncogeno?

- a. Progressione
- b. Persistenza
- c. Regressione

13: La maggior parte delle infezioni da HPV è transitoria: qual è l'intervallo di tempo stimato in cui più del 90% delle infezioni viene eliminata?

- a. 10 anni
- b. 5 anni
- c. 2 anni

14: L'acquisizione di quale genotipo virale aumenta la probabilità di infezione persistente?

- a. Genotipi a basso rischio oncogeno
- b. Genotipi ad alto rischio oncogeno
- c. Genotipi a rischio oncogeno non determinato

La chirurgia ricostruttiva nelle stenosi uretrali anteriori: tecniche e complicanze sessuali

Reconstructive surgery of the anterior urethral strictures: techniques and sexual complications

E. PALMINTERI, F. FUSCO*, C. MELLONI**, M. POLUZZI***, D. VECCHIO***, E. BERDONDINI

Centro di Chirurgia Ricostruttiva Uretrale-Genitale, Arezzo, * Clinica Urologica, Università di Napoli, ** Clinica Urologica, Università di Palermo; *** U.O. di Urologia, Ospedale Sacro Cuore, Negrar (VR)

Parole chiave: Uretra, Stenosi Uretrale, Chirurgia uretrale

Key words: Urethra, Urethral strictures, Urethral surgery

Riassunto

L'uretra anteriore è un tubulo costituito da una parete spongiosa caratterizzata da una differenza strutturale nei vari segmenti che spiega il diverso apporto vascolare ed una differente tendenza all'ischemia responsabile delle diversità etio-anatomo-patologiche delle stenosi e dei concetti ricostruttivi.

A parte la tecnica di resezione ed anastomosi termino-terminale, la chirurgia dell'uretra anteriore si basa sulla sostituzione o ampliamento del tubo uretrale con nuovi tessuti. L'acquisizione di nuove conoscenze di anatomia chirurgica-eziologia-fisiopatologia e dei concetti di chirurgia plastica, ha determinato l'introduzione di innovazioni tecniche nella chirurgia ricostruttiva uretro-genitale:

- a) l'ampliamento dell'uretra in tempo unico;
- b) la ricostruzione circonferenziale in due tempi di una nuova uretra;
- c) la ricostruzione estetica del glande e del meato uretrale, nelle stenosi dell'uretra peniena coinvolgenti il meato.

Nell'era moderna una ricostruzione uretrale di successo deve garantire non solo il ripristino della funzione urinaria ma anche la preservazione dell'attività sessuale ed il rispetto dell'aspetto estetico dei genitali. Le complicanze post-operatorie coinvolgenti la vita sessuale potrebbero avere un'importanza maggiore del rischio di recidiva stenotica. Il successo di una riparazione uretrale dovrebbe essere valutato sulla base non solo di parametri minzionali oggettivi ma anche sulla base di parametri soggettivi riguardanti la soddisfazione del paziente: questi ultimi devono essere tenuti in grande considerazione nella scelta della tecnica più idonea.

Summary

The etio-pathological differences of the strictures and the various reconstructive concepts depend on the different structure of the penile and bulbar urethra.

The study of the urethral strictures by new information of surgical anatomy-etiology-physiopathology and diagnosis have determined some important innovations concerning genito-urethral reconstructive surgery:

- a) the dorsal or ventral urethral augmentation, when the urethral plate can be preserved;*
- b) the two-stage urethral reconstruction, when the urethral plate is not available;*
- c) the cosmetic reconstruction of the glans penis and of the urethral meatus.*

In the modern era successful urethral reconstruction has to guarantee not only the urinary function but also of sexual activity and the cosmetic aspect of the genitalia.

The new trend of genito-urethral surgery focuses on less aggressive techniques and reducing the risk of patient dissatisfaction.

Thus, success outcome in urethral repair should be stated not only by objective voiding parameters but also by subjective parameters influencing patient satisfaction and these latter must be considered in the treatment choice.

Introduzione

L'uretra anteriore è un tubulo costituito da una parete spongiosa, sede dei processi patologici che causano le stenosi uretrali. Il corpo spongioso è caratterizzato da un'impalcatura trabecole-lacune con una differenza strutturale nei

vari segmenti che spiega il diverso apporto vascolare (maggiore nell'uretra bulbare e minore nell'uretra peniena) ed una differente tendenza all'ischemia responsabile delle diversità etio-anatomo-patologiche delle stenosi e dei concetti ricostruttivi nei due tratti uretrali penieno e bulbare. Gli aspetti etiologici, anatomici, patologici e diagnostici delle stenosi uretrali anteriori sono stati ampiamente analizzati in due precedenti numeri del GIMSeR.

A parte la tecnica di resezione ed anastomosi termino-terminale, la chirurgia dell'uretra anteriore si basa sulla sostituzione o ampliamento del tubo uretrale con nuovi tessuti: il risultato dell'uretroplastica dipenderà dalla rimozione più o meno parziale della spongiosa malata e dalla reazione della spongiosa ricevente ai tessuti trapiantati.

L'approfondimento delle conoscenze di anatomia chirurgica-etologia-fisiopatologia-diagnostica e l'acquisizione dei concetti di chirurgia plastica, hanno determinato l'introduzione di innovazioni tecniche nella chirurgia ricostruttiva uretro-genitale:

- a) l'ampliamento dell'uretra in tempo unico, nei casi in cui il piatto uretrale può essere risparmiato;
- b) la ricostruzione circonferenziale in due tempi di una nuova uretra, nei casi in cui il piatto uretrale è inutilizzabile;
- c) la ricostruzione estetica del glande e del meato uretrale, nelle stenosi dell'uretra peniena coinvolgenti il meato.

Tecniche chirurgiche

La chirurgia dell'uretra anteriore si divide fondamentalmente in:

- *uretroplastiche in tempo unico*:
 - anastomosi termino-terminale;
 - ampliamento uretrale;
- *uretroplastiche in due tempi (chirurgia stadiata)*.

Uretroplastiche in tempo unico

ANASTOMOSI TERMINO-TERMINALE (T-T)

Dopo essere stata staccata dai corpi cavernosi, l'uretra viene sezionata trasversalmente in corrispondenza della stenosi. Quindi si effettua la resezione del tratto uretrale stenotico e l'anastomosi termino-terminale dei due monconi uretrali spatolati in senso opposto.

È considerata l'uretroplastica con la più alta percentuale di successo (> 95%) e che non tende a deterio-

rarsi nel tempo perché non impiega tessuti estranei all'uretra.

È indicata *nell'uretra bulbare* per stenosi ≤ 2 cm. L'impiego nelle stenosi più lunghe può essere causa dell'invalidante effetto "corda uretrale" con curvatura del pene in erezione o di una recidiva della stenosi dovuta all'ischemia di un'anastomosi in tensione. Nelle stenosi tra 2 e 3 cm, al fine di ridurre i suddetti rischi, sono state proposte le procedure anastomotiche con l'aggiunta di un innesto, dorsale o ventrale, che riduce la tensione tra i due monconi uretrali (le cosiddette "*graft anastomotic procedures*")^{1,2}.

La T-T non è indicata nell'uretra peniena perché la minore possibilità di mobilizzazione dei monconi uretrali penieni e la loro maggiore tendenza all'ischemizzazione aumentano il rischio delle complicanze sovraesposte.

AMPLIAMENTO URETRALE

Il tubo uretrale ristretto viene aperto sagittalmente (nel senso della sua lunghezza) e ampliato con una "*toppa*" di tessuto di sostituzione rappresentato da un "*innesto*" di mucosa buccale o prepuzio.

La tecnica di ampliamento uretrale è indicata nelle stenosi peniene e bulbari in cui, dopo l'apertura longitudinale del canale ristretto, si evidenzia una doccia uretrale ("piatto uretrale") (Fig. 1) che può essere preservata ed ampliata. La percentuale di successo di questa tecnica è 80-90%, con una tendenza al deterioramento nel tempo per il fatto che l'uretra viene ampliata ma non viene rimosso il tessuto sclerotico; inoltre va considerato il deterioramento temporale del tessuto di sostituzione.

Negli ultimi anni l'impiego dei *lembi pedunculizzati* ("*flap*") ha lasciato il posto all'impiego degli *innesti liberi* ("*graft*") che sono facili da prelevare e con poche complicanze. L'uso dei lemmi, invece prevede un training più lungo ed un maggiore rischio di complicanze funzionali ed estetiche: necrosi del mantello prepuziale, torsione del pene, cicatrici disestetiche, crescita di peli nell'uretra.

Gli *innesti omologhi* più usati sono il prepuzio e la *mucosa buccale (MB)*: quest'ultima attualmente rappresenta il gold standard dei tessuti di sostituzione; la cute della coscia è impiegata nella uretroplastica stadiata con "*mesh graft*" sec. Schreiter e nella tecniche ricostruttive del glande. L'impiego della cute extragenitale (inguine, gluteo, braccio, avambraccio, collo, cute retroauricolare) è stato abbandonato. La mucosa vescicale sembrerebbe adatta alla ricostruzione uretrale, ma il prelievo è invasivo; lo stesso dicasi per la mucosa intestinale.



Fig. 1. "Piatto uretrale". Urethral plate.

Per quanto riguarda gli *innesti eterologhi* molti tessuti sono stati proposti e abbandonati. Al momento attuale si stanno conducendo studi sull'impiego della sottomucosa intestinale di maiale (SIS, *small intestinal submucosa*). Il futuro sembra essere il campo delle colture cellulari e delle cellule staminali che potrebbe esaudire la vera richiesta del chirurgo ricostruttivo: avere a disposizione come tessuto di sostituzione l'intera parete uretrale, mucosa più spongiosa, in tutta la sua complessità strutturale e funzionale.

– *Ampliamento ventrale secondo McAninch*: consiste nell'ampliamento ventrale, cioè del "pavimento", dell'uretra stenotica (Fig. 2A) che è stata precedentemente aperta in senso ventrale-sagittale (Fig. 2B-C-D). La mucosa buccale viene dapprima fissata con 3 punti staccati (h 5-6-7) alla stomia prossimale, al fine di ridurre il rischio (tipico della chirurgia di ampliamento) di formazione dell'anello stenotico all'attaccatura prossimale dell'innesto; successivamente la MB verrà suturata al margine mucosale destro del piatto uretrale con una continua vycril 6/0 (Fig. 2E); dopo l'introduzione del catetere 18 Fr, l'innesto viene deruotato e suturato al margine mucosale sx con un'altra

continua (Fig. 2F-G). Alcuni punti ancorano la spongiosa al *graft* (Fig. 2H). Infine la spongiosa viene chiusa ventralmente a coprire il *graft* con una sutura continua vycril 3-4/0 (Fig. 2I).

La ricchezza del tessuto spongioso ventrale dell'*uretra bulbare* consente la copertura ventrale e quindi il supporto meccanico e vascolare del tessuto di sostituzione. Questa tecnica non è indicata nell'uretra peniena dove la carenza di tessuto spongioso ventrale per la copertura dell'innesto aumenta il rischio di fistole e diverticoli³.

– *Ampliamento dorsale secondo Asopa*: consiste nell'ampliamento dorsale, cioè del "tetto", del canale uretrale ristretto con una toppa-innesto (mucosa buccale o prepuzio) (Fig. 3A). L'uretra stenotica è aperta in senso ventrale-longitudinale. Il tetto uretrale esposto viene inciso medialmente fino alla tunica albuginea (Fig. 3B-C). I margini dell'uretra dorsale incisa sono dissecati dalla tunica e lateralizzati: viene così creata un'area ellittica denudata sulla tunica albuginea dei corpi cavernosi (Fig. 3D). L'innesto viene allocato nello spazio suddetto, suturato ai margini incisi dell'uretra (vycril 6/0) e ancorato con punti transfiggenti da materassoio ("quilted") ai corpi cavernosi (Fig. 3E). A questo punto viene inserito il catetere (12-14 Fr nell'uretra peniena, 16-18 Fr nell'uretra bulbare) e il piatto uretrale ampliato dorsalmente viene richiuso centralmente (Fig. 3F-G). La procedura di Asopa sintetizza il concetto di Snodgrass di incisione del piatto uretrale combinato con l'aggiunta di un innesto: da ciò deriva il termine "*Snod-graft*", usato alternativamente per descrivere l'intervento.

La tecnica è impiegata sia nell'*uretra bulbare* che nell'*uretra peniena*. La tecnica è facile da eseguire e poco aggressiva: poichè l'uretra non viene staccata dai corpi cavernosi, si riduce il rischio di devascularizzazione e si evitano la difficoltà tecniche di scollamento dovute alle fibrosi aderenziali dopo manipolazioni uretrali⁴.

– *Ampliamento dorsale secondo Barbagli*: consiste nell'ampliamento dorsale, cioè del "tetto", del canale. A differenza della tecnica di Asopa, il pavimento uretrale resta intatto: dopo aver staccato il canale dai corpi cavernosi, il tetto dell'uretra viene aperto longitudinalo-sagittalmente e ampliato con un innesto appoggiato sui corpi cavernosi⁵. La tecnica è indicata nell'*uretra bulbare*. Nell'uretra peniena lo scollamento del canale dai corpi cavernosi può essere difficoltoso a causa della fibrosi dopo pregresse manipolazioni uretrali: risulta più facile allora effettuare l'ampliamento dorsale sec. Asopa.

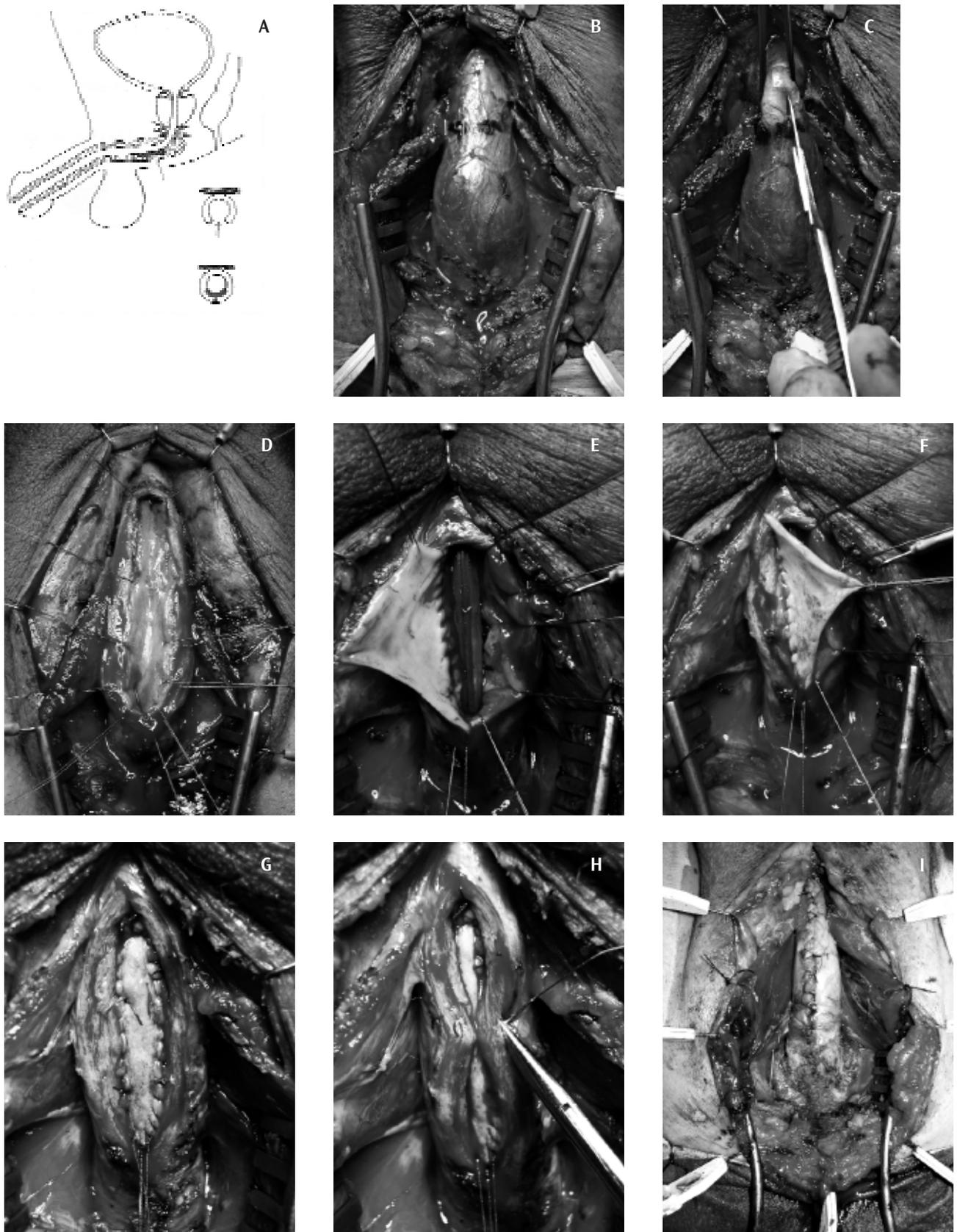


Fig. 2A-B-C-D-E-F-G-H-I. Ampliamento uretrale ventrale sec. McAninch (spiegazione nel testo). *Ventral urethral augmentation by McAninch (see text).*

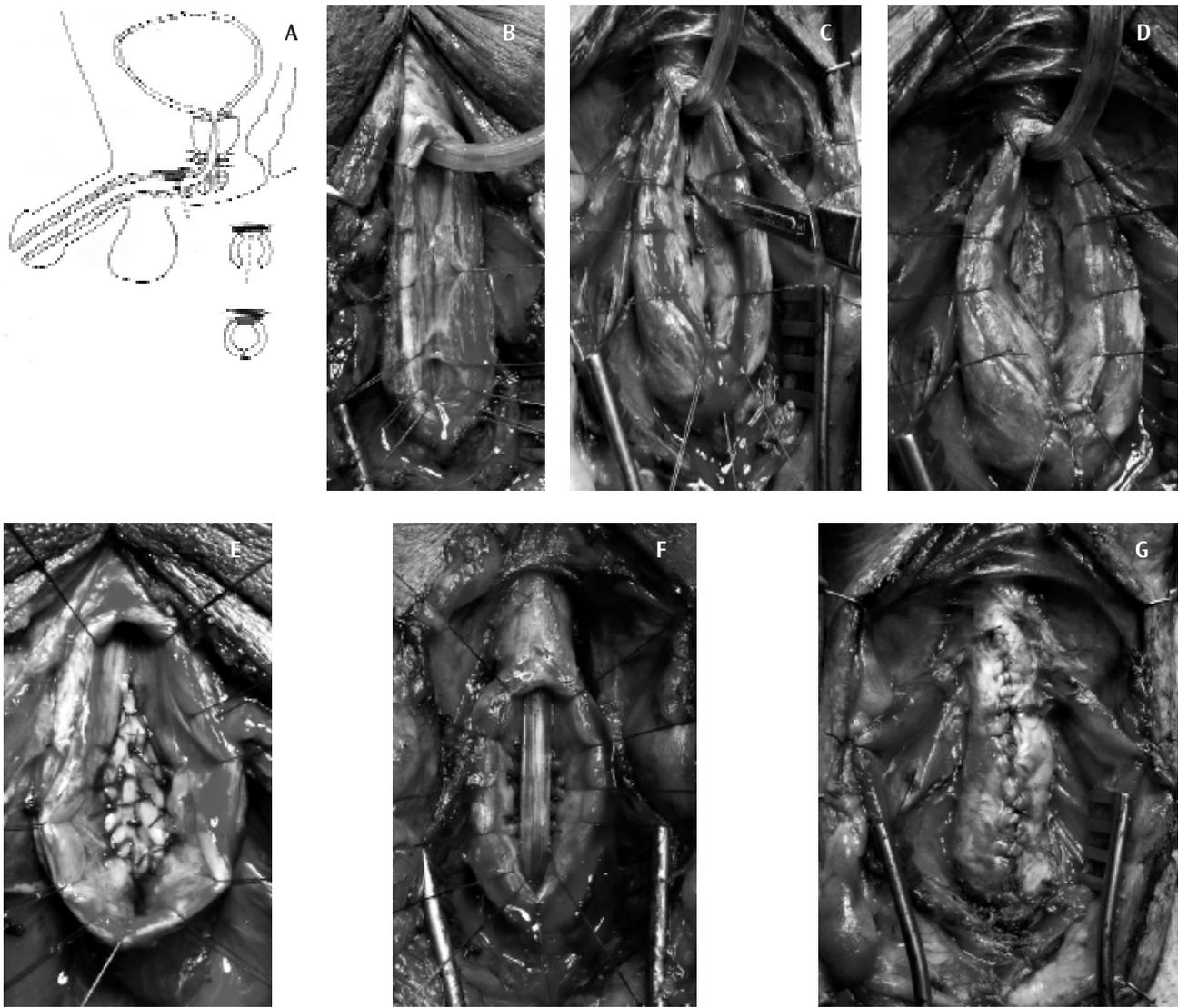


Fig. 3A-B-C-D-E-F-G. Ampliamento uretrale dorsale sec. Asopa (spiegazione nel testo). *Dorsal urethral augmentation by Asopa (see text).*

- *Ampliamento con doppio innesto dorsale-ventrale:* consiste nell'ampliamento contemporaneamente dorsale e ventrale, cioè del "tetto" e del "pavimento", del canale uretrale ristretto con 2 innesti di mucosa buccale. L'uretra stenotica è aperta in senso ventrale-longitudinale. Il piatto uretrale viene ampliato dorsalmente sec. Asopa con il 1° innesto di MB. Successivamente il piatto uretrale viene ampliato ventralmente sec. McAninch con il 2° innesto di MB (Fig. 4A-B). La MB viene prelevata dalla guancia con un unico prelievo (2 x 6 cm) successivamente diviso in due pezzi (Fig. 4C). La tecnica è impiegata *nelle stenosi bulbari* molto serrate in cui l'ampliamento di un ristretto piatto uretrale con un singolo innesto non sembra suffi-

ciente a garantire un lume adeguatamente ampio. Inoltre, grazie alla preservazione del piatto uretrale, questa tecnica evita i rischi delle complicanze sessuali dovute alle procedure anastomotiche ⁶.

A differenza delle uretroplastiche di ampliamento, nell'*uretroplastica di sostituzione circonferenziale con "neo-tubulo"* il tratto uretrale stenotico viene interamente rimosso e sostituito circonferenzialmente con un tubulo di materiale di sostituzione. La tecnica ha dimostrato una tendenza al collassamento della struttura tubulare che non è supportata dalla parete uretrale. In presenza della necessità di sostituire circonferenzialmente interi tratti dell'uretra si preferisce attualmente ricorrere alla chirurgia in due tempi.

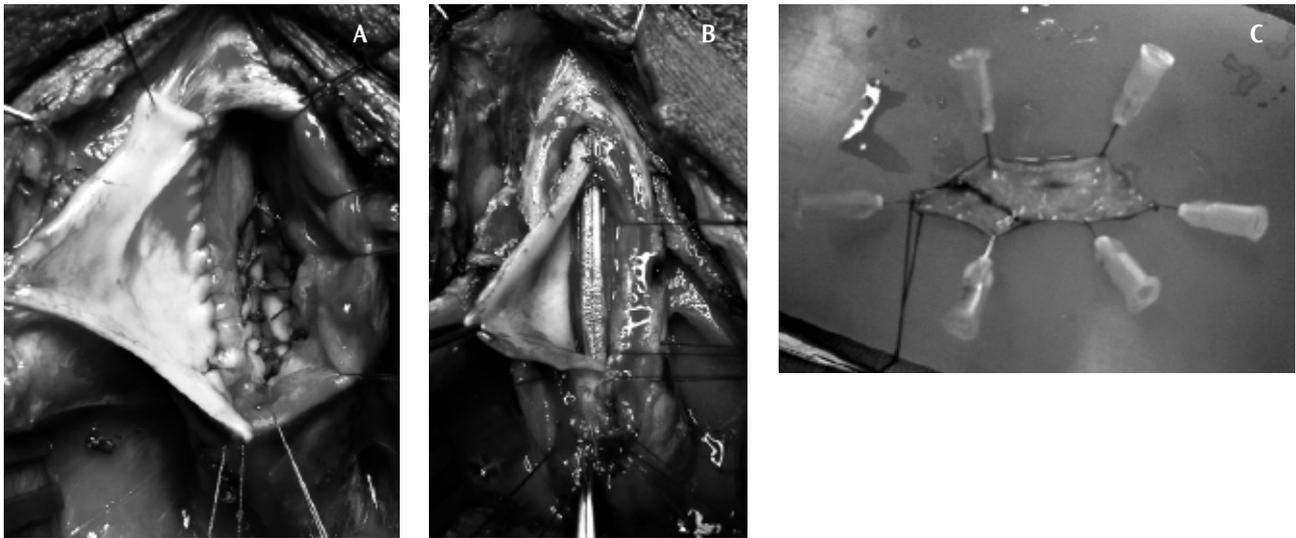


Fig. 4A-B-C. Ampliamento uretrale con doppio innesto Dorsale-Ventrale (spiegazione nel testo). *Dorsal plus ventral double urethral augmentation* (see text).

Uretroplastiche in 2 tempi

L'uretra viene ricostruita con 2 interventi effettuati a distanza di più di 6 mesi uno dall'altro. A volte sono necessari degli interventi aggiuntivi tra le 2 tappe, giustificando la definizione di "chirurgia multi-stadiata". È una tecnica riservata ai casi più complessi in cui i tessuti uretrali appaiono estesamente compromessi rendendo necessaria una sostituzione totale del piatto uretrale: *questo spiega anche il motivo per cui le percentuali di successo (< 80%) sono inferiori rispetto alle tecniche in tempo unico*. Poiché è una soluzione non gradita dai pazienti, la chirurgia stadiata è stata per molto tempo evitata dai chirurghi ricostruttivi. Attualmente è ritornata in auge come "chirurgia di necessità" giustificata dalle condizioni avverse dei tessuti in particolari situazioni.

– *Uretroplastica in 2 tempi secondo Bracka nell'uretra peniena*: al momento del 1° tempo l'uretra glandulare e peniena viene aperta ventralmente per tutto il tratto stenotico e sclerotico, spingendosi per 1-2 cm in uretra sana e rosea dove viene confezionata la stomia uretrale⁷. L'uretra sclerotica viene rimossa denudando i corpi cavernosi: nei casi (soprattutto LS e ipospadia fallita) in cui la fibrosi cicatriziale rende l'uretra aderente ai tessuti sottostanti, risulta difficile trovare il piano di scollamento senza correre il rischio di lesionare i corpi cavernosi. Le ali del glande vengono aperte per creare lo spazio dove allocare l'innesto (Fig. 5A-B) e rimodellare un *neo-piatto uretrale* a forma di "piramide" e con un solco mediano incavato (Fig. 5C-D) che consentirà

una soddisfacente ricostruzione estetica meato-glande al momento del 2° tempo.

L'innesto viene disteso, suturato e fissato ai sottostanti corpi cavernosi con punti da materassaio (il cosiddetto "quilted") 6/0 vycril. Quando il prepuzio è scarso o inutilizzabile, come nei casi di ipospadia fallita e LS, viene impiegata la mucosa buccale. Nei restanti casi può essere impiegato anche il prepuzio. Al momento del 2° tempo, a distanza di 6 mesi, il neo-piatto uretrale viene inciso lungo i margini laterali e vengono liberate le ali del glande (Fig. 5D-E-F-G). La costruzione del neotubulo uretrale inizia dal meato. Per la *ricostruzione estetica di un meato* di normoconformazione ellittica-sagittale (Fig. 5Q) bisogna tenere in considerazione i 3 punti cardini della piramide (Fig. 5G-H-I): il punto A corrisponde alla parte dorsale del meato (h 12), mentre dall'unione dei due punti B alle h 6 deriva la parte ventrale del meato; l'ago di un vycril 5/0 passa nell'angolo di incontro *piatto uretrale-ala del glande* (Fig. 5L-M) e, successivamente nell'angolo controlaterale (Fig. 5N-O-P-Q). In assenza della suddetto disegno piramidale la chiusura del neopiatto condurrebbe alla ricostruzione disestetica di un meato ellittico-trasversale tendente alla stenosi. Il punto di costruzione del meato (B) guiderà la successiva tubularizzazione mediana del neo-piatto su catetere (12-14 Fr negli adulti) (Fig. 5R).

La neouretra viene coperta da uno strato dartoico e dall'approssimazione ventrale-mediana delle ali glandari che completerà la ricostruzione estetica del glande (Fig. 5R-S-T). Infine viene ricostruito il

mantello prepuziale con l'aiuto della tecnica di Byars: incisione mediana-dorsale del prepuzio e ruotazione delle due ali prepuziali a coprire ventralmente l'asta (Fig. 5-U).

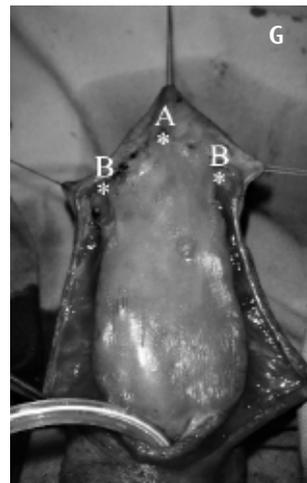
L'alta percentuale di fistole (circa 30%) è conseguenza della costruzione di un meato tendente alla stenosi o della carenza dei tessuti di copertura della neouretra o delle ripetute erezioni postoperatorie. *I concetti chirurgici impiegati nella ricostruzione estetica del meato e del glande sopradescritta sono validi nelle ricostruzioni dell'uretra peno-glandare sia in due tempi che in tempo unico.*

- *Uretroplastica in 2 tempi nell'uretra bulbare:* è considerata la soluzione di "necessità" nelle situazioni recidivanti più complesse. È il primo intervento che deve entrare a far parte del bagaglio tecnico del chirurgo ricostruttivo, rappresentando un'ampia percentuale degli interventi effettuati.

L'uretra bulbare viene marsupializzata a livello perineale per un tratto non inferiore a 7-8 cm allo scopo di consentire il miglioramento dei tessuti malati ed evitare la tendenza delle stomie uretrali a stenotizzarsi. Il paziente urinerà seduto da questa nuova apertura uretrale, detta "perineostomia". Dopo alcuni mesi, quando i tessuti saranno migliorati, la doccia uretrale verrà richiusa (con o senza l'aiuto di innesti tissutali aggiuntivi) ed il paziente ritornerà ad urinare in piedi dal meato penieno. La tecnica è stata descritta inizialmente da Blandy, ma poi ha subito varie modifiche.

Uretroplastiche e disfunzioni sessuali

Nell'era moderna una ricostruzione uretrale di successo deve garantire non solo il ripristino della fun-



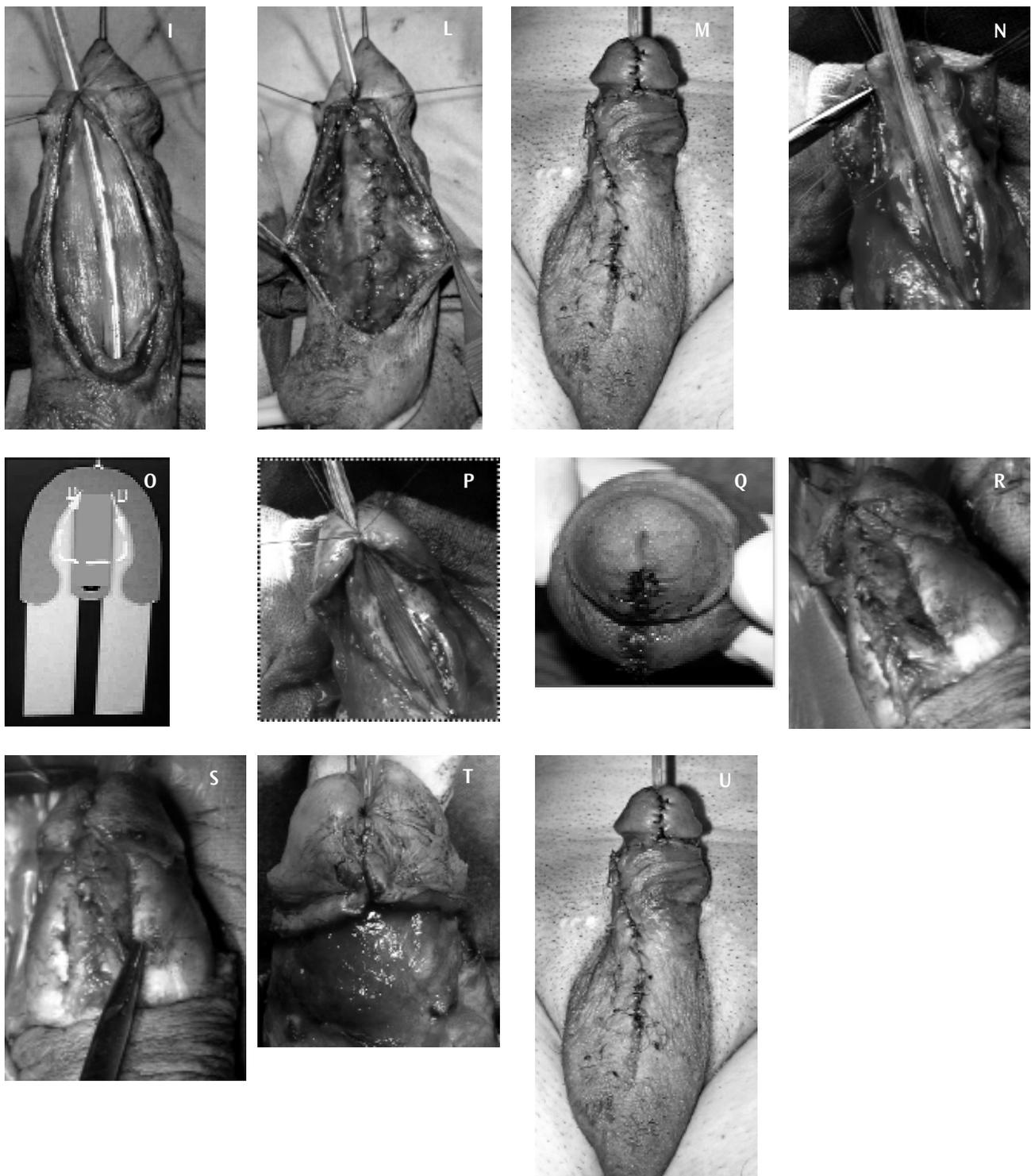


Fig. 5A-B-C-D-E-F-G-H-I-L-M-N-O-P-Q-R-S-T-U. Uretroplastica peniena in 2 tempi sec. Bracka (spiegazione nel testo).
Two-stage penile urethroplasty by Bracka (see text).

zione urinaria ma anche la preservazione dell'attività sessuale ed il rispetto dell'aspetto estetico dei genitali. Bisogna infatti considerare che le complicanze coinvolgenti la vita sessuale potrebbero avere un'im-

portanza maggiore del rischio di recidiva stenotica. Quindi, il successo di una riparazione uretrale dovrebbe essere valutato sulla base non solo di parametri minzionali oggettivi ma anche sulla base di para-

metri soggettivi riguardanti la soddisfazione del paziente: questi ultimi devono essere tenuti in grande considerazione nella scelta della tecnica più idonea. Nell'affrontare il tema delle complicanze sessuali dopo uretroplastica, bisogna fare un distinguo tra le ricostruzioni dell'uretra peniena e le ricostruzioni dell'uretra bulbare.

La chirurgia dell'uretra peniena è considerata da sempre quella con un impatto maggiore sull'attività sessuale. L'introduzione della mucosa buccale e la conseguente diminuzione dell'impiego dei lembi penieni hanno garantito una riduzione della elevata percentuale di complicanze che caratterizzano questa chirurgia: fistole, diverticoli uretrali, necrosi del cute peniena, torsione del pene, corda uretrale, ecc. Per quanto riguarda invece la chirurgia dell'uretra bulbare, solo recentemente abbiamo assistito in letteratura ad un approfondimento sulle disfunzioni sessuali postoperatorie. Le tecniche di anastomosi T-T, soprattutto quando impiegate per stenosi bulbari > 2 cm, possono essere gravate da disturbi della sfera sessuale: curvatura e/o accorciamento penieno, alterazione dell'angolo di erezione, disturbi erettili, impotenza temporanea o definitiva, disturbi della vita sessuale e generale insoddisfazione dell'erezione⁸⁻¹¹. Recentemente alcuni Autori hanno riportato ulteriori complicanze dopo anastomosi bulbari come il glande freddo, non partecipante all'erezione e con alterazioni della sensibilità¹². Le procedure anastomotiche hanno evidenziato una più alta incidenza di queste complicanze rispetto alle uretroplastiche di ampliamento con MB (Tab. I): probabilmente alcuni di questi disturbi possono essere ricondotti ad una compromissione della vascolarizzazione distalmente alla sezione trasversale completa dell'uretra. Viceversa le uretroplastiche bulbari di ampliamento, evitando la sezione trasversale completa,

preservano la vascolarizzazione uretrale e riducono il rischio di complicanze sessuali⁶.

In futuro probabilmente assisteremo ad una maggiore attenzione della letteratura non solo verso le disfunzioni sessuali ma anche nei riguardi delle turbe delle fertilità post-uretroplastica.

Nota degli Autori

Questa pubblicazione rappresenta la sintesi del lavoro della "Commissione S.I.A. sull'Uretra" che, su esplicita direttiva del prof. Vincenzo Gentile, ha svolto un ruolo divulgativo base di una disciplina ultraspecialistica come la chirurgia uretrale. Ai lavori hanno partecipato attivamente Magnus Von Heland ed Edoardo S. Pescatori.

Bibliografia

- Santucci RA, Mario LA, McAninch JW. *Anastomotic urethroplasty for bulbar urethral stricture: analysis of 168 patients.* J Urol 2002;167:1715-9.
- Guralnick ML, Webster GD. *The augmented anastomotic urethroplasty: indications and outcome in 29 patients.* J Urol 2001;165:1496-501.
- Elliott SP, Metro MJ, McAninch JW. *Long-term follow-up of the ventrally placed buccal mucosa onlay graft in bulbar urethral reconstruction.* J Urol 2003;169:1754-7.
- Asopa HS, Garg M, Singhal GG, Asopa J, Nischal A. *Dorsal free graft urethroplasty for urethral stricture by ventral sagittal urethrotomy approach.* Urology 2001;58:657-9.
- Barbagli G, Palminteri E, Rizzo M. *Dorsal onlay graft urethroplasty using penile skin or buccal mucosa in adult bulbo-urethral strictures.* J Urol 1998;160:1307-9.
- Palminteri E, Manzoni G, Berdondini E, Di Fiore F, Testa G, Poluzzi M, et al. *Combined dorsal plus ventral double buccal mucosa graft in bulbar urethral reconstruction.* Eur Urol 2008;53:81-90.
- Manzoni G, Bracka A, Palminteri E, Marrocco G. *Hypospadias surgery: when, what and by whom?* BJU Int 2004;94:1188-95.
- Morey AF, Kizer WS. *Proximal bulbar urethroplasty via extended anastomotic approach – what are the limits?* J Urol 2006;175:2145-9.
- Coursey JW, Morey AF, McAninch JW, Summerton DJ, Secret C, White P, et al. *Erectile function after anterior urethroplasty.* J Urol 2001;166:2273-6.
- Kessler T, Fish M, Heitz M, Olianias R, Schreiter F. *Patient satisfaction with the outcome of surgery for urethral strictures.* J Urol 2002;167:2507-11.
- Mundy AR. *Results and complications of urethroplasty and its future.* Br J Urol 1993;71:322-5.
- Barbagli G, De Angelis M, Romano G, Lazzeri M. *Long-term follow-up of bulbar end-to-end anastomosis: a retrospective analysis of 153 patients in a single center experience.* J Urol 2007;178:2470-3.

Tab. I. Complicanze sessuali dopo uretroplastiche bulbari. *Sexual complications after bulbar urethral reconstructions.*

Complicanze	T-T %	Ampliamento con MB (%)
Curvatura peniena	36	8
Accorciamento penieno	38	11
Disturbi erettili	79	15
Impotenza definitiva	9	–
Impotenza temporanea	53	33
Generale insoddisfazione dell'erezione	26	19
Disturbi della vita sessuale	57	19
Soddisfazione riguardo la vita sessuale	74	97

1: L'anastomosi termino-terminale è solitamente impiegata nelle:

- a. Stenosi bulbari > 2 cm
- b. Stenosi bulbari > 3 cm
- c. Stenosi bulbari ≤ 2 cm
- d. Stenosi peniene

2: L'anastomosi T-T ha una percentuale di successo:

- a. > 80%
- b. > 95%
- c. > 90%
- d. < 80%

3: Il tessuto di sostituzione più impiegato nelle uretroplastiche di ampliamento è:

- a. Prepuzio
- b. Mucosa buccale
- c. Cute extragenitale
- d. Tessuto eterologo

4: L'uretroplastica di ampliamento ventrale è stata recentemente popolarizzata da:

- a. Asopa
- b. McAninch
- c. Barbagli
- d. Bracka

5: Nelle uretroplastiche in due tempi, l'intervallo tra il primo ed il secondo intervento è:

- a. < 3 mesi
- b. > 6 mesi
- c. > 3 mesi
- d. > 5 mesi

6: L'uretroplastica peniena in due tempi è stata popolarizzata da:

- a. Asopa
- b. McAninch
- c. Barbagli
- d. Bracka

7: Le uretroplastiche di ampliamento hanno una percentuale di successo:

- a. > 70%
- b. > 95%
- c. 80-90%
- d. < 70%

Commento Editoriale

La pubblicazione di un articolo di chirurgia ricostruttiva uretrale e sulle sue complicanze sessuali rappresenta l'occasione per effettuare alcune riflessioni di ordine generale non solo sull'uretra e la sua patologia, ma anche più specifiche in attinenza alla sua relazione con la funzione sessuale.

Da sempre la patologia uretrale e la terapia chirurgica ad essa connessa sono state considerate territorio di lavoro per pochi ultra-specialisti che sviluppavano tecniche più o meno valide per ricostruire un condotto uretrale non più efficace. Questa condizione ha fatto sì che solo negli ultimi 7-8 anni ci si sia posto il problema di inscrivere l'uretra e le sue patologie in un ambito più ampio. L'uretra, per le funzioni che svolge, per sede e rapporti topografici con il resto dell'apparato genitale, e per le strette relazioni vascolari e nervose con i corpi cavernosi¹, fa parte di diritto delle vie genitali – oltre che urinarie – e quindi le implicazioni di ordine andrologico devono essere valutate e studiate non meno di quelle di ordine strettamente minzionale.

Nello specifico, implicazioni andrologiche comprendono potenziali turbe sia della funzione erettiva ed eiaculatoria, sia di quella riproduttiva.

Nel primo caso sarà necessario valutare la funzione erettiva prima del trattamento chirurgico, perché vi sono chiare evidenze che la patologia uretrale – soprattutto traumatica – può associarsi a disfunzione erettile (DE). Sarà inoltre necessario verificare il tempo che intercorre tra l'instaurarsi della stenosi ed il momento del trattamento, perché un più lungo intervallo di tempo sembra aumentare il rischio di DE dopo terapia chirurgica². In verità questo aspetto riguarda la chirurgia delle stenosi dell'uretra anteriore, mentre è discutibile per l'uretra posteriore³.

Risulta poi essenziale operare una precisa distinzione tra le turbe della funzione erettiva, e più in generale sessuale, presenti dopo trattamento chirurgico della stenosi e pertanto legate alle complicanze dell'intervento (recurvatum, fistole, recidive della stenosi, ecc.), e quelle che compaiono in pazienti con buona risposta urinaria all'intervento chirurgico.

Mentre nel primo caso l'informazione accurata del paziente dovrà contemplare gli aspetti tecnici suddetti, nel secondo caso le implicazioni erettive presentano alcuni fattori di rischio, e mi riferisco in particolare all'età del paziente, alla lunghezza della stenosi

⁴ ed alla funzione erettiva pre-operatoria⁵, fattori di cui bisognerà tenere conto nell'informare il paziente prima del trattamento chirurgico, onde operare una corretta valutazione prognostica.

Una condizione molto particolare è quella del glande algido od ipoestesico, riconducibile sia a complicanze di ordine vascolare, che (più probabilmente) a lesioni del ricco plesso nervoso che percorre lo spessore della parete uretrale dai segmenti peri-sfinteriali fino alle estremità più distali⁶.

Per quanto riguarda la funzione riproduttiva è evidente il ruolo che l'uretra svolge su di essa, soprattutto nell'ottica di una fertilità spontanea. Non bisogna d'altronde dimenticare che la patologia uretrale e gli interventi chirurgici correlati possono, almeno sul piano concettuale, compromettere anche la qualità dell'eiaculato. Al riguardo non si trova una letteratura significativa, pur tuttavia alcuni articoli sollevavano già negli anni '90 questo problema, rilevando una significativa turba della fertilità nei pazienti trattati per stenosi uretrali⁷. Anche in questo caso bisognerà tenere presente il tempo di durata della patologia uretrale, infatti è ragionevole ritenere che stenosi e relative manovre dilatatorie possano innescare dei meccanismi di infezione-infiammazione delle vie seminali e delle ghiandole annesse, che inducano un grave stress ossidativo degli spermatozoi⁸. Una condizione di stenosi protrattasi a lungo nel tempo può pertanto inficiare la funzione seminale in maniera importante. La correzione della stenosi e la ripresa di una dinamica minzionale corretta possono quindi rappresentare una prospettiva di miglioramento della qualità dell'eiaculato; la precocità di trattamento potrebbe operare in tale senso. Anche in questo caso però il paziente dovrà essere informato che stenosi datate possono avere già causato un danno rilevante, e che complicazioni dell'intervento potrebbero non rimuovere le condizioni spermio-tossiche, non consentendo un miglioramento della funzione riproduttiva. Sarebbe dunque auspicabile effettuare, almeno nei pazienti che desiderano preservare o recuperare una fertilità, un esame del liquido seminale pre-operatorio.

Sarebbe inoltre auspicabile effettuare degli studi per verificare questi dati e meglio conoscere gli effetti della patologia uretrale e della chirurgia ricostruttiva su questa funzione.

In conclusione vorrei sottolineare alcuni punti che a proposito della patologia e della chirurgia uretrale devono essere ricordati:

- l'uretra fa parte di diritto dell'apparato genitale e quindi le implicazioni in quest'ambito devono essere accuratamente studiate e valutate. L'andrologo deve avere un ruolo fondamentale;
- le implicazioni di ordine sessuale sono legate sia alla patologia uretrale (durata e lunghezza della stenosi, sede, causa della stessa, trattamenti falliti) sia al suo trattamento chirurgico;
- la funzione sessuale, e non solo quella minzionale, deve essere valutata accuratamente prima di ogni trattamento chirurgico per potere avere i dati necessari per formulare una corretta informazione del paziente e prevedere una prognosi precisa;
- anche in questo caso quindi il lavoro di collaborazione tra urologo, andrologo, seminologo e se occorre sessuologo, può rappresentare la via migliore per proporre al paziente ben informato il percorso terapeutico migliore.

GIANDOMENICO PASSAVANTI

U.O. Urologia, Ospedale "Misericordia" Grosseto,
Dipartimento di Fisiologia, Università di Siena

Bibliografia

- ¹ Benoit G, Giuliano F. *Anatomie du pénis, des organes érectiles et de l'urètre*. EMC Urologie 18-300B10, p. 8. Paris Ed. Techniques.
- ² Berger AP, Deibl M, Bartsch G, Steiner H, Varkarakis J, Gozzi C. *A comparison of one-stage procedures for post-traumatic urethral stricture repair*. BJU Int 2005;95:1299-309.
- ³ Yu JJ. *Urethral cystoscopic realignment and early end-to-end anastomosis develop different influence on erectile function in patients with ruptured bulbos urethra*. Arch Androl 2007;53:59-62.
- ⁴ Erickson BA, Wysock JS, McVary T, Gonzalez CM. *Erectile function, sexual drive and ejaculatory function after reconstructive surgery for anterior urethral stricture disease*. BJU Int 2006;99:607-11.
- ⁵ Carlton J, Patel M, Morey AF. *Erectile function after urethral reconstruction*. Asian J Androl 2008;10:75-8.
- ⁶ Karam I, Droupy S, Benoît G, Uhl J, Abd-alsamad I, Delmas V. *Location and nature of the innervation of the ejaculatory complex: histological and immunohistochemical studies with 3D reconstruction*. Eur Urol 2006;5:63.
- ⁷ Yeboah ED, Marmar JL. *Urethral stricture and semen quality*. Int J Fertil Menopausal Stud 1994;39:310-5.
- ⁸ Auroux M, Collin C, Couvillers ML. *Do non spermatozoal cells mainly stem from spermiogenesis? Study of 106 fertile and 102 subfertile men*. Arch Androl 1985;14:73-80.

Disfunzioni sessuali nel morbo di Parkinson: review

Sexual dysfunctions in Parkinson's disease: review

C. BASILE FASOLO, C. CONVERSANO, A. LAZZARELLI, D. SILINGARDI, A. MANFRINI, E. UNTI*, D. FROSINI*, R. CERAVOLO*

Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, * Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

Parole chiave: Morbo di Parkinson, Disfunzioni sessuali, Qualità di vita sessuale, Ipersessualità, Disfunzione erettile

Key words: *Parkinson's disease, Sexual dysfunctions, Quality of sexual life, Hypersexuality, Erectile dysfunction*

Riassunto

Le disfunzioni sessuali sono frequentemente presenti in pazienti affetti da malattie neurologiche, rappresentando una delle caratteristiche più demoralizzanti e disabilitanti di tali quadri patologici che coinvolge sia il desiderio che la funzione sessuale. Tra le varie malattie neurologiche, il Morbo di Parkinson ha ricevuto fino ad oggi poca attenzione da parte dei neurologi, proprio per gli ostacoli che un'indagine della sfera sessuale dei pazienti comporta.

Scopo. Scopo del seguente lavoro è quello di delineare, attraverso una *review* della letteratura scientifica, le principali problematiche sessuali, comprendenti disfunzioni sessuali e disagio nella qualità di vita sessuale, nei soggetti affetti da Morbo di Parkinson.

Metodologia di studio. È stata condotta una ricerca sistematica su Medline usando come termini di ricerca "Parkinson and sexual dysfunctions" "Sexuality in Parkinson" "Sexual problems in Parkinson" "Sexual functions in patients with Parkinson's disease".

Conclusioni. L'indagine di eventuali problemi nella sfera sessuale in pazienti affetti da Morbo di Parkinson ha ricevuto tradizionalmente poca attenzione. Dai pochi studi condotti emerge che sia i processi neurodegenerativi tipici di questa malattia, con le relative conseguenze sul piano psicologico, che il trattamento farmacologico possono contribuire a determinare disfunzioni sessuali.

Summary

Sexual dysfunctions are frequently experienced by patients with neurological disorders representing one of the most demoralizing and disturbing factors of these pathological conditions, where either sexual desire or sexual function are involved.

Among the various neurological disorders, Parkinson's disease has, until now, received little attention from neurologists, on account of the obstacles related to the evaluation of patient's sexuality.

Objective. *Aim of the study was to evaluate the main sexual problems (sexual dysfunctions and impaired quality of sexual life) in patients with Parkinson's disease, reviewing the scientific literature.*

Methods. *Specific literature was collected by a systematic Medline review using "Parkinson and sexual dysfunctions". "Sexuality in Parkinson". "Sexual problems in Parkinson". "Sexual functions in patients with Parkinson's disease". Full text articles published in various journals were analysed and compared.*

Conclusions. *Study of sexual problems, in Parkinsonian patients, has usually received little attention. According to the few surveys on the relationship between Parkinson's disease and sexual problems, it is evident that either neurodegenerative processes (which characterize Parkinson's disease) with the psychological consequences or the pharmacological treatment can determine sexual dysfunctions.*

Introduzione

La salute sessuale e riproduttiva è al centro della vita degli individui e del loro benessere. Essa comprende, nella definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), lo stato di benessere fisico, mentale e sociale correlato al sistema riproduttivo e alle sue funzio-

ni. Implica che le donne e gli uomini siano in grado di condurre una vita sessuale responsabile, soddisfacente e sicura e che abbiano la capacità di riprodursi e la libertà di decidere se, quando e quanto possono farlo. La sessualità e la riproduzione sono considerate entro la prospettiva dei diritti umani.

Molte malattie – neurologiche e non – pregiudicano al-

la persona di avere un livello soddisfacente di salute sessuale e riproduttiva.

Il Morbo di Parkinson (MP) è una malattia neurodegenerativa cronica e progressiva, che colpisce il sistema motorio, il sistema cognitivo, la sensibilità e il grado di autonomia della persona ¹. Il MP può compromettere molti aspetti della vita quotidiana e creare complessi problemi fisici, psicologici e sociali. Tra gli altri disturbi, anche le disfunzioni sessuali (DS) sono frequentemente presenti in questi pazienti, rappresentando una delle caratteristiche demoralizzanti e disabilitanti di tale quadro patologico. Esse coinvolgono sia il desiderio che la funzione sessuale. Purtroppo finora l'indagine della sfera sessuale e delle sue problematiche in pazienti con MP ha ricevuto poca attenzione da parte dei neurologi ²⁻⁶, proprio per gli ostacoli che tale indagine comporta: rifiuto dei pazienti di discutere di questioni sessuali che riguardano il loro corpo; mancanza di consapevolezza circa la possibile relazione tra certe DS e il MP o i farmaci somministrati; rifiuto da parte dei clinici di indagare specificamente i comportamenti sessuali e gli eventuali problemi, con conseguente mancata schedatura in un registro medico.

Dalle ricerche finora condotte sono emersi a proposito alcuni punti fondamentali:

- a) le DS sono più comuni nei pazienti che nei controlli;
- b) la prevalenza delle DS è maggiore nei pazienti maschi che nelle pazienti femmine;
- c) l'eccitamento viene colpito nella maggior parte dei pazienti di sesso maschile, inclusi quelli di giovane età;
- d) la disabilità motoria, caratterizzata da rigidità, tremore, immobilità nel letto, difficoltà di articolazione nei normali movimenti delle dita, può disturbare il contatto fisico tra i due partners, indispensabile per un aumento del piacere e dell'eccitamento sessuale;
- e) alcuni disturbi fisici tipici del MP quali cambio di apparenza, sudorazione eccessiva, perdita di saliva dalla bocca (scialorrea), disturbi della postura, rendono questi pazienti meno attraenti, mentre l'inespressività del volto può essere interpretata come una mancanza di affetto e desiderio;
- f) rigidità e bradicinesia (alterazione dei riflessi posturali con un cammino anormale) portano i pazienti maschi ad essere sessualmente passivi, imponendo alla partner un ruolo più attivo;
- g) disturbi del sonno possono causare disagi durante la notte con il partner, fino a risoluzioni drastiche quali separazioni di letto, che diminuiscono le opportunità di contatto intimo;

h) la depressione, frequente nel MP, insieme ad altre patologie psichiatriche quali ansia, apatia, psicosi possono determinare una ridotta funzione e soddisfazione sessuale;

i) farmaci anti-Parkinsoniani possono contribuire ad una disfunzione sessuale.

Lo scopo di questo lavoro è quello di delineare, attraverso una review della letteratura scientifica, le principali problematiche sessuali riscontrate in pazienti affetti da MP.

Materiali e metodi

È stata condotta una ricerca sistematica su Medline dal gennaio 1976 al dicembre 2006 usando come termini di ricerca: "*Parkinson and sexual dysfunctions*" "*Sexuality in Parkinson*" "*Sexual problems in Parkinson*" "*Sexual functions in patients with Parkinson's disease*". Ad orientare la considerazione riservata ai diversi lavori è stata la loro rilevanza ai fini di un approccio focalizzato soprattutto sugli aspetti psicosociali del problema.

Risultati

In Tabella I, riportiamo le principali problematiche relative alla sfera sessuale evidenziate dagli studi pubblicati.

È necessario notare che per indagare la funzionalità sessuale nei pazienti sono stati utilizzati sia strumenti che valutano la qualità della vita (QoL) in generale, che solitamente contengono qualche item relativo alla sessualità, sia strumenti che valutano i deficit non motori della malattia o più specificamente alcuni aspetti della risposta sessuale. Di seguito riportiamo alcuni dei più usati.

Il *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39) è una misura dello stato di salute soggettivamente percepito specificamente costruito per questa malattia. Costituito da 39 item produce un profilo di punteggi che indicano l'impatto della malattia su 8 dimensioni ritenute importanti per il benessere ⁷.

Il PDQ-8 è una versione ridotta del precedente costruita mantenendo per ognuna delle 8 aree l'item maggiormente correlato col punteggio totale.

Il 15D, l'Euroqol (EQ-5D) e l'SF-36, strumenti comunemente usati per valutare la QoL in generale (e quindi non sono disturbo-specifici) si sono rivelati efficaci e validi nel valutarla anche nel MP, riflettendo la severità e le complicazioni della malattia ⁸⁻¹¹.

Tab. I. Disturbi sessuali in soggetti affetti da morbo di Parkinson. *Sexual disturbances in patients affected by Parkinson's Disease.*

Autori	Prevalenza di disfunzioni sessuali	Condizioni di ipersessualità o parafilie	Qualità di vita sessuale e relazionale con il proprio partner
Van Deelen et al. 2002 ⁴⁹		Episodi di comportamento ipersessuale manifestati da un paziente di 71 anni in trattamento con levodopa	
Uitti et al. 1989 ⁵⁰		Condizioni di ipersessualità maggiormente manifestata da uomini	
Burguera et al. 1994 ⁵¹	Decremento dell'attività sessuale nel 68% e mancanza di libido nel 26% (maggiore nelle donne); disfunzione erettile nel 38,8% e più frequente in pazienti oltre i 61 anni di età		
Brown et al. 1990 ²	60% di pazienti Parkinsoniani contro il 37,5% dei soggetti sani riportano disfunzione erettile		Problemi sessuali riportati dalla coppia specie nei casi in cui i pazienti sono i <i>partner</i> maschili
Lucon et al. 2001 ¹⁷	Differenze rispetto al gruppo di controllo nella funzione erettile, funzione orgasmica e soddisfazione nelle relazioni sessuali		46,66% dei pazienti in trattamento per Parkinson praticano attività sessuale rispetto al 76,66% del gruppo di controllo
Koller et al. 1990 ⁵²	Perdita dell'interesse e del funzionamento sessuale in un'alta percentuale di pazienti		
Yu et al. 2004 ⁵³	17 pazienti maschi hanno mostrato significative compromissioni nel desiderio, nell'eccitamento sessuale e nell'orgasmo		
Cannas et al. 2006 ³		Disturbo parafilico di "frotteurismo" in un paziente maschio di 51 anni dopo pochi anni di trattamento dopaminergico con <i>pergolide</i>	
Shapiro et al. 2006 ⁵⁴		2 casi di parafilìa e ipersessualità in seguito all'introduzione di Selegilina nel trattamento per Parkinson	
Lipe et al. 1990 ²²	Disfunzione sessuale comune in uomini sposati affetti da Parkinson, ma non significativamente maggiore rispetto ad uomini con altre malattie croniche		
Beier et al. 2000 ⁵⁵	Riduzione di attività sessuale in pazienti di entrambi i sessi		Diminuzione della comunicazione di coppia; inalterato desiderio di intimità reciproca
Jacobs et al. 2007 ⁴⁸			Giovani pazienti affetti da Parkinson sono insoddisfatti riguardo il loro funzionamento sessuale di coppia e la loro salute generale
Bronner et al. 2004 ²⁸	65,1% degli uomini e 37,5% delle donne manifestano disfunzioni sessuali e insoddisfazione nella qualità di vita sessuale		Bassi livelli di desiderio in premorbosità, intimità e soddisfazione sessuale, così come difficoltà nel raggiungimento dell'orgasmo e presenza di rapporti dolorosi
Klos et al. 2005 ³⁹		Dei 15 pazienti seguiti che riportavano comportamenti ipersessuali patologici, in 14 casi l'ipersessualità è comparsa entro gli 8 mesi successivi l'inizio di somministrazione degli agonisti dopaminergici	
Singer et al. 1989 ⁵⁶	Disfunzione Erettile nel 60% dei pazienti e nel 37,5% dei controlli		
Sakakibara et al. 2001 ²⁷	Riduzione della erezione e della eiaculazione nel 79% dei pazienti		
Wermuth & Stenager 1995 ⁵⁷	Riduzione della libido nel 40% degli uomini e nel 70% delle donne; riduzione dell'attività sessuale nel 33,4% degli uomini e nell'80% delle donne		
Welsh et al. 1997 ¹⁵	Le pazienti donne differiscono significativamente, rispetto ai controlli, relativamente all'ansietà ed alla inibizione legate alla sessualità, e relativamente alla lubrificazione vaginale		

Lo SCOPA-PS è un buon questionario che intende valutare il funzionamento psicosociale nei pazienti con MP. Contiene 1 item (su 11) relativo alla sessualità¹².

Il NMSQuest è un questionario appositamente costruito per avere un'idea qualitativa degli eventuali sintomi non motori (compresi i problemi sessuali) presenti nel MP⁶.

Lo SCOPA-AUT è un questionario di 25 item che indaga i sintomi a carico del sistema nervoso autonomo nel MP; contiene item (2 per i maschi e 2 per le femmine) relativi alla funzionalità sessuale¹³.

Tra i numerosi strumenti che valutano specificamente la funzione sessuale sono stati ampiamente usati l'*International Index of Erectile Function* (IIEF, scala multidimensionale largamente impiegata per indagare la disfunzione erettile (DE)), la *Sexual Health Inventory* (SHI) ed il *Brief Index of Sexual Functioning* (BISF nelle versioni femminile e maschile)¹⁴⁻²¹.

Non mancano inoltre gli studi che adoperano questionari originali costruiti *ad hoc* per valutare le variabili specificamente indagate dallo studio.

In generale dagli studi condotti possiamo individuare tre fattori principali quali cause di DS nel MP: i processi neurodegenerativi della malattia, le relative conseguenze sulla stima di sé e sull'immagine corporea, gli effetti collaterali della terapia farmacologica utilizzata nel trattamento.

Processi neurodegenerativi della malattia

Il ruolo direttamente assunto dai deficit neurologici nel determinare le DS non è stato completamente chiarito. Da uno studio²² risulta che, sebbene i disturbi sessuali siano comuni nel MP, essi sono ugualmente prevalenti in pazienti con malattie croniche similmente debilitanti ma non associate a danni al sistema nervoso. D'altra parte abbondanti evidenze sperimentali sottolineano l'importanza dei meccanismi dopaminergici (sia a livello meso-diencefalico che a livello spinale) nel desiderio e nell'eccitamento sessuale²³. Anormalità nella corteccia pre-frontale (la cui funzionalità è regolata dalla dopamina) e nelle sue connessioni subcorticali prodotte dal MP, sono frequentemente associate ad una sindrome abulica, caratterizzata da una mancanza di motivazione e autoiniziata²⁴. Tale effetto potrebbe coinvolgere anche il desiderio sessuale con un conseguente calo del grado di eccitamento e di raggiungimento dell'orgasmo.

Dal momento che nel MP è presente una degenerazione dei neuroni contenenti e rilascianti dopamina è evidente come questi sistemi responsabili della funzione sessuale possano venir seriamente compromessi.

Disfunzione erettile

Un problema molto frequente, responsabile di un peggioramento nella soddisfazione di vita sessuale di pazienti affetti da MP, è rappresentato dalla DE. Tale disturbo viene considerato come il fattore più frustrante tra le varie compromissioni dovute alla malattia²⁵.

L'incidenza risulta maggiore rispetto alla popolazione anziana maschile: secondo Brown et al.²⁶ essa risulta del 60% nei pazienti Parkinsoniani contro il 37,5% dei soggetti sani. Hobson et al.²⁷ rilevano una prevalenza quasi doppia nei pazienti rispetto ai controlli. Sakakibara et al.²⁸ riportano una incidenza della DE nei pazienti del 79%, mentre nello studio di Bronner et al.²⁹ essa risulta del 68%. La DE colpisce tipicamente uomini dopo molti anni dalla diagnosi di MP e il rischio aumenta con il grado di avanzamento della malattia.

La DE può dipendere da:

- compromissione delle aree mesocorticali e mesolimbiche altamente colpite dal morbo di Parkinson, in cui la stimolazione dopaminergica funge da regolazione centrale della funzione erettile. Queste aree convergono ai nuclei paraventricolari dell'ipotalamo diffusamente influenzato in pazienti con MP, specialmente in quelli con disfunzione del Sistema Nervoso Autonomo³⁰;
- fattori psicologici come conseguenza dei sintomi fisici tipici della malattia quali stress psicosociale, modificazione dell'immagine corporea, bassa autostima associata ad una perdita d'indipendenza;
- effetti di comorbidità psichiatrica in casi di depressione, ansia, apatia, sintomi psicotici, deficit di tipo cognitivo (pazienti Parkinsoniani che presentano sintomi depressivi accusano una maggiore insoddisfazione sessuale).

Come nella popolazione generale, la DE nei pazienti con MP può essere valutata efficacemente mediante il questionario multidimensionale IIEF.

Trattamento della ED

Le strategie terapeutiche della DE nel MP sono volte ad influenzare o i centri nervosi coinvolti nell'e-

reazione o direttamente i corpi cavernosi. Tra le prime il ruolo più importante è assunto dai farmaci che agiscono come agonisti della dopamina e sono comunemente usati per trattare i sintomi motori della malattia. L'Apomorfina (agonista della dopamina selettivo per il recettore D2) sembra agire a livello del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo attivando i recettori D2 e promuovendo il rilascio di ossitocina. Può essere assunta o tramite iniezioni sottocutanee o tramite la via sublinguale^{31,32}. Anche il Pergolide Mesilato agisce sul recettore D2 della dopamina a livello del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo ed ha dimostrato la sua efficacia nel trattamento della DE nel MP^{18,19,33}. Il ropinirolo (anch'esso attivatore dei recettori D2) ha dimostrato di provocare erezioni involontarie; lo studio di un caso singolo suggerisce la potenzialità di questo farmaco nel trattamento della DE nel MP³⁴. L'uso di agonisti della dopamina è stato a volte associato ad una ipersessualità patologica³⁵, anche se non è chiaro se e come questa influenzi la funzionalità erettile⁵. La stimolazione elettrica profonda dei Nuclei Subtalami è una opzione terapeutica efficace per il trattamento del MP in fase avanzata. Castelli et al.³⁶ hanno dimostrato un significativo miglioramento della DE in seguito a tale trattamento, soprattutto nei soggetti più giovani.

Tra gli elementi che agiscono direttamente sui corpi cavernosi il Sildenafil Citrato risulta essere quello più diffuso nel trattamento della DE, data la sua efficacia e sicurezza. Ha dimostrato la sua utilità anche nel caso dei pazienti affetti da MP^{16,20,21}; prima di effettuare la terapia con Sildenafil Citrato risulta però necessario monitorare la pressione sanguigna e nel caso questa sia bassa, si deve optare per altri farmaci¹⁶. Per i pazienti che non rispondono alla farmacoterapia orale la somministrazione intracavernosa della Prostaglandina E1 è una alternativa praticabile²⁵.

Complessivamente la farmacoterapia della DE nel MP sembra poter offrire promettenti risultati, soprattutto con l'uso orale di Apomorfina o di PDE₅ inibitori.

Conseguenze dei sintomi della malattia sulla stima di sé e sull'immagine corporea

I cambiamenti corporei determinati dal MP quali tremore a riposo, ipertonica con rigidità, incapacità di movimento senza riduzione della forza muscolare

(acinesia), lentezza dei movimenti (bradicinesia), instabilità posturale, disturbi della parola e della scrittura, turbe vegetative e spesso sintomi ansioso-depressivi, demenza riscontrabile nelle fasi più tardive, costituiscono una grossa fonte di turbamento psicologico, il quale influenza la QoL generale e, di conseguenza, sessuale.

Qualità di vita sessuale

Per comprendere meglio la relazione tra QoL sessuale e MP occorre chiarire il significato di soddisfazione di vita generale e sessuale, e come questo venga influenzato dal ruolo sessuale trasmesso culturalmente al soggetto.

La QoL si riferisce alla valutazione che le persone forniscono riguardo la loro vita in generale, valutazione che include un giudizio cognitivo della soddisfazione di vita e una considerazione dell'umore e dell'emozione³⁷; individui diversi valuteranno le stesse circostanze di vita in maniera diversa³⁸. La qualità è associata ad effetti multidimensionali di variabili psicologiche, sociali, fisiche, economiche, sessuali e spirituali del benessere di una persona. Il processo di costruzione e mantenimento della QoL è uno stato flessibile, il quale non solo riflette il grado di soddisfazione individuale ma può anche aiutare il soggetto a preservarlo o migliorarlo. Le variabili di personalità rappresentano forti predittori della QoL. Tra le più importanti si distingue il ruolo sessuale o identità di genere, che si riferisce non solo al senso individuale del sé di uomo o donna, ma anche al proprio senso globale di mascolinità e femminilità, associato al processo psicologico in cui uomo o donna diventa tale³⁹; in altre parole, si tratta della percezione della propria mascolinità o femminilità. Il "ruolo sessuale individuale" è uno degli aspetti più significativi del sé, infatti, il bambino impara ad elaborare l'informazione in termini di evoluzione dello schema di genere ed è questa elaborazione schematica basata sul genere che costituisce il cuore della formazione del ruolo sessuale⁴⁰. Il bambino, apprende le definizioni della società culturale di appartenenza relative alla femminilità e alla mascolinità, viene categorizzato da tali definizioni e successivamente motivato a mantenere il proprio comportamento in accordo con esse⁴¹. Nel caso di individui androgini si ha un minor influenzamento da parte delle definizioni culturali relative alle caratteristiche femminili e maschili, per cui uomini e donne presentano un alto numero

di entrambe le caratteristiche femminili e maschili; non usano alcun schema di genere per il processamento dell'informazione, manifestando tipi di comportamento che appaiono appropriati ad una certa situazione, senza giudicare la loro convenienza in termini di norme del ruolo sessuale. Da uno studio sulla correlazione tra identità di genere e QoL di 124 pazienti affetti da MP senza demenza⁴² è emerso come l'identità di genere influisca maggiormente sulla soddisfazione di vita sessuale, che non il genere in sé. I risultati mostrano che pazienti Parkinsoniani con caratteristiche androgine riportano una migliore QoL sessuale rispetto a soggetti rigidamente determinati da tratti maschili o femminili, ma anche rispetto a soggetti di genere indifferenziato, cioè quelli con così poche caratteristiche femminili e maschili, da non avere un'identità esemplificativa di caratteristiche sociali stereotipiche di un sesso o dell'altro. Sembra che il genere androgino possa aiutare persone anziane a far fronte alla malattia, anche quando devono affrontare una patologia degenerativa progressiva come il MP.

La relazione tra la soddisfazione generale di vita, il desiderio sessuale e il rifiuto di rapporti sessuali, rafforza l'ipotesi che una buona vita sessuale contribuisca ad una soddisfazione generale. Inoltre, la QoL sessuale è spesso collegata all'età e alla gravità della malattia, se si considera che l'interesse sessuale rimane intatto anche con l'avanzare dell'età⁴³.

Effetti collaterali della terapia farmacologica utilizzata nel trattamento

Anche tenendo conto di altre variabili della malattia quali il livello di compromissione, un'eventuale forma depressiva e la somministrazione di antidepressivi, il trattamento con L-Dopa e agonisti della dopamina sembra avere un'influenza indipendente sulla funzione sessuale.

I farmaci L-Dopa (attualmente il più efficace è quello che permette la maggiore riduzione della mortalità legata alla malattia) e agonisti dopaminergici utilizzati come terapia adiuvante (hanno minori effetti collaterali e di oscillazione nella risposta rispetto alla levodopa) possono avere delle conseguenze sul desiderio, determinando una ipersessualità patologica⁴⁴.

L'ipersessualità patologica è stata definita come: "il bisogno di comportamento sessuale che consuma così tanto denaro, tempo, concentrazione ed energia da lasciare il paziente fuori controllo; pensieri parafilia-

ci intrusivi e involontari impediscono una concentrazione in altri ambiti di vita e costituiscono fonte d'ansia; l'orgasmo non appaga nel modo in cui avviene per altre persone della stessa età⁴⁵.

Nello sviluppo di ipersessualità, frequentemente osservato in pazienti affetti da MP, alcuni studi³⁵ enfatizzano principalmente l'azione di agonisti della dopamina, anche se non escludono completamente la possibilità che alte dosi di levodopa-carbidopa apportino gli stessi cambiamenti comportamentali. Dei 15 pazienti seguiti che riportavano comportamenti ipersessuali patologici, in 14 casi l'ipersessualità è comparsa entro gli 8 mesi successivi l'inizio di somministrazione degli agonisti dopaminergici. Di questi 14 pazienti, 4 sono stati trattati con una monoterapia di agonisti dopaminergici fin dall'inizio, mentre per gli altri 10 soggetti gli agonisti sono stati aggiunti in seguito all'iniziale trattamento con levodopa; è interessante notare che in questi 10 casi l'ipersessualità è comparsa solo dopo che gli agonisti sono stati aggiunti. Solo un paziente che manifestava ipersessualità è stato curato con monoterapia di levodopa.

L'approccio terapeutico integrato

Poiché l'assistenza, il supporto e la terapia rappresentano un'importante via per evitare un ulteriore deterioramento nella QoL sessuale, la comprensione della storia naturale della DS lungo il corso della malattia neurologica e dei fattori di rischio per il suo sviluppo può essere d'aiuto per i pazienti ed i loro partners, così come il trattamento fisico, per un precoce e più efficace intervento.

Medici e personale sanitario preposti al trattamento delle malattie croniche, dovrebbero essere meno riluttanti nel definire questioni intime molto importanti come la sessualità, cercando di inserire, tra gli strumenti di valutazione già utilizzati, indici specifici che indagano la QoL sessuale del paziente⁴⁶.

Oltre a trattare la malattia seguendo costantemente una complessa terapia farmacologica e riabilitativa, occorre prestare attenzione alle importanti necessità che investono la sfera psico-sociale del paziente⁴⁷. Diversi domini della QoL ed in particolare l'ambito relazionale risentono delle conseguenze fisiche della malattia e degli effetti collaterali dei trattamenti, e mettono in discussione l'intero concetto di sé. Tali difficoltà possono essere affrontati attraverso un sostegno psicologico e sessuologico al malato (ed eventualmente al suo partner).

Un percorso sessuologico può accompagnare il paziente (e la coppia) in una ridefinizione di sé che tenga conto dei limiti imposti dalla malattia, stimolando nuove strategie di adattamento. L'intervento dovrebbe prevedere una iniziale valutazione psicologica del paziente per indagarne approfonditamente lo stato emotivo (presenza di depressione, ansia attuale e di tratto) e cognitivo.

Lo psicologo avrà inoltre modo di verificare nel paziente come nel familiare eventuali aspettative irrealistiche nei confronti delle cure, atteggiamenti di disimpegno o di eccessiva banalizzazione dei problemi fisici e psichici del malato nella fase iniziale della malattia.

Lo psicologo clinico può poi portare il suo contributo nell'impostare il trattamento più indicato per il paziente, utilizzando tecniche come l'addestramento alle abilità sociali, la gestione del disagio e altre tecniche cognitive. Può inoltre essere utile al paziente con MP, l'apprendimento di tecniche di rilassamento psicofisico. Sarebbe auspicabile che venissero condotte delle ricerche accurate sull'efficacia di tale trattamento integrato.

Bibliografia

- 1 Paulson HL, Stern MB. *Clinical manifestation of Parkinson's disease*. In: Watts RL, Koller WC, eds. *Movement disorders: Neurological principles and practice*. New York: McGraw-Hill 1996, p. 183-99.
- 2 Brown RG, Jahanshahi M, Quinn N, Marsden CD. *Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:480-6.
- 3 Cannas A, Solla P, Floris G, Tacconi P, Loi D, Marcia E, et al. *Hypersexual behaviour, frotteurism and delusional jealousy in a young parkinsonian patient during dopaminergic therapy with pergolide: a rare case of iatrogenic paraphilia*. Prog Neuropsychopharmacol Bio Psychiatry 2006;30:1539-41.
- 4 Goecker D, Rosing D, Beier KM. *Influence of neurological diseases on partnership and sexuality. Particularly in view of multiple sclerosis and Parkinson's disease*. Urologe A 2006;45:992, 994-8.
- 5 Papatsoris AG, Deliveliotis C, Singer C, Papapetropoulos S. *Erectile dysfunction in Parkinson's disease*. Urology 2006;67:447-51.
- 6 Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. *International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study*. Mov Disord 2006;21:916-23.
- 7 Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. *The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score*. Age Ageing 1997;26:353-7.

Conclusioni

L'indagine dei problemi nella sfera sessuale in pazienti affetti da MP ha ricevuto tradizionalmente poca attenzione e i neurologi si sono infatti limitati ad osservare, in casi troppo evidenti, comportamenti sessuali atipici o disfunzioni sessuali. La carenza di un approfondimento dell'ambito sessuologico in pazienti parkinsoniani è nella maggior parte dei casi dovuta all'età spesso elevata dei pazienti e alla gravità della malattia che può impedire di condurre un colloquio di approfondimento.

Dagli studi condotti emerge che sia i processi neurodegenerativi tipici di questa malattia, con le relative conseguenze sul piano psicologico, che il trattamento farmacologico possono contribuire a determinare disfunzioni sessuali.

Come indicato da alcune ricerche, i pazienti affetti da Morbo di Parkinson traggono considerevole beneficio da sostegni psicofarmacologici integrati⁴⁸. Le potenzialità di un intervento sessuologico di questo tipo non sono pienamente sfruttate e sarebbe auspicabile un cambiamento.

- 8 Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. *How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population*. Mov Disord 2000;15:1112-8.
- 9 Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP. *The EQ-5D – a generic quality of life measure – is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:67-73.
- 10 Haapaniemi TH, Sotaniemi KA, Sintonen H, Taimela E. *The generic 15D instrument is valid and feasible for measuring health related quality of life in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:976-83.
- 11 Jenkinson C, Peto V, Fitzpatrick R, Greenhall R, Hyman N. *Self-reported functioning and well-being in patients with Parkinson's disease: comparison of the short-form health survey (SF-36) and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)*. Age Ageing 1995;24:505-9.
- 12 Marinus J, Visser M, Martínez-Martín P, van Hilten JJ, Stiggelbout AM. *A short psychosocial questionnaire for patients with Parkinson's disease: the SCOPA-PS*. J Clin Epidemiol 2003;56:61-7.
- 13 Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. *Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT*. Mov Disord 2004;19:1306-12.
- 14 Arrington R, Cofrancesco J, Wu AW. *Questionnaires to measure sexual quality of life*. Qual Life Res 2004;131:643-58.
- 15 Welsh M, Hung L, Waters CH. *Sexuality in women with Parkinson's disease*. Mov Disord 1997;12:923-7.
- 16 Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias C, Fowler C. *Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple*

- system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:371-4.
- 17 Lucon M, Pinto AS, Simm RF, Haddad MS, Arap S, Lucon AM, et al. *Assessment of erectile dysfunction in patients with Parkinson's disease*. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:559-62.
- 18 Pohanka M, Kanovski P, Bares M, Pulkrábek J, Rektor I. *Pergolide mesylate can improve sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: the results of an open, prospective, 6-month follow-up*. *Europ J Neurol* 2004;11:483-8.
- 19 Pohanka M, Kanovski P, Bares M, Pulkrábek J, Rektor I. *The long-lasting improvement of sexual dysfunction in patients with advanced, fluctuating Parkinson's disease induced by pergolide: evidence from the results of an open, prospective, one-year trial*. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:509-12.
- 20 Raffaele R, Vecchio I, Giannusso B, Morgia G, Brunetto MB, Rampello L. *Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease*. *Eur Urol* 2002;41:382-6.
- 21 Zesiewicz TA, Helal M, Hauser RA. *Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2000;15:305-8.
- 22 Lipe H, Longstreth WT Jr, Bird TD, Linde M. *Sexual function in married men with Parkinson's disease compared to married men with arthritis*. *Neurology* 1990;40:1347-9.
- 23 Rees PM, Fowler CJ, Maas CP. *Sexual function in men and women with neurological disorders*. *Lancet* 2007;369:512-25.
- 24 Kulisevsky J. *Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease*. *Drugs Aging* 2000;16:365-79.
- 25 Basson R. *Sexuality and Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord* 1996;2:177-85.
- 26 Brown RG, Jahanshahi M, Quinn N, Marsden CD. *Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:480-6.
- 27 Hobson P, Islam W, Roberts S, Adhiyaman V, Meara J. *The risk of bladder and autonomic dysfunction in a community cohort of Parkinson's disease patients and normal controls*. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;10:67-71.
- 28 Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, et al. *Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease*. *Auton Neurosci* 2001;92:76-85.
- 29 Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. *Sexual dysfunction in Parkinson's disease*. *J Sex Marital Ther* 2004;30:95-105.
- 30 Nehra A, Moreland RB. *Neurologic erectile dysfunction*. *Urol Clin North Am* 2001;28:289-308.
- 31 O'Sullivan JD. *Apomorphine as an alternative to sildenafil in Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:681.
- 32 O'Sullivan JD, Hughes AJ. *Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease*. *Mov Disord* 1998;13:536-9.
- 33 Bares M, Rektor I, Kanovski P, Hortová H, Streitová H, Kubová D, et al. *Pergolide mesylate (Permax) in the add-on treatment of Parkinson's disease: six months, open, prospective follow-up (Czech)*. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2001;64:231-6.
- 34 Fine J, Lang AE. *Dose-induced penile erections in response to ropinirole therapy for Parkinson's disease*. *Mov Disord* 1999;14:701-2.
- 35 Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. *Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy*. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:381-6.
- 36 Castelli L, Perozzo P, Genesia ML, Torre E, Pesare M, Cinquepalmi A, et al. *Sexual well-being in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1260-4.
- 37 Diener E. *Subjective well-being. The science of happiness and a proposal for a national index*. *Am Psychol* 2000;55:34-43.
- 38 Browne JP, O'Boyle CA, McGee HM, McDonald NJ, Joyce CR. *Development of a direct weighting procedure for quality of life domains*. *Qual Life Res* 1997;6:301-9.
- 39 O'Heron CA, Orlofsky JL. *Stereotypic and nonstereotypic sex role trait and behavior orientations, gender identity, and psychological adjustment*. *J Pers Soc Psychol* 1990;58:134-43.
- 40 Bem SL. *Gender schema theory: a cognitive account of sex typing*. *Psychol Rev* 1981;88:354-64.
- 41 Bem SL. *Androgyny and gender schema theory: a conceptual and empirical integration*. In: Sonderegger TB, ed. *Psychology and gender*. Nebraska Symposium on Motivation 1984;32:179-226.
- 42 Moore O, Krietler S, Ehrenfeld M, Giladi N. *Parkinson's disease patient's quality of life and the correlation to gender identity*. *J Neural Transm* 2005;112:1511-22.
- 43 Moore O, Gurevich T, Korczyn AD, Anca M, Shabtai H, Giladi N. *Quality of sexual life in Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:243-6.
- 44 Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales Knashawn H, Duda JE, et al. *Dopamine agonist use is associated with impulse control disorders in Parkinson's disease*. *Arch Neurol* 2006;63:969-73.
- 45 Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Clinical Psychiatry*. Baltimore MD: Williams & Wilkins, 1994.
- 46 Farmer SF. *Sexual wellbeing in Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1232.
- 47 Jacobs H, Vieregge A, Vieregge P. *Sexuality in young patients with Parkinson's disease: a population based comparison with healthy controls*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:550-2.
- 48 Macht M, Schwarz R, Ellgring H. *Patterns of psychological problems in Parkinson's disease*. *Acta Neurol Scand* 2005;111:95-101.
- 49 van Deelen RA, Rommers MK, Eerenberg JG, Egberts AC. *Hypersexuality during use of levodopa*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2095-8.
- 50 Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, Goetz CG, Klawans HL, Thiessen B. *Hypersexuality with anti-parkinsonian therapy*. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:375-83.
- 51 Burguera JA, Garcia Rebol L, Martinez Agullo E. *Sexual dysfunction in Parkinson's disease*. *Neurologia* 1994;9:178-81.
- 52 Koller WC, Vetere-Overfield B, Williamson A, Busenbark K, Nash J, Parrish D. *Sexual dysfunction in Parkinson's disease*. *Clin Neuropharmacol* 1990;13:461-3.

- ⁵³ Yu M, Roane DM, Miner CR, Fleming M, Rogers JD. *Dimensions of sexual dysfunction in Parkinson disease*. Am J Geriatr Psychiatry 2004;12:221-6.
- ⁵⁴ Shapiro MA, Chang YL, Munson SK, Okun MS, Fernandez HH. *Hypersexuality and paraphilia induced by selegiline in Parkinson's disease: report of 2 cases*. Parkinsonism Relat Disord 2006;12:392-5.
- ⁵⁵ Beier KM, Luders M, Boxdorfer SA. *Sexuality and partnership aspects of Parkinson disease. Results of an empirical study of patients and their partners*. Fortschr Neurol Psychiatr 2000;68:564-75.
- ⁵⁶ Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos JR, Ackerman M. *Sexual dysfunction in men with Parkinson's disease*. J Neurol Rehab 1989;3:199-204.
- ⁵⁷ Wermuth L, Stenager E. *Sexual problems in young patients with Parkinson's disease*. Acta Neurol Scand 1995;91:453-5.

1: Quali sono i fattori principali quali cause di disfunzioni sessuali nel Morbo di Parkinson?

- a. I processi neurodegenerativi della malattia
- b. Le conseguenze sulla stima di sè e sull'immagine corporea
- c. Gli effetti collaterali della terapia farmacologica utilizzata nel trattamento
- d. Tutti i precedenti

2: La prevalenza della disfunzione erettile su tutta la popolazione generale si aggira:

- a. 10-15%
- b. 30-40%
- c. Intorno al 50%
- d. 60-70%

3: La frequenza di disfunzione erettile in pazienti affetti da morbo di Parkinson è:

- a. 60-80%
- b. 35%
- c. 90%
- d. 13%

4: La disfunzione erettile può dipendere da:

- a. Compromissione delle aree mesocortical e mesolimbica
- b. Fattori psicologici
- c. Effetti di comorbidità psichiatrica
- d. Tutti i precedenti

5: L'andrologo nella gestione delle problematiche sessuali del paziente con Morbo di Parkinson ha un ruolo:

- a. Del tutto indifferente
- b. Di semplice somministrazione di terapie per la disfunzione erettile
- c. Di counselling attivo
- d. Di rifiuto del problema

Implicazioni andrologiche della microlitiasi testicolare: breve rassegna

Andrological implications of testicular microlithiasis. A mini review

G. CAVALLINI, G. BIAGIOTTI, G. VITALI, E.S. PESCATORI

Unità Operativa di Andrologia, Società Italiana di Medicina della Riproduzione (S.I.S.ME.R.), Bologna

Parole chiave: Microlitiasi testicolare, Neoplasia testicolare, Sindrome da disgenesia testicolare

Key words: *Testicular microlithiasis, Testicular cancer, Testicular dysgenetic syndrome*

Riassunto

La microlitiasi testicolare ha una prevalenza dello 0,6-9% in individui sottoposti a vario titolo ad ecografia scrotale. Fino a qualche anno fa la microlitiasi testicolare veniva ritenuta una lesione preneoplastica, dal momento che il reperto di neoplasia testicolare risultava particolarmente frequente in pazienti affetti da microlitiasi testicolare. Studi prospettici più recenti hanno invece dimostrato che i pazienti affetti da microlitiasi testicolare non hanno una tendenza a sviluppare neoplasia testicolare statisticamente maggiore rispetto alla popolazione generale. In ogni caso poiché la microlitiasi testicolare è uno dei sintomi della sindrome da disgenesia testicolare si consiglia una valutazione dettagliata dei soggetti che ne sono affetti.

Summary

The prevalence of testicular microlithiasis is 0.6-9% among patients submitted to scrotal ultrasonography. testicular microlithiasis was considered a preneoplastic disease until a few years ago, because testicular cancer was found more frequently in men with testicular microlithiasis than in those without. More recently, prospective studies demonstrated that patients with testicular microlithiasis do not develop testicular cancers more frequently than the normal population. Nevertheless, since testicular microlithiasis is a symptom of the testicular dysgenesis syndrome, testicular microlithiasis patients should be meticulously evaluated.

Introduzione

La microlitiasi testicolare (MT) ha una prevalenza dello 0,6-9% in individui sottoposti a vario titolo ad ecografia scrotale¹⁻⁴. L'aspetto ecografico di questa condizione è tipico, ed è stato definito "a cielo stellato" (Fig. 1)⁵. Si distinguono una MT classica: più di 5 calcificazioni/testicolo in almeno una immagine ecografica, ed una MT limitata: meno di 5 calcificazioni/testicolo⁵. La MT ha luogo nel lume dei tubuli seminiferi. È costituita da nuclei calcifici inferiori a 1 mm di diametro circondati da fibre collagene⁵.

Da un punto di vista generale la calcificazione è un processo reattivo aspecifico che avviene in presenza di un centro di nucleazione contenente fosfatidilserina, complessi calciolipidici, e di appropriate concentrazioni di

calcio, fosforo inorganico, bicarbonato e magnesio⁶. Pertanto è necessaria e sufficiente una degenerazione tissutale di qualsiasi genere perché si manifesti la microlitiasi⁷. Il che spiega come questa condizione sia associata a patologie che inducono una degenerazione della linea seminale del testicolo: sindrome di Down⁸, calcinosi tumorale familiare⁹, sindrome di Frasier¹⁰, sindrome X fragile¹¹, postchirurgia¹², infertilità¹³, criptorchidia¹⁴, microlitiasi polmonare alveolare¹⁵, pseudoxantoma elastico¹⁶, sindrome di Klinefelter¹⁷, pseudoermafroditismo¹⁸, tumori della linea germinale del testicolo¹⁹, sindrome da disgenesia testicolare²⁰.

Lo scopo di questa breve rassegna è fornire un aggiornamento delle evidenze scientifiche dei rapporti esistenti tra MT e: neoplasia testicolare da un lato, sindrome da disgenesia testicolare dall'altro.

Microlitiasi testicolare e neoplasia testicolare

Molti studi ecografici hanno affrontato l'associazione tra MT e tumore testicolare; ne segnaliamo i più rappresentativi.

In un recente studio 969 pazienti sottoposti a ecografia scrotale bilaterale furono suddivisi in tre gruppi: infertili (n = 550), con neoplasia testicolare unilaterale (n = 46), o con altra patologia andrologica (n = 373). La prevalenza della MT risultò del 17,4% nel gruppo con neoplasia, del 5,6% nei pazienti infertili e dell'1,9% nei restanti¹⁹. In un altro studio riguardante 4259 pazienti sottoposti ad ecografia scrotale vennero identificati 32 pazienti con MT (0,75%) e 83 con neoplasia testicolare (2%). Cinque pazienti (6,0% di quelli affetti da neoplasia) risultavano contemporaneamente portatori di tumore e microlitiasi²¹.

Che la associazione MT/neoplasia testicolare non sia casuale è confermato da lavori successivi. Furono valutati retrospettivamente gli esami ecografici di 160 pazienti di età compresa fra i 17 ed i 45 anni (cioè età a rischio di neoplasia testicolare). MT venne rilevata in 12 soggetti (8%), e concomitante neoplasia testicolare in 4 (33% di pazienti affetti da MT). Nei 148 (93%) pazienti senza MT venne rilevata neoplasia testicolare in 2 (1,3%)²². Neoplasie testicolari in pazienti infertili risultarono più frequenti in caso di microlitiasi bilaterale²³. La MT è significativamente più frequente nelle neoplasie che nelle altre patologie testicolari²⁴, e la neoplasia può anche essere controlaterale rispetto alla MT²⁵. Inoltre la neoplasia testicolare è significativamente associata a qualsiasi calcificazione intratesticolare o intrascrotale²⁶. Da ultimo: microlitiasi e cicatrici compatte sono reperti prevalenti nelle neoplasie testicolari in fase di remissione spontanea²⁷.

La somma di questi dati ha portato alcuni Autori a considerare la MT come una condizione preneoplastica²⁸, e a suggerire l'utilizzo di ecografie annuali di follow-up²⁹. Questa visione non è peraltro universalmente condivisa, alla luce principalmente delle due

considerazioni che seguono. Anzitutto alcuni di questi lavori²⁴⁻²⁵ si basano su un numero esiguo di pazienti e pertanto incorrono in un errore statistico di tipo 1³⁰. In secondo luogo i succitati lavori analizzano reperti sincroni, il che indica soltanto una possibilità di associazione, non un nesso di causalità. Più in particolare, l'incidenza della neoplasia non varia in funzione del numero delle calcificazioni³¹ ed il follow-up ecografico fino a 60 mesi di pazienti affetti da microlitiasi testicolare liberi da neoplasia testicolare al momento della diagnosi non ha permesso di individuare l'insorgenza di tumori³²⁻³⁵. Inoltre, la prevalenza di neoplasia testicolare non sembra essere differente fra pazienti affetti o meno da MT⁷. Si segnala da ultimo come non vi sia concordanza nella distribuzione razziale di microlitiasi testicolare (più frequente nei soggetti di colore) e neoplasia testicolare (più frequente nei bianchi)¹. Alcune condizioni preneoplastiche testicolari, quali sindrome di Down⁸, calcinosi tumorale familiare⁹, infertilità¹³, criptorchidia¹⁴, sindrome di Klinefelter¹⁷ e pseudoermafroditismo¹⁸, sono associate a neoplasia testicolare, ma non è chiaro se la neoplasia sia secondaria ad una di queste sindromi od alla microcalcificazioni.

Microlitiasi testicolare e sindrome da disgenesia testicolare

La MT si inserisce nel quadro della sindrome da disgenesia testicolare, caratterizzata da alterata spermatogenesi, anomalie dell'apparato urogenitale maschile (quali ipospadia e criptorchidismo), e neoplasia testicolare²⁰. Questa sindrome è stata identificata del tutto recentemente mediante studi epidemiologici che hanno indicato che la salute riproduttiva del maschio è decaduta negli ultimi anni: la qualità dell'eiaculato (intesa come concentrazione, motilità e morfologia spermatica) è peggiorata; la neoplasia del testicolo, il criptorchidismo e l'ipospadia sono aumentate nelle popolazioni Europee e di ceppo Europeo. Questa tendenza al peggioramento è in relazione all'anno di nascita: i pazienti delle coorti più avanzate hanno una migliore salute riproduttiva dei soggetti più giovani. Le ragioni sono ignote, ma la rapidità del cambiamento chiama in causa fenomeni ambientali si sospettano composti chimici ad azione endocrino-simile/endocrino-clastica. Si sostiene che questi composti, attraverso una azione diretta sulle cellule di Sertoli e/o di Leydig, porterebbe ad alterazione della differenziazione delle cellule staminali²⁰.

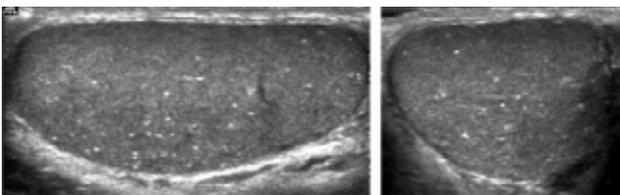


Fig. 1. Tipico aspetto ecografico a cielo stellato della microlitiasi testicolare. *Typical starry sky echographic pattern of testicular microlithiasis.*

Si è individuato che alcuni di questi composti (ftalati) alterano la differenziazione del *gubernaculum testis* riducendo il livello dell'mRNA insulino-simile-3³⁶. La sindrome da disgenesia testicolare ha diversa prevalenza a seconda delle regioni: maggiore in Danimarca, seguita da Francia, Scozia ed infine Finlandia. In un primo momento queste differenze sono state spiegate con diversi livelli di inquinamento ambientale³⁷, e successivamente con una interazione fra fattori genetici ed ambientali³⁸. Per quanto la sindrome da disgenesia testicolare possa essere riprodotta sperimentalmente nel ratto mediante la somministrazione di ftalati³⁹, fino a non molti anni fa non vi erano evidenze che i mammiferi potessero essere affetti spontaneamente da tale sindrome, il che poteva dare adito a dubbi sulla realtà nosografica della sindrome da disgenesia testicolare nell'umano. Recentemente, però, si sono trovati due modelli spontanei di tale sindrome, che tendono a confermarne l'esistenza. In tutto il nord America è diffuso il cervo dalla coda nera (*Odocoileus hemionus columbianus*), ma solo negli esemplari presenti nell'isola di Kodiak (Alaska) esiste sindrome analoga a quella da

disgenesia testicolare dell'uomo⁴⁰. In maniera analoga il puma è diffuso in tutto il nord ed il centro america, ma solo il puma della Florida (*Puma concolor coryi*) risulta essere affetto dalla sindrome da disgenesia testicolare⁴¹. Oltre a fattori endogamici (cioè genetici), in entrambi i casi si è invocata la corresponsabilità di fattori ambientali^{40 41}, e l'analogia con la sindrome umana risulta evidente.

Conclusioni

La microlitiasi testicolare è associata a diverse condizioni, tra cui neoplasia testicolare e sindrome da disgenesia testicolare.

In relazione alla neoplasia testicolare, allo stato delle attuali conoscenze esistono fondati dubbi che la MT costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasia; nei soggetti con MT l'autopalpazione viene ritenuta sufficiente alla sorveglianza⁴².

La associazione tra MT e sindrome da disgenesia testicolare consiglia peraltro una valutazione dettagliata dei soggetti con MT.

Bibliografia

- Peterson AC, Bauman JM, Light DE, McMann LP, Costabile RA. *The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old*. J Urol 2001;166:2061-4.
- Parra BL, Venable DD, Gonzalez E, Eastham JA. *Testicular microlithiasis as a predictor of intratubular germ cell neoplasia*. Urology 1996;48:797-9.
- von Eckardstein S, Tsakmakidis G, Kamischke A, Rolf C, Nieschlag E. *Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men*. J Androl 2001;22:818-24.
- Thomas K, Wood SJ, Thompson AJ, Pilling D, Lewis-Jones DI. *The incidence and significance of testicular microlithiasis in a subfertile population*. Br J Radiol 2000;73:494-7.
- Prando A. *Testicular microlithiasis: prospective analysis of prevalence and associated tumor*. Int Braz J Urol 2002;28:480-1.
- Wu LN, Genge BR, Wuthier RE. *Analysis and molecular modeling of the formation, structure, and activity of the phosphatidylserine-calcium-phosphate complex associated with biomineralization*. J Biol Chem 2008;283:3827-38.
- Costabile RA. *How worrisome is testicular microlithiasis?* Curr Opin Urol 2007;17:419-23.
- Vachon L, Fareau GE, Wilson MG, Chan LS. *Testicular microlithiasis in patients with Down syndrome*. J Pediatr 2006;149:233-6.
- Campagnoli MF, Pucci A, Garelli E, Carando A, Defilippi C, Lala R, et al. *Familial tumoral calcinosis and testicular microlithiasis associated with a new mutation of GALNT3 in a white family*. J Clin Pathol 2006;59:440-2.
- Zugor V, Zenker M, Schrott KM, Schott GE. *Frasier syndrome: a rare syndrome with WT1 gene mutation in pediatric urology*. Aktuelle Urol 2006;37:64-6.
- Pourbagher MA, Pourbagher A, Erol I. *Fragile x syndrome associated with testicular microlithiasis in sibilings*. J Ultrasound Med 2005;24:1727-9.
- Byrne A, Al-Agha G, Torreggiani WC, Lyburn ID. *Does testicular microlithiasis matter?* Clin Radiol 2003;58:495.
- Mazzilli F, Delfino M, Imbrogno N, Elia J, Spinosa V, Di Nardo R. *Seminal profile of subjects with testicular microlithiasis and testicular calcifications*. Fertil Steril 2005;84:243-5.
- Husmann DA. *Cryptorchidism and its relationship to testicular neoplasia and microlithiasis*. Urology 2005;66:424-6.
- Corut A, Senyigit A, Ugur SA, Altin S, Ozcelik U, Calisir H, et al. *Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis*. Am J Hum Gene 2006;79:650-6.
- Vanakker OM, Voet D, Petrovic M, van Robaeyes F, Leroy BP, Coucke P, et al. *Visceral and testicular calcifications as part of the phenotype in pseudoxanthoma elasticum: ultrasound findings in Belgian patients and healthy carriers*. Br J Radiol 2006;79:221-5.
- Aizenstein RI, Hibbeln JF, Sagireddy B, Wilbur AC, O'Neil HK. *Klinefelter's syndrome associated with testicular microlithiasis and mediastinal germ-cell neoplasm*. J Clin Ultrasound 1997;25:508-10.

- ¹⁸ Guzmán Martínez-Valls PL, Hita Villaplana G, Fernández Aparicio T, Miñana López B, Martínez Díaz F, Sánchez Gascon F. *Significance and management of testicular microlithiasis*. Arch Esp Urol 2003;56:472-7.
- ¹⁹ Sakamoto H, Shichizyou T, Saito K, Okumura T, Ogawa Y, Yoshida H, et al. *Testicular microlithiasis identified ultrasonographically in Japanese adult patients: prevalence and associated conditions*. Urology 2006;68:636-41.
- ²⁰ Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. *Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects*. Hum Reprod 2001;16:972-8.
- ²¹ Ahmad I, Krishna NS, Clark R, Nairn R, Al-Saffar N. *Testicular microlithiasis: prevalence and risk of concurrent and interval development of testicular tumor in a referred population*. Int Urol Nephrol 2007;39:1177-81.
- ²² Ringdahl E, Claybrook K, Teague JL, Northrup M. *Testicular microlithiasis and its relation to testicular cancer on ultrasound findings of symptomatic men*. J Uro 2004;172:1904-6.
- ²³ de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LH, Weber RF. *Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men*. J Urol 2004;171:158-60.
- ²⁴ Kosan M, Gonulalan U, Ugurlu O, Oztekin VO', Akdemir O, Adsan O. *Testicular microlithiasis in patients with scrotal symptoms and its relationship to testicular tumors*. Urology 2007;70:1184-6.
- ²⁵ Bach AM, Hann LE, Shi WL, Giess CS, Yoo HH, Sheinfeld J, et al. *Is there an increased incidence of contralateral testicular cancer in patients with intratesticular microlithiasis?* Am J Roentgenol 2003;180:497-500.
- ²⁶ Miller FN, Rosairo S, Clarke JL, Sriprasad S, Muir GH, Sidhu PS. *Testicular calcification and microlithiasis: association with primary intra-testicular malignancy in 3,477 patients*. Eur Radiol 2007;17:363-9.
- ²⁷ Balzer BL, Ulbright TM. *Spontaneous regression of testicular germ cell tumors: an analysis of 42 cases*. Am J Surg Pathol 2006;30:858-65.
- ²⁸ Derogee M, Bevers RF, Prins HJ, Jonges TG, Elbers FH, Boon TA. *Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor*. Urology 2001;57:1133-7.
- ²⁹ Jaganathan K, Ahmed S, Henderson A, Rané A. *Current management strategies for testicular microlithiasis*. Nat Clin Pract Urol 2007; 4:492-7.
- ³⁰ Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical Methods*. 7th edn. Ames, Iowa: The Iowa State University Press 1987.
- ³¹ Middleton WD, Teefey SA, Santillan CS. *Testicular microlithiasis: prospective analysis of prevalence and associated tumor*. Radiology 2002;224:425-8.
- ³² Serter S, Gümü B, Unlü M, Tunçyürek O, Tarhan S, Ayyıldız V, et al. *Prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population*. Scand J Urol Nephrol 2006;40:212-4.
- ³³ Cast JE, Nelson WM, Early AS, Biyani S, Cooksey G, Warnock NG, et al. *Testicular microlithiasis: prevalence and tumor risk in a population referred for scrotal sonography*. Am J Roentgenol 2000;175:1703-6.
- ³³ Dagash H, Mackinnon EA. *Testicular microlithiasis: what does it mean clinically?* BJU Int 2007;99:157-60.
- ³⁵ DeCastro BJ, Peterson AC, Costabile RA. *A 5-year follow-up study of asymptomatic men with testicular microlithiasis*. J Urol 2008;179:1420-3.
- ³⁶ Gray LE Jr, Wilson VS, Stoker T, Lambright C, Furr J, Noriega N, et al. *Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals*. Int J Androl 2006;29:96-104.
- ³⁷ Jørgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, et al. *Regional differences in semen quality in Europe*. Hum Reprod 2001;16:1012-9.
- ³⁸ Giwercman A, Rylander L, Hagmar L, Giwercman YL. *Ethnic differences in occurrence of TDS - genetics and/or environment?* Int J Androl 2006;29:291-7.
- ³⁹ Foster PM. *Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters*. Int J Androl 2006;29:140-7.
- ⁴⁰ Veeramachaneni DN, Amann RP, Jacobson JP. *Testis and antler dysgenesis in sitka black-tailed deer on Kodiak Island, Alaska: Sequela of environmental endocrine disruption?* Environ Health Perspect 2006;114 (Suppl. 1):51-9.
- ⁴¹ Mansfield KG, Land ED. *Cryptorchidism in Florida panthers: prevalence, features, and influence of genetic restoration*. J Wildl Dis 2002;38:693-8.
- ⁴² Ravichandran S, Smith R, Cornford PA, Fordham MV. *Surveillance of testicular microlithiasis? Results of an UK based national questionnaire survey*. BMC Urol 2006;6:8.

1: La prevalenza della microlitiasi testicolare nei pazienti sottoposti ad ecografia scrotale è:

- a. 10-15%
- b. 0,1-0,3%
- c. 0,6-9%

2: Le calcificazioni della microlitiasi testicolare sono:

- a. Intratubulari
- b. Intrascrotali
- c. Peritubulari

3: La microlitiasi testicolare può essere associata a:

- a. Criptorchidia
- b. Neoplasia testicolare
- c. Entrambe

4: La microlitiasi testicolare è un fenomeno:

- a. Specifico di neoplasia
- b. Specifico di criptorchidia
- c. Aspecifico e di accompagnamento ad alterazioni della spermatogenesi

Linee Guida sulla microlitiasi testicolare

Guidelines on testicular microlithiasis

Estratto da *Guideline on Male Infertility*, a cura di G.R. DOHLE, A. JUNGWIRTH, G. COLPI, A. GIWERCMAN, T. DIEMER, T.B. HARGREAVE

Editore: European Association of Urology

Anno di pubblicazione: marzo 2007

Aggiornamento: marzo 2007

La versione integrale delle Linee Guida è visionabile e scaricabile sul sito web:

http://uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/13_Male_infertility_2007.pdf

Capitolo 12.3. Testicular microlithiasis

Microcalcifications inside the testicular parenchyma can be found in 0.6-9% of men referred for testicular ultrasound¹⁻⁴. Although the true incidence in the general population is unknown, it is probably a rare condition. However, ultrasound findings of testicular microlithiasis are common in men with germ cell tumours, cryptorchidism, testicular dysgenesis, male infertility, testicular torsion and atrophy, Klinefelter's syndrome, hypogonadism, male pseudohermaphroditism, varicocele, epididymal cysts, pulmonary microlithiasis and non-Hodgkin's lymphoma. The incidence seems to be higher with high-frequency ultrasound machines⁵.

The relationship between testicular microlithiasis (TM) and infertility is unclear. It probably relates to dysgenesis of the testis, with degenerate cells being sloughed inside an obstructed seminiferous tubule and failure of the Sertoli cells to phagocytose the debris. Subsequently, calcification occurs.

Testicular microcalcification is a condition found in testis at risk for malignant development. The reported incidence of TM in men with germ cell malignancy is 6-46%⁶⁻⁸, and it has therefore been suggested that TM should be considered premalignant. However, it remains to be established whether TM is present before development of invasive TGCT, and whether TM might be an indicator for the preinvasive stage of TGCTs, known as carcinoma in situ (CIS). Testicular biopsies of men with TM have found a higher prevalence of CIS, especially in men with bilateral microlithiasis⁹. On the other hand, TM is found most often in men with a be-

nign testicular condition and the microcalcifications itself are not malignant.

Further investigation of the association between TM and CIS would require testicular biopsies to be carried out in large series of men without signs of a TGCT. Available data, however, indicate that a finding of TM in high-risk patients (e.g. patients referred due to infertility and/or cryptorchidism) warrants follow-up by repeated ultrasound and/or testicular biopsy for detection of CIS.

RECOMMENDATIONS

- It is recommended that either a testicular biopsy or a follow-up scrotal ultrasound should be performed in men with TM and a history of male infertility, cryptorchidism or testicular cancer and in men with atrophic testis to rule out CIS of the testis^{8,9} (grade B recommendation).
- It is important to encourage and educate these patients about self-examination, since this may result in early detection of germ cell tumours.
- In case of suspicious findings on physical examination or ultrasound in patients with TM and associated lesions, a surgical exploration with testicular biopsy or orchidectomy should be considered.
- Testicular biopsy, follow-up scrotal ultrasound or the routine use of biochemical tumour markers, abdominal and pelvic computed tomography scanning does not seem to be justified for men with isolated TM without associated risk factors (male infertility, cryptorchidism, testicular cancer, atrophic testis)² (grade B recommendation).

References

- ¹ Parra BL, Venable DD, Gonzalez E, Eastham JA. *Testicular microlithiasis as a predictor of intratubular germ cell neoplasia*. Urology 1996;48:797-9.
- ² Peterson AC, Bauman JM, Light DE, McMann LP, Costabile RA. *The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old*. J Urol 2001;166:2061-4.
- ³ von Eckardstein S, Tsakmakidis G, Kamischke A, Rolf C, Nieschlag E. *Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men*. J Androl 2001;22:818-24.
- ⁴ Thomas K, Wood SJ, Thompson AJ, Pilling D, Lewis-Jones DI. *The incidence and significance of testicular microlithiasis in a subfertile population*. Br J Radiol 2000;73:494-7.
- ⁵ Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, Vreeburg JT, Weber RF. *Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men?* J Urol 1999;162:1618-20.
- ⁶ Derogee M, Bevers RF, Prins HJ, Jonges TG, Elbers FH, Boon TA. *Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor*. Urology 2001;57:1133-7.
- ⁷ Miller FN, Sidhu PS. *Does testicular microlithiasis matter? A review*. Clin Radiol 2002;57:883-90.
- ⁸ Giwercman A, Muller J, Skakkebaek NE. *Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly*. J Urol 1991;145:77-80.
- ⁹ de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LH, Weber RF. *Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men*. J Urol 2004;171:158-60.

Quale studio per quale scopo? Quale test statistico per quale studio? L'analisi "per protocol" e l'analisi "intention-to-treat"

Which study for which objective? Which statistic test for which study? "Per protocol" analysis and "intention-to-treat" analysis

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, Milano

Introduzione

In questo articolo cercheremo di fornire alcune importanti informazioni per la lettura critica della letteratura clinica. Dopo una breve introduzione sui principali studi dell'epidemiologia ci soffermeremo a considerare i test più comunemente usati. Faremo inoltre un cenno sulla questione della numerosità, sul concetto di *compliance* e di *intention-to-treat*.

Il disegno di uno studio è molto importante e prioritario rispetto alla scelta dell'analisi statistica: uno studio ben disegnato ma male analizzato si può recuperare. Uno studio mal disegnato, non importa quali tecniche statistiche si applichino, non offrirà più dati attendibili. Dal disegno dello studio (cioè dall'ipotesi che si vuole saggiare e sulla base della quale il disegno è stato scelto) e dal tipo di variabile considerata dipende il modo in cui i dati verranno analizzati. Una volta che un disegno sia stato ipotizzato, è fondamentale innanzitutto calcolare la numerosità richiesta dallo studio (sulla base del disegno e dell'ipotesi) e verificare se la capacità potenziale di reclutamento del o dei centri partecipanti sia adeguata al disegno stesso: uno studio condotto su una numerosità inadeguata rischia di non avere la potenza statistica necessaria per vagliare l'ipotesi in oggetto e di costituire, dunque, un dispendio di energie e costi inappropriato. Ultimo ma non meno importante, coinvolgere pazienti in una sperimentazione inutile non è etico. Uno studio ben progettato e ben analizzato va anche riportato correttamente.

Quale studio per quale scopo (Fig. 1)

Il primo passo nella conoscenza epidemiologica è rappresentato dall'*epidemiologia descrittiva* che studia la frequenza e la distribuzione geografica delle patologie o di altri rilevanti fattori sanitari nella popolazione. Il secondo passo consiste nel formulare ipotesi, che spie-

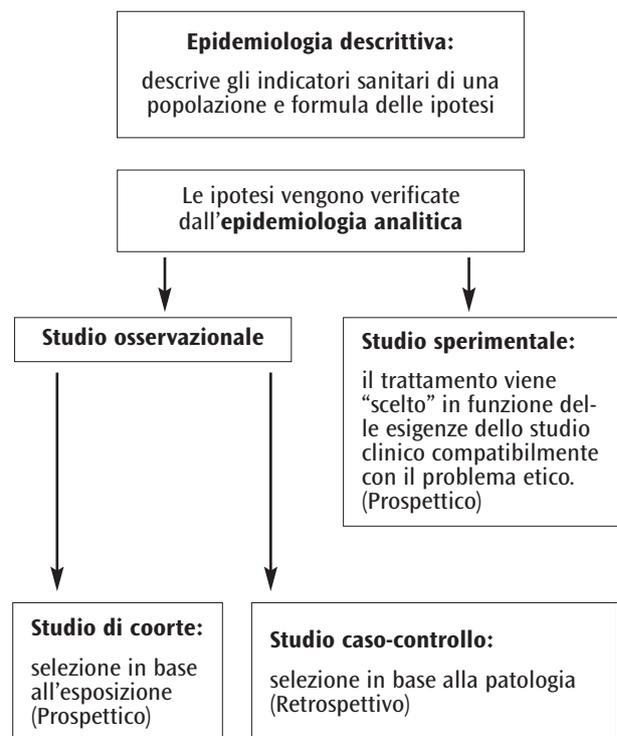


Fig. 1. Quale studio per quale scopo? *Which study for which objective?*

ghino le differenze osservate, e verificarne la correttezza oppure smentirle. Ciò può essere fatto mediante gli studi *osservazionali* o mediante gli studi *sperimentali*. I primi non prevedono alcun intervento ma si limitano ad osservare gli effetti di un'esposizione o di un intervento che sarebbe comunque stato effettuato anche in assenza dell'osservatore. Gli studi *sperimentali* sono invece studi interventistici nei quali l'esposizione è attribuita dallo sperimentatore in modo randomizzato. Gli studi osservazionali vengono scelti nel caso in cui si vogliono studiare le possibili conseguenze di un'esposizione (studi di coorte, prospettici: dall'esposizione alla malattia) oppure nel caso in cui si vogliono indagare i fattori di rischio e i fattori protettivi di una determinata patologia (studi caso-controllo, retrospettivi: analisi dei fattori di rischio e protettivi data la presenza o meno di una determinata patologia). Nell'ambito della valutazione di un intervento (dose e tollerabilità per i trattamenti farmacologici, efficacia per tutti i tipi di interventi: farmacologici, chirurgici, di *screening*, ecc.) si dovrà ricorrere agli studi interventistici. In particolare l'efficacia viene valutata mediante gli studi clinici controllati randomizzati (RCT, *Randomized Controlled Trial*). In questi studi la presenza del gruppo di con-

trollo garantisce il confronto rispetto a un gruppo trattato con placebo oppure con la terapia *standard* attualmente in uso. La randomizzazione garantisce l'uguaglianza fra i gruppi, per caratteristiche conosciute, che possono influenzare l'efficacia (ad esempio i fattori prognostici) e per le quali la randomizzazione sarà stratificata. Ma garantisce l'uguaglianza anche per fattori sconosciuti che verranno casualmente a distribuirsi in maniera rappresentativa in entrambi i gruppi di randomizzazione (un aiuto alla stesura di un *report* valido per i RCT è reperibile nel seguente sito: www.consort-statement.org.)⁷.

Quale test statistico per quale studio?

La scelta del test da utilizzare dipende dall'ipotesi che si vuole saggiare mediante il test e dal tipo di variabile a disposizione.

In Figura 2 forniamo una schematizzazione delle caratteristiche differenzianti sulla base delle quali si classificano le variabili dal punto di vista statistico.

In Tabella I abbiamo riportato alcune informazioni fondamentali che caratterizzano l'applicazione di alcuni tra i test principalmente utilizzati in statistica. Il

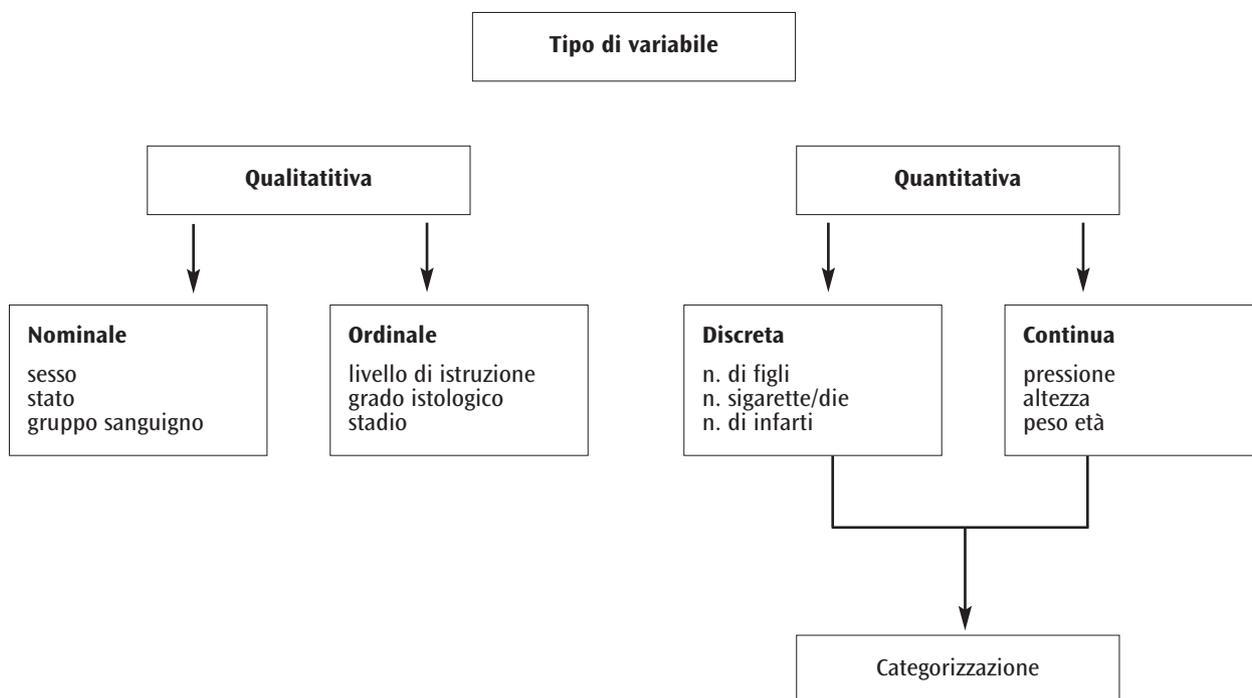


Fig. 2. Tipo di variabile. *Type of variable.*

Tab. 1. Sintesi dei principali test in relazione allo scopo e al tipo di variabile a disposizione. *Statistical test according to aim of the study and type of variable.*

Test	Scopo del test	Tipo di variabile	Esempio di ipotesi	Oggetto dell'analisi
χ^2	Valutare l'associazione tra due o più variabili	Dato che si lavora sulle frequenze di una tabella l'importante è che le variabili non siano continue	Il livello di istruzione dei maschi italiani è associato all'abitudine al fumo?	Le frequenze della tabella
r	Valutare se esiste una relazione <i>lineare</i> tra due variabili	Entrambe continue, eventualmente anche una variabile categorica con molte categorie	Il peso e la lunghezza dei bambini alla nascita è in rapporto di relazione lineare?	La variabilità delle singole variabili in rapporto alla variabilità congiunta (covarianza). Se supponiamo il seguente grafico (asse delle x = peso, asse delle y = lunghezza) possiamo rappresentare sul piano la posizione di ciascun soggetto (incrocio dei valori sugli assi). È possibile senza grande perdita di informazioni interpretare i punti così rappresentati con una linea retta inclinata secondo la forza della relazione? Le medie dei due campioni
t	Confrontare le medie di due campioni indipendenti (<i>unpaired t-test</i>) Confrontare le medie di due campioni i cui dati non sono indipendenti (<i>paired t-test</i>)	Quantitativa continua Quantitativa continua	La pressione sanguigna degli uomini soprappeso è statisticamente diversa da quella degli uomini di peso normale? La pressione sanguigna del campione in oggetto è diminuita in modo statisticamente significativo dopo la somministrazione del farmaco anti-ipertensivo? (l'analisi confronta i valori medi delle due popolazioni)	La media del campione al basale e al follow-up I campioni non sono indipendenti in quanto i valori al basale e al follow-up riguardano la stessa unità osservazionale
F	L'ANOVA ha lo stesso scopo del t-test e viene applicata nel caso in cui i campioni siano più di due	Quantitativa continua	Dividendo la popolazione maschile in quattro categorie (classi) di BMI i valori della pressione risultano essere significativamente diversi nei quattro gruppi? L'ANOVA può seguire diversi disegni. Esiste il disegno per misure ripetute che corrisponde al <i>paired t-test</i> Nel caso si vogliono considerare nel modello più variabili di classificazione si userà una ANOVA a più criteri di classificazione (a questi disegni appartiene il disegno fattoriale che ha lo scopo di saggiare le interazioni nell'ambito dell'efficacia) L'ANCOVA (analisi della covarianza) permette di tener conto nel modello di possibili variabili di confondimento	Le medie dei quattro campioni

<p>Regressione lineare semplice o multipla</p> <p>Regressione logistica</p>	<p>Studia la relazione tra variabili di cui si ipotizza che una (variabile dipendente) sia spiegata dalla/e altra/e (variabile/i indipendente/i). Lo studio può essere osservazionale ma se si vuole valutare l'efficacia di un intervento lo studio deve essere sperimentale</p>	<p>Variabile dipendente (esito): non continua Var indep qualunque</p> <p>Variabile dipendente: dicotomica (es. sano/malato) Var indep qualunque</p>	<p>Una diagnosi di tumore della cervice uterina distinta in diverse categorie istologiche può essere spiegata da variabili indipendenti come l'età e la presenza o meno di infezione virale da HPV? La presenza o meno di malattia è spiegata da età, sesso, fumo, dieta, ecc.? Es. Essere un attuale fumatore rispetto a una persona che non ha mai fumato costituisce un fattore di rischio per la malattia in esame? Se sì qual è il rischio del fumatore rispetto al non fumatore?</p> <p>La sopravvivenza dei pazienti affetti da una determinata patologia tumorale è spiegata dall'età, dallo stadio, dal tipo istologico, dalla presenza di metastasi a distanza, dal trattamento, ecc.</p>	<p>Le distribuzioni date dai valori della variabile dipendente condizionate da ciascuna delle categorie della variabile (o delle variabili) indipendenti. La stima del valore atteso delle distribuzioni viene ottenuta con il metodo dei minimi quadrati</p>
<p>Regressione di Cox</p>	<p>Usata negli studi di sopravvivenza</p>	<p>Il tempo prima dell'evento (per chi ha avuto l'evento) o alla fine dello studio (per chi non ha avuto l'evento) e la variabile dicotomica evento/non evento sono le variabili dipendenti che verranno spiegate, nel modello, dalle variabili indipendenti</p>	<p>Il tempo prima dell'evento (per chi ha avuto l'evento) o alla fine dello studio (per chi non ha avuto l'evento) e la variabile dicotomica evento/non evento sono le variabili dipendenti che verranno spiegate, nel modello, dalle variabili indipendenti</p>	<p>Le distribuzioni date dai valori della variabile dipendente condizionate da ciascuna delle categorie della variabile (o delle variabili) indipendenti. La stima del valore atteso delle distribuzioni viene ottenuta con il metodo dei minimi quadrati</p>

taglio di questa trattazione è di considerare gli aspetti più strettamente legati alla lettura e comprensione dei risultati dei test comunemente presentati in letteratura. Per una definizione e introduzione del test statistico rimandiamo a un articolo precedentemente pubblicato in questa stessa rivista (Ricci et al. ¹).

Non tutti i test citati in Tabella I sono poi successivamente stati esemplificati in quanto già trattati in precedenti articoli. Per un approfondimento sulla regressione logistica e l'*odds ratio* (OR) si veda Ricci et al. ². Per un approfondimento sulla regressione di Cox si vedano i seguenti articoli: Cipriani et al. ³ e Cipriani et al. ⁴.

Di seguito proponiamo una breve sintesi ed esemplificazione di quattro test: chi-quadrato, t-test per campioni indipendenti, analisi della varianza per campioni indipendenti, correlazione di Pearson.

Esempi

IL TEST DEL CHI-QUADRATO

Premesse

Oggetto del test: analisi dell'associazione.

Tipo di variabili: nominali, ordinali, quantitative categorizzate.

Ipotesi statistica: $H_0 : OR = 1$ (per studi caso controllo), $H_0 : RR = 1$ (per studi di coorte).

Esempio: ipotetico studio caso-controllo per valutare se l'abitudine al fumo sia da considerarsi un fattore di rischio del cancro del polmone.

	Malato		Report
	No	Sì	
Non fumatore	240	90	$p\text{-value } (\chi^2) = 0,0009$ OR = 2
Fumatore	80	60	IC 95% = 1,3-3,0

Le misure di OR e RR sono misure del livello di associazione che indicano qual è il rischio di contrarre la malattia dei soggetti esposti rispetto a quelli non esposti.

Le stesse misure vengono calcolate nei modelli di regressione logistica (applicati ad esempio agli studi caso-controllo) che offrono il vantaggio di poter contemplare nell'analisi più variabili indipendenti e di rendere possibile l'analisi per eventuali confondenti.

Interpretazione della statistica OR

L'OR (e quindi anche il RR) può assumere valori tra 0 e infinito.

OR = 1 (il rischio di contrarre la malattia è uguale tra esposti e non esposti).

OR = 2 (il rischio di contrarre la malattia è doppio per i soggetti esposti).

$0 < OR < 1$ (fattore protettivo).

$1 < OR < \infty$ (fattore di rischio).

TEST T PER CAMPIONI INDIPENDENTI (DATI NON APPAIATI)

Premesse

Assunto: campioni indipendenti, normalità delle distribuzioni.

Oggetto del test: confronto delle medie di due gruppi di soggetti.

Tipo di variabile: continua.

Ipotesi statistica: $H_0: \mu_T = \mu_C = \mu$ (le medie dei due gruppi T e C sono uguali tra loro e sono uguali alla media generale).

Esempio: ipotetico studio clinico controllato per valutare l'effetto di un trattamento (T) sul livello di colesterolo totale rispetto a un gruppo di controllo (C) trattato con placebo.

Dato che l'assegnazione al braccio di trattamento è stato effettuato mediante randomizzazione il valore basale (rilevato alla data della randomizzazione prima del trattamento) del colesterolo dovrebbe essere paragonabile nei due gruppi. Per verificarlo abbiamo effettuato il test t per campioni indipendenti. L'ipotesi che volevamo accettare era che le medie del colesterolo al basale dei due bracci di trattamento non fossero significativamente diverse.

Dopo aver verificato questa premessa possiamo andare ad applicare lo stesso test sui dati di follow-up per valutare l'efficacia. Se la media dei livelli di colesterolo totale del gruppo T risulterà significativamente inferiore (test a una coda) rispetto alla media del colesterolo nel gruppo C potremo concludere che il trattamento T è più efficace del placebo. Naturalmente, al di là della significatività statistica, si deve valutare la significatività clinica del trattamento: un trattamento che risulta essere efficace per il test statistico, ma che porta a una diminuzione del colesterolo di 5 mg/dl potrebbe non essere considerato interessante. In questo caso l'efficacia maggiore del trattamento rispetto al placebo è di ottenere un colesterolo medio di 195,1 mg/dl rispetto alla media di 214,1 del gruppo placebo: questo miglioramento è clinicamente interessante?

Dati		Report
Trattamento		
T	C	
120	139	
180	157	$\mu_T = 195,1$ <i>Std Dev</i> = 42,6
146	138	$\mu_C = 214,1$ <i>Std Dev</i> = 44,5
121	207	<i>p-value</i> (t) = 0,0003
...	...	

ANOVA ANALISI DELLA VARIANZA PER CAMPIONI INDIPENDENTI

Premesse

Assunto: campioni indipendenti, normalità delle distribuzioni di ciascun gruppo, omoscedasticità.

Oggetto del test: confronto delle medie di n gruppi di soggetti ($n > 2$).

Tipo di variabili: una qualitativa (es. trattamenti), una continua.

Ipotesi statistica: $H_0: \mu_A = \mu_B = \dots = \mu$ (uguaglianza delle medie)

Esempio: ipotizziamo di voler confrontare i livelli di dolore misurati sulla scala VAS tra 4 gruppi di pazienti affette da endometriosi (variabile di classificazione: sede della malattia).

Dati				Report	
Sede della malattia					
Ovarica	Peritoneale	Tubarica	Altra sede	$\mu_{Ovar} = 7,63$	<i>Std Dev</i> = 1,85
0	1	4	7	$\mu_{Perit} = 7,88$	<i>Std Dev</i> = 1,83
2	7	2	3	$\mu_{Tubar} = 7,87$	<i>Std Dev</i> = 1,83
8	3	8	4	$\mu_{Altra} = 6,82$	<i>Std Dev</i> = 2,14
4	5	4	5		
...	<i>p-value</i> (F) = 0,0147	

CORRELAZIONE R DI PEARSON

Premesse

Oggetto del test: valutazione di una possibile relazione di tipo lineare tra due variabili.

Tipo di variabili: entrambe le variabili devono essere continue.

Ipotesi statistica: $H_0: r = 0$

Di seguito proponiamo degli esempi grafici che rendono bene le situazioni tipo del valore di correlazione r. Nel grafico E viene esemplificata la situazione in cui i dati sono correlati ma con una relazione di tipo non lineare, motivo per cui il valore di r è uguale a 0. La correlazione di Pearson è infatti adatta solo per relazioni di tipo lineare. Quando tale statistica viene calcolata è, quindi, sempre utile avere il grafico di riferimento.

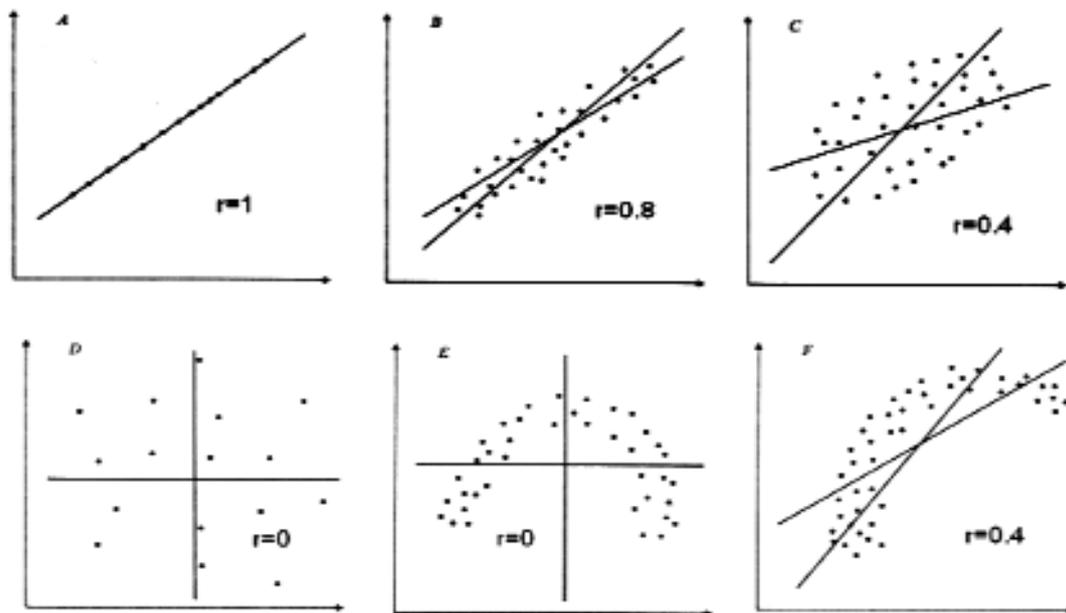


Fig. 3. Esempi del valore di correlazione R. *Examples of the R correlation value.*

Grafico A: in questo grafico vediamo che tutti i dati si collocano su una retta. Ciò significa che i dati si trovano in relazione lineare perfetta ($r = 1$). In effetti, conoscendo il valore che assume una variabile in una determinata unità osservazionale è possibile predire con certezza il valore dell'altra variabile.

Grafico B: in questo grafico i dati non sono esattamente su una retta quindi non è possibile prevedere con certezza il valore di una variabile data l'altra. Tuttavia si rileva una tendenza: a valori bassi di una variabile si accompagnano valori bassi dell'altra e a valori alti si accompagnano valori alti.

Grafico C: in questo grafico la situazione è come nel grafico B ma essendoci maggiore dispersione la predittività è inferiore quindi mentre nel grafico B avevamo riscontrato un $r = 0,8$ nel grafico C $r = 0,4$.

Grafico D: in questo caso vi è totale dispersione. La predittività è nulla e $r = 0$.

Grafico E: questo è un caso particolare che mostra molto bene come vi sia una relazione tra le due variabili (i punti infatti si concentrano in una zona), tuttavia, essendo la relazione di tipo non lineare (in questo caso la relazione è di tipo quadratico) con simmetria rispetto a uno degli assi (perpendicolare o orizzontale) l' r assume il valore di 0.

Grafico F: in questo caso si rileva una relazione di tipo quadratico (come nel caso precedente) che non essendo simmetrica rispetto a uno degli assi viene interpretata in maniera lineare da un $r = 0,4$. Anche in questo caso, come nel precedente, l' r non è una statistica appropriata a rappresentare e sintetizzare i dati.

Di seguito presentiamo un breve commento a ciascun grafico (Fig. 3).

Interpretazione della statistica r

La statistica r può assumere valori compresi fra -1 e $+1$.

0 = nessuna relazione di tipo lineare.

$+1$ = perfetta relazione (diretta).

-1 = perfetta relazione (inversa).

Quale analisi?

"Per protocol" o "intention-to-treat"?

In fase di analisi, ove si voglia valutare l'efficacia di un trattamento, si deve decidere in quale modo effet-

tuare la valutazione. Si può eseguire l'analisi *per protocollo* considerando cioè solo i soggetti che hanno aderito completamente a quanto stabilito nel protocollo e dalla randomizzazione e che presentano, dunque, un'ottima *compliance*. Oppure includere nell'analisi (*intention-to-treat*) tutti i soggetti secondo quello che era l'intento iniziale a trattare prescindendo da eventuali deviazioni.

A seconda degli scopi preposti è più corretto utilizzare un approccio piuttosto che un altro. L'importante è innanzitutto che l'approccio utilizzato sia chiaramente specificato.

Vediamo di esemplificare questa differenza considerando un argomento di attualità: la valutazione dell'efficacia del vaccino per il papilloma virus umano (HPV).

Compliance: Si definisce *compliance* “l’aderenza alle prescrizioni mediche, farmacologiche o non farmacologiche (dietetiche, di regime di vita, di esami periodici di monitoraggio)”.

In caso di *compliance* assente o incompleta gli aspetti da considerare sono: la frequenza, le conseguenze, i motivi e le possibilità di prevenzione (Bollettino di informazione sui farmaci. Anno XII, N. 5-6, 2005. AIFA www.agenziafarmaco.it.)⁸.

I genotipi 16 e 18 del papilloma virus umano (HPV16 e HPV18) sono ritenuti responsabili di circa il 70% dei tumori della cervice uterina nel mondo. I genotipi HPV6 e HPV11 sono ritenuti invece responsabili di circa il 90% delle lesioni condilomatose. Per questo di recente sono stati studiati vaccini bivalenti (HPV16 e HPV18) e tetravalenti (HPV6, 11, 16, 18). Su questi vaccini sono stati effettuati studi di fase III per la valutazione dell’efficacia che riportano comunemente i risultati di entrambe le analisi. Le linee guida dell’*American Cancer Society* riportano i dati di efficacia di uno studio condotto su 10.000 donne di età compresa fra i 15 e i 26 anni (fascia di età intorno alla quale si attesta il picco di incidenza delle infezioni da HPV), criteri di esclusione erano il numero di partner sessuali nell’arco della vita e una storia pregressa di malformazioni della cervice, periodo di follow-up medio di 1,5 anni.

– L’analisi *per protocol* ha mostrato un’efficacia del 98% (IC95%: 76-100) nella prevenzione delle lesioni displasiche intraepiteliali di elevato grado (HSIL) e all’adenocarcinoma *in situ* (AIS) da HPV 16 e 18. In questa analisi sono state considerate solo ed esclusivamente le donne che non presentavano, all’atto della somministrazione del vaccino (3 dosi), alcuna evidenza di infezione pregressa per i genotipi considerati nell’analisi. Sono,

inoltre, state escluse tutte le donne che non si sono sottoposte a tutte e tre le somministrazioni con conseguente riduzione della *compliance*.

– L’analisi *intention-to-treat* ha mostrato un’efficacia del 39% (IC95%: 23-52) relativa alle lesioni HSIL e AIS da HPV 16 e 18.

Incluse nell’analisi tutte le donne purché sottoposte ad almeno un ciclo di somministrazione e senza limitazioni dovute al precedente stato di infezione.

È evidente da queste percentuali che le due analisi forniscono risultati del tutto differenti. In fase di valutazione dell’efficacia del vaccino ai fini della pianificazione degli interventi sanitari entrambe le analisi sono informative e l’efficacia di una eventuale campagna di vaccinazione dipenderà dalla popolazione sottoposta alla campagna (precedentemente esposta o non ai genotipi contenuti nel vaccino) e dal grado di *compliance* all’intero ciclo vaccinale (tre dosi). (SaPeRiDoc: www.saperidoc.it).

Bibliografia

- ¹ Ricci E, Chatenoud L, Parazzini F. *Il test di ipotesi*. GIMSeR 2006;13:55-60.
- ² Ricci E, Cipriani S. *L’odds ratio*. GIMSeR 2006;13:166-8.
- ³ Cipriani S, Ricci E. *L’analisi della sopravvivenza. Prima parte*. GIMSeR 2007;14:55-7.
- ⁴ Cipriani S, Ricci E. *L’analisi della sopravvivenza. Seconda parte*. GIMSeR 2007;14:98-102.
- ⁵ Soliani L. *Manuale di statistica per la ricerca e la professione*. (Univ. di Parma). Disponibile solo in internet gratuitamente al seguente indirizzo: www.dsa.unipr.it/soliani
- ⁶ Valsecchi MG, La Vecchia C. *Epidemiologia e metodologia epidemiologica clinica*. Genova: Accademia Nazionale di Medicina 1999.
- ⁷ www.consort-statement.org
- ⁸ www.agenziafarmaco.it
- ⁹ www.saperidoc.it
- ¹⁰ www.caonline.amcancersoc.org

1: Ho a disposizione nelle cartelle cliniche del mio reparto i dati relativi ai livelli di colesterolo, all'età, al sesso, al peso e all'altezza di ciascun paziente. Desidero valutare se il colesterolo totale e l'età sono variabili in qualche modo associate. Quale test statistico posso utilizzare?

- a. Posso effettuare un'analisi della sopravvivenza dopo aver raccolto i dati durante un periodo di follow-up prestabilito
- b. Posso tenere le variabili continue così come sono e valutare una possibile relazione di tipo lineare. Ma dato che la relazione di una variabile con l'età assume spesso forme diverse da quella lineare, potrei categorizzare le due variabili (età in quinquennio, colesterolo: < 200 , $200-250$, ≥ 250) ed effettuare un test del chi-quadrato
- c. Posso effettuare un t test dicotomizzando la variabile del colesterolo sulla base di un *cut-off* di normalità. Effettuo poi il test per valutare se l'età media nei due gruppi differisce significativamente

2: Ho a disposizione una variabile dicotomica (sano/malato) e la variabile di esposizione al fumo definita dal numero di sigarette fumate al giorno. La mia ipotesi clinica è che il fumo costituisce un fattore di rischio per la patologia in oggetto. Come procedo nell'analisi? Che tipo di test posso utilizzare?

- a. Un test t che confronta la media delle sigarette fumate nei due gruppi: sani e malati
- b. Un test di correlazione
- c. Dopo aver categorizzato la variabile "n. di sigarette fumate al giorno" (es. 0, 1-5, più di 5) posso costruire una tabella di contingenza sulla quale calcolare la statistica chi-quadrato e l'OR

3: Desidero valutare l'efficacia di un farmaco A e un farmaco B sul livello del colesterolo totale. Com'è appropriato impostare lo studio perché sia corretto a livello statistico ed etico?

- a. Seleziono una coorte di pazienti che presenti livelli di colesterolo elevati (> 300). Rilevo il livello di colesterolo prima e dopo il trattamento e effettuo un t test per dati appaiati
- b. Arruolo consecutivamente tutti i pazienti che si presentano al mio reparto a partire da una determinata data a prescindere dai livelli di colesterolo. Effettuo una procedura di randomizzazione stratificata per assegnare ciascun paziente al gruppo dei trattati o dei controlli. (La randomizzazione sarà stratificata per età e sesso.) Rilevo i livelli di colesterolo prima e dopo il trattamento. Effettuo un'analisi statistica utilizzando il metodo dell'analisi della varianza che utilizzerà come variabile di stratificazione il trattamento. Le variabili di stratificazione verranno considerate anche in fase di analisi
- c. Procedo come al punto b) ma effettuando diverse analisi per maschi, femmine e per le diverse fasce di età considerate nella stratificazione

Sexuality in Ancient Egypt

La sessualità nell'Antico Egitto

A. EL-MELIEGY

Andrology Consultant, Soliman Fakeeh Hospital, Jeddah, KSA; Professor of Andrology, Cairo University, Egypt

Sexuality in ancient Egypt was of prime importance and an integral part of this life and the next. Erotic forces were believed to be the very power that kept souls alive in the hereafter, so even the sexual power of mummies had to be maintained and stimulated.

A number of drawings of explicit sexual and erotic nature were present (Fig. 1).

Had ancient Egyptians erotic obsessions! On the contrary, ancient Egyptians were known to be very religious. These sexual images found in temples were inaccessible to common people. They followed a divine model in this, as in all other aspects. The first task was to turn that divine model towards explaining the creation of the Universe.

Figure 2 shows Atum (a primordial god) who is seen masturbating, inspired by Hathor (goddess of love). Two more gods are born. Shu (god of air) and Tefnut (goddess of moisture).

Figure 3 shows Geb (god of earth) and Nut (goddess of sky) who were said to be always engaged in sex. Their grandfather Ra had them separated by their father Shu (god of air).

Ancient Egyptians had a god for male sexual power named Min, who was one of the most important gods in Egyptian mythology. He is always seen holding his erect penis with his left hand. His right hand is held vertical inside a V shaped structure which is thought to represent intercourse, as shown in Figure 4.

Ancient Egyptians were concerned about preserving sexuality after death or in the after life. Egyptian males had false penises attached to their mummies while Egyptian females were given artificial nipples. They would thus be able to engage in sex in the afterlife as part of the joys of paradise.

Ancient Egyptians cared about preserving and promoting sexuality for the living as much as they cared for the dead.



Fig. 1. Papyrus no. 7312, British Museum, London. *Papiro n. 7312, British Museum, Londra.*

Atum at the moment of creation

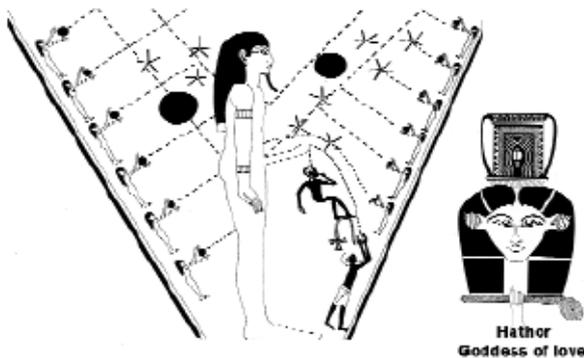


Fig. 2. From the tomb of Ramses 4, 20th Dynasty. Temple of Hibis, the Kharga oasis, 20th Dynasty. *Dalla tomba di Ramses 4, 20^a dinastia. Tempio di Hibis, l'oasi di Kharga, 20^a dinastia.*



Fig. 3. From the papyrus of Nespakashuty, 21st Dynasty, Louvre museum, Paris. *Dal papiro di Nespakashuty, 21^a dinastia, museo Louvre, Parigi.*

Sexual and reproductive medicine was as advanced as all other medical branches for its time. Medications encouraging fertility, such as those based on plants, milk, fruits (dates), or, on the contrary, contraception, for which a sort of cloth pessary, coated with honey and or raisins, was used; crocodile excrement was recommended for the same purpose. Results were never reported. On the other hand, modern medicine has confirmed the spermicidal action of the acid contained gum Arabic and acacia sap, both for contraception, in ancient times¹². Male contraception does not seem to have existed.



Fig. 4. From the tomb of Ramses 4, 20th Dynasty. *Dalla tomba di Ramses 4, 20^a dinastia.*

Tests were made to predict occurrence of pregnancy, as well as the gender of the child, based on the action of urine on cereal grains³.

Sexually transmitted diseases existed and, in particular, Gonorrhoea.

Male circumcision (Fig. 5) was not mentioned in the surgical treatises, but its practice is confirmed by several illustrations from the old kingdom. It was performed by a priest and not a physician, denoting it had some religious background. It was performed at the time of puberty.

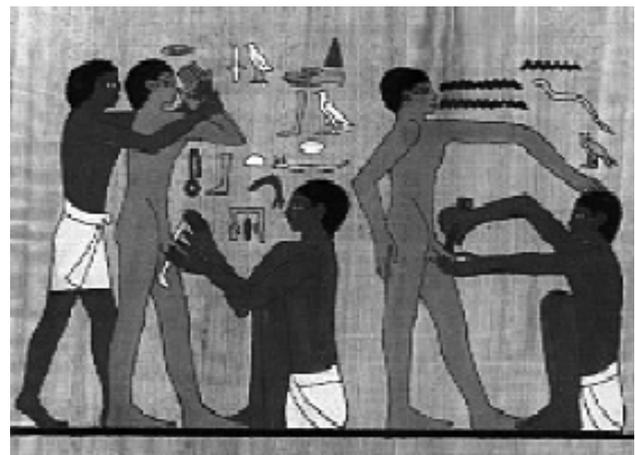


Fig. 5. From the tomb of Ankhmahor, Saqqara, 6th Dynasty. *Dalla tomba di Ankhmahor, Saqqara, 6^a dinastia.*

There is nothing attesting to the practice of female circumcision, whether text or explicit images. Figure 6 shows a king stimulating the genitals of his beloved, which would have been meaningless if the woman had been “cut”. However, some rare writings do exist, that mention “young girls who have not yet been cut”.

Countless recipes existed for love potions containing surprising and very unappetizing ingredients such as toads, insects, snakes, fish and bats.

Oils were prepared, which included the oxyrhynchus fish (the fish that ate the phallus of Osiris), and applied locally to the penis.

Lettuce was consecrated to the ithyphallic god, Min. Given that lettuce is a sedative, two hypothetical explanations can be proposed, either the whitish and viscous sap of the plant was compared to semen or the sedative effect was used to calm the passion of the god.

Recently, an Italian ethno-botanist “Gorgio Samorini”, editor of the *Journal Eleusis* ⁴, stated that this lettuce is a wild one, different from the iceberg lettuce called *Lactusa serriola*, which, at a small dose (1 g), has a calming and pain-killing effect and, at higher doses (2-3 g), has a prevalence of tropane alkaloid effects with a resulting aphrodisiac action.

Other plants which were known for their aphrodisiac effects included the mandrake which contains tropical alkaloids and the blue lotus ⁵. Another unidenti-



Fig. 6. From the tomb of Tutankhamun, 18th Dynasty.
Dalla tomba di Tutankhamun, 18^a dinastia.

fied plant, named menhep, was mentioned to be useful for coitus.

In conclusion, sexuality in ancient Egypt was of prime importance, linked to the core of their myths and beliefs.

Ancient Egyptians had the primacy in the medical field. In 900 b.C., Homer said in his *Odyssey* “In medical knowledge, the Egyptians leave the rest of the world behind”. Sexual and reproductive medicine was no exception to other medical fields that were advanced for its? The time.

References

¹ Himes NE. *Medical history of contraception*. Baltimore, Williams & Wilkins 1936. Reprint: New York: Schocken Books 1970.

² Grapow H, Westendorf W. *Handbuch der Orientalistik 4*. Leiden 1968, p. 277.

³ Grapow H, Westendorf W. *Handbuch der Orientalistik 5*. Leiden 1968, p. 476-8.

⁴ Antelme RS, Rossini S. *Sacred sexuality in ancient Egypt*. Vermont: Inner Traditions Publisher 1999, p. 137.

⁵ Antelme RS, Rossini S. *Sacred sexuality in ancient Egypt*. Vermont: Inner Traditions Publisher 1999, p. 119.

Risposte ai precedenti questionari, vol. 15, n. 1, marzo 2008

SEXUAL FUNCTION CONSIDERATIONS IN PENILE RECONSTRUCTIVE SURGERY

G. Garaffa, N. Christopher, D.J. Ralph

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

- a. Nesbit procedure
- b. Plaque incision and venous grafting
- c. **Plaque excision and grafting**

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

- a. Nesbit procedure
- b. **Insertion of a penile prosthesis**
- c. Plaque incision and venous grafting

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

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

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

- a. **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**
- b. It is sufficient to concentrate on the penile trauma, since this condition usually occurs in isolation
- c. Surgical treatment should always be avoided

5. Which is the best management for penile fractures?

- a. Delayed surgical treatment
- b. **Immediate surgical treatment**
- c. Conservative management

6. The management of penile amputation involves:

- a. **Direct anastomosis of corpora cavernosa, urethra, dorsal penile arteries, dorsal veins and dorsal nerves**
- b. Anastomosis of the corpora and of the urethra
- c. 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

M. Silvani, D. Minocci, D. Concone, L. Rolle, D. Fontana, P. Turchi

1: La pedofilia:

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

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

- a. L'età del pedofilo sia uguale o maggiore di 16 anni ed almeno 3 in più della sua vittima
- b. Le fantasie, gli impulsi sessuali ed i comportamenti devianti interferiscano nella vita lavorativa e di relazione causando un disagio clinico significativo
- c. 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
- d. **Tutte le precedenti sono corrette**

3: La castrazione chimica in Italia:

- a. È legge dal 17-2-97
- b. 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
- c. È praticabile solo in soggetti condannati perché "l'infrangibilità" del corpo umano non è valida nei soggetti condannati per reati penali
- d. **È praticabile se c'è il consenso dell'interessato**

4: La castrazione chimica in altri Paesi:

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

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

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

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

- a. **Ciproterone acetato**
- b. Dietilstilbestrolo (ormai abbandonato)
- c. Testosterone
- d. Diidrotestosterone
- e. GnRH

SOSTANZE DI ABUSO IN MEDICINA SESSUALE E RIPRODUTTIVA

E.A. Greco, D. Francomano, R. Bruzziches, M. Pili, G. Spera, A. Aversa

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**

Calendario Congressi

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				

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	



13-17 SETTEMBRE – SHANGAI, CHINA

SIU - 30th World Congress
 E-mail: central-office@siu-urology.org
 Web-site: www-siu-urology.org



15-17 SETTEMBRE – MONDRAGONE, ITALY

La Sapienza Università, Tor Vergata
 XVI International Workshop on the Development and Function of the Reproductive Organs
 E-mail: info@villamondragone.it
 Web-site:
<http://w3.uniroma1.it/XIVworkshop/index.htm>



19-21 SETTEMBRE – ATHENS, GREECE

8th Pan-Hellenic Andrology Congress
 E-mail: n.dargonakis@erasmus.gr
 Web-site: www.andrologyGR2008.org



22-28 SETTEMBRE – ROMA, ITALY

Società Italiana di Urologia
 Congresso del Centenario
 Web-site: www.siu.it



25-28 SETTEMBRE – ROMA, ITALY

Società Italiana di Andrologia
 Congresso Straordinario
 Web-site: www.andrologiaitaliana.it



3-5 OTTOBRE – CLEVELAND, USA

International Society for the Study for Women's Sexual Health (ISSWSH)
 Fall Course
 E-mail: sueo@wjweiser.com
 Web-site: www.isswsh.org



8-11 OTTOBRE – GIARDINI NAXOS (ME), ITALY

AURO.it
 XV Congresso Nazionale
 E-mail: auro@auro.it
 Web-site: www.auro.it



16-19 OTTOBRE – TORONTO, CANADA

Sexual Medicine Society of North America (SMSNA)
 Fall Meeting
 The Westin Harbour Castle
 E-mail: sueo@wjweiser.com
 Web-site: www.smsna.org

Legenda simboli



Andrologia generale



Medicina Sessuale



Urologia



Medicina della Riproduzione



Endocrinologia



Male Aging

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

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			

**5-7 NOVEMBRE – LONDON (UK)**

Institute of Urology London
2nd Masterclass of Urethro-genital Surgery
Email: ellen@ellensuedley.wanadoo.co.uk
Web-site: www.instituteofurology.org/

**7-8 NOVEMBRE – VENEZIA, ITALY**

EAU Forum
Men's Health hormones and prostate diseases
E-mail:
eauforumvenice2008@congressconsultants.com
Web-site: www.uroweb.org

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

American Society for Reproductive Medicine (ASRM)
64th Annual Meeting
E-mail: asrm@asrm.org
Web-site: www.asrm.org

**20-21 NOVEMBRE – GENEVA, SWITZERLAND**

International workshop on Infertility and Assisted reproduction
E-mail: Maryse.Ivol@hcuge.ch
Web-site: http://gyneco-obstetrique.hug-ge.ch/enseignement.html

**24-26 NOVEMBRE – ROMA, ITALY**

Società Italiana di Andrologia e Medicina Sessuale
VIII Congresso Nazionale
Web-site: www.andrology2008.org

**26-28 NOVEMBRE – ROME, ITALY**

5th European Congress of Andrology
E-mail: eca@andrology2008.com
Web-site: www.andrology2008.org

**26-29 NOVEMBRE – BOLOGNA, ITALIA**

Tecnobios Procreazione Symposium 2008 and 3rd International Conference on the Cryopreservation of the Human Oocyte
E-mail: congress@tecnobiosprocreazione.it
Web-site: www.tecnobiosprocreazione.it

**7-11 DICEMBRE – BRUSSELS, BELGIUM**

European and International Societies for Sexual Medicine
Joint Congress
E-mail: essm@cpo-hanser.de
Web-site: www.issmessm2008.info

**12 -13 DICEMBRE – WASHINGTON, USA**

Sexual Medicine: Management of Female Sexual Dysfunction
Director Irwin Goldstein
E-mail: registration@auanet
Web-site: www.auanet.org/eforms/calendar.cfm

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

**5-7 FEBBRAIO – CAIRO EGYPT**

Pan Arab Society for Sexual Medicine (PASSM)
4th Biennial Congress
E-mail: cairo2009@passm.org
Web-site: www.cairo2009.passm.org

**6-7 FEBBRAIO – SAN FRANCISCO CA, USA**

Sexual Medicine
Director Tom Lue
E-mail: registration@auanet
Web-site: www.auanet.org/eforms/calendar.cfm

**12-15 FEBBRAIO – FIRENZE, ITALY**

International Society for the Study of Women's Sexual Health
International Meeting
E-mail: suo@wjweiser.com
Website: 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 – 9th Congress
E-mail: congresos.barcelona@viajesiberia.com
Web-site: www.ica2009.com

🇮🇹 11-13 MARZO 2009 – ROME, ITALY

ICA 2009 Satellite Symposium
Sperm DNA damage: from Research to Clinic
E-mail: info@andrologiaitaliana.it
Web-site: www.spermdnasatellite.org

💡 17-21 MARZO – STOCKHOLM, SWEDEN

EAU 24th Congress
E-mail: info@congressconsultants.com
Web-site: eaustockholm2009.org

♂♀ 19-21 MARZO – CARACAS, VENEZUELA

1st World Congress on Medical Sexology
E-mail: fbianco@eldish.net

Aprile 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		

♂ 4-7 APRILE – PHILADELPHIA, USA

American Society of Andrology
34th Annual Meeting
E-mail: info@andrologysociety.com
Web-site: www.andrologysociety.com

🇹🇷 25-29 APRILE – ISTANBUL, TURKEY

European Society of Endocrinology – 11th Congress
Web-site: www.euro-endo.org

💡 25-30 APRILE – CHICAGO IL, USA

AUA Annual Meeting
E-mail: registration@AUAnet.org
Web-site: www.auanet.org

Giugno 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				

♂♀ 21-25 GIUGNO – GÖTEBÖRG, SWEDEN

World Association for Sexual Health
19th World Congress
E-mail: contact@sexo-goteborg2009.com
Web-site: www.sexo-goteborg2009.com

🇳🇱 28 JUNE-1 JULY – AMSTERDAM, HOLLAND

European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE
29th Annual Meeting
Web-site: www.eshre.com

Luglio 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	

♂♀ 10-13 JULY 2009 – PARIS, FRANCE

ISSM
3rd International Consultation on Sexual Medicine
E-mail: info@icsm2009.org
Web-site: www.icsm2009.org

Settembre 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		

🇭🇺 3-5 SETTEMBRE 2009 – BUDAPEST, HUNGARY

International Society for the Study of Aging Male (ISSAM)
2nd European Congress on The Aging Male
Web-site: www.kenes.com/aging

♂♀ **3-5 SETTEMBRE – FLORIANOPOLIS, BRAZIL**

Latin American Society for Sexual Medicine
10th Congress
E-mail: info@slamsnet.org
Web-site: www.slamsnet.org

Ottobre 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

♂♀ **15-18 OTTOBRE – OSAKA, JAPAN**

Asia Pacific Society for the Study of Aging Male
5th Congress
E-mail: aokuyama@uro.med.osaka-u.ac.jp

Novembre 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					

♂♀ **14-18 NOVEMBRE – LYON, FRANCE**

European Society for Sexual Medicine
12th Congress
E-mail: essir@cpo-hanser.de
Web-site: www.essm.org

Dicembre 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		

♂♀ **12 -15 DICEMBRE – SINGAPORE**

Asia Pacific Society for Sexual Medicine
12th Congress
E-mail: obgadaik@nus.edu.sg
Web-site: www.issm.info