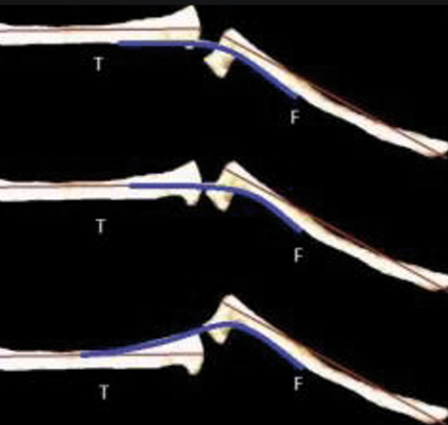
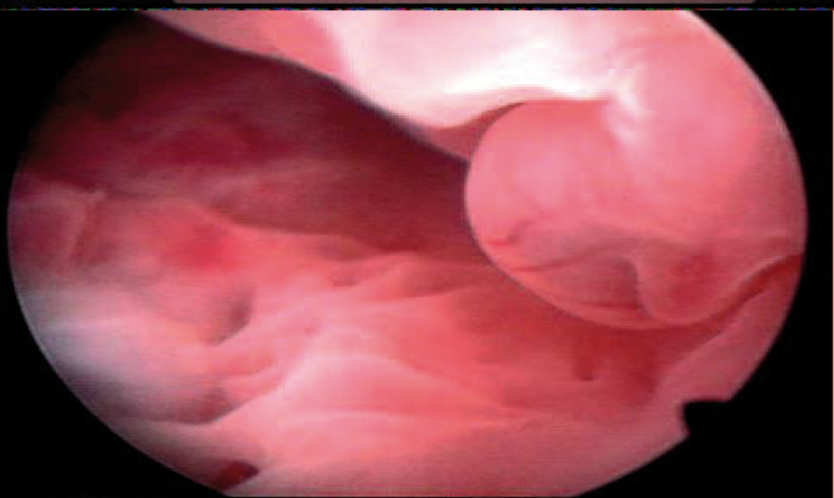
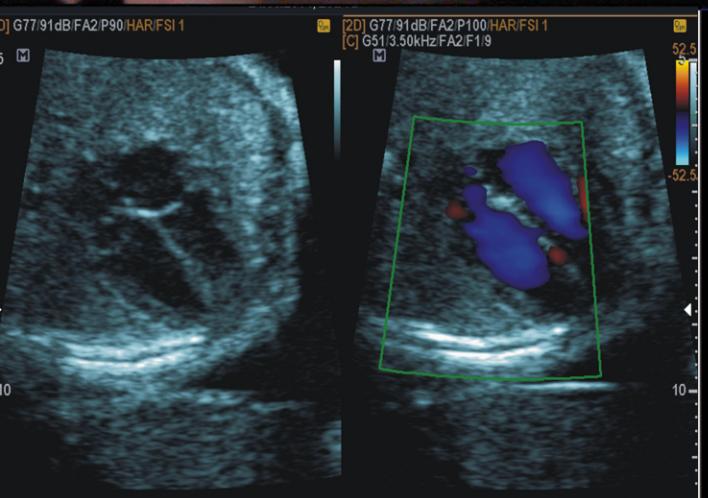
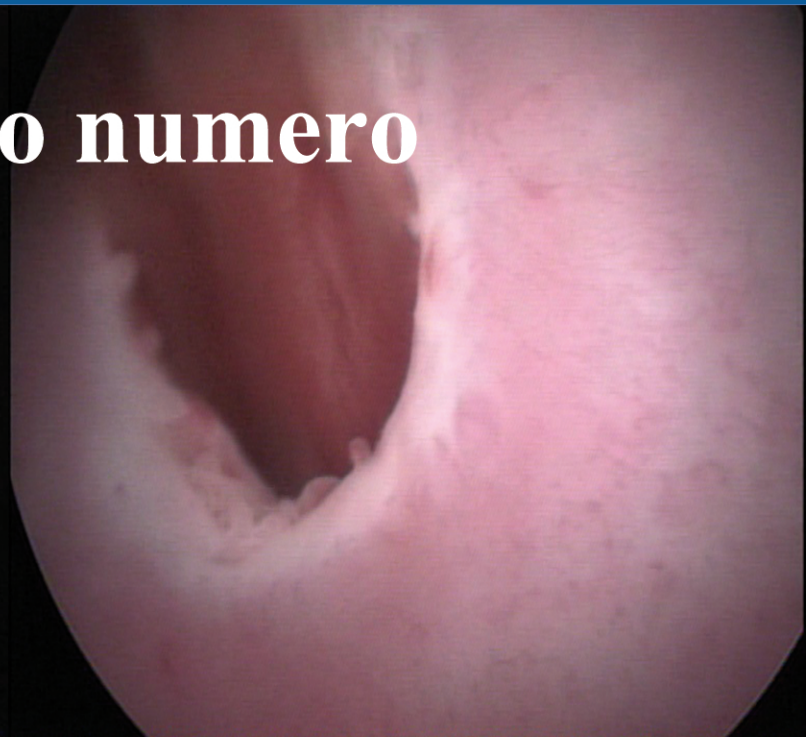
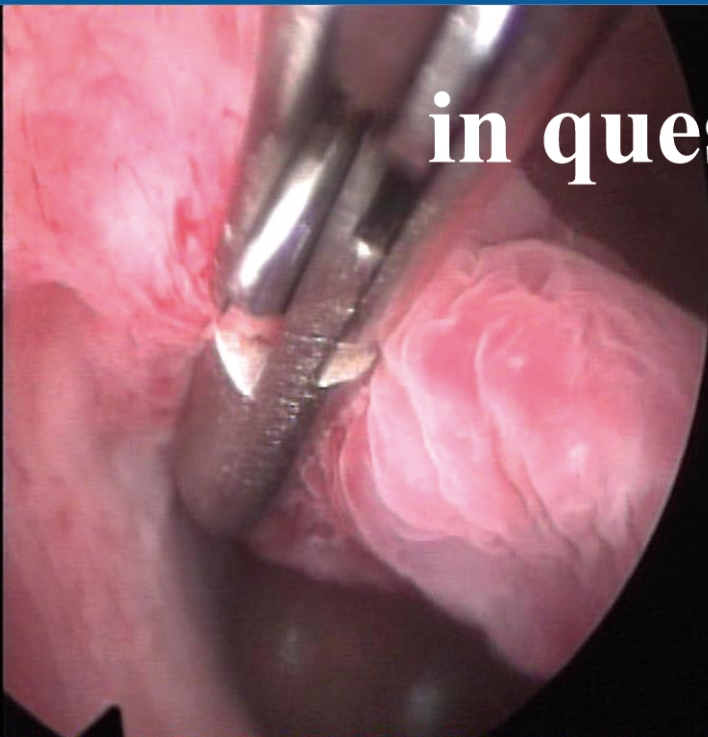


in questo numero



CGR Varianti

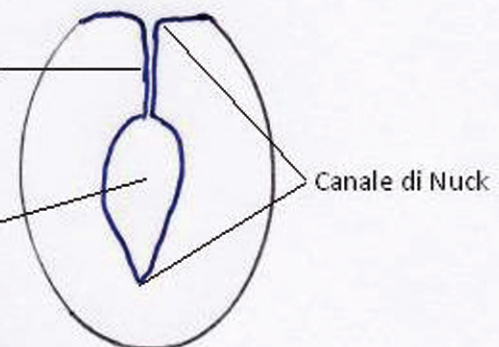
Iperestensione congenita del ginocchio

Sublussazione congenita del ginocchio

Dislocazione congenita del ginocchio

porzione prossimale
parzialmente pervia

Idrocele del
Canale di Nuck



REDAZIONE

Direttore Responsabile

Dr. Pasquale Parisella

Direttore Scientifico

Dr. Pasquale Parisella **Direttore Scientifico Centro Ecografico MED 2000 - CASERTA**

Comitato Scientifico

Dr. Sergio Izzo	Direttore UOC Ostetricia e Ginecologia Az. Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" CASERTA
Dr. Spina Raffaele	Responsabile Servizio Radiologia, Ecografia e Mammografia SASN Sud Italia e Isole - Ministero della Salute NAPOLI . Membro Effettivo Collegio Italiano dei Senologi
Dr. Efstathios Varvarigos	Specialista in Ostetricia e Ginecologia - Diagnosi Prenatale – NAPOLI
Dr. Maria Luisa Di Petrillo	Specialista in Ostetricia e Ginecologia - CASERTA
Dr. Sergio Cipullo	UOC Ostetricia e Ginecologia Az. Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano"-CASERTA
Dr. Carmen L. De Falco	UOC Ostetricia e Ginecologia Az. Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano"-CASERTA
Dr. Alfonso Ruggiero	UOC Ostetricia e Ginecologia Az. Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano"-CASERTA
Dr. Giuseppe De Rosa	Specialista in Medicina Legale - CASERTA
Dr. Luciana Crisci	Magistrato Ordinario
Avv. Paolo Centore	Avvocato Amministrativista - CASERTA

Comitato di Redazione

Dr. Vincenzo Parisella	Medico Chirurgo
Dr. Gelsomina Sorrentino	Medico Chirurgo
Dr. Azalea Marcello	Medico Chirurgo

Autorizzazione Tribunale di Santa Maria Capua Vetere N. 204456/11.11.2015

SEDE: Via Nazionale Appia 197 81022 Casagiove (CASERTA)

Tel. 0823 493 548 - Fax 0824 494 944

e-mail: redazione@med2000eco.it

INDICE

- **La Moderna Endocervicoscopia ovvero La Video Colpo Histeroscopia
dell'Endocervice (VCHE) pag. 1**

- **Diagnosi ecografica prenatale di Ginocchio Recurvato Congenito (CGR)..... pag. 28**

- **Idrocele del canale di Nuck pag. 33**

- **Vena cava inferiore marcatamente ipoplasica: case report pag. 39**

- **La sindrome del parto pretermine: lo stato dell'arte pag. 47**

- **Responsabilità nell'esercizio della professione sanitaria: lacune normative e
attività suppletiva del Giudice pag. 52**

La Moderna Endocervicoscopia ovvero La Video Colpo Histeroscopia dell'Endocervice (VCHE)

Izzo S. *, Parisella P. **

*Direttore Unità Operativa Complessa di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta – e-mail: ostetricia.ginecologia@ospedale.caserta.it - PEC ostetricia@ospedalecasertapec.it

** Direttore Centro Ecografico MED 2000 Caserta, Direttore Scientifico sito web www.med2000eco.it Direttore Scientifico MED2000 Journal, Responsabile Servizio di Diagnostica Ecografica in Oncologia Ginecologica Centro Ecografico MED 2000 Caserta. e-mail: info@med2000eco.it - PEC info@pec.med2000eco.it

Abstract

Le lesioni displastiche e neoplastiche del collo dell'utero pongono problematiche diagnostiche non trascurabili soprattutto se si estendono in alto nel canale cervicale oppure vi insorgono primitivamente, infatti la colposcopia riesce ad esaminare, e non sempre agevolmente, solo la parte più prossimale del canale cervicale noto anche con il termine di endocervice, coniato da Jean de Brux. Con l'introduzione della Videocolposcoisteroscopia dell'endocollo (VCHE), una procedura diagnostica, derivata dall'endocervicoscopia (ECS), ci si è posti l'obiettivo di poter esaminare proprio la fisio-patologia del canale cervicale, in maniera completa, per tutta la sua estensione, oltre la patologia displastica/neoplastica correlata.

Neoplastic and dysplastic cervical lesions are a crucial diagnostic dilemma if they extend up to cervical canal or originate there. Colposcopy is able to investigate, not always easily, only the proximal tract of the cervical canal defined as endocervix (term described by Jean de Brux). The aim of Videocolpohysteroscopy of the endocervix (VCHE), a diagnostic procedure derived from the endocervicoscopy (ECS), is the investigation of physiopathology of the cervical canal for its entire extension.

Prefazione

Le lesioni displastiche e neoplastiche del collo dell'utero pongono problematiche diagnostiche non trascurabili soprattutto se si estendono in alto nel canale cervicale oppure vi insorgono primitivamente, infatti la colposcopia riesce ad esaminare, e non sempre agevolmente, solo la parte più prossimale del canale cervicale noto anche con il termine di endocervice, coniato da Jean de Brux (10). Con l'introduzione della Videocolposcopia dell'endocollo (VCHE), una procedura diagnostica, derivata dall'endocervicoscopia (ECS), ci si è posti l'obiettivo di poter esaminare proprio la fisiopatologia del canale cervicale, in maniera completa, per tutta la sua estensione, oltre la patologia displastica/neoplastica correlata.

Essa nasce nella seconda metà degli anni 90, grazie a un'intuizione dell'Autore che ha pensato di avvalersi dell'Isteroscopia come strumento ottico per la valutazione della mucosa del canale cervicale, previa un'applicazione di acido acetico al 5% come colorante vitale; quindi, sotto certi aspetti, è affine alla colposcopia, da cui mutua le basi scientifiche e il relativo linguaggio descrittivo. Il suo scopo immediato è quello di superare le difficoltà diagnostiche poste dalla mancata visualizzazione, anche parziale, della Giunzione Squamo-Colonnare (GSC) quando essa risale nel canale cervicale, e come in colposcopia, grazie alla reazione dell'acido acetico al 5%, è possibile visualizzare in maniera diretta la lesione, valutandone le relative caratteristiche, quali l'aspetto della superficie, il colore, il tipo di vascolarizzazione, la sede e l'estensione, nonché i rapporti che essa assume con la Zona di Trasformazione (ZT); inoltre permette la valutazione isteroscopica delle lesioni endocervicali nel suo complesso, con il valore aggiunto della reazione al colorante vitale (acido acetico), elemento indispensabile per evidenziare la metaplasia e le lesioni associate all'adenocarcinoma.

Una presunta "complessità e lunghezza" di questa procedura, unita al preconcetto che per risolvere un'eventuale problematica di tipo displastico del collo dell'utero sia, tutto sommato, più semplice escindere alla cieca parte del canale cervicale (See

and treat o escissione Leep diagnostica) ne ha finora limitato la diffusione. Un altro preconcetto, proprio degli isteroscopisti, è che la valutazione del canale cervicale vada fatta alla fine dell'esame, in uscita, utilizzando il gas come mezzo di distensione; vedremo, invece, che con la VCHE, la valutazione dell'endocervice viene fatta in fase iniziale e usando un mezzo liquido per la distensione dello stesso canale.

Noi sosteniamo che la VideoColposcopia dell'Endocervice, o meglio "la Moderna Endocervicoscopia", come è stata ribattezzata recentemente, all' VIII "Congresso Latinoamericano de Patologia del Tracto Genital Inferior y Colposcopia", Buenos Aires -Argentina, sia una tecnica di esecuzione relativamente semplice ed agevole, previo un adeguato addestramento teorico-pratico in Colposcopia ed Isteroscopia, grazie alla quale è possibile una diagnosi più precisa delle lesioni endocervicali in generale, soprattutto delle squamose e ghiandolari, che sono anche localizzabili correttamente dal punto di vista topografico, aspetto, quest'ultimo, non secondario, per ottimizzare l'atteggiamento terapeutico adeguandolo al singolo caso clinico.

Cenni storici

Già nel 1865 Désormoux (9) poneva le basi dell'endoscopia moderna, proponendo, ogni qual volta fosse possibile l'osservazione diretta degli organi. A distanza di 150 anni appare evidente che l'endoscopia ha raggiunto un notevole grado di sviluppo. Fino agli anni 20 il collo uterino poteva essere osservato solo con l'occhio umano; fu allora che Hinselmann (12,13), ideando e realizzando il primo colposcopio permise di esaminarlo sotto ingrandimento. Nasce, così, la Colposcopia.

Successivamente, grazie a Papanicolau e al suo Pap-test è stato possibile sospettare, grazie alla citologia, la presenza di eventuali lesioni preneoplastiche, o francamente neoplastiche, a livello della cervice uterina. Opportunamente integrate la citologia e la colposcopia hanno consentito un approccio più preciso alla diagnostica delle lesioni cervicali e permesso l'organizzazione di efficaci programmi di screening per la prevenzione e la cura delle stesse lesioni.

Come già accennato, la colposcopia non riesce sempre a valutare la GSC quando risale nel canale cervicale; l'introduzione dello speculum endocervicale di Kogan non risolve il problema in ogni caso e, a prescindere dal traumatismo che spesso provoca, il suo raggio d'azione non va oltre la parte più prossimale dello stesso canale. In questi casi l'esame colposcopico viene definito come "non conclusivo" o "insoddisfacente". Eppure sappiamo che la maggior parte delle lesioni cervicali insorgono in prossimità della stessa giunzione per cui una sua corretta valutazione riveste un ruolo cruciale se si vuole ottenere una diagnosi precisa.

Un primo tentativo di esplorare il canale cervicale fu messo in atto da Jacques Hamou (14) negli anni 80, con l'introduzione della Microcolposcopia; egli aveva compreso che soltanto un endoscopio dotato di caratteristiche tecniche ed ottiche particolari, come l'Isteroscopio, poteva permettere di superare l'orificio uterino esterno (OUE) e penetrare il canale cervicale. Grazie all'utilizzo di coloranti naturali quali il Bleu di Watermann e il liquido di Lugol questa tecnica permette di ottenere reperti di tipo cito-istologico, con un'osservazione immediata e diretta sia dell'esocervice che dell'endocervice. Tale metodica non ha mai raggiunto la diffusione che era stata preconizzata e questo non solo per la sua difficoltà di esecuzione ma anche per l'impossibilità di ottenere una visione panoramica dell'intero canale cervicale, utile, se non indispensabile, per lo studio delle lesioni ghiandolari e di quelle lesioni squamose che risalgono, con la GSC, nel suo lume, o, anche, che si presentano con le caratteristiche della multifocalità oppure del "salto di lesione".

Con Minoru Ueki negli anni '80 (35,36) lo studio del canale cervicale assume un ruolo più specifico, prima con il suo testo atlante "Cervical Adnocarcinoma" del 1985 e poi nel 1987 con "Endocervical Carcinoma- A Cervicoscopic Atlas". Nasce così il termine di "Endocervicoscopia", anche se questo termine appare improprio per la stessa definizione dell'autore, che definisce, poi, meglio la sua tecnica come "CERVICOSCOPIA"; egli conferma come l'introduzione dello speculum di Kogan nel canale cervicale non permetta una valutazione completa dell'endocervice ma solo

del suo tratto prossimale, e spesso con difficoltà, come avviene nei casi di stenosi dell'orificio uterino esterno, di sanguinamento spontaneo, oppure procurato dall'applicazione delle valve, ed ancora, a causa della frequente presenza di muco. Lo stesso Ueki, in un articolo pubblicato online nel maggio 2010 (37) pone dei limiti diagnostici alla tecnica riferendosi in particolare al caso dell'Adenocarcinoma dell'Endocervice di cui illustra, comunque una serie di aspetti morfologici abbastanza caratteristici che, se rilevati, dovrebbero consentirne, per lo meno, il sospetto diagnostico.

La necessità di superare le problematiche poste dalla "risalita della GSC" fu affrontata, nel 2003, da Prendville (2) che propose una Classificazione di diversi tipi di Zona di Trasformazione (TZ) in base alla sua localizzazione, estensione e visualizzazione più o meno completa. Con essa si distinguono tre tipi di TZ la cui identificazione dovrebbe permettere un approccio terapeutico meno generico e più individualizzato. L'approccio escissionale, infatti, andrebbe modificato a seconda del tipo di TZ:

- TZ tipo 1, completamente esocervicale. E' opportuno usare un metodo escissionale o distruttivo. Per una piccola TZ una sezione di 2 x 1,5 cm può essere sufficiente, invece per TZ più ampie devono essere attuate sezioni più grandi.
- TZ tipo 2 eso-endocervicale parzialmente visualizzabile, Si potrebbe utilizzare un metodo distruttivo, ma sarebbe consigliabile una procedura escissionale con una sezione di 2 x 2 cm.
- TZ tipo 3 endocervicale, con Limite alto non visualizzabile. E' obbligatoria la tecnica escissionale, qualunque sia l'ampiezza. La TZ 3 ha un alto rischio di escissione incompleta. In questo caso, si possono prendere in considerazione tecniche alternative alla LEEP.

La tesi di Prendville appare confermata in uno studio di Anderson M.C. et al, (2) in cui si arriva alla conclusione che nella pratica clinica l'utilizzo del suo algoritmo, basato sui tre tipi di TZ, permette di ottenere risultati soddisfacenti in termini di escissione completa della lesione, anche se condotta "alla cieca"; va comunque osservato

che, nello stesso studio, viene rilevata una percentuale di apice positivo che oscilla fra il 5 ed il 35%.

Un altro elemento di cui occorre tener conto è relativo al fatto che è stata ampiamente dimostrata la scarsa sensibilità e specificità della Colposcopia nelle pazienti con pap test H-SIL e GSC non valutabile per intero, se comparata con i risultati delle escissioni LEEP effettuate con metodica "see and treat". Anche durante i lavori della Consensus Conference del 2006 promossa dalla ASCCP (39), Thomas C, Wright Jr, Stewart Massad, ed altri, osservarono che nel corso di una singola valutazione colposcopica possono sfuggire un significativo numero di lesioni CIN2-3 in donne con diagnosi citologica di H-SIL e che pertanto la metodica "see and treat" può rappresentare, invece, un ragionevole approccio per la soluzione dei casi in cui la colposcopia non appare affidabile dal punto di vista diagnostico. Essi sottolineano, inoltre, che circa il 2% delle donne con H-SIL sono affette da carcinoma invasivo. Sconsigliano, invece, il "see and treat" nelle adolescenti perché il rischio di sovratrattamento sarebbe troppo alto. Quindi tenendo conto di tutto ciò introdussero, nelle Linee Guida dell'ASCCP, quello che poi è stato definito il "New See and Treat". Anche il manuale del II livello del GISCI affronta la problematica della condotta da tenere di fronte ad una sospetta patologia cervicale e prevede che le "donne sottoposte a trattamento in prima istanza al II livello, quindi su base della indicazione citologica, debbono essere preventivamente informate sulla opportunità ed eventualità di eseguire direttamente un trattamento escissionale, e questo deve avere un esito istologico di CIN su pezzo escisso almeno nel 90% dei casi. Il trattamento senza precedente conferma biptica e fortemente sconsigliato per le diagnosi di LSIL, per evitare un eccesso di sovratrattamento: parimenti, come indicato dallo standard di qualità, per queste presentazioni non deve essere preso in considerazione per questa procedura il trattamento distruttivo (9). Il ricorso a questa procedura risulta estremamente limitato, quasi nullo, nei dati delle survey nazionali (34,38).

Possiamo osservare, anche in base a queste citazioni, che manca, a tutt'oggi, un approccio diagnostico ed escissionale meno generico e più

adeguato al singolo caso clinico e noi riteniamo che questo atteggiamento, possa essere superato con l'adozione di una nuova metodologia diagnostica endocervicoscopica come la "VCHE" il cui ruolo, nella diagnostica delle lesioni endocervicali, a 15 anni dal suo esordio, appare oramai ben precisato: utilizzando al meglio capacità diagnostiche proprie delle Colposcopia e dell'Isteroscopia, essa rende possibile studiare accuratamente il canale cervicale, valutando le varie caratteristiche della mucosa che lo riveste quali l'aspetto della sua superficie, la vascolarizzazione, l'eventuale presenza di cisti di Naboth oppure di polipi fino all'identificazione di alterazioni francamente displastiche rappresentate, ad esempio, dalla presenza di vegetazioni papillari atipiche che sono suggestive per neoplasie ghiandolari a sviluppo esofitico. E' possibile, poi, individuare la GSC anche quando risale oltre il limite visivo dell'esplorazione con speculum di Kogan e/o della Microcolposcopia. Inoltre possono essere valutate la sede, l'estensione e il grading delle lesioni endocervicali, e, infine, delineare meglio i rapporti tra area di trasformazione e lesione anche nei casi di "multifocalità" e/o presenza di lesione "a salto". La valutazione di tutti questi elementi rende possibile biopsie mirate e/o guidate delle lesioni, e non alla cieca, che permettono, poi, trattamenti quanto mai conservativi e che, comunque riducono il rischio di trattamenti incompleti con coinvolgimento dei margini, soprattutto per quanto riguarda quelli apicali.

Il canale cervicale secondo Madre Natura

Il Canale Cervicale, anch'esso di origine mulleriana, ha una conformazione più o meno regolarmente cilindrica e cava, un po' più dilatata nel tratto intermedio. Con il termine "endocervice" introdotto, come già detto, da Jean de Brux (10), ci si riferisce propriamente alla mucosa che riveste il canale cervicale. Essa continua da un lato con la mucosa endometriale, dall'altro con la mucosa che riveste la "portio" o "esocervice". La mucosa endocervicale è costituita da un unico strato di cellule epiteliali secernenti. Non sono presenti, a tale livello, delle vere strutture ghiandolari. Infatti Fluhmann ha dimostrato che le presunte ghiandole tubulari, precedentemente descritte, sono in realtà delle invaginazioni ed evaginazioni della

mucosa; sono presenti anche cellule di tipo ciliato che intervengono nella distribuzione e mobilitazione del muco.

Lo stroma del collo è costituito da fasci connettivali, fibre elastiche e muscolatura liscia (Danforth).

La rete vascolare normale, è ben visualizzabile con il colposcopio e con l'isteroscopio, nella zona sottoepiteliale è composta da due sistemi capillari: capillari circondati da papille connettivali, che si proiettano verso la superficie, mentre una rete sottoepiteliale decorre parallela all'epitelio di superficie. Questa rete nell'endocervice è molto sviluppata e si distende sotto l'azione ormonale(26). Come altri settori dell'apparato genitale femminile possiede recettori per gli estrogeni ed il progesterone, con modificazioni ritmiche coordinate da tali ormoni. Il muco cervicale è composto da una fase acquosa, ove sono disciolti elettroliti e sostanze idrosolubili come zuccheri e amminoacidi, (Rohr et al. 1992; Sahrbacher et al 2002) in cui è dispersa mucina (Sheehan e Carlstedt 1990). Un importante studio di Erik Odeblad (26) ha permesso di identificare "tre tipi di endo-ghiandole del collo dell'utero" e che egli definisce anche "cripte":

☐ "S crypts", produttrici di "S mucus," che formano dei canali stringa-like e forniscono un supporto ("vasche") per la migrazione delle cellule spermatiche.

☐ L cripte, produttrici di L muco, che avrebbero lo scopo di eliminare lo sperma di bassa qualità e forniscono una struttura per sostenere ciò che egli chiama la S e la P muco.

☐ G cripte, produttrici di G muco, che è "un muco gestageno impenetrabile" che si forma nel tratto basso del canale cervicale, ostacola l'ingresso degli spermatozoi, e possiede anche competenze immunologiche visto che protegge il sistema riproduttivo della donna dalle infezioni.

Queste osservazioni hanno indotto lo stesso autore ad affermare che "la cervice è un organo di precisione, così complesso come l'occhio". In pratica un vero e proprio organo.

Metodiche di studio dell'Endocervice: osservare il presente con un occhio al passato.

La diagnosi delle patologie endocervicali si fonda su:

☐ metodiche "cieche", così definibili perché la ricerca della lesione prescinde da una precisa localizzazione della stessa nel canale cervicale: citologia endocervicale con cytobrush, curettage del canale cervicale (ECC /LEC), HPV-HR Test, HPV-Rna Test, Fish Test (TERC test), ricerca Proteina P16/Kj67.

☐ escissione diagnostica, (chirurgica, laser, con ago a radiofrequenza) del tessuto cervicale sospetto per patologia; anche in questi casi si può parlare di "una metodica alla "cieca", così come definita da Anderson M.C. ed Hartley R.B.

☐ metodiche che cercano di individuare accuratamente la disposizione topografica dell'eventuale lesione, (endocervicoscopia, microcolpoisteroscopia, Isteroscopia) .

Tra le metodiche "alla cieca" quella universalmente più diffusa è rappresentata dal curettage dell'endocervice (ECC-LEC), e questo nonostante l'evidenza dei suoi limiti, rappresentati sia dalla esiguità del campione prelevato, che dalla difficoltà ad orientarlo correttamente per l'esame istologico (1). Numerosi studi ne dimostrano la scarsa sensibilità e specificità, soprattutto se comparata alla citologia (Andersen., 1988; Al di et di Weitzman., 1988; Hoffman., 1993; Mogensen., 1997). Andersen (1), in uno studio su 87 coni, rileva che la sensibilità della citologia è pari al 92%, mentre quella dell'istologia non va oltre il 55%; viceversa la specificità dell'istologia è pari al 75%, ed è superiore a quella della Citologia (38%); un altro problema dell'ECC è dato dall'alto numero dei falsi negativi, pari al 45%. Alla luce di questi dati appare opportuna un'integrazione della citologia e dell'ECC con altre metodiche.

L'introduzione dei test HPV-HR e HPV mRNA, possono fornire, in mani esperte, delle buone indicazioni sia riguardo al rischio, come nel caso del DNA test, sia come specifico predittore di lesione evolutiva nel caso del test m-RNA (23,28,32).

La recente introduzione del "Fish Test" (11), (Fluorescent In Situ Hybridization) consente di individuare una specifica anomalia cromosomica tipica delle cellule in evoluzione neoplastica (amplificazione della regione 3q26), che aumenta con il progredire della gravità della displasia. Questa anomalia è presente nel 22% dei casi di L-SIL, nel 50-80% dei casi di H-SIL e nel 100% dei casi di carcinoma; quindi nel caso di FISH TEST POSITIVO la paziente dovrà essere seguita con particolare attenzione anche se, purtroppo, non offre alcuna indicazione nel caso di Adenocarcinoma endocervicale.

La p16INK4a è una proteina cellulare che può fungere da biomarcatore indipendente dal tipo di HR-HPV individuale ed è indicativa del processo patologico canceroso cervicale in atto. Esistono molti tipi di HR-HPV, ma in ogni caso l'effetto delle oncoproteine E7 è lo stesso nel bloccare la pRB e condurre all'iper-espressione della p16INK4a. L'iper-espressione della p16INK4a è pertanto un diretto marcatore dell'attività oncogenica di tutti i vari tipi di HPV ad alto rischio e non evidenzia una maggiore prevalenza nelle donne giovani, pertanto funge da Biomarcatore indipendente, mentre la sovraimpresione del KJ67 è un indicatore di progressione, e questo sia per la linea squamosa che ghiandolare (33).

E' appena il caso di ricordare, comunque, che tutti questi test biologici non forniscono alcuna indicazione sull'esatta sede, l'estensione, il grading effettivo della lesione, né meno circa le lesioni satelliti associate.

Per le tecniche diagnostiche endoscopiche, abbiamo già accennato alle potenzialità ed ai limiti della Microcolposcopia (14). Per quanto riguarda l'Isteroscopia, lo studio di Ueki del 2010 è molto significativo soprattutto nei riguardi della ricerca di quei quadri endoscopici che sono essenziali per individuare le lesioni ghiandolari endocervicali, molto simili per l'aspetto all'adenocarcinoma endometriale (7). Un dato, secondo noi, trascurato da parte dell'Autore, è rappresentato dal fatto che la metodica di visualizzazione isteroscopica di per sé non offre un ausilio diagnostico nei riguardi della patologia di tipo squamoso, che è pur sempre preminente, anche nell'endocervic, senza considerare che

l'adenocarcinoma in situ è associato ad atipia dell'epitelio squamoso nel 35-77% dei casi (3,6). Il non poter evidenziare l'epitelio squamoso atipico e/o metaplasico assume un ruolo significativo, soprattutto se si tiene conto del fatto che lo stesso Burghardt (6) citando la sua personale esperienza, dichiara che il ritrovamento dell'adenocarcinoma in situ e microinvasivo, di solito, è stato un reperto occasionale in campioni di conizzazione prelevati in pazienti trattate per CIN, anche se è opportuno aggiungere che oggi la citologia permette di sospettarlo sempre più spesso.

Possiamo, quindi, concludere, che tutte le metodiche diagnostiche alla cieca, pur essendo utili nel rilevare la presenza della patologia di certo non ne possono indicare la "sede", l'estensione, il rapporto tra lesione e TZ e, ancora, non sono utili nel definire un vero e proprio grading. Le tecniche endoscopiche presentano dei limiti diagnostici sia per le lesioni squamose che per quelle ghiandolari. Tutto ciò ha condotto in questi anni a privilegiare le metodiche escissionali (34), anche se condotte alla cieca, poiché consentono di ottenere un campione istologico adeguato sul quale poi basarsi per un successivo e corretto percorso diagnostico terapeutico.

La VCHE prevede una preparazione del tessuto da esaminare con acido acetico al 5%, e come in Colposcopia, lo scopo è quello di evidenziare, grazie ad esso, la presenza di eventuali lesioni dell'epitelio di rivestimento. Hinselmann (12,13) ne propose per primo l'utilizzo. E' capace di evidenziare l'epitelio squamoso non glicogenato, rendendolo di un bianco evidente, ancora più spiccato se il tessuto è displasico; il meccanismo, non ancora noto, prevede comunque la coagulazione delle proteine delle cellule epiteliali e una vasocostrizione dei vasi stromali, mentre non altera la vascolarizzazione sottomucosa e papillare dell'endocervice, soprattutto quando essa è fortemente atipica. La moderna Endocervicoscopia (VCHE) abbina le possibilità diagnostiche della Colposcopia e dall'Isteroscopia e, grazie a quest'ultima, permette di esaminare il canale cervicale, per la cui distensione utilizziamo un mezzo liquido come la soluzione fisiologica. E' possibile, così, superare facilmente l'orificio uterino esterno e proseguire l'osservazione nel canale. La nulliparità, le pazienti in post

menopausa, la stenosi per esiti cicatriziali non ostacolano l'esame nel corso del quale è anche possibile rimuovere muco, eventuali detriti, e soprattutto il sangue, che spesso è l'ostacolo maggiore all'osservazione della superficie dell'endocervice, soprattutto nei casi di patologia eteroplasica.

Il "flusso liquido direzionale" dei moderni isteroscopi a flusso continuo, è utile per esaminare la superficie di entrambe le facce di una plica endocervicale, che vengono sfogliate come la pagina di un libro. E' poi possibile, individuare le basi di formazioni polipoidi ed esaminare eventuali diverticoli del canale, come nell'istmocele.

L'endocervicoscopia : la tecnica , la terminologia e la classificazione.

E' consigliabile (19) effettuare l'esame, se possibile, sempre dopo una colposcopia; le due tecniche, anche quando eseguite in rapida successione, potenziano vicendevolmente le proprie capacità diagnostiche. L'esame può essere eseguito sia in età fertile, in entrambe le fasi del ciclo, che in postmenopausa; è sconsigliato, invece, in stato di gravidanza. La preparazione della paziente è piuttosto semplice e ricorda quella della colposcopia.

Si espone la cervice mediante l'applicazione di uno speculum e dopo aver rimosso eventuali detriti e muco con soluzione fisiologica, si applica l'acido acetico al 5% sulla intera area cervico-vaginale, mentre con una pipetta o una siringa da insulina senza ago, si introduce nel canale cervicale circa 1 cc dello stesso acido, avendo cura di esercitare una pressione tale da non fargli superare l'orificio uterino interno, questo per evitare da un lato l'insorgenza di dolore pelvico in fossa iliaca destra, lieve ma comunque ansiogeno per la paziente, dall'altro lato per evitare di modificare l'aspetto della mucosa endometriale, che potrà essere valutata immediatamente dopo, nel corso della stessa seduta. La scelta di utilizzare acido acetico concentrato al 5% è motivata dall'esigenza di contrastare l'alcalinità dell'ambiente endocervicale, il cui Ph varia tra 7,5 e 8. Per lo stesso motivo è opportuno non inondare il canale cervicale con abbondante soluzione fisiologica prima di applicare il colorante

vitale: si evita, così, una sua eccessiva diluizione che ne comprometterebbe la capacità di colorazione del tessuto displasico. L'uso del tampone montato ed imbevuto di acido acetico è sconsigliato, perchè non ne assicura un' omogenea e completa diffusione sull'intera endocervice, oltre alla possibilità di eventuale traumatismo che causerebbe sanguinamento. Dopo questa prima fase è opportuno attendere 60-90 secondi (questo è il secondo motivo per cui la tecnica vaginoscopica, senza speculum con dilatazione idrica del canale vaginale e dell'endocervice non è consigliata), il tempo necessario perché il colorante vitale possa agire sulle superfici da esaminare e questo soprattutto per l'endocervice. Questo breve lasso di tempo può essere impiegato per osservare la vagina, i fornicati e l'esocervice.

Da questo momento inizia l'esame vero e proprio, ossia la VCHE. Aprendo il flusso di soluzione fisiologica si inonda la vagina e si esaminano i fornicati vaginali, la vagina stessa, l'esocervice e, poi, valicando l'OUE l'endocervice fino all'OUI, che può essere, poi, a sua volta valicato per eseguire un'accessoria valutazione della cavità uterina come in una comune isteroscopia. Va sempre ricordato che l'esame viene praticato in entrata, nel canale, sotto l'azione del flusso continuo, alla pressione necessaria per la dilatazione dell'OUE e del canale stesso, cercando di evitare traumi con lo isteroscopio. E' necessario che il flusso determini un'adeguata dilatazione per una corretta visione, mentre ruotando l'ottica, con angolazione consigliata di 30 gradi, sarà possibile esaminare a 360 gradi l'intera endocervice, per ottenere un esame completo e dettagliato, nonché traumatico ed indolore. L'isteroscopia va impugnata tenendo una mano sulla telecamera, mentre l'altra con pollice ne guida l'estremità che penetra nel canale. La stabilità dello strumento è utile, se non indispensabile, per evitare traumi che comprometterebbero la qualità di visione dell'esame. L'Endocervicoscopia prevede in primo luogo l'individuazione della GSC e della sua eventuale risalita; successivamente si procede ad una osservazione sistematica della morfologia del canale endocervicale e della mucosa che lo riveste. Verrà valutato l'epitelio di rivestimento cilindrico, con i suoi aspetti trofici e/o atrofici, e l'eventuale presenza, nel suo contesto, di aree di trasformazione e i rapporti che contraggono, o

meno, con l'area giunzionale; il rilievo degli sbocchi delle cripte ghiandolari (ispessimento, erosione), la presenza di Cisti di Naboth; potrà essere valutata la rete vascolare e la presenza o meno di Iperplasia papillare con i relativi aspetti superficiali. Nel corso dell'esame è possibile individuare formazioni polipoidi, miomi, aree di cheratosi e anche immagini suggestive per flogosi, diverticoli endocervicali, incluso l'istmocele, proprio come nell'esame isteroscopico, ma, con in più, il valore aggiunto offerto dall'utilizzo del colorante vitale. L'esame infine mirerà ad individuare, e a definire l'estensione e l'ispessimento di quelle aree aceto reattive (Epitelio aceto-bianco sottile o ispessito) che risalgono nel canale , esaminando anche le anomalie vascolari tipiche dei quadri di mosaico o puntato, regolare o irregolare, e soprattutto individuare la presenza di aree di iperplasia-iptrofia papillare con eventuali atipie della superficie e della vascolarizzazione, con associate aree di necrosi e presenza di, muco denso, sanguinamento spontaneo, granulazioni atipiche, come nel caso illustrato nella Tabella n°1. Va, poi, sottolineato che con la VCHE è possibile rilevare, nel corso dello stesso esame la presenza di quadri anormali colposcopici, esocervicali o endocervicali, nonché esaminare la cavità uterina, ove richiesto.

Si può così formulare indicazioni oltre che alla sede ed alla estensione, anche al grading ed alla eventuale associazione con aree satelliti (multifocalità/Salto di lesione).Sappiamo bene che un'adeguata biopsia cervicale, escissionale o meno, deve essere mirata, o almeno guidata (8). Quando la GSC è risalita o, comunque, non valutabile completamente, la Colposcopia non è in grado di offrire la visione indispensabile per un adeguato prelievo bioptico. Questa criticità può essere superata con la VCHE che esplora l'intero canale cervicale in modo sistematico e panoramico consentendo, quindi, una biopsia guidata che sarà di notevole ausilio e potrà essere effettuata con l'utilizzo di Pinze di KevorKian, di Burke o simili; esse grazie alla parte fissa e quella mobile permettono, anche nel canale cervicale, di orientare il morso verso l'area sospetta, mentre con un successivo controllo endoscopico verrà confermata, o meno, l'appropriatezza della sede del prelievo. Ci sembra sconsigliabile, invece, l'utilizzo di un resetoscopio, sia esso monopolare

o bipolare, perché sarebbe necessaria una dilatazione del canale che potrebbe danneggiare la mucosa che lo riveste. Nel caso dei miniresettori, il danno termico spesso impedisce un esame istologico soddisfacente. Nella nostra pratica stiamo utilizzando un elettrodo da 5Fr, detto Twizle, con corrente bipolare, che consente di vaporizzare e resecare, nel caso specifico va utilizzata solo corrente da taglio per ridurre il danno termico. Non abbiamo ancora dati sufficienti per esprimerci sulla qualità della biopsia con questa metodica, mentre appare auspicabile, che venga reso disponibile un prodotto simile per dimensioni, ma con un tagliente sottile per poter praticare un'escissione netta con scarsa vaporizzazione dei margini. Inoltre possiamo considerare la biopsia escissionale con ansa diatermica (Leep), introdotta da Cartier (7) una vera e propria mini-conizzazione, se effettuata sotto la guida della VCHE una tecnica adeguata per praticare una biopsia endocervicale con il vantaggio di escindere solo l'area di trasformazione atipica evitando sovratrattamenti inutili, e magnificando, così, il suo ruolo di tecnica sia diagnostica che terapeutica. Anche il curettage endocervicale sotto guida endocervicoscopica invece che alla cieca, verrebbe effettuato con maggior precisione, proprio come avviene nel raschiamento endometriale sotto guida isteroscopica.

LA NOSTRA RICERCA

Per valutare la sensibilità diagnostica della VCHE abbiamo condotto uno studio retrospettivo-prospettico, con campionamento causale semplice, riguardante 273 pazienti con diagnosi di neoplasia endocervicale alla biopsia sotto guida colposcopia e sottoposte, quindi, a laser cilindizzazione presso l'Ospedale Sacro Cuore di Gesù, Fatebenefratelli di Benvento, prima e l'Ospedale A.O.R.N. A.S. Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta, successivamente.

- Abbiamo analizzato, per ogni singolo caso clinico, la scheda endocervicoscopica e il corrispondente esame istologico effettuato sul cilindro cervicale asportato. Delle 273 pazienti ne sono state escluse 29; 21 per artefatti tecnici , 3 per coinvolgimento neoplastico e 5 per GSC esocervicale; quindi sono rimaste 244 pazienti nel gruppo di studio.

La sensibilità diagnostica della metodica è stata testata sui seguenti aspetti (risultati riassunti in Tab.n.2):

- ☒ - Valutazione della risalita della GSC
- ☒ - coinvolgimento ghiandolare endocervicale
- ☒ - presenza o meno di aree di trasformazione e/o metaplasia squamosa della mucosa endocervicale.
- ☒ - presenza del fenomeno del "salto di lesione", inteso anche come multifocalità.

L'endocervicoscopia ha individuato correttamente il livello di risalita della GSC in 235 casi su 244 (96,3%); per quanto riguarda il coinvolgimento ghiandolare il grado di corrispondenza fra esame endocervicoscopico ed istologico è stato del 92,1% (153 pazienti su 166); per la Trasformazione Normale/metaplasia Squamosa abbiamo il 92,6% (152/164) e per il Salto di lesione 84% (63/75).

Emerge, dunque, che la tecnica ha una buona sensibilità diagnostica, se confrontata con il risultato dell'esame istologico successivo, nel valutare la risalita della GSC, il coinvolgimento ghiandolare e l'individuazione di aree di trasformazione nell'endocervice. Questi dati sono vicini a quelli che esprimono la sensibilità della Colposcopia nella valutazione dell'esocervice, e sono, in un certo senso, attesi considerata l'affinità fra le due tecniche, pur rimanendo diversi gli strumenti diagnostici e le aree oggetto di indagine, cioè esocervice ed endocervice. Più problematico appare il dato relativo al "salto di lesione", che viene riscontrato nel 25/27 % dei casi, un valore sensibilmente più alto rispetto alla media ECSE, che si attesta al 17,3%; anche se questo dato è viziato dal fatto che il quadro è riferito non solo al sospetto di lesione displastica-neoplastica (che in un nostro studio riportato più avanti è di circa il 10%) , ma anche al quadro di trasformazione-metaplasia che, a salto, appunto, coinvolge spesso il tratto alto dell'endocervice, come accade nella metaplasia tubarica dell'Endocervice oppure in premenopausa.

Abbiamo valutato anche quadri meno specifici, in aggiunta a quelli più tipici delle lesioni displastiche-neoplastiche, per saggiare

ulteriormente la sensibilità di questa tecnica pur essendo coscienti di poter andare a scapito della specificità, e , anche per questo è in corso una valutazione della specificità, oltre che della sensibilità, dei rilievi endocervicoscopici.

Per una corretta valutazione statistica dei nostri risultati abbiamo proposto ad un gruppo di studio della Università Luigi Bocconi di Milano, esperti in statistica inferenziale, di stimare, a partire dalle caratteristiche dei campioni in oggetto, la valutazione della probabilità di ottenere quei risultati nella popolazione, se l'ipotesi di partenza (i nostri risultati) fosse vera.

I risultati sono illustrati nella tabella n.3 .

E' noto che la letteratura scientifica è, in genere, concorde sull'opportunità di adottare un atteggiamento prudente, nell'effettuare l'escissione delle lesioni cervicali, per ridurre il rischio di alcune complicanze della gravidanza ad essa correlate, quali il parto pretermine, la PROM (rottura intempestiva delle membrane), la nascita di neonati di basso peso e l'aumento del rischio di ricorso al taglio Cesareo.

In una meta analisi su 27 studi , pubblicata su Lancet del 2006, Kyrgiou evidenzia come nelle pazienti trattate sia con tecnica escissionale classica a lama fredda, che con tecnica Laser CO2 e con Lletz si rileva un incremento del parto prematuro che oscilla dall'11% (Lletz) al 14% (laser, lama fredda), un basso peso alla nascita tra il 12% (lama fredda)e l'8% (Lletz), un incremento di TC del 9% per la lama fredda, e, ancora, un incremento del 5% di pProm per le tecnica Lletz (22). Questi dati, peraltro ancora oggetto di discussione, ci hanno spinto a cercare di ottimizzare i risultati del trattamento escissionale utilizzando una tecnica diagnostica che permetta di definire meglio, a prescindere dal grading, alcuni caratteri di una lesione preneoplastica quali la sede, l'estensione, i rapporti fra la lesione e la zona di trasformazione e, ancora, l'eventuale presenza di aree "a salto" o comunque multifocali. Poter valutare questi aspetti permette, poi, di ottimizzare il trattamento escissionale, non più effettuato alla cieca ma calibrato. E' possibile, inoltre, in casi ben selezionati, attuare interventi più conservativi come la vaporizzazione Laser CO2,

sempre per meglio preservare una futura fertilità. Seguendo le indicazioni fornite dalle varie Società Scientifiche e dalla medicina basata sull'evidenza clinica, abbiamo prodotto uno studio di coorte di tipo osservazionale prospettico dal gennaio 1989 a Dicembre 2012 su 856 pazienti afferite all'Ospedale Sacro Cuore di Gesù Fatebenefratelli di Benevento e, poi, all'AORNAS Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta, sottoposte a trattamento escissionale di tipo cilindrico, mediante Laser CO₂.

Le pazienti sono state suddivise in due gruppi, un 1° gruppo sottoposto ad intervento escissionale alla cieca calibrando la profondità di escissione in base al grado di CIN e alla risalita della GSC, visualizzabile o meno in colposcopia, proprio come previsto dall'Algoritmo di Prendville, ed un 2° gruppo sottoposto allo stesso intervento chirurgico escissionale, dove, però, la profondità del cilindro era suggerita da una preliminare valutazione endocervicoscopica, tenendo conto, pertanto, del livello di risalita della GSC e di eventuali aree a salto; in questo gruppo di studio l'età delle pazienti era compresa tra i 22 e i 58 anni.

Il grado di risalita della GSC è stato suddiviso in: a) inferiore a 5 mm, b) compreso tra i 5 e i 10 mm, c) maggiore di 10 mm fino a considerare d) il sospetto di coinvolgimento verso l'O.U.I e del tratto alto del canale cervicale oltre i 20 mm. La suddivisione in questi 4 gruppi, è stata adottata anche tenendo conto degli studi di numerosi autori come Hartley ad Anderson, Wright, Richart, Burghardt, Abdul-Karim, Costa, Prendville ed altri, che attribuiscono, come già detto, un ruolo importante all'individuazione della GSC e della sua eventuale risalita nel canale cervicale, all'estensione della lesione, al coinvolgimento ghiandolare, alla valutazione dei limiti superiori dell'AT e alla possibile discontinuità della CIN con il cosiddetto fenomeno del "salto di lesione".

La corretta valutazione di questi aspetti è fondamentale per suggerire una strategia terapeutica di tipo conservativo o, più spesso, escissionale che può essere rappresentata da un cono o, come nel nostro caso, da un cilindro, di profondità tale da poter contenere l'intera AT e rispettando un margine, nel tessuto sano, di almeno 7/8 mm per le lesioni squamose e 10 mm per le lesioni ghiandolari.

La scelta della cilindrazione è stata fatta anche perchè, come suggerito da J. Hamou nel suo Testo Atlante di Microcolpoisteroscopia (14), essa si adatta meglio alla disposizione tridimensionale della CIN. Infatti è possibile variare la base e l'altezza dei cilindri di tessuto asportato a seconda della dislocazione della GSC e della TA praticando ad esempio una cilindrazione a base ampia altezza ridotta (disco laser) oppure riducendo la base a aumentando l'altezza quando la giunzione risale più o meno marcatamente nel canale cervicale giunzione è escervicale. Non è inopportuno precisare che l'altezza del cilindro viene decisa, nel nostro caso, anche in base alla possibilità, offerta dalla VCHE, di valutare il canale cervicale per tutta la sua estensione. Adottando tale criterio, per le lesioni squamose con GSC eso-endocervicale con risalita < 5mm e assenza di salto, è stata effettuata un'escissione cilindrica tipo "disco" (base ampia e altezza del cilindro inferiore a 10/12 mm); per le lesioni squamose con GSC tra i 5/10 mm la profondità dell'escissione è stata inferiore a 20mm, per conservare quanta più endocervice possibile; per le lesioni squamose che risalgono oltre i 10 mm. escissione mirata cilindrica di almeno 20 mm, o più, di profondità fino a realizzare, talora, un'escissione completa che lambisce l'apice del canale, in prossimità della Giunzione colonna-colonnare (GCC), in pratica a livello dell'OUI, e questo nei casi in cui è sospettata la presenza salto e/o multifocalità e pertanto la lesione si estende, comunque, fino al tratto più alto dell'endocervice.

I risultati sono riassunti nelle tabelle 4 e 5 (21). Nelle 392 pazienti del gruppo trattato alla cieca si nota come solo 158 di esse (40%) sono state trattate con tecnica miniescisionale, mentre per le rimanenti 234 pazienti (60%), il restante 60% , sono stati praticati interventi ampiamente demolitivi ma, nonostante questo, in 38 casi (9,7%) l'escissione non è stata completa, con un coinvolgimento del margine apicale in 18 casi (4,6%). Nelle 464 pazienti trattate con escissione guidata dalla VCHE prechirurgica, 278 (60%) sono state sottoposte a miniescisione, con altezza del cilindro inferiore a 12 mm; 138 (30,75%) a un'escissione di circa 20 mm , mentre nei rimanenti 48 casi (10,3%), è stato attuato un trattamento escissionale profondo fin quasi a coinvolgere l'OUI. In questo secondo gruppo il coinvolgimento dei

Med 2000 Journal I - 2015

margini apicali vera problematica dell'escissione incompleta, si è verificato solo in 9 pazienti (1,9 %), da cui, poi, andrebbero decurtati almeno 5 casi che possiamo definire attesi perché già sospettati durante l'esame endocervicoscopico, per cui il valore corretto è di solo di 4 pazienti, pari allo 0,86%, quindi meno del'1%. L'esame della tabella n. 4, relativa alle 278 pazienti sottoposte ad intervento miniescisionale, evidenzia che nonostante l'esame istologico definitivo sul cilindro abbia evidenziato in 153 pazienti (oltre il 50%) una SIL di Alto grado (CIN2+), il coinvolgimento del margine apicale è presente solo nello 0,36% dei casi, quindi senza differenze statisticamente significative rispetto al gruppo generale; in altre parole è possibile limitare al massimo l'escissione senza per questo pregiudicare la guarigione.

I risultati ottenuti e illustrati in questo studio confermano come "la moderna endocervicoscopia," o VCHE, se adottata come esame prechirurgico per rilevare la risalita della GSC, la valutazione dell'Area di Trasformazione e dei suoi rapporti con la lesione, fino all'identificazione di eventuali "salti di lesione", appare determinante per programmare una corretta escissione "calibrata", che si adegua al singolo caso clinico e può risultare spiccatamente conservativa, quando si consideri la profondità del cono/cilindro, anche perché si può prescindere dal grading della lesione stessa. Si può, perciò, superare l'algoritmo di Prendville, riducendo in maniera drastica interventi più demolitivi che potrebbero, poi, interferire con la Fertilità e l'Out put della Gravidanza, come evidenziato da Odeblad (26) nei suoi studi e da recenti metanalisi (22).

E' in corso, frattanto, una nostra valutazione dell'impatto reale del trattamento sulle aspettative di gravidanza nei due gruppi di pazienti.

Rimane, invece, ancora discusso il ruolo diagnostico della VCHE nell'ambito della patologia Ghiandolare e, in particolare dell'Adenocarcinoma endocervicale primitivo o secondario, per coinvolgimento cervicale da adenocarcinoma dell'endometrio. L'incidenza dell'adenocarcinoma endocervicale è stimata intorno al 5% (

percentuale in incremento secondo gli ultimi dati dell'EBM) di tutti i casi di carcinoma cervicale, eppure non sono mai stati riportati studi colposcopici sistematici su questo tipo di lesione. Il problema sostanziale, anche secondo la nostra esperienza, è che probabilmente non esiste una vera e propria immagine colposcopica suggestiva per questo tipo di lesione; sono disponibili, comunque, una serie di quadri clinici che potrebbero suggerire il sospetto di lesione di tipo ghiandolare isolata oppure associata a lesione squamosa (19/20/37). E' quanto emerge anche dagli studi di numerosi e autorevoli Autori come Burghardt, Pickel, Bertrand, Lee ed altri, dove si rileva che non solo non esiste un quadro colposcopico specifico, ma che esso, forse, non potrà mai essere individuato, perché la lesione, pur insorgendo nella maggioranza dei casi a ridosso della GSC, spesso risale nel canale cervicale e quindi non ben valutabile in Colposcopia, soprattutto quando, come più volte accade, la lesione maggiore può risalire nel canale anche oltre i 20 mm.(4/5). L'adenocarcinoma endocervicale, in situ, oppure microinvasivo o francamente invasivo, è una malattia multifocale nel 13-17% dei casi; nell'85% non si estende oltre i 15 mm dalla GSC, che però è quasi sempre risalita e perciò non ben valutabile in Colposcopia; ci sono casi in cui la lesione risale anche per 25 mm nel canale cervicale. Nel programmare un trattamento escisionale è indispensabile rispettare una distanza fra il limite superiore della lesione e il margine di resezione endocervicale superiore ai 10 mm. se si vuole evitare, con una certa sicurezza, che rimanga una lesione residua, e, nello stesso tempo, evitare esiti negativi per una futura fertilità. Pertanto sarebbe necessario includere nel cono/cilindro l'intera Area di Trasformazione ed almeno 1 cm di endocervice; invece, quando la GSC è risalita e non valutabile l'NHSCSP raccomanda di asportare un cono profondo almeno 25 mm, o 30 mm secondo la ASCCP.(30). Occorre ricordare, poi, che nei casi di Adenocarcinoma con istotipo intestinale, endometriode e tubarico, che rappresentano circa il 10% di tutti gli adenocarcinomi cervicali, non solo non c'è alcuna continuità con la Zona di Trasformazione ma, soprattutto, essi insorgono nel tratto alto dell'Endocervice. Infine non bisogna dimenticare il possibile coinvolgimento della

porzione superiore del canale cervicale in caso di adenocarcinoma endometriale con coinvolgimento del canale cervicale. Lo stesso Burghardt (5/6) nel suo testo atlante di Colposcopia afferma che nella sua esperienza, relativa al 1961-1978, ha selezionato 48 casi di adenocarcinoma in situ e 11 casi di tipo invasivo, la cui individuazione, però, è stata incidentale in pazienti sottoposte a conizzazione per CIN e, ancora, che più della metà degli adenocarcinomi invasivi insorgeva nella porzione distale del Canale cervicale e la diagnosi veniva posta solo in seguito al rilievo di una concomitante atipia squamosa eso-endocervicale. Va poi ricordato l'articolo, già citato di Ueki (37) pubblicato on line nel 2010, dove si segnala come "These surface and capillary characteristics resemble the hysteroscopic findings of endometrial carcinoma", ma, aggiungiamo noi, non si tratta certo di quadri individuabili in corso di colposcopia dell'esocervice. L'analisi di questi studi e le esperienze clinico-diagnostiche dell'Autore, relative agli ultimi 15 anni, spinto a cercare di individuare una serie di aspetti endocervicoscopici evidenziabili con la innovativa "Moderna Endocervicoscopia" (VCHE), e che sono riassunti nella tabella n° 5.

Innanzitutto si osserva, in altissima percentuale, l'associazione fra il reperto di un'area di trasformazione tipica/atipica che, a salto o in continuità, risale nell'endocervice, a sostituire parzialmente o del tutto l'epitelio mucoso monostratificato, nel cui ambito sono individuabili la presenza di sbocchi ghiandolari ispessiti, alcuni erosi, e una secrezione di muco denso e vischioso, spesso rimovibile con estrema difficoltà, nonostante l'alta pressione del flusso del mezzo di distensione liquido (evitare il gas, soprattutto in questi casi); oppure l'associazione di aspetti di periplasia-iperplasia, sotto forma di "ciuffi di papille" a contorni irregolari, con una vascolarizzazione di aspetto atipico con vasi ingranditi, tortuosi e multipli, come nella angiogenesi eteroplasica, facilmente sanguinanti al tocco e peraltro facilmente asportabili con pinze da 2 Fr; ed infine la costante associazione di una vascolarizzazione atipica con immagini a "Forcina", a "Virgola", con "irregolare ramificazione e variazione brusca del calibro, aspetti bizzarri, tortuosi ed atipici, con disposizione non più assiale dall'OUE verso l'OUI, e con brusche

modificazioni della direzione", a "cavaturacciolo". D'altro canto i quadri descritti possono essere variamente associati tra di loro e con note di gravità crescente nelle lesioni più invasive fino a realizzare aspetti simili a quelli espressi all'adenocarcinoma endometriale e che, possono suggerire un sospetto di microinvasione o invasione franca.

Un indubitabile vantaggio della VCHE rispetto alla colposcopia è rappresentato dal fatto che con quest'ultima non si riuscirà mai ad individuare una lesione che risale in alto nel canale cervicale. Per quanto riguarda, invece, la Microscopia, essa è dichiaratamente insoddisfacente per la diagnosi delle lesioni ghiandolari. Un punto a favore della VCHE rispetto all'isteroscopia (17/37) è legato al fatto che essa utilizza l'acido acetico come colorante vitale il che permette di evidenziare immagini di tipo colposcopico di notevole importanza all'interno del canale cervicale, che altrimenti andremmo a perdere, e che sono rappresentate, come già detto, dai quadri di epitelio aceto reattivo, dal mosaico e dal puntato irregolare, spesso associati, oppure dagli sbocchi ghiandolari ispessiti ed erosi, o, ancora dalla possibilità di visualizzare vasi sottoepiteliali anomali frequentemente associati ad immagini aceto reattive che ricoprono papille ipertrofiche-iperplastiche, e, questo, soprattutto nelle forme atipiche(17/19/20).

Nel corso di questi anni fra le osservazioni che vengono rivolte alla VCHE, una fra le più frequentemente formulate è relativa al fatto che questa tecnica endoscopica può offrire solo un'immagine di superficie e che non è possibile, quindi, osservare in profondità nelle cripte ghiandolari. Questo limite, secondo noi, è però ravvisabile in tutte le tecniche endoscopiche, dalla colposcopia all'isteroscopia, comprese la laparoscopia, la gastroscopia, la broncoscopia, la rettocolonscopia e così via. Ciò non toglie, comunque, che queste tecniche si sono rivelate, in genere, notevolmente efficaci nei vari procedimenti diagnostici grazie alla loro possibilità di rilevare una serie di elementi clinici che possono porre il sospetto di una lesione di cui si possono valutare anche la sede e l'estensione, nonché i suoi rapporti con il tessuto integro, oltre che consentire la formulazione di un grading della

stessa lesione, tutti elementi indispensabili per mirare o guidare una biopsia e, successivamente, determinare l'approccio terapeutico .

Il carcinoma della cervice è tuttora una delle neoplasie più frequenti, che si colloca al settimo posto nella popolazione generale e al secondo in quella femminile, con un'incidenza, nel 2002, di 493000 nuovi casi di cui 274000 mortali; è più comune nei paesi in via di sviluppo, dove si registrano oltre l'83% dei casi .L'incidenza è ben più bassa nei Paesi sviluppati dove rappresenta solo il 3,6% dei nuovi carcinomi (24) con un'importante riduzione, negli ultimi trent'anni, sia dell'incidenza che della mortalità, grazie ai programmi di screening per la diagnosi precoce, che hanno anche spostato la distribuzione dei casi verso gli stadi più precoci. Diverso, invece, appare il caso dell'adenocarcinoma che, dagli anni '70 ad oggi, ha incrementato la sua incidenza, specialmente tra le donne di giovane età; in Inghilterra, ad esempio, è stato rilevato un rischio 14 volte più alto nelle donne nate dopo il 1965 rispetto a quelle nate prima del 1935; anche studi più recenti, prodotti in vari Paesi, confermano l'aumento della sua incidenza, anche nella forma invasiva, nelle donne più giovani; esso sarebbe legato all'uso dei contraccettivi orali (31).

L'ultimo FIGO Annual Report afferma che circa l'11% dei carcinomi cervicali è rappresentato dall'adenocarcinoma (FIGO 2003).Le cause sono, comunque, poco chiare; inoltre questo tipo di neoplasia è più difficile da rilevare al Pap-test. L'esame citologico eso-endocervicale rappresenta ancora il punto di forza per lo screening, anche se il test HPV-DNA sta progressivamente affermandosi come test primario per selezionare le pazienti da sottoporre poi all'esame citologico; questo test sembra rilevare un numero superiore di pazienti a rischio, se confrontato con l'esame citologico, pur apparendo meno preciso nelle donne con meno di 30 anni (British Medical Journal).

Considerati i limiti, già discussi della colposcopia e dell'isteroscopia, è auspicabile integrare più metodiche diagnostiche, nello screening di massa e nella pratica clinica, per affrontare al meglio questa patologia. E' sempre bene ricordare che ai fini di una "corretta condotta medica" (art. 1176 Codice Civile) si suggerisce di programmare un

corretto "iter diagnostico terapeutico" per evitare un "ritardo di diagnosi, che è risarcibile e può avere anche una alenza penale." Un accurato studio del canale cervicale per tutta sua estensione, tenendo conto dei limiti della colposcopia a tale riguardo, appare quindi essenziale per la diagnosi e la terapia dei tumori del collo dell'utero, nei casi di donne con pap test anomalo di alto grado e/o presenza di AGC.

Ulteriori prove delle possibilità diagnostiche offerte dalla VCHE, si possono desumere dai risultati di un nostro studio retrospettivo-prospettivo di coorte (16) che ha coinvolto 1584 pazienti di età compresa tra i 21 ed i 91 anni, di cui. 829 reclutate per sospetta patologia endometriale e 755 per sospetta patologia eso-endocervicale. Le pazienti sono state incluse nello studio per i seguenti motivi: citologia anormale (ASCUS – AGC - ASC H – LSIL - HSIL), colposcopia insoddisfacente con GSC parzialmente o totalmente endocervicale, sanguinamento uterino anomalo e valutazione preliminare dell'intervento escissionale o distruttivo per CIN. Tutte le pazienti sono state sottoposte, dopo la colposcopia, a VCHE eseguita con un "office hysteroscope" a flusso continuo; poi l'esame è stato completato da una valutazione della cavità uterina come in una comune isteroscopia . Sono state eseguite biopsie mirate su aree anormali della cervice, dell'endocervice e della cavità uterina. Le biopsie eso-endocervicali effettuate sotto visione con VCHE hanno permesso di rilevare la presenza di 7 casi di adenocarcinoma endocervicale, 9 casi di Ca squamoso della portio, 55 casi di CIN III, 77 casi di CIN II, 234 casi di CIN I-HPV e, infine, 316 casi di metaplasia squamosa. I risultati istologici nelle biopsie effettuate per sospetta patologia endometriale hanno evidenziato 10 casi di adenocarcinoma endometriale e 7 casi di iperplasia adenomatosa con atipie. Un dato sicuramente interessante è relativo al fatto che nelle 829 pazienti reclutate per sospetta patologia endometriale la VCHE ha evidenziato 215 casi di metaplasia squamosa immatura, 158 casi di HPV-CIN1 , 48 casi di CIN II, 24 casi di CIN III e 4 casi di Ca endocervicale. Sul versante opposto, nelle 735 pazienti reclutate per sospetta patologia eso-endocervicale è emersa, invece, in un certo numero di casi, una concomitante patologia endometriale: 3 casi di Ca

Med 2000 Journal I - 2015

endometriale e 172 di iperplasia endometriale, di cui 8 con atipia. L'analisi statistica dei dati raccolti ha dimostrato un valore predittivo positivo dell'endocervicoscopia (VPP) del 94.4 % ed un valore predittivo negativo (VPN) del 96.79%. Questi rilievi sembrano indicare che la VCHE dimostra di essere una tecnica sicura ed efficace, dotata di alta sensibilità diagnostica, utile nella nostra pratica clinica, per attuare un work-up preoperatorio delle lesioni cervicali e di lesioni endometriali inattese.

CONCLUSIONI

In conclusione noi sosteniamo che la "Moderna Endocervicoscopia", o VCHE, è una tecnica diagnostica che può integrare da un lato la colposcopia e dall'altro l'isteroscopia; essa è indispensabile per l'esame di un organo complesso come il Canale Cervicale o "Endocervice". Grazie ad essa possiamo, per esempio, superare i limiti della classificazione della patologia endocervicale proposta da De Palo : "Endocervicitis, criptas glandulari, cisti di Naboth, polipi, vascolarizzazione atipica, adenocarcinoma in situ, sinechie. Certi limiti nella classificazione isteroscopica delle patologie del canale cervicale si possono rilevare anche in un recente articolo, intitolato "il gold standard nella diagnostica delle patologie uterine endocervicali ed endometriali <<Isteroscopia>>" , pubblicato nella rivista di Ostetricia ginecologia pratica e medicina perinatale Vol. XXVIII n.1/2013, organo ufficiale dell'A.O.G.O.I e dell' European Society of Breast Echography, dove si elencano: polipi endocervicali, adenomiosi endocervicale, sinechie endocervicali, abnormi dilatazioni endocervicali, lesioni neoplastiche della mucosa endocervicale (adenocarcinoma), cisti di Naboth, ma, sorprendentemente, non si accenna per niente al Cancro cervicale, che d'altronde neanche verrebbe evidenziato dato che non viene prevista una tecnica d'indagine di tipo colposcopico.

Allora, a tale riguardo, come fosse un "uovo di Colombo", desideriamo presentare la nostra proposta di classificazione "endocervicoscopica" che riportiamo nella tabella 1.

La VCHE può limitare i falsi negativi e positivi sia dell' Isteroscopia che della Colposcopia proprio perché valuta più attentamente il canale cervicale

valutandolo con l'occhio del colposcopista e dell'isteroscopista; così si riducono i falsi negativi diagnostici imputabili alle lesioni dislocate in esso ed è possibile praticare biopsie mirate e/o guidate lungo tutto il suo decorso fino all'istmo uterino ; nello stesso tempo essa consente di fronteggiare con maggiore sicurezza le problematiche innescate dai falsi positivi citologici o virali perché è in grado di selezionare meglio quei casi che sarà poi opportuno sottoporre a trattamenti escissionali, riducendo così i casi di sovra trattamento. Ma, ancora, permette di superare l'Algoritmo delle tre Zone di Prendiville, perché individua correttamente la GSC anche quando risale molto in alto nel canale cervicale e definisce meglio la topografia ed il grading della lesione, nonché gli eventuali aspetti di multifocalità e/o "salto", rendendo possibile la personalizzazione del trattamento, che viene adeguato al singolo caso clinico, con un trattamento escissionale anche limitato, o, talora, distruttivo (vaporizzazione) ma senza pregiudicare la guarigione della paziente e preservandone al meglio la futura fertilità.

Anche per questa tecnica, ovviamente, esiste una discussione sui possibili limiti.

La prima obiezione che si muove alla VCHE è relativa alla sua riproducibilità, ma diciamo subito che la stessa problematica riguarda anche la colposcopia e l'isteroscopia di cui sono ben note la variabilità di interpretazione inter-osservatore e, addirittura, intra-osservatore. Un'altra critica mossa frequentemente è che si tratta di un'indagine di superficie; ma, se è per questo, lo sono anche la colposcopia, la microcolpoisteroscopia e tutte le altre tecniche endoscopiche.

Concludiamo, affermando che la VCHE ovvero " la moderna Endocervicoscopia" può avere un'indicazione assoluta nelle seguenti circostanze: Abnormal Bleeding Uterino, nei casi di Colposcopia insoddisfacente con GSC risalita e non valutabile per intero e Pap test anomalo, nei casi dubbi con citologia positiva/HPV DNA/RNA positivo e colposcopia negativa, nella preparazione di un intervento chirurgico conservativo e/o escissionale allo scopo di limitare al minimo l'asportazione, o

la distruzione, di tessuto cervicale, evitando trattamenti alla cieca. L'esame è indicato anche nei casi di sospetta patologia endocervicale rappresentati dalle cisti di Naboth, dai polipi endocervicali, dalle sinechie, dalle abnormi dilatazioni del canale, come diverticoli, istmocele ed altro proprio per il valore aggiunto rappresentato dall'adozione dell'acido acetico utile ad evidenziare l'epitelio di trasformazione, e la vascolarizzazione anomala sottostante, che

spesso accompagnano queste lesioni e ne potrebbero segnalare il carattere di "anomalia sospetta" preludio a successive biopsie. Le indicazioni relative potrebbero, invece, riferirsi a quei casi in cui potrebbe essere utile, ma non indispensabile, adottare l'indagine come completamento diagnostico di un esame isteroscopico per la valutazione di un sanguinamento uterino anomalo, oppure di una Colposcopia nei casi di sospetta patologia endocervicale.

Tabella 1

Cognome e Nome _____ nata il _____



Azienda Ospedaliera di Caserta
"Sant'Anna e San Sebastiano"
 di rilievo nazionale e di alta specializzazione



ENDOCERVICOSCOPIA

Esame conclusivo: Giunzione squamo colonnare (GSC) : non visibile
 visibile <5mm . 5/10 mm. >10 mm. fino al margine alto OUI

NON SODDISFACENTE Flogosi intensa
 Atrofia Intensa
 GSC non valutabile

QUADRO NORMALE

Epitelio cilindrico trofico
 Epitelio cilindrico atrofico 1/3 prossimale 1/3 medio 1/3 distale intero canale
 Zona di trasformazione normale 1/3prossimale 1/3 medio 1/3 distale intero canale a salto
 Sbocchi CRIPTE ghiandolari Cisti di Naboth Esiti vascolari Ipertrofia Papillare

QUADRO ANORMALE

<input type="checkbox"/> Trasformazione Anormale Grado 1 (TA1) (minor change)	<input type="checkbox"/> Epitelio aceto-bianco piatto
	<input type="checkbox"/> Mosaico regolare
	<input type="checkbox"/> Puntato regolare
<input type="checkbox"/> Trasformazione Anormale Grado 2 (TA2) (major change)	<input type="checkbox"/> Epitelio aceto-bianco ispessito
	<input type="checkbox"/> Mosaico irregolare
	<input type="checkbox"/> Puntato irregolare
	<input type="checkbox"/> Vascolarizzazione anormale
<input type="checkbox"/> Lesione a salto	<input type="checkbox"/> low <input type="checkbox"/> High
	<input type="checkbox"/> Ipertrofia/iperplasia Papillare anormale
	<input type="checkbox"/> low <input type="checkbox"/> High
<input type="checkbox"/> Sospetto Lesioni a salto	<input type="checkbox"/> Bordi netti
<input type="checkbox"/> Sbocchi delle cripte ghiandolari	<input type="checkbox"/> Bordi sfumati
<input type="checkbox"/> Sbocchi delle cripte ghiandolari ispessiti	<input type="checkbox"/> Settori congesti/erosivi
<input type="checkbox"/> sospetta neoplasia invasiva : <input type="checkbox"/> Vasi atipici <input type="checkbox"/> ipertrofia/iperplasia papillare Atipica	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Zona di trasformazione anormale con sbocchi ghiand. Ispessiti/erosi <input type="checkbox"/> Granulazioni <input type="checkbox"/> Necrosi	

REPERTI VARI

Esiti di trattamento Poliposi Cisti di Naboth Istmocele/Abnorme cavità
 Mioma _____ condiloma esofitico cheratosi flogosi atrofia

<input type="checkbox"/> Biopsia mirata eso cervicale	Si esegue <input type="checkbox"/>	Si consiglia <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Raschiamento endocervicale	<input type="checkbox"/> biopsia mirata endocervicale	<input type="checkbox"/> biopsia orientata endocervicale
<input type="checkbox"/> DTC <input type="checkbox"/> Vaporizzazione	<input type="checkbox"/> Polipectomia cervicale	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Isteroscopia	<input type="checkbox"/> Leep <input type="checkbox"/> Lasercilindro	<input type="checkbox"/> Conizzazione
<input type="checkbox"/> Altro intervento	<input type="checkbox"/> Biopsia Endometriale	<input type="checkbox"/> Si allega referto isteroscopico
<input type="checkbox"/> note conclusive:.....		

Data: _____ Firma _____

Tabella 2

Confronto su 273 casi sottoposti a lasercilindrizzazione al dic 2012: Confronto tra istologia e rilievi VCSE	N.	%	Studio inferenziale I.C. 95%	Agresti Coull interval
GSC Non valutabile per artefatti	21	7,69		
GSC coinvolgimento per CA infiltrante	3	1,09		
Esocervicale	5	1,83		
Valutazione risalita GSC Corrispondenza ECS /Isto(+/- 1mm) (4 Caso <5 mm – GSC valutata a 7 mm) (2 caso <5 mm – GSC valutata a 8 mm) (1 caso <5 mm – GSC valutata a 9 mm) (2 casi 5/10 – GSC 2 mm. E 4 mm)	235 su 244	96,3	93,94 98,67	93,08 98,14
Coinvolgimento ghiandolare (1°e 6° Caso (CIN3) <5 mm – GSC valutata a 7 mm) (2° Caso (CIN2) GSC eso – valutazione istologica) (3° e o 4° caso GSC 5 e 6 mm valutazione istologica) (5 caso Cin2pre/isto su cono neg GSC 5/10 /Isto a 5 mm) 7°/8° caso CIN1 GSC< 5 mm ghiandole esocervicali 9° caso Cin3 GSC 5/10 mm rilevata a 6/8mm)	153 su 166	92,1	88,89 95,87	86,95 95,47
Metaplasia squamosa (A.T.N.)	152 Su 164	92,6	88,89 96,66	85,73 95,87
Fenomeno del salto (Istologia 27,4% del totale (ECSE 17,3%)	63 Su 75	84	75,7 92,29	73,92 80,76

Tabella 3

Studio osservazionale retrospettivo su sezioni seriate di cilindrazioni con altezza del cilindro < 12 mm (+/-10 mm) : VCHE versus Istologia

N. Casi +/- 1 0mm	CIN1	CIN2	CIN3	Margini Non liberi
278	125	101	52	8 (7 laterali ed 1 apice)
% 100	44,96	36,3	18,7	2,87 (0,36% apice coinvolto)

Tabella 4

inferenza statistica tramite il campione sulla popolazione con un test unilaterale al 95% di significatività

Lemma di Neyman Pearson per arrivare al test UMP (uniformemente più potente).

PARAMETRO VALUTATO	RISULTATO DEL TEST SPERIMENTALE %	VALUTAZIONE SEC IL TEST UNILATERALE AL 95% DI SIGNIFICATIVITA'	CALCOLO SECONDO L'INDICE DI CONFIDENZA AL 95%
G.S.C.	96,63	97,5	93,94/98,67
Compromissione degli S.G.	92,1	94,5	88,08/96,25
Presenza di A.T.N. nel canale cervicale (metaplasia Squamosa)	96,00	95	88,89/96,66
Fenomeno del Salto di Lesione	84	89	75,7/92,29

Tabella 5

**Studio osservazionale retrospettivo prospettico :
VCHE versus Istologia su cono**

Anni	89/2012	%	89/00	%	12/12	%
N.	856	100	392	45,8	464	54,2
<12	436	50,94	158	40,3	278	59,9
=/ <20	260	30,4	154	39,3	106	22,85
>20	112	13,0	80	20,4	32	6,9
Fino OUI	48	5,6	0		48	10,3
Margini +	38	4,4	20	5,1	18	3,15
APIFCE +	27	3,15	18	4,6	9 (di cui 5 attesi) 4(reali)	1,9
Litab	7	0,818	5	1,27	2	0,43

Tabella 6

**Quadri endocervicoscopici
dell'adenocarcinoma del canale cervicale**

- ❖ Area di trasformazione aceto reattiva tipica/atipica con grading variabile;
- ❖ Sbocchi ghiandolari ispessiti e/o erosi;
- ❖ Secrezione di muco denso e non facilmente rimovibile;
- ❖ Iperplasia/ipertrofia papillare atipica;
- ❖ Immagini simili a granulazioni;
- ❖ Vascolarizzazione atipica sia dell'asse vascolare che del rivestimento mucoso del canale cervicale:
 - ❖ Vasi a forcina;
 - ❖ Vasi a Virgola;
 - ❖ Vasi a caturacciolo
 - ❖ Vasi con irregolare ramificazione e variazione brusca del calibro, bizzarri, tortuosi ed atipici, con disposizione non più assiale dall'O.U.E. verso l'O.U.I., con brusche modificazioni della direzione;
- ❖ Aree di necrosi
- ❖ Una combinazione molteplice di tutti i quadri precedenti.



Figura n.1

Orificio uterino esterno di nullipara – L'orificio uterino esterno tondeggiante, può essere svasato dalla pressione idrostatica del liquido utilizzato per l'esame, appare circondato da mucosa malpighiana di colorito roseo.



Figura n.2

Dopo applicazione di acido acetico al 5% si rileva la modesta risalita della GSC, più evidente a carico del labbro inferiore. Aree a salto di epitelio aceto reattivo nel canale.

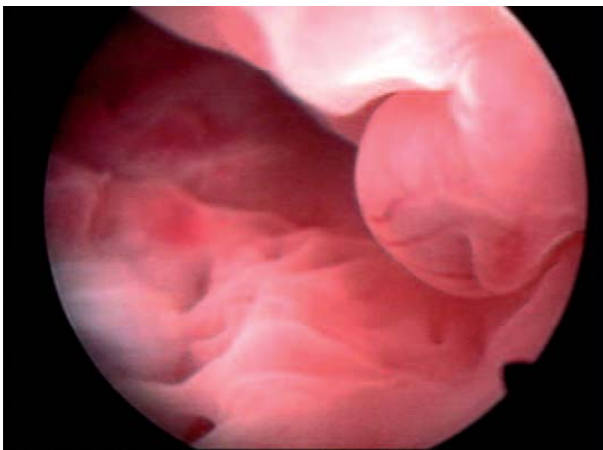


Figura n. 3

Uovo di Naboth – Talora uniche, altre volte multiple, appaiono associate a sequele vascolari (filtro verde), le cisti di Naboth hanno un'evidenza endoscopica indiscutibile.

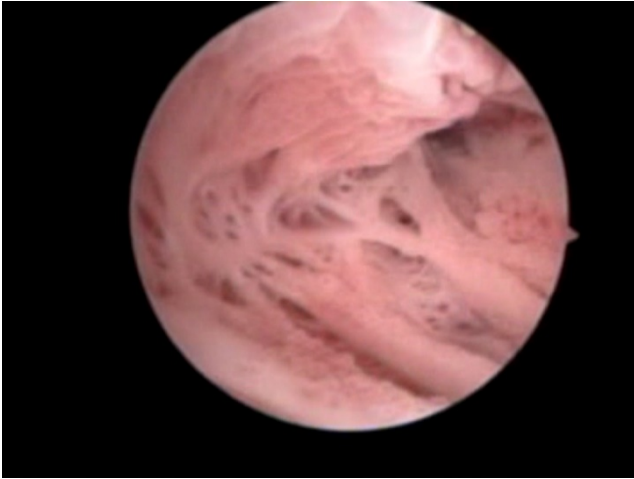


Figura n. 4

Il canale cervicale regolare – Le pieghe palmate e le sporgenze secondarie laterali degli alberi della Vita. Sono evidenti gli osti superficiali delle cripte ghiandolari.

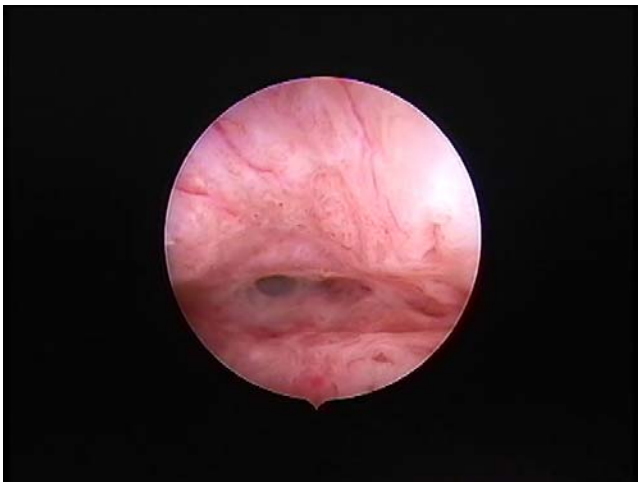


Figura n. 5 : Quadro di trasformazione normale del canale cervicale, con scomparsa dell'epitelio di rivestimento mucoso ed evidenza della rete vascolare normale.

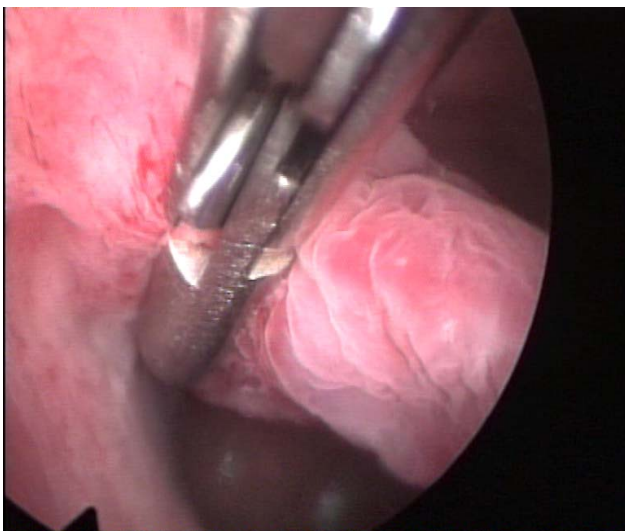


Figura n.6

Un polipo del terzo medio/alto del canale cervicale rivestito da epitelio di trasformazione senza evidenti segni di atipia.

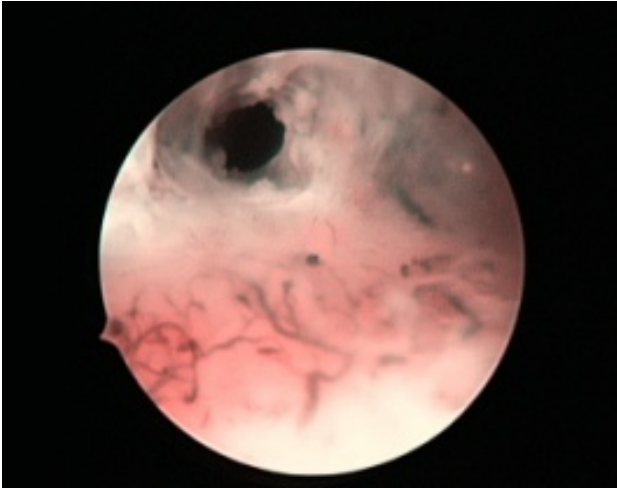


Figura n. 7

In un quadro in cui l'area di trasformazione ricopre l'epitelio di rivestimento dell'endocervice ed evidenzia una trama vascolare senza atipia, appare a destra un'area suggestiva per adenomiosi. E' evidente anche la presenza di una Sinechia longitudinale.



Figura n. 8

Il canale cervicale, verso il terzo alto , presenta una Abnorme dilatazione, come un diverticolo, suggestivo per un Istmocele (sequela di cicatrice da taglio Cesareo).



Figura n. 9

L'Epitelio Bianco Sottile e la GSC con piccoli Sbocchi Ghiandolari senza aspetti di erosione ed ispessimento



Figura n. 10

L'immagine endocervicoscopica del Mosaico – Acido Acetico – È costituita da un insieme di formazioni tondeggianti, ovalari o a losanga, sullo sfondo di un tessuto biancastro ben evidente dopo applicazione di acido acetico al 5%. Appare evidente l'aspetto regolare delle immagini in alto che contrasta con l'aspetto irregolare delle immagini in basso.

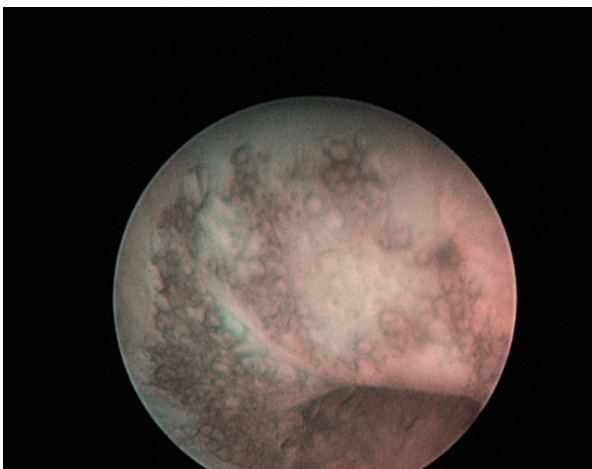


Figura n. 11

L'immagine del Mosaico al contrasto con tecnica NBI. Appare evidente la rete vascolare che circonda i "ciottoli" che costituiscono il disegno del mosaico che appare "grossolano".

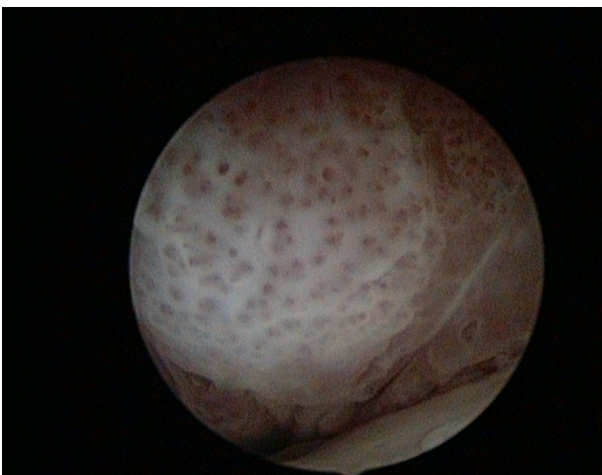


Figura n. 12

Immagine endocervicoscopica della punteggiatura. Su un fondo di colorito biancastro, dopo applicazione di acido acetico al 5% nel canale, si differenzia dal colorito roseo dell'epitelio malpighiano normale, si disegna un insieme di immagini puntiformi, associate ad immagini di formazioni tondeggianti (mosaico), maggiormente evidenti al filtro NBI. Le alte papille stromali, sono responsabili del quadro endoscopico.

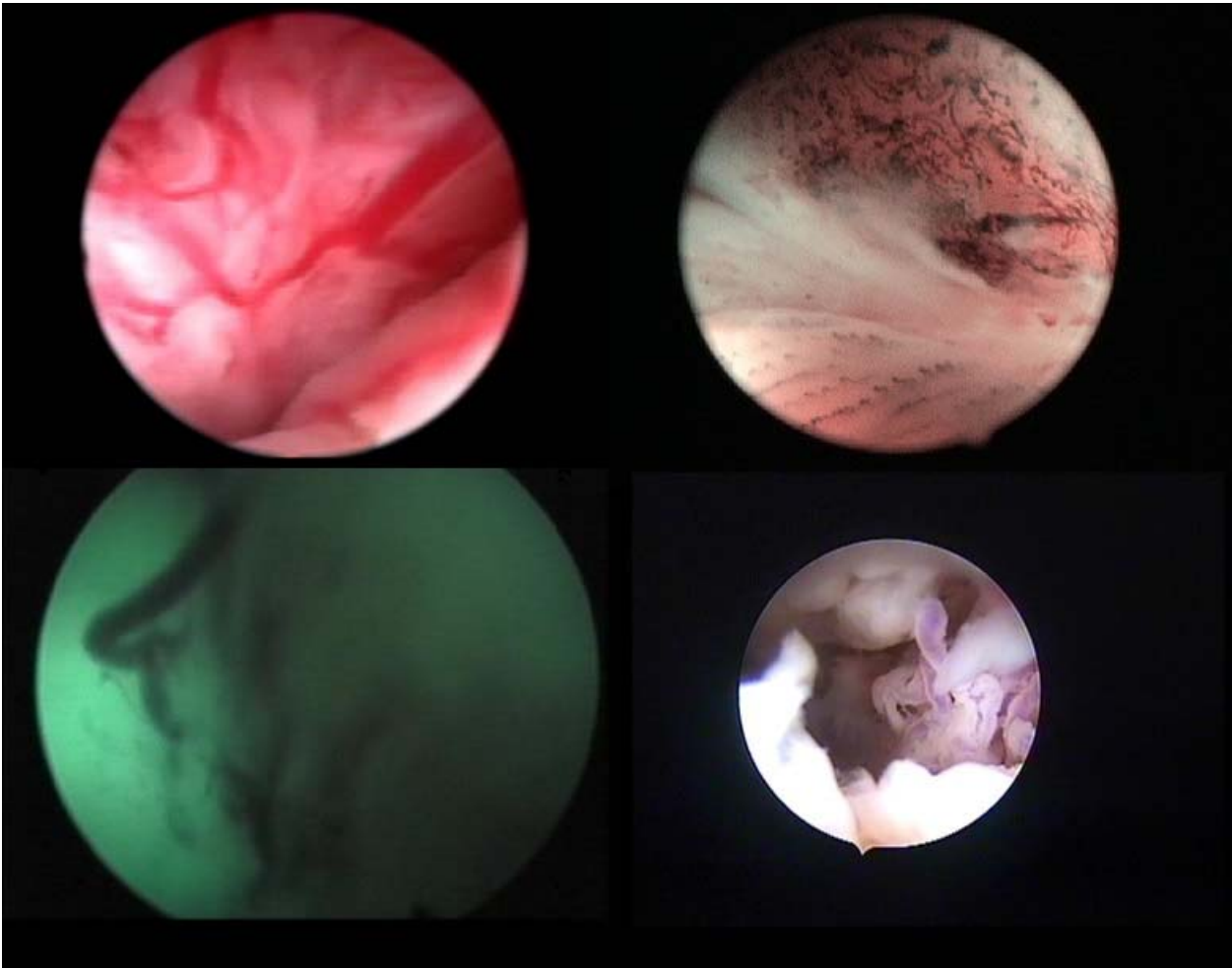


Figura n. 13: I vasi atipici all'esame diretto, in NBI e Filtro verde – L'applicazione dell'acido acetico al 5% nel canale cervicale non interferisce con la possibilità di evidenziare in un epitelio acetoreattivo un disegno vascolare fine ed irregolare che evocano il sospetto di malignità. La comparsa di formazioni bianco-lardacee esuberanti, di taglia ineguale nel contesto di un tessuto friabile, il disegno vascolare anarchico costituito da vasi di calibro diverso, a decorso sinuoso, che talora bruscamente si approfondano nel chorion con improvvise angolazioni e spaziatura irregolare, le ramificazioni vascolari irregolari, sono suggestive di invasività del terzo alto del canale cervicale.

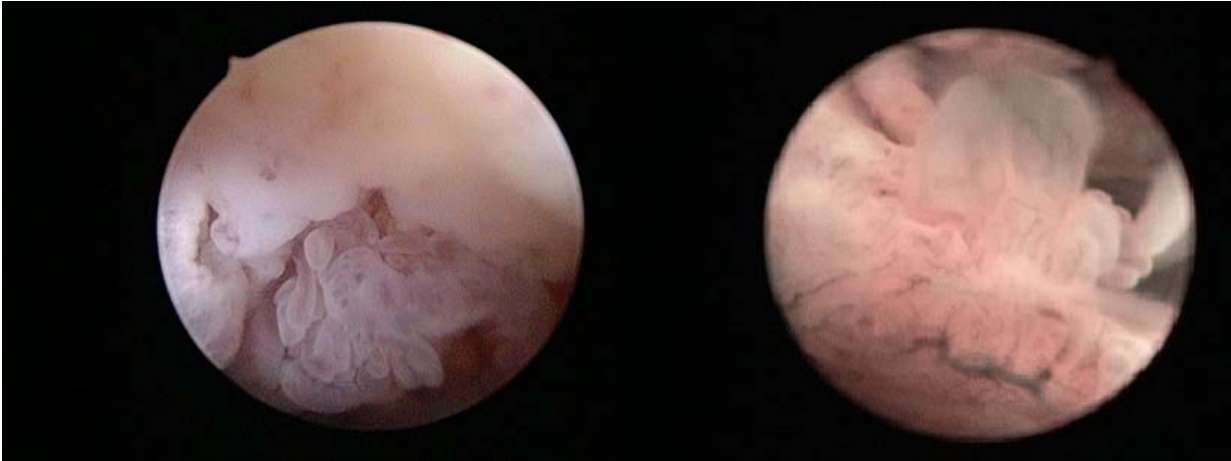


Figura n. 14 : Una peculiarità della Moderna Endocervicoscopia (VCHE) è sicuramente la capacità di consentire ingrandimenti elevati ed immagini ben definite, come in questo caso in cui vediamo un ciuffo di Papille ipertrofiche/iperplastiche, in un'area di trasformazione normale, senza segni di atipia vascolare e o architetturale, quadro che depone per la loro benignità.

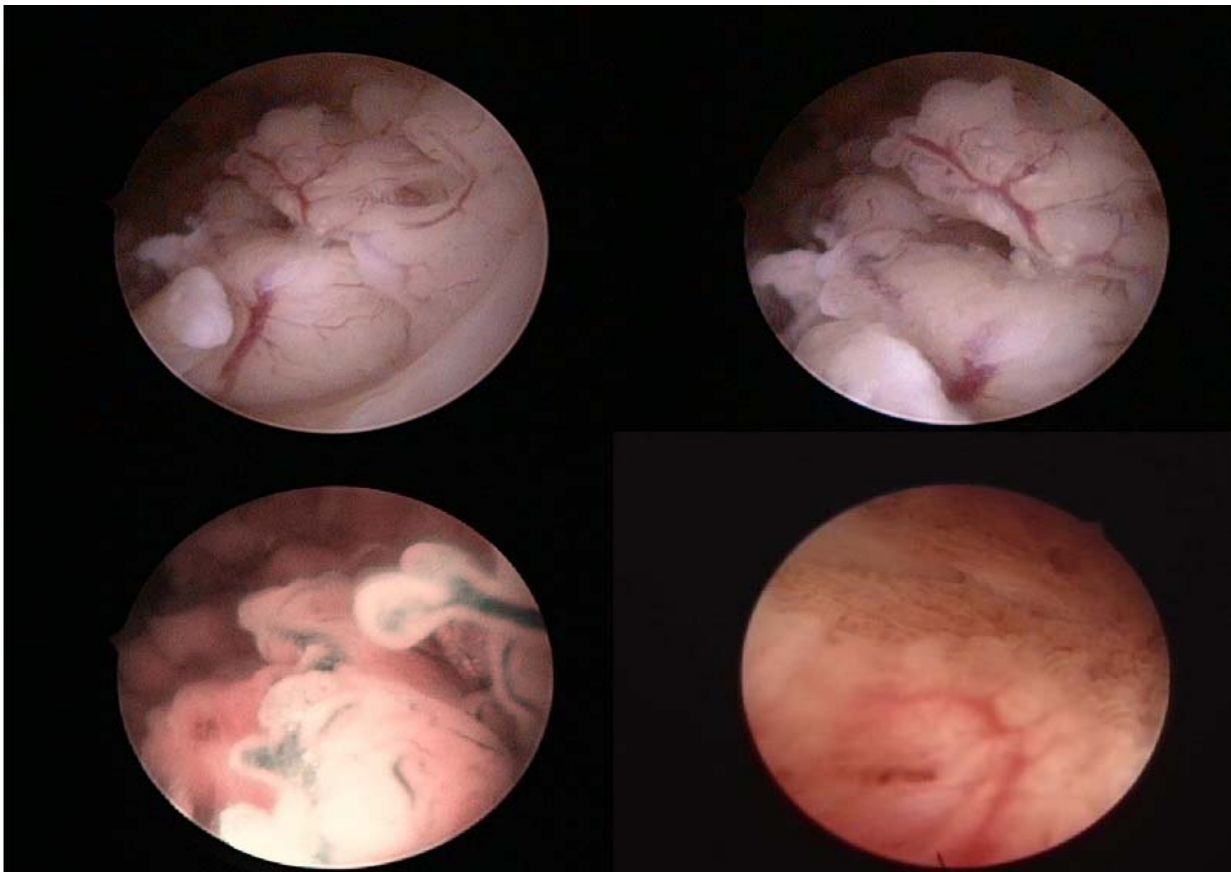


Figura n 15 . Ipertrofia/iperplasia papillare Atipica .
 Nel contesto di un'area bianca opalina, in cui non la trama endocervicale appare completamente sovvertita, e sostituita da Papille ipertrofiche ed esuberanti, molteplici, con chiare atipie dell'asse vascolare mediano, come in un processo di neoangiogenesi che esprimono il sospetto di malignità , verosimilmente ghiandolare (adenocarcinoma del terzo alto del canale cervicale intramucoso).

1. Andersen., 1988; Al di et di Weitzman., 1988; Hoffman., 1993; Mogensen., 1997
2. Anderson M.C., Hartley R.B. "Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia" *Obstet International terminology of colposcopy. An update report from International Federation for cervical pathology and colposcopy. Obstet. Gynecol.* 2003; 101: 175-77.
3. Bertrand M., Lickrish GM, Colgan TJ, The anatomic distribution f cervical adenocarcinoma in situ : implications for treatment . *Am J.obst. Gynecol.* 1987;157:21
4. Bertrand M.,Likrisch GM,Colgan Tj: the anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in situ: Implications for treatment.*Amj.ob.gyn.* 1987;157:21-25 Lee KR,Flynn CE: early invasion adenocarcinoma of the cervix. *Cancer* 2000;89:1048-55
5. Burghardt E., Pathology of early invasive Squamous and glandular carcinoma of the Cervix (FIGO stage Ia) In: Coppleson M.,*Gyn oncology.*2° ed. Edinburgh Churchill Livingstone,1992:609
6. Bughardt E,Hellmutth P,Girardi F, Colposcopia e patologia cervicale, *CIC* 1999;38:60
7. Cartier R., *Colposcopia Pratique*, Scriba, Paris, 1986
8. Costa S, De Simone P, De Nuzzo M, Terzano P, Santini D, Cristiani P, Bovicelli a, Infante FE, Bucchi L. Does microcolposcopy protect patients with CIN and unsatisfactory colposcopy from the risk of incomplete excision of disease at time of conization? *I Lower Genital Tract Disease* 2002;6:5-10
9. Desormeaux Aj, De l'endoscopie et de ses Applications an Diagnostic et an Traitment des Affections de l'Urethre ed de la Verrie, Balliere,Paris, 195
10. De Brux Jean, *Istopatologia Ginecologica*, edito da Masson 1986, pag. 80-85
11. Geping Yin M.D. Juan Li M.M. ,Tongyu Zhu , Xiaoli Zhao . The detection of hTERT amplification using fluorescence in situ hybridization in the diagnosis and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia: a case control study *World Journal of Surgical Oncology* 2012, 10:168
12. Hinselmann H., *Uber die Geschichte der Kolposcopia.* *Z. Arztl Fortb* 46:2,1952
13. Hinselmann H., *Einfuhrung in die Kolposcopia*, Paul Hartung Verlag, Hamburg,1933
14. Hamou J *Testo atlante di microscopia e patologia cervicale* pag 205
15. Izzo S., De Falco C.L., Ruggiero A. , Cafiero A., Cipullo S., Parisi P., Izzo C., Fusco D., Russo C.. "ANALISI INFERENZIALE DELLA DIAGNOSTICA DI LESIONI DEL CANALE CERVICALE MEDIANTE LA VIDEOCOLPOHISTEROSCOPIA DELL'ENDOCERVICE (VCHE) OVVERO L'ENDOCERVICOSCOPIA VS L'ISTOLOGIA." sigo@adriacongrex.it Congresso Nazionale SIGO/AOGOI – Napoli set 2013, VIII Congresso Nazionale di Colposcopia 2013 Vibo Valentia
16. Izzo S., Ruggiero A., Cafiero A., De Falco C.L., Parisi P., Pelella S., Capuano S., Russo C., Fusco LO STUDIO DEL CANALE CERVICALE OLTRE LA COLPOSCOPIA : L'ENDOCERVICOSCOPIA E LA BIOPSIA MIRATA DELL'ENDOCOLLO. VIII Congresso Nazionale di Colposcopia 2013 Vibo Valentia
17. Izzo S. ed altri ENDOCERVICOSCOPIA OVVERO VIDEOCOLPOHISTEROSCOPIA DELL'ENDOCERVICE (VCHE) E DIAGNOSI DI ADENOCARCINOMA MUCINOSO: CASO CLINICO" ."sigo@adriacongrex.it Congresso Nazionale SIGO/AOGOI – Napoli - set 2013 - VIII Congresso Nazionale di Colposcopia 2013 Vibo valentia
18. Izzo S., *Endocervicoscopia*, pg 109-117, *Chirurgia Ambulatoriale e Day Surgery*, Mediacom 2006 LO STUDIO DEL CANALE CERVICALE OLTRE LA COLPOSCOPIA : L'ENDOCERVICOSCOPIA E LA BIOPSIA MIRATA DELL'ENDOCOLLO. Approvato all'- VIII Congresso Nazionale di Colposcopia 2013 Vibo valentia
19. Izzo S, S. Negrotti. "L'endocervicoscopia ovvero la Videocolposcopia del Canale (VCSE) – Trattato di Ginecologia ed Ostetricia Di Renzo,II Toma Cap 162, 2139:2147, II edizione 2010
20. Izzo S., Negrotti S., Stanco D., Ardovino I.:L'esame dell'endocervice:lacolposcopia dell'endocollo, ovvero l'endocervicoscopia. In: *Patologia cervicovaginale: dal laboratorio alla clinica.* Atti del XVII Congresso della SICPCV, Vecchione A., Villani C., Frega A. Eds, Masson Ed, Roma 2002 pp 119-30
21. Izzo S., Ruggiero A., Cafiero A., De Falco C.L., Parisi P., Pelella S., Capuano S., Russo C., Fusco D. *L'ENDOCERVICOSCOPIA VS L'ISTOLOGIA.* "LO STUDIO DEL CANALE CERVICALE OLTRE LA COLPOSCOPIA: L'ENDOCERVICOSCOPIA E LA BIOPSIA MIRATA DELL'ENDOCOLLO." Izzo S. ed altri sigo@adriacongrex.it Congresso Nazionale SIGO/AOGOI – Napoli set 2013 VIII Congresso Nazionale di Colposcopia 2013 Vibo Valentia
22. Kyrgiou, Outcomes ostetrico dopo trattamento conservativo per lesioni cervicali intraepiteliali ed inizialmente invasive: systematic review and meta-analysis, *Lancet* 2006
23. Kyung-Ju Lee, MD; Jae-Kwan Lee, MD; Ho-Suk Saw, MD, PhD Can Human Papillomavirus DNA Testing Substitute for Cytology in the Detection of High Grade Cervical Lesions? (*Arch Pathol Lab Med.* 2004;128:298–302)
24. Max Parkin D., MD; Freddie Bray; J. Ferlay; Paola Pisani, PhD *Global Cancer Statistics*, 2002. *CA cancer J Clinic* april 2005; 55:74-10
25. Nitis Mukhopadhyay (Marcel Dekker) *Probability and Statistical Inference* cap 12, pg 550,555 (29)

- Interval Estimation for a Binomial Proportion” di “Lawrence D. Brown, T. Tony Cai and Anirban DasGupta, PG 115.
26. Odeblad E., Some Notes on the Cervical Crypts. Bulletin of the Ovulation Method Research and Reference Centre of Australia , Vol 24 No 2 June 1997, p31
 27. Papanicolau GM, A survey of the actualities and potentialities of Exfoliative cytology in cancer diagnostic
 28. Persson M, Brismar Wendel S, Ljungblad L, Johansson B, Weiderpass E, Andersson S. High-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA and L1 DNA as markers of residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Oncol Rep.* 2012 Jul;28(1):346-52
 29. “Produces a wet, lubricative sensation at the vulva.” That's for the NFP sympto-thermal method use, the Billings method and/or the Creighton Model NaProEducation Technology method, the classical NFP or FAM – the latter, Fertility Awareness Method, publicized by Ms. Toni Weschler's 2002 book *Taking Charge of Your Fertility*
 30. Sopracordevole F. Percorso diagnostico-terapeutico delle pazienti con lesioni ghiandolari. La Colposcopia in Italia Anno XIX – N. 3 pagg. 5-11 : Metodi di Studio dell'Endocollo.
 31. Sasieni P, Adams J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet* 2001 May 12;357(9267):1490-3).
 32. Shaomin Chen, Ziyang Yang, Yun Zhang, Yunbo Qiao, Baoxia Cui, Youzhong Zhang and Beihua Genomic amplification patterns of human telomerase RNA gene and C-MYC in liquid-based cytological specimens used for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Kong Diagnostic Pathology* 2012, 7:40
 33. Tsoumpou I, M Arbyn, M Kyrgiou, N Wentzensen, G Koliopoulos, P Martin-Hirsch, and E Paraskevaidis, p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis *Cancer Treat Rev.* 2009 May ; 35(3): 210–220.
 34. Thomas C., Wright Jr, MD; L. Stewart, MD; Charles J Dunton, MD; Mark Spitzer, MD; Edward J. Wilkinson, MD; Diane Solomon, MD for the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology- sponsored Consensus conference 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening test.
 35. UEKI M.: Cervical adenocarcinoma - A Colposcopic Atlas Ishiyaku Euro-America Inc., 1985; St. Louis.
 36. UEKI M., SANO T.: Endocervical carcinoma - A Cerviscopic Atlas Ishiyaku Euro-America Inc., 1987; St.
 37. Ueki M. MD, Takayoshi Maeda MD, Takashi Sano MD, Osamu Sugimoto MD. Diagnostic Colposcopy in Adenocarcinoma of the Uterine Cervix Article first published online: 24 MAY 2010
 38. Volante R., Ronco G. “I dati della Survey nazionale sulla qualita del II livello screening per il cervicocarcinoma.” In Rosselli Del Turco M., Zappa M. eds. Osservatorio per la prevenzione dei tumori femminili: IV rapporto 2005/VII rapporto 2008.
 39. Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, per il 2006 American Society per la Colposcopia e Patologia cervicale conferenza sponsorizzata consenso. 2006 le linee guida terapeutiche per la gestione delle donne con neoplasia intraepiteliale cervicale o di adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Ginecologia.* 2007, 197 (4) :340-345 21.

Diagnosi ecografica prenatale di Ginocchio Recurvato Congenito (CGR)

Parisella V.* , Sorrentino G.** , Di Petrillo ML.** , Varvarigos E.* , Parisella P.*

*Centro Ecografico MED2000 – Caserta; ** Seconda Università degli Studi di Napoli

KEYWORDS: ginocchio recurvato congenito; congenital genu recurvatum; diagnosi prenatale; iperestensione congenita del ginocchio; sublussazione congenita del ginocchio; dislocazione congenita del ginocchio.

Abstract

Il Ginocchio Recurvato Congenito (CGR) è una anomalia estremamente rara in gravidanza. Esso è caratterizzato da iperestensione del ginocchio maggiore di 30°, notevole limitazione della flessione e curvatura anteriore della gamba. Può essere isolato (monolaterale) o associato ad altre patologie come l'Artrogriposi, l'Osteogenesi Imperfetta, la Sublussazione Congenita Femoro Tibiale, la Paralisi Cerebrale Spastica, la Miopatia Cervicale o a quadri sindromici come la Sindrome di Larsen, la Sindrome di Marfan, la Sindrome di Ehlers Danlos o a Sindromi cromosomiche come la S. di Down e la S. di Turner. Le forme isolate hanno di solito una buona prognosi funzionale; nelle altre forme la prognosi è legata alle anomalie malformative associate. Nel presente lavoro viene discusso un raro caso di diagnosi ecografica prenatale di CGR isolato, monolaterale, dovuto a temporaneo oligoidramnios e vengono valutati i criteri per la diagnosi differenziale con le altre patologie in cui può essere presente il CGR. In letteratura sono descritti pochissimi casi di diagnosi prenatale di CGR isolato.

Congenital Genu Recurvatum (CGR) is an extremely rare fetal anomaly. It is characterized by hyperextension of the knee greater of 30°, limitation of flexion, anterior curvature of the leg. It can be isolated or associated to other diseases as artrogriposis, osteogenesis imperfecta, femorotibial subluxation, spastic cerebral palsy, cervical myopathy, Larsen syndrome, Marfan syndrome, Ehlers–Danlos syndrome (EDS), Down's syndrome, Turner syndrome. When CGR is isolated has usually a good prognosis, when associated to other malformations, prognosis is uncertain and dependent on other diseases. This article reports a rare case of a prenatal ultrasound diagnosis of isolated, unilateral CGR, hydramnios related. We have reported criteria for differential diagnosis with other diseases that present CGR. Few cases of prenatal ultrasound diagnosis of CGR were described in literature.

Introduzione

La valutazione morfologica e funzionale degli arti fetali è parte integrante dello studio ecografico del feto tra la 19a e la 21a settimana di gestazione. Nelle Linee Guida della Società Italiana di Ecografia Ostetrica Ginecologica (SIEOG) sono riportati i criteri per lo studio ottimale dello scheletro fetale a quest'epoca. Presso il nostro centro di diagnostica ecografica tali criteri vengono assolutamente rispettati e la diagnosi, nonostante la rarità della anomalia, è stata relativamente semplice.

Materiali e Metodi

L'esame ecografico è stato effettuato con apparecchiatura Samsung Medison Accuvix XG con Sonda Volumetrica Multifrequenza e Sonda Convex Multifrequenza. L'esame ecografico è stato effettuato rispettando, come standard minimo di esecuzione, le Linee Guida della Società Italiana di Ecografia Ostetrica Ginecologica.

Case Report

Giovanissima di 18 anni, Gravida 1, Para 0, giunge al nostro ambulatorio di ecografia a 21 settimane + 1 giorno di gestazione, senza alcun precedente esame ecografico sospetto. Fumatrice, riferisce circa 7-8 sigarette al giorno; all'anamnesi accurata non risulta l'esposizione ad agenti teratogeni conosciuti.

A circa 12 settimane si è sottoposta a Test Combinato (Translucenza Nucale + Bi-Test); la NT di 1,6 mm. rientrava nella norma ed il CRL era di 48,5 mm. compatibile con l'epoca di amenorrea riferita; il test combinato era risultato alterato con valore di free-beta-hCG significativamente elevato (131 ng/ml – MoM corretta) ^(2,66) e valore di PAPP-A significativamente basso (0,73 mIU/ml – MoM corretta 0,37); la paziente si sottoponeva a Test sul DNA fetale circolante nel sangue materno rifiutando di effettuare un più invasivo Esame Citogenetico Prenatale (Amniocentesi). Il Test su DNA Fetale circolante nel sangue materno è risultato non sospetto per le anomalie relative

ai cromosomi 21, 18, 13, X, Y. Il cariotipo era XX.

L'anatomia ecografica fetale esplorabile per l'epoca era risultata nella norma.

Alla 14a-15a settimana di gestazione la paziente ha avuto un episodio di perdita di liquido amniotico con conseguente oligoidramnios risoltosi spontaneamente a circa 17 settimane.

La paziente giunge al nostro Centro di Diagnostica Ultrasonografica ad un'epoca gestazionale di 21 sett. + 1 g. sottoponendosi, come previsto dalle Linee Guida della SIEOG, ad un Esame di Screening del II trimestre. All'esame ecografico si evidenziava un unico feto, di sesso femminile, con valori biometrici compatibili con l'epoca di amenorrea riferita.

L'arto inferiore di sinistra mostrava una iperestensione del ginocchio con un'angolo di 47,78°, superiore quindi al limite imposto di 30°, con curvatura anteriore della gamba (fig. 1), compatibile quindi con la diagnosi di Ginocchio Recurvato Congenito.



Fig. 1 – L'iperestensione ha un angolo di 47,78 gradi

La coscia era in atteggiamento di flessione sull'addome ed il piede sinistro si presentava in equinismo (piede torto congenito) (fig. 2).

Il piede torto e la lussazione congenita dell'anca⁽²⁾ si associano frequentemente al ginocchio recurvato congenito.



Fig. 2 – CGR con associato piede equino

L'analisi dei rapporti articolari tra tibia e femore, come documentato nelle immagini ecografiche (Fig. 3,4), ha dimostrato che si trattava di iperestensione congenita del ginocchio.

La diagnosi è stata possibile confrontando le linee tangenti alla diafisi di entrambe le ossa lunghe: nella iperestensione congenita del ginocchio le superfici anteriori di tibia e femore sono normalmente allineate, a differenza della sublussazione dove la superficie anteriore del femore si allinea con la tangente tracciata al centro della diafisi tibiale, e la dislocazione dove la superficie anteriore del femore si allinea con la superficie posteriore della tibia^(4,9). (fig.3, 4).



Fig. 3- Analisi dei rapporti articolari tra tibia e femore.

Tutte le misure fetali, arti compresi, erano compatibili con l'epoca di amenorrea. La restante anatomia fetale era nella norma. La posizione fetale era cefalica. Normale era l'Indice di Liquido Amniotico (AFI). E' stato ripetuto un ulteriore controllo a 22 sett. + 2 gg. che ha confermato le anomalie malformative interessanti l'arto inferiore sinistro.

L'ipotesi più probabile sulla causa della patologia malformativa del ginocchio è verosimilmente l'oligoidramnios instauratosi tra la 14a e la 17a settimana di gestazione.

Discussione

Il ginocchio recurvato congenito è una rarissima anomalia^(7, 8) caratterizzata da iperestensione del ginocchio superiore a 30° con arto curvato anteriormente. Il primo caso di diagnosi prenatale è stato riportato nel 2003 da Gorincour et al.⁽⁷⁾, il secondo caso è stato riportato nel 2006 da Monteagudo et al.⁽⁸⁾ Non avendo nel frattempo ritrovato altri casi descritti in letteratura riteniamo che questo sia il terzo caso di diagnosi ecografica prenatale di Ginocchio Recurvato Congenito Isolato.

Si può associare al piede torto e alla lussazione congenita dell'anca. E' più frequente nel sesso femminile.

Sono descritte 3 varianti di CGR^(4,8,9) in base ai rapporti articolari tra tibia e femore:

- 1) Iperestensione congenita del ginocchio
- 2) Sublussazione congenita del ginocchio
- 3) Dislocazione congenita del ginocchio

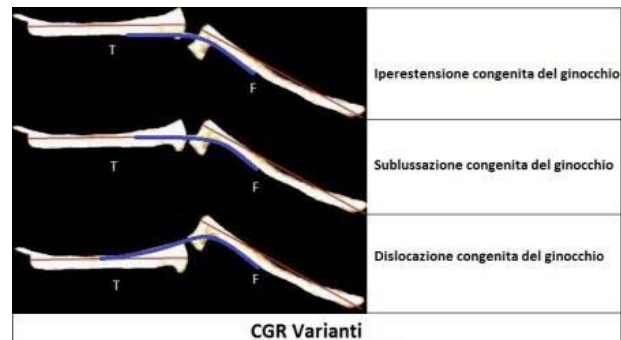


Fig. 4 – Schema delle tre varianti del CGR

Nella iperestensione i rapporti articolari sono conservati e la superficie anteriore del femore è normalmente allineata con la superficie anteriore della tibia; nella sublussazione i rapporti articolari sono alterati e la superficie anteriore del femore è allineata con la tangente tracciata al centro della diafisi della tibia; nella dislocazione i rapporti articolari sono alterati e la superficie anteriore del femore è allineata con la superficie posteriore della tibia.

L' eziologia è da riportare a cause meccaniche o posturali ^(7, 8) e quindi a quelle condizioni che determinano una posizione anomala persistente con riduzione dei movimenti dell'arto inferiore; le condizioni che possono determinare tali eventi sono l'oligoidramnios o una presentazione anomala persistente del feto. Può essere una condizione isolata o associata ad altre patologie o sindromi genetiche o sindromi cromosomiche. I casi isolati hanno una prognosi migliore rispetto a quelli presenti in casi sindromici dove la prognosi è legata principalmente alle patologie associate.

Le patologie in cui può essere presente il Ginocchio Recurvato Congenito sono ^(7,8):

Artrogriposi Multipla Congenita: caratterizzata da contratture multiple.

Osteogenesi Imperfetta: caratterizzata da fragilità ossea e fratture.

Sublussazione Congenita Femoro Tibiale

Paralisi Cerebrale Spastica

Miopatia Cervicale

Sindromi Genetiche

Sindrome di Larsen: è una malattia genetica rara caratterizzata da lussazione congenita poliarticolare tra cui il CGR (bilaterale), piede torto, iperlassità legamentosa e caratteristica facies caratterizzata da ipertelorismo, radice del naso depressa, bozza frontale prominente ed a volte palatoschisi. E' una patologia ad eziologia eterogenea, trasmessa con carattere autosomico dominante o con carattere recessivo.

Sindrome di Marfan: è una malattia del tessuto connettivo trasmessa con carattere autosomico dominante anche se un 25% dei casi sono sporadici per mutazioni de novo; è caratterizzata da anomalie cardiovascolari, oculari e muscoloscheletriche; le anomalie muscoloscheletriche comprendono congenital genu recurvatum, petto scavato, ridotta estensione dei gomiti, piede piatto.

Sindrome di Ehlers Danlos: è una malattia del tessuto connettivo dovuta ad un difetto di produzione del collagene che provoca ipersensibilità della pelle, ipermobilità delle articolazioni e fragilità tissutale. Possono essere presenti varie anomalie congenite tra cui aracnodattilia, piede torto, micrognazia,

dislocazione del radio, cifoscoliosi, spondilolisi e spondilolistesi.

Anomalie Cromosomiche

Sindrome di Down

Sindrome di Turner

La diagnosi differenziale^(7,8) della forma isolata deve essere posta nei confronti di tutti i quadri suddescritti:

- l'Artrogriposi Multipla Congenita dove le contratture articolari sono multiple e la presenza di genu recurvatum è bilaterale;

- l'Osteogenesi Imperfetta dove sono presenti l'ipomineralizzazione e le fratture;

- la Sublussazione congenita femoro-tibiale, molto simile al genu recurvatum, dove a parte la rarità vi è una storia familiare, l'iperestensione del ginocchio è meno severa ed è possibile la flessione del ginocchio.

- la Paralisi Cerebrale Spastica e la Miopatia Cervicale dove l'anomalia articolare è bilaterale.

- la Sindrome di Larsen dove il CGR è bilaterale e nelle forme a trasmissione autosomica dominante vi è una storia familiare.

-la Sindrome di Marfan dove vi sono anomalie cardiovascolari e osteomuscolari multiple.

-la Sindrome di Ehlers Danlos dove sono presenti altre anomalie muscolo scheletriche come micrognazia, aracnodattilia, piede torto, spondilolisi e spondilolistesi.

-la Sindrome di Down e la Sindrome di Turner hanno le corrispettive anomalie cromosomiche.

Nel nostro caso tutte le patologie suddescritte sono state escluse. Si tratta quindi di una rarissima forma isolata non associata ad altre patologie.

La forma isolata, monolaterale, è generalmente legata a condizioni che determinano una posizione viziata dell'arto inferiore e del ginocchio, come l'oligoidramnios o una posizione fetale anomala^(7,8,10). Nel nostro caso la posizione fetale era cefalica con arti inferiori non in posizione anomala e il liquido amniotico era normale per aspetto e quantità. L'unica condizione che poteva aver determinato la posizione anomala dell'arto inferiore, e quindi del ginocchio, era l'oligoidramnios rilevato tra la 14a e la 17a settimana di gestazione. In assenza di altri dati è quindi verosimile che sia stata questa la causa dell'anomalia del ginocchio.

E' possibile, anche se non semplice, studiando i rapporti articolari tra tibia e femore^(4,9), stabilire se si tratta di una iperestensione, di una sublussazione o di una dislocazione.

E' importante un attento esame morfostrutturale del feto, comprendente anche una ecocardiografia fetale, per escludere la presenza di un quadro sindromico o associato ad altre patologie. Inoltre è importante lo studio del cariotipo per escludere anomalie cromosomiche.

E' stata richiesta una Consulenza Ortopedica Pediatrica in quanto le forme isolate necessitano di un trattamento conservativo da attuare subito dopo la nascita^(2, 3, 5, 6).

La bambina è nata pretermine, con parto vaginale, a 29 settimane e 5 giorni con un peso di 1250 gr. e indice di Apgar 6,8,9 a distanza rispettivamente di 1,5,10 minuti. Già entro 24 ore dalla nascita è stata trattata mediante apparecchio gessato che veniva rimosso ogni settimana per tre/quattro mesi cambiando gradualmente l'angolo di flessione tra coscia e gamba. Successivamente la bimba è stata trattata con fisioterapia e l'utilizzo di tutori.

Allo stato la bambina che è a circa 1 anno di età ha una normale funzionalità del ginocchio e continua la terapia riabilitativa.

Bibliografia

- 1.Barber MA, Equiluz I, Plasencia W, Cortes E, Garcia JA. Prenatal features of genu recurvatum and genu flexum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 Jun;105(3):267-268.
- 2.Biswas D, Akter FA, Roy A, Aolad FR, Khan SA. Congenital hyper-extension with subluxation of the knees - report of 2 cases. *Mymensingh Med J.* 2014 Oct;23(4):811-813.
- 3.Cheng CC, Ko JY. Early reduction for congenital dislocation of the knee within twenty-four hours of birth. *Chang Gung Med J.* 2010 May-Jun;33(3):266-273.
4. Curtis BH, Fisher RL: Congenital hyperextension with anterior subluxation of the knee: Surgical treatment and long-term observations. *J Bone Joint Surg Am* 1969;51:255-269.
- 5.Dungy Cl, Leupp M. Congenital hyperextension of the knees in twins. *Clin Pediatr (Phila).* 1984 Mar;23(3):169-172.
- 6.Fernández-Palazzi F, Silva JR. Congenital dislocation of the knee. *Int Orthop.* 1990;14(1):17-19.
- 7.Gorincour G, Chotel F, Rudigoz RC, Guibal-Baggio AL, Berard J, Pracros JP, Guibaud L.Prenatal diagnosis of congenital genu recurvatum following amniocentesis complicated by leakage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Dec;22(6):643-645.
- 8.Monteagudo A, Kudla MM, Essig M, Santos R, Timor-Tritsch IE. Real-time and 3-dimensional sonographic diagnosis of postural congenital genu recurvatum. *J Ultrasound Med.* 2006 Aug;25(8):1079-1083.
9. Rosan Prasad Shah Kalawar,Shipra Chaudhary,Abul Kalam,Prakash Sitoula,Ranjiv Jha,Sanjaya Shah. Congenital genu recurvatum with dislocation of knee: A case report. *Journal of Nobel Medical College Vol.1(1) 2011 68-70*
- 10.Suzuki S, Yamamuro T. Correlation of fetal posture and congenital dislocation of the hi ta *Orthop Scand.* 1986 Feb;57(1):81-84.

Med 2000 Journal 2015 1: 33-38

Idrocele del canale di Nuck

Parisella V. *, Di Petrillo M.L. **, Sorrentino G. **, Ardivino M. ***, Varvarigos E. *, Parisella P. *

* Centro di Diagnostica Ultrasonografica MED2000, Caserta

** Seconda Università degli Studi di Napoli

*** Istituto Oncologico Università Agostino Gemelli, Campobasso

KEYWORDS: Idrocele di Nuck; Cisti di Nuck; Ernia inguinale congenita parziale; Ernia inguinale congenita completa

Abstract

L'Idrocele del canale di Nuck è una infrequente causa di tumefazione inguinale nelle donne. Nel nostro lavoro viene riportato un caso di Idrocele del canale di Nuck diagnosticato mediante la visualizzazione ecografica di una struttura cistica localizzata nel contesto del canale inguinale e la dimostrazione della presenza della pervietà della porzione prossimale del canale di Nuck. Vengono spiegati i meccanismi e le modalità di formazione dell'Idrocele del Canale di Nuck, della Cisti del Canale di Nuck, dell' Ernia Inguinale Congenita Incompleta e dell'Ernia Inguinale Congenita Completa e la diagnosi differenziale tra Cisti del Canale di Nuck e Idrocele del Canale di Nuck.

Hydrocoele of the canal of Nuck is a rare cause of inguinal swelling in women. This case-report describes an ultrasound diagnosis of hydrocoele of the canal of Nuck showed as a tubular cystic structure localized within the inguinal canal associated with a patency of the proximal tract of the canal of Nuck. Etiopathogeneses of hydrocoele of the canal of Nuck, cyst of canal of Nuck, congenital complete and incomplete inguinal hernia have been explained. Moreover differential diagnosis between cyst and hydrocoele of canal of Nuck has been described.

Caso Clinico

Una ragazza di 24 anni è giunta presso il ns. ambulatorio di ecografia per una tumefazione nella regione inguinale destra, persistente da circa 6 mesi, riferendo una periodica modifica delle dimensioni della lesione. All'esame obiettivo si evidenziava una tumefazione in sede inguinale destra, non dolente, allungata, di consistenza elastica, irriducibile alla pressione manuale; non vi era alcuna espansione della lesione sotto i colpi di tosse; non vi erano segni di infiammazione; non vi erano sintomi di ostruzione intestinale o di altra patologia addominale; esame dei linfonodi negativo.

L'ecografia della regione inguinale destra effettuata con apparecchiatura Medison (Samsung) Accuvix XG, impiegando un trasduttore lineare multifrequenza (7,5 MHz. – 10 MHz.) ad alta risoluzione, ha rilevato una struttura cistica tubulare di dimensioni 70 x 14 x 10 mm., ben delimitata, affusolata nella porzione caudale ed arrotondata nella porzione craniale (Fig. 1). Al suo interno era presente un sottile setto (Fig. 2). All'interno della cisti non si evidenziavano echi riferibili ad anse intestinali né ad omento(Fig. 3).

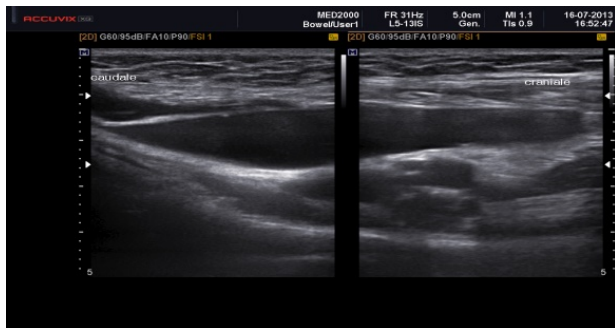


Fig 1 - Aspetto ecografico dell'idrocele: formazione cistica, allungata, ben delimitata, affusolata nella porzione caudale, rotondeggiante nella porzione craniale.

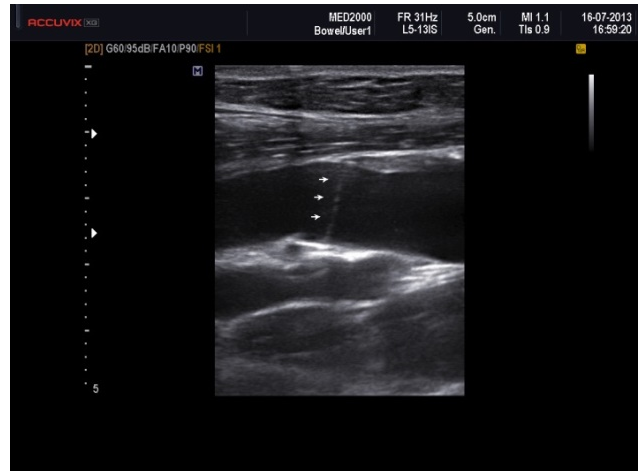


Fig. 2 – Ben evidente un sottile setto nel contesto della formazione cistica.

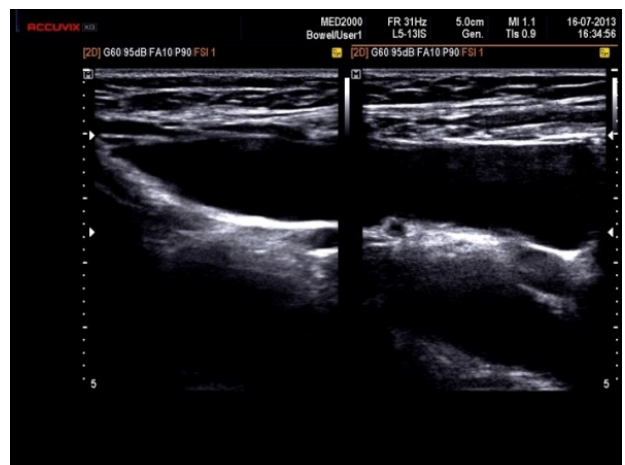
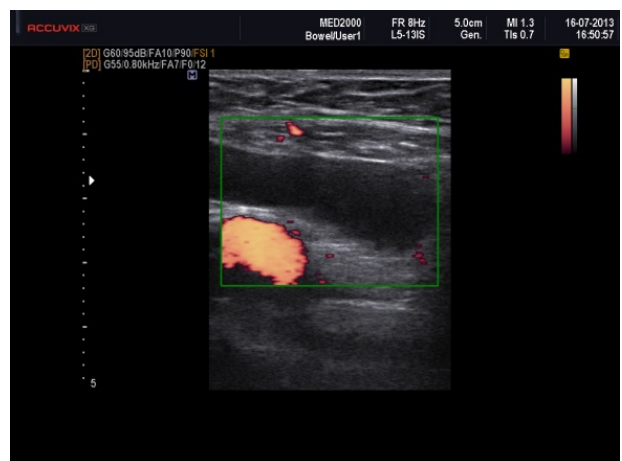


Fig. 3 – all'interno della formazione cistica non si evidenziano echi riferibili ne ad intestino ne ad omento.

L'ecocolordoppler non mostrava alcuna vascolarizzazione ne a carico delle pareti della neoformazione (Fig. 4a) ne a carico del setto (Fig. 4b).



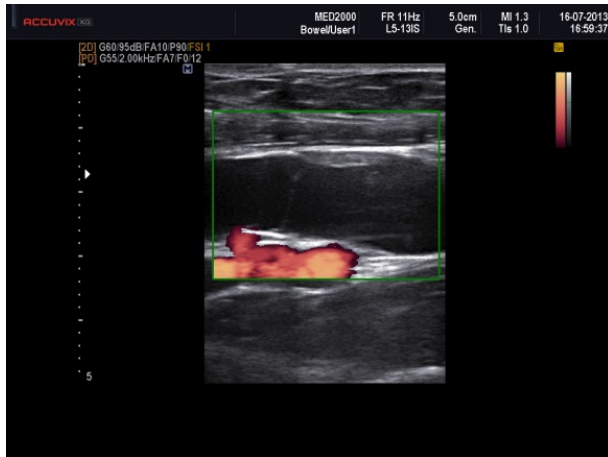


Fig. 4 (a,b) – all’analisi col color-doppler non si evidenziano fenomeni di vascolarizzazione ne a carico della parete (4a) ne a carico del sottile setto (4b)

DISCUSSIONE

L’idrocele e la cisti del canale di Nuck sono patologie di non frequente riscontro nella pratica clinica.

Il canale o dotto di Nuck (dal Medico Olandese che lo scoprì) è nella femmina l’equivalente del dotto peritoneo-vaginale del maschio; esso durante lo sviluppo embrionale si allunga verso il canale inguinale (nei maschi scende nello scroto per formare la tunica vaginale del testicolo, nelle femmine segue il legamento rotondo sino alla inserzione sul grande labbro) rimanendo in comunicazione con l’addome per poi chiudersi normalmente alla nascita in entrambe i sessi.

La mancata obliterazione di tutto o parte del processo vaginale darà origine a diverse condizioni patologiche:

1) Se persiste la parte prossimale del processo vaginale, mentre si oblitera la porzione distale, si avrà una Ernia Inguinale Congenita Incompleta. Fig. 5

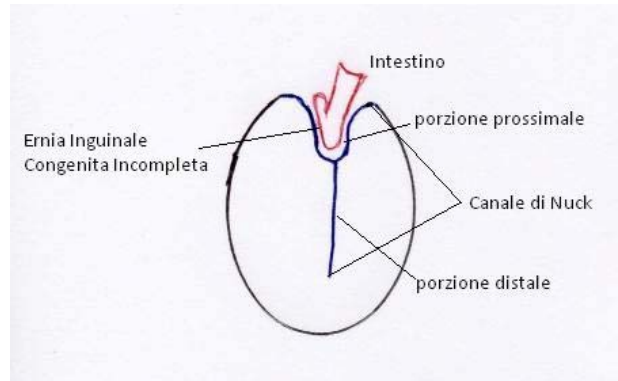


Fig. 5 - schema della mancata obliterazione della porzione prossimale del processo vaginale con formazione di una Ernia Inguinale Congenita Incompleta

2) Se persiste tutto il processo vaginale, per la mancata obliterazione totale dello stesso, si avrà una Ernia Inguinale Congenita Completa. Fig.6

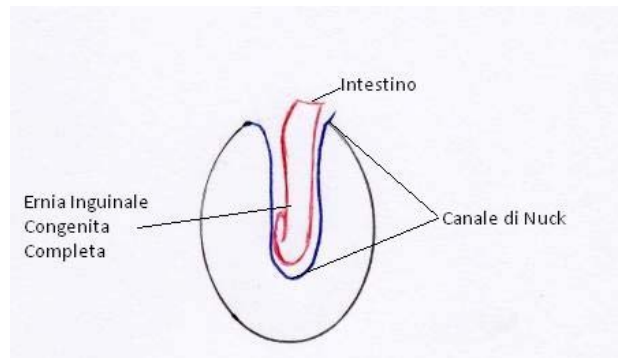


Fig. 6 – schema della mancata obliterazione di tutto il processo vaginale con formazione di una Ernia Inguinale Congenita Completa

3) Se si oblitera completamente la porzione prossimale del processo vaginale mentre rimane pervia la porzione distale si avrà una Cisti del Canale di Nuck. Fig.7

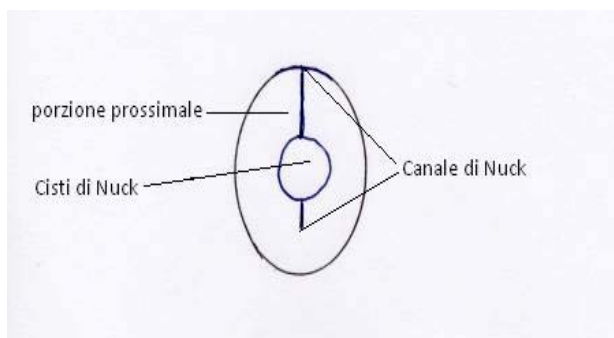


Fig. 7- schema della mancata obliterazione della porzione prossimale del processo vaginale con formazione di una Cisti di Nuck

4) Se la porzione prossimale del processo vaginale si oblitera parzialmente mentre rimane pervia la porzione distale, si avrà un Idrocele del Canale di Nuck; ciò perché la obliterazione parziale del tratto prossimale del processo vaginale crea una pervietà troppo piccola per permettere l'erniazione dell'intestino ma sufficiente a permettere il passaggio di liquido peritoneale nel processo vaginale e conseguente formazione dell'idrocele. Fig.8

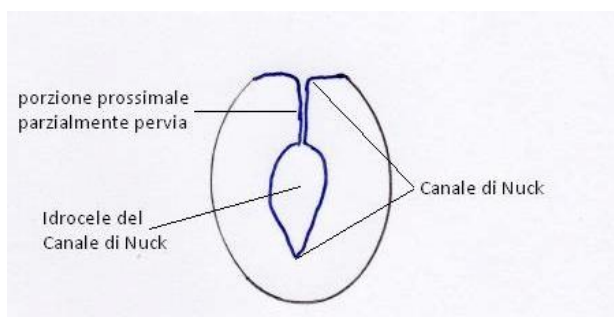


Fig. 8 - Schema della parziale obliterazione della porzione prossimale del processo vaginale con formazione di un Idrocele del Canale di Nuck

La cisti del canale di Nuck è probabilmente dovuta ad uno squilibrio tra secrezione ed assorbimento di liquido normalmente prodotto dalle cellule dell'epitelio di rivestimento del segmento di processo vaginale pervio; questa alterazione può essere causata da una alterazione del drenaggio linfatico come effetto di un trauma o di una infezione, anche se molti casi sono idiopatici (2,4).

L'idrocele del canale di Nuck è invece conseguente al passaggio di fluido peritoneale attraverso la

porzione parzialmente pervia della parte prossimale del processo vaginale e la sua raccolta nella porzione distale, non obliterata, del processo vaginale.

Nel nostro caso è stato possibile dimostrare il passaggio di liquido nel tratto prossimale del canale di Nuck mediante manovre di compressione (9) (Fig.9) e le variazioni volumetriche e di forma sia dopo compressione che dopo variazioni di posizione della paziente (ortostatismo, clinostatismo, trendelemburg) (Fig.10 a,b,c). In tali casi appare importante anche il dato anamnestico della variabilità volumetrica della tumefazione inguinale riferita dalla paziente.



Fig. 9 – Mediante manovre di compressione è stato possibile dimostrare, nella porzione craniale, una formazione canalicolare riferibile alla porzione prossimale del processo vaginale rimasta pervia.

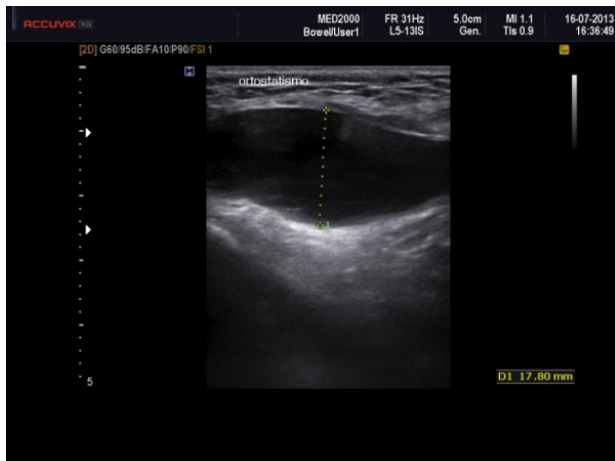


Fig. 10a - dimensione della tumefazione in ortostatismo

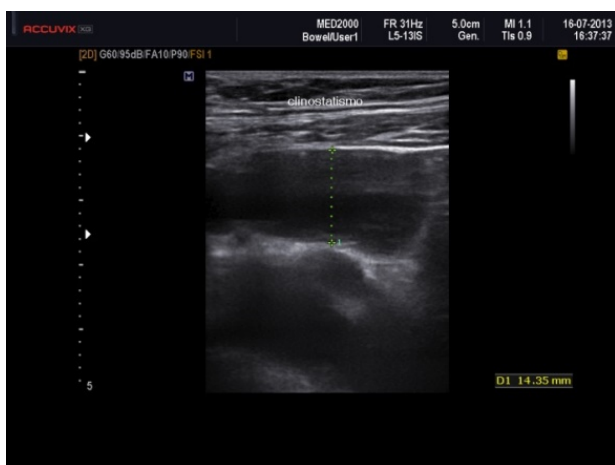


Fig. 10b – dimensione della tumefazione in clinostatismo

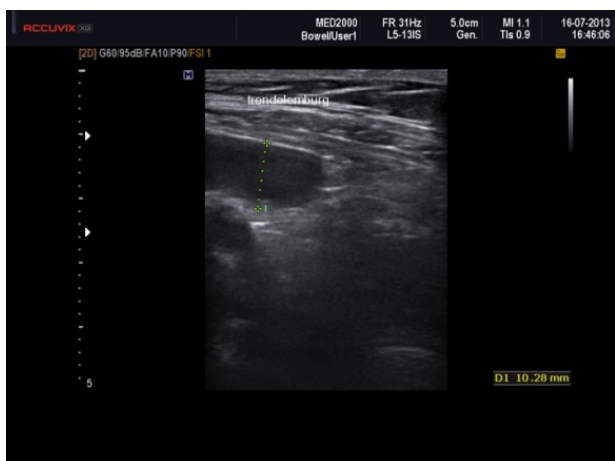


Fig. 10c – dimensioni della tumefazione in trendelemburg

L'esame ecografico eseguito con sonda lineare ad alta frequenza (7,5 MHz – 10 MHz) è risultato essere la metodica migliore e da sola sufficiente per porre una corretta diagnosi.

L'idrocele del canale di Nuck e/o la cisti del canale di Nuck possono essere comunemente scambiati per ernia inguinale e in circa un terzo dei casi vi è concomitanza di entrambe le patologie ⁽¹⁾. In pazienti di sesso femminile la diagnosi differenziale tra idrocele e/o cisti del canale di Nuck ed ernia inguinale deve sempre essere tenuta presente ^(1,5); altre patologie da tenere presenti nella diagnosi differenziale sono la cisti del Bartolini, l'ascesso, aneurismi arteriosi e venosi, linfadenopatie, masse tumorali.

Conclusioni

L'idrocele del canale di Nuck è una condizione patologica che deve essere tenuta presente nella diagnosi differenziale delle tumefazioni cistiche inguinali nella donna. L'ecografia, insieme ai dati clinici ed anamnestici, si è dimostrata essere la modalità di scelta nella diagnosi di tale patologia. Inoltre è possibile differenziare ecograficamente, mediante semplici manovre semeiologiche, l'idrocele del Canale di Nuck dalla Cisti del Canale di Nuck.

Bibliografia

1. Cyst of Nucks canal associated with recurrent inguinal hernia GarteizMartínez D, NietoGonzález SE, Bravo Torreblanca C, Weber Sánchez A. *Ginecol Obstet Mex.* 2013 Jan;81(1):52-56.
2. Cysts of the canal of Nuck: ultrasound and magnetic resonance imaging findings. Ozel A, Kirdar O, Halefoglul AM, Erturk SM, Karpaz Z, Lo Russo G, Maldur V, Cantisani V. *J Ultrasound.* 2009 Sep;12(3):125-127.
3. Female hydrocele: the cyst of Nuck. Caviezel A, Montet X, Schwartz J, Egger JF, Iselin CE. *Urol Int.* 2009;82(2):242-245.
4. Female hydrocele (cyst of the canal of Nuck). Walter HS, Martin M. *J Ultrasound Med* 2004; 23:429-432
5. Preoperative sonography of non reducible inguinal masses in girls. Narci A, Korkmaz M, Albayrak R, Sözübir S, Güvenç BH, Köken R, Demir T, Doğru O. *J Clin Ultrasound.* 2008 Sep;36(7):409-412.
6. Hydrocele of the canal of Nuck: sonographic and MRI appearances. Safak AA, Erdogmus B, Yazici B, Gokgoz AT. *J Clin Ultrasound.* 2007 Nov-Dec;35(9):531-532.
7. Cyst of the canal of Nuck. Hammond I. *J Ultrasound Med.* 2007 Jan;26(1):147;
8. Hydrocele of the canal of Nuck. Bhattacharjee PK, Ghosh G. *J Indian Med Assoc.* 2006 Mar;104(3):150-151.
9. Cyst of the canal of Nuck with demonstration of the proximal canal: the role of the compression technique in sonographic diagnosis. Yigit H, Tuncbilek I, Fitoz S, Yigit N, Kosar U, Karabulut B. *J Ultrasound Med.* 2006 Jan;25(1):123-125.
10. Female hydrocele (cyst of the canal of Nuck): sonographic appearance of a rare and little-known disorder. Stickel WH, Manner M. *J Ultrasound Med.* 2004 Mar;23(3):429-432.
11. Hydrocele of the canal of Nuck in a girl: ultrasound and MR appearance. Park SJ, Lee HK, Hong HS, Kim HC, Kim DH, Park JS, Shin EJ. *Br J Radiol.* 2004 Mar;77(915):243-244.

Vena cava inferiore marcatamente ipoplasica: case report.

Varvarigos E., Parisella V.,* La Verde M., *Parisella P.,* Di Petrillo ML.,
**Sorrentino G.

*Centro Ecografico Med 2000 – Caserta

**Seconda Università degli Studi di Napoli

Abstract

E' riportato un rarissimo caso di marcata ipoplasia della vena cava inferiore diagnosticato in epoca prenatale come vena cava inferiore interrotta. Viene descritta la realizzazione del circolo collaterale di compenso attraverso la vena azygos e viene rimarcata l'importanza di effettuare una consulenza genetica e della valutazione del cariotipo fetale.

This article reports a rare case of severe hypoplasia of the inferior vena cava diagnosed prenatally as interrupted inferior vena cava. It describes the realization of a collateral compensative circulation through the azygos vein. Necessity of carrying out a genetic counseling and evaluation of the fetal karyotype is underlined.

Introduzione

Riportiamo un caso di vena cava inferiore interrotta ridefinita in seguito, in epoca post natale, come vena cava inferiore marcatamente ipoplasica. In letteratura sono riportati due casi di interruzione della vena cava inferiore isolata (1, 2) mentre non risultano casi di ipoplasia della vena cava inferiore. E' interessante notare come una marcata ipoplasia della vena cava inferiore comporti sul piano funzionale una prevalente vicarizzazione del circolo splancnico attraverso la vena azygos come avviene nella interruzione isolata della vena cava inferiore (3). Di seguito è descritta la nostra esperienza.

Case report

La gestante di anni 34 era alla seconda gravidanza e si presentava a 23 settimane e 4 giorni per sospetto di anomalia. Lo screening per anomalia cromosomica a mezzo di misurazione di NT da parte di operatore accreditato ed il duo test risultavano negativi: la paziente pertanto, dopo counselling e somministrazione di informativa per screening di cromosomopatie del I trimestre, era autodeterminata a non sottoporsi ad indagini aggiuntive quali test del DNA fetale nel sangue materno o amniocentesi.

L'esame di screening del secondo trimestre risultava nei limiti della norma con regolare anatomia endocranica e del rachide, regolare anatomia toracica addominale, regolare biometria ossea. La placenta risultava normo-inserta, gli indici di pulsatilità delle arterie uterine risultavano regolari nella mediana secondo linee guida SIEOG.

L'esame ecocardiografico fetale mostrava regolare anatomia cardiaca con regolari connessioni veno-atriali, atrioventricolari e ventricolo arteriose. A livello della scansione dei tre vasi era evidente uno slargamento della vena azygos.

Allo studio del situs si evidenziava la mancata reperibilità della vena cava inferiore mentre alla destra del rachide e posteriormente era evidente una formazione anecogena compatibile con la vena azygos slargata come per ricanalizzazione del circolo splancnico nella vena azygos che alle scansioni longitudinali si dimostrava essere in continuità con la vena azygos slargata rilevata alla scansione dei tre vasi mostrandosi inoltre positiva all'esame Power colorimetrico.

Il dotto venoso risultava visualizzato e l'anatomia vascolare epatica risultava nei limiti della norma normale rappresentazione dell'asse portale delle vene sovra epatiche. Il timo risultava nei limiti della norma.

Regolare era il decorso della vena brachiocefalica sinistra e dell'arteria succlavia di destra (4, 5) che venivano attentamente indagate nell'ambito di uno studio approfondito dei vasi del collo legati alla anomalia identificata che coinvolgeva uno slargamento dell'azygos.

Veniva eseguita una rivalutazione ecografica multiplanare completa dell'anatomia fetale che risultava negativa ed inoltre una rivalutazione completa dei soft markers al fine di escludere segni indicativi per aumentato rischio di anomalia cromosomica: i soft markers risultavano tutti negativi con plica nucale rassicurante: venivano in quest'ambito ricercati ed escluse anomalie dell'arteria

succlavia di destra, del dotto venoso e del timo (4).

Veniva pertanto posta in prima istanza diagnosi di interruzione isolata della vena cava inferiore ponendo in seconda istanza diagnosi di anomalia del situs da rivalutare poi in epoca post natale (5, 6). Alla paziente veniva offerta la possibilità di sottoporsi a test del DNA fetale nel sangue materno o amniocentesi con metodica di CGH array al fine di ottenere una valutazione del cariotipo in tempi rapidi ma la paziente rifiutava di sottoporsi a queste metodiche.

La gravidanza giungeva a termine con feto nato a 39 settimane e 4 giorni per parto spontaneo del peso di 3450 gr di sesso femminile con Apgar 9-10.

Il decorso post natale risultava regolare sia per la madre che per il neonato.

Il neonato veniva il sottoposto in seconda giornata ed ecocardiografia neonatale da cui non risultavano anomalie cardiache accessorie come per anomalie di situs cardiaco. L'attento esame dell'area epatica e delle connessioni ventricolo arteriose mostrava con difficoltà la presenza di una vena cava inferiore marcatamente ipoplasica. Il circolo splancnico risultava vicariato nella vena azygos come di fatto già rilevato in epoca prenatale e da qui in atrio destro presentando pertanto un decorso di rientro venoso variante corretto (5). Il quadro emodinamico complessivo era ritenuto nei limiti della norma e pertanto la madre ed il neonato venivano dimessi in terza giornata dal parto spontaneo. Infine il responso del cariotipo neonatale su sangue risultava negativo per anomalie cromosomiche.

Discussione.

L'interruzione della vena cava inferiore rientra embriologicamente nelle anomalie delle vene cardinali (3, 6, 7, 8).

In questo gruppo di anomalie rientrano sia malformazioni complesse quali le sindromi eterotassiche sia il sottogruppo di malformazioni isolate ovvero la persistenza

della vena cava superiore, la doppia vena cava superiore, la persistenza della vena cava inferiore, la doppia cava inferiore ed infine l'interruzione della vena cava inferiore.

Gli altri tre sottogruppi di anomalie venose sono le anomalie delle vene ombelicali, le anomalie delle vene vitelline e le anomalie dei ritorni venosi polmonari (6, 8, 9).

La presenza di una interruzione della vena cava inferiore rende necessario un attento studio del circolo portale e del circolo dei vasi sovraepatici oltre la presenza della colecisti al fine di escludere anomalie associate a livello epatico (1, 6, 7, 8, 9).

E' inoltre necessario un attento studio cardiologico fetale al fine di escludere anomalie cardiache associate che farebbero rientrare l'anomalia cavale nell'ambito di anomalie complesse ovvero sindromi eterotassiche (6, 8, 9).

Il caso in esame mostrava una marcata ipoplasia della vena cava inferiore che comportava il drenaggio del circolo splancnico addominale nella vena azygos che risulta slargata lungo tutto il suo decorso.

Percorsi diagnostici necessari alla diagnosi di interruzione o marcata ipoplasia della vena cava inferiore sono: 1) lo studio del situs cardiaco attraverso la comparazione tra la posizione della 4 camere cardiaca e una valutazione dell'anatomia addominale (9); 2) un attento studio della scansione fetale dei 3 vasi (10).

I due casi riportati in letteratura riguardanti l'interruzione della vena cava inferiore non mostravano anomalie cromosomiche e lo stesso dicasi nel caso da noi presentato di marcata ipoplasia della vena cava inferiore. Rimane comunque utile sul piano medico consigliare una consulenza genetica alla paziente; inoltre la non piena escludibilità di forme complesse eterotassiche (numero lobi polmonari, numero lobi epatici, milze accessorie, dati rilevabili in RMN) porta a rendere necessaria la valutazione con la paziente circa l'utilità di sottoporsi ad amniocentesi per valutazione del cariotipo fetale eventualmente associato, vista la rarità della casistica, ad indagine con CGH array.

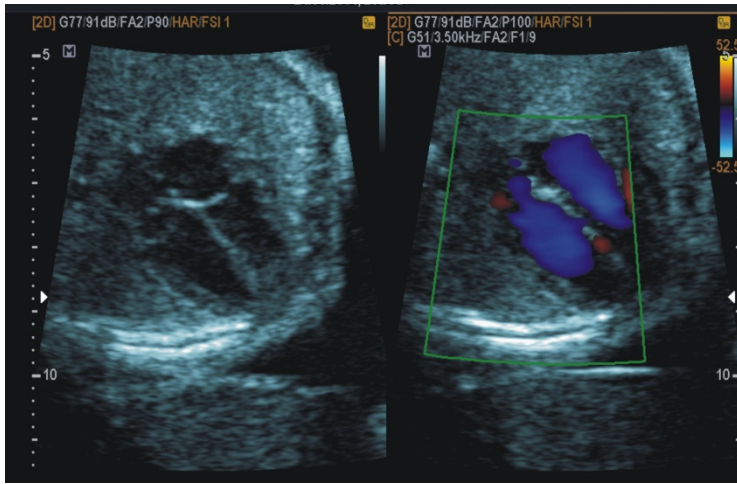


Fig. 1

Gravidanza alla 23^a settimana. Ecografia trans addominale. 4 camere cardiaca nei limiti della norma.

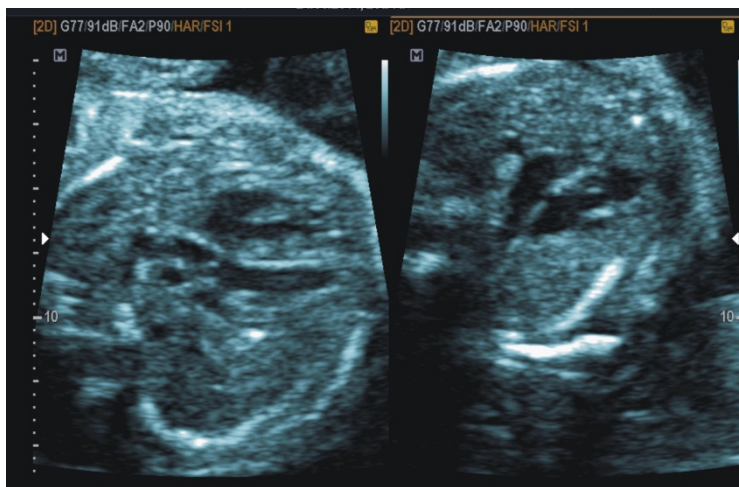


Fig. 2

Stesso caso della figura precedente. Asse lungo nei limiti della norma.

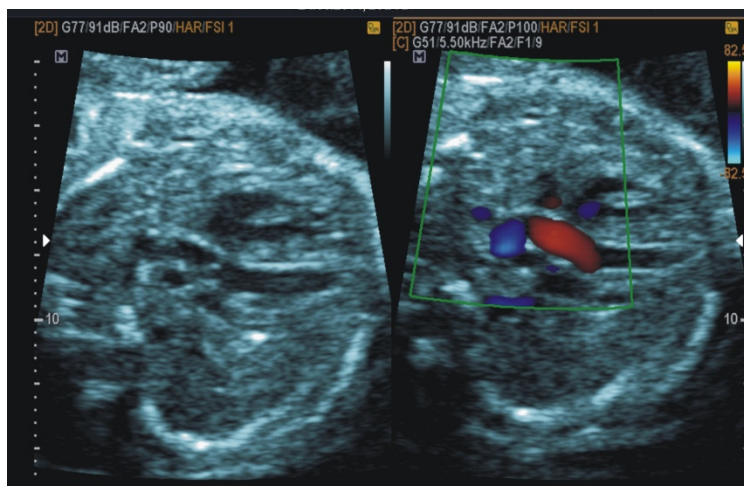


Fig. 3

Stesso caso della figura precedente. Comparazione con la scansione dei 3 vasi

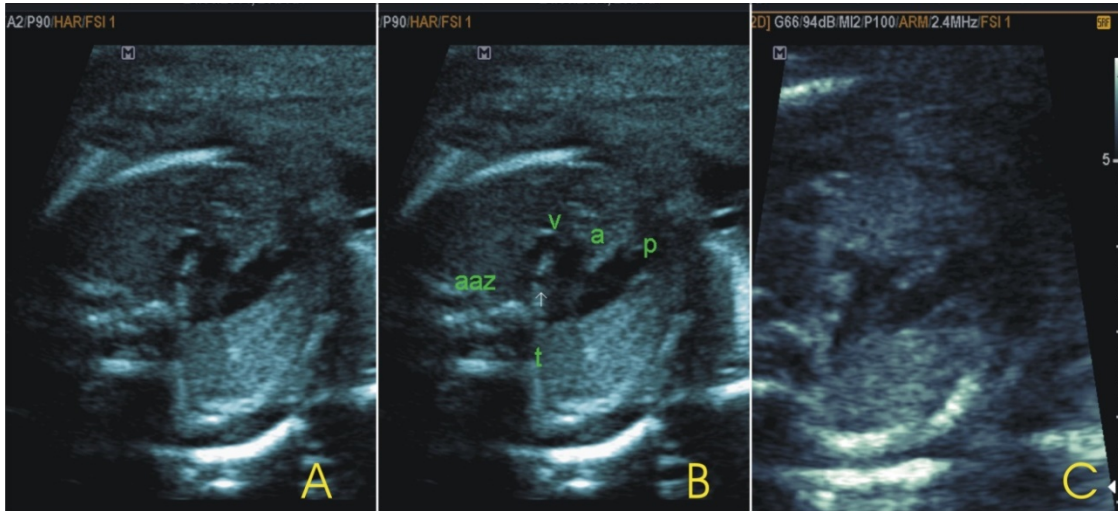


Fig. 4: Comparazione tra caso in esame (A, B) e caso controllo normale (C). Sulla scansione dei 3 vasi si rileva un quarto vaso rappresentato dalla vena azygos slargata.

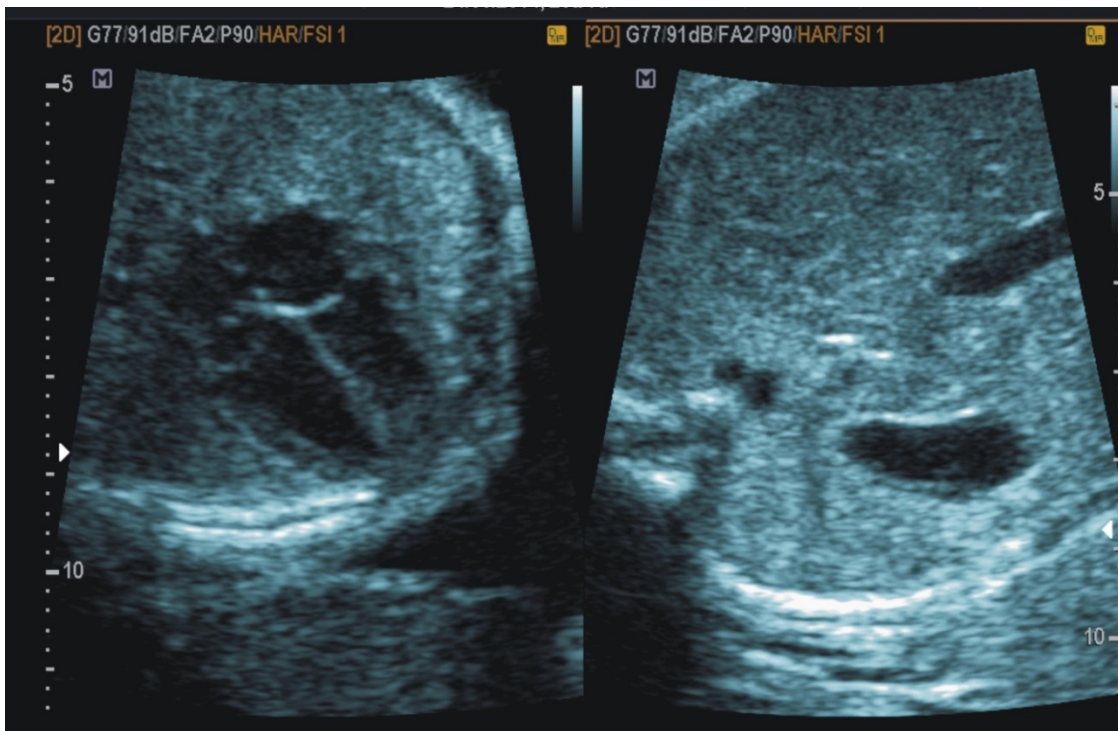
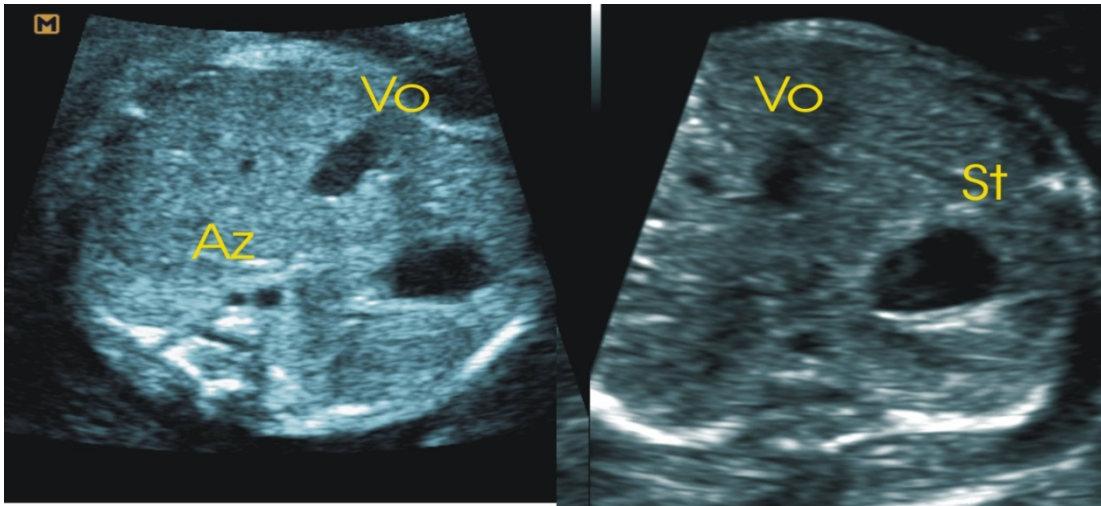
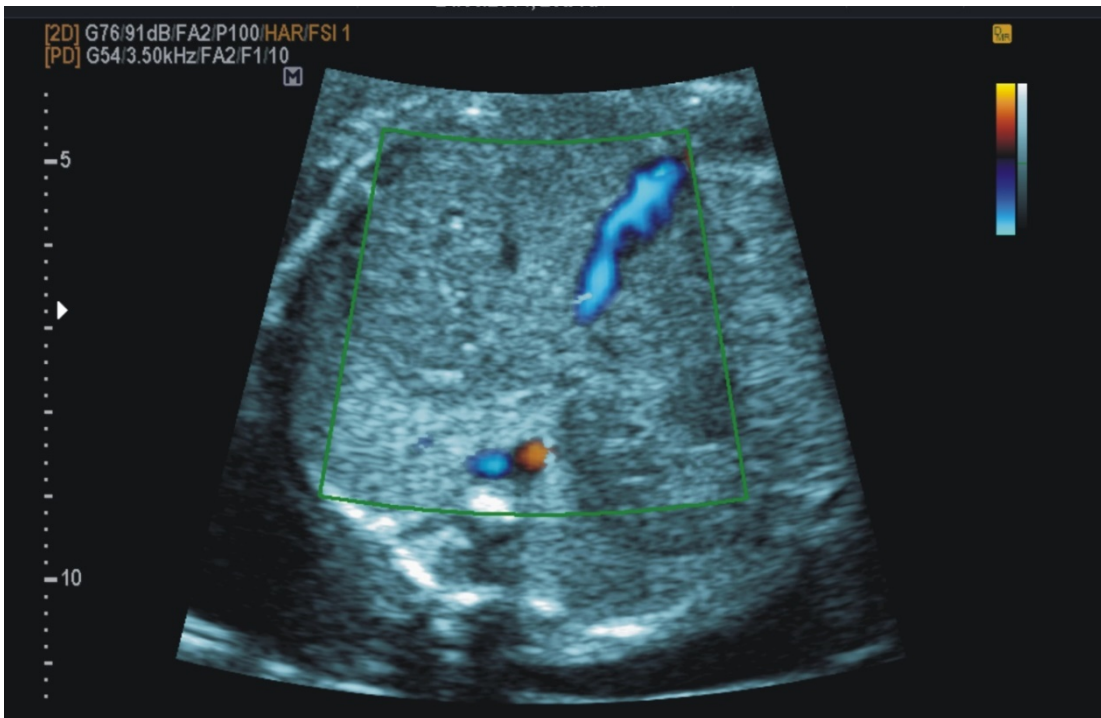


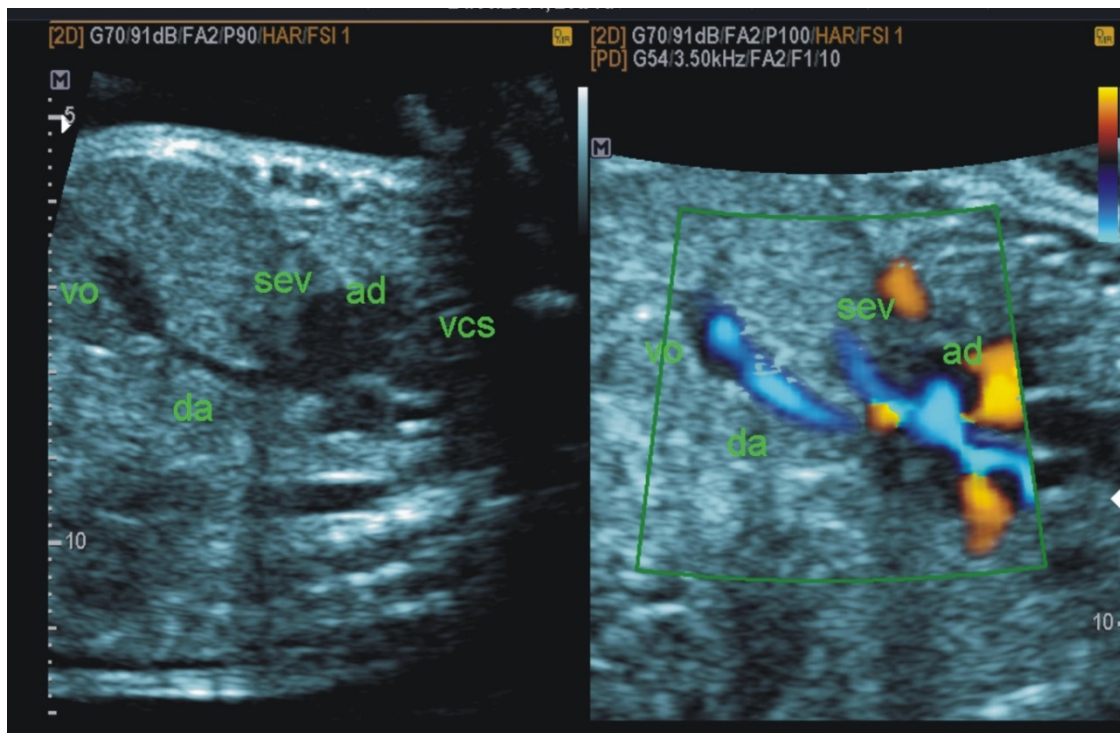
Fig. 5: Stesso caso in esame. La scansione del situs mostra l'assenza dell'azygos e l'assenza della vena cava inferiore.



Fig, 6: Comparazione con caso controllo in cui è evidente la vena cava inferiore anteriormente ed a destra dell'aorta.



Fig, 7 : Stesso caso in esame. Utilizzo del color doppler.



Fig, 8 : Stesso caso della figura precedente. Scansione longitudinale che mostra l'assenza della vena cava inferiore. AD= atrio destro; SEV = Vene sovra epatiche; DA = dotto arterioso; VCS = vena cava superiore; VO = vena ombelicale.

BIBLIOGRAFIA

1. Vijayaraghavan SB, Raja V, Chitra TV. Interrupted inferior vena cava and left-sided subrenal inferior vena cava: prenatal diagnosis. *J ULTRASOUND MED* 2003; 22: 747–752.
2. Sheley RC, Nyberg DA, Kapur R. Azygous continuation of the interrupted inferior vena cava: a clue to prenatal diagnosis of the cardiosplenic syndromes. *J ULTRASOUND MED* 1995; 14: 381–387.
3. The fetal venous system, Part I: normal embryology, anatomy, hemodynamics, ultrasound evaluation and Doppler investigation. *ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY, VOLUME 34, ISSUE 6, DECEMBER 2009, PAGES: 643–652*, R. Achiron, L. Gindes, Z. Kivilevitch, J. Kuint, D. Kidron, Y. Boyanover, J. Yakobson and J. Heggesh.
4. Chaoui R1, Heling KS, Sarioglu N, Schwabe M, Dankof A, Bollmann R. Aberrant right subclavian artery as a new cardiac sign in second and third trimester fetuses with Down Syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jan;192(1):257-63.
5. E. Varvarigos, Iaccarino M, Iaccarino S, Parisella V, Cuciniello B, Parisella P, Laurini. Normal and anomalous left brachiocephalic vein: a tool in identification of superior vena cava anomalies and thymus edges. Aberrant left brachiocephalic vein: a variant course associated with aneuploidy? *WORLD CONGRESS IN FETALE MEDICINE*, Kos, 2012.
6. The fetal venous system, Part II: ultrasound evaluation of the fetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise. *ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY, Volume 36, Issue 1, July 2010, Pages: 93–111*, S. Yagel, Z. Kivilevitch, S. M. Cohen, D. V. Valsky, B. Messing, O. Shen and R. Achiron.
7. Prenatal diagnosis of abnormalities of the fetal venous system. *ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY. Volume 15, Issue 3, March 2000, Pages: 231–341*, C. Hofstaetter, H. Plath and M. Hansmann
8. The Human Fetal Venous System Sozos J. Fasouliotis, MD, Reuven Achiron, MD, Zvi Kivilevitch, MD, Simcha Yagel, MD. *J ULTRASOUND MED* 21:1145–1158, 2002
9. Bartram U, Fischer G, Kramer HH. Congenitally interrupted inferior vena cava without other features of the heterotaxy syndrome: report of five cases and characterization of a rare entity. *Pediatr Dev Pathol* 2008; 11: 266–273.
10. Sheley RC, Nyberg DA, Kapur R. Azygous continuation of the interrupted inferior vena cava: a clue to prenatal diagnosis of the cardiosplenic syndromes. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 381–387.

La sindrome del parto pretermine: lo stato dell'arte

Cipullo S, Cipullo G, De Falco CL, Ruggiero A

Unità Operativa Complessa di Ostetricia e Ginecologia Ospedale Sant'Anna e San Sebastiano Caserta

Abstract

La sindrome del parto pretermine, definita come la nascita entro la 20 e la 36 settimana di gestazione, rappresenta la causa più alta di mortalità e morbidità neonatale e la causa maggiore di morbidità per le gravide. I numerosi fattori eziopatogenetici che sono stati studiati e valutati nella diagnosi, trattamento e prevenzione del parto pretermine vengono di seguito riassunti. Nuove prospettive diagnostiche prevedono l'uso della medicina molecolare e genomica nello studio della sindrome del parto pretermine con interessanti applicazioni future.

Preterm birth, defined as birth between 20 and 36 completed weeks, represents the single largest cause of mortality and morbidity for newborns and a major cause of morbidity for pregnant women. Authors describe many etiopathological factors that have been studied and evaluated for diagnosis treatment and prevention of preterm labor. Novel diagnostic perspectives have been evaluated considering molecular and genomic medicine as future way of diagnosis treatment and prevention of preterm labor's Syndrome.

Introduzione

Il parto pretermine è una delle condizioni più critiche della patologia ostetrica in quanto rappresenta la causa principale di morbidità e di mortalità fetali (1).

La differenza fondamentale fra travaglio a termine e pretermine è che il primo risulta dall'attivazione fisiologica del processo finale comune, mentre il secondo è la conseguenza di una attivazione patologica. Il parto pretermine rappresenta un evento patologico e può essere considerato come la risposta della coppia materno-fetale ad una varietà di eventi dannosi, quali l'infezione e l'ischemia. Se il feto

riesce a superare questi eventi la gravidanza continua e le uniche manifestazioni cliniche riconoscibili saranno alcune contrazioni uterine che non esitano nel parto, un accorciamento ed una dilatazione della cervice uterina.

Si intende attualmente una minaccia di parto pretermine l'inizio del travaglio di parto in un'epoca gestazionale compresa tra l'inizio della possibilità di sopravvivenza del feto fissata in genere tra la 20a-24a e la 37a settimana di gestazione (WHO 1977), indipendentemente dal peso del neonato (OMS e FIGO 2008). Seguendo le indicazioni dell'American College

of Obstetrics and Gynecologists oggi si preferisce distinguere tre diverse condizioni di prematurità:

- "grande prematurità" o "immaturità" (< 28 s.g.)
- "prematurotà vera" (28 – 32 s.g.)
- "prematurotà solo cronologica" (33-37 s.g.)

Il parto pretermine si identifica classicamente con la presenza di contrazioni uterine, registrate tra 22 e 37 settimane di gestazione, con un ritmo di 4 in 20 min o 8 in un'ora con progressive modificazioni del collo uterino, e/o una dilatazione cervicale \geq 2 cm e/o rottura prematura delle membrane.

Epidemiologia

L'incidenza complessiva del PPT è circa del 12-13% negli USA, tra il 5% e il 9% in Europa e del 6.5% in Italia, dove è riportato un tasso di parti < 32 settimane dello 0.85%. L'aumento del tasso di PPT registrato nei paesi occidentali negli ultimi trenta anni è correlato all'aumento da una parte dei casi di PPT iatrogeno, evento incoraggiato dai successi delle cure intensive neonatologiche, e dall'altra delle gravidanze plurime associate alle tecniche di riproduzione assistita che rappresentano il 20% dei casi di PPT. Nei paesi occidentali i PPT < 32 settimane sono responsabili del 35-60% delle morti neonatali.

La mortalità neonatale è inversamente proporzionale all'epoca gestazionale alla nascita, passando dal 99% a 22 settimane, limite della vita neonatale autonoma, a 20% circa a 24-32 settimane, fino a 2% circa a 32-36 settimane. Anche l'incidenza delle sequele a breve e lungo termine della prematurità diminuisce con l'avanzare dell'epoca gestazionale al momento del parto, passando da 19.5% per la sindrome da distress respiratorio (RDS), 8.1% per l'emorragia intraventricolare (IVH) di 3°-4° grado e 4.8% per la enterocolite necrotizzante (NEC) per i nati \leq 33 settimane di gestazione, ad un tasso < 2% per ciascuna di tali patologie per i nati \geq 34 settimane (2,3,4). Il Rapporto sulla Natalità in Campania del 2011 indica come i parti di età gestazionale < 37 settimane siano 2958 su

56233 pari al 5,26%, percentuale immutata rispetto agli anni precedenti.

I nati pretermine invece sono 3.537 su 56.720 pari al 6,24%, proporzione anch'essa stabile. Inoltre, i parti pretermine singoli sono 2.623 pari al 4,8%, mentre quelli gemellari sono 431 pari al 47,2%.

Sempre da questo rapporto emerge inoltre, come il rischio relativo riferito al parto pretermine nei nati singoli sia più elevato per le donne immigrate e per le donne con basso livello di istruzione materna. Comunque, si conferma in Campania una proporzione più bassa di nati pretermine (6,2%) rispetto ai valori riportati in altre regioni ad elevata natalità quali Veneto (7,9%), Lazio (8,3%), Piemonte (7,1%) ed Emilia Romagna (7,3%)

Etiopatogenesi

Questa entità clinica è una condizione ad eziologia multifattoriale, in cui convergono in varia misura componenti materne, fetali o relative agli annessi fetali, pertanto viene considerata come una sindrome secondaria a varie cause che giungono ad una via comune data dalla sequenza contrazioni uterine, modificazioni della cervice e attivazione dell'interfaccia amniocorio-deciduale. Tale sequenza di eventi è da collegare a:

- Attivazione dell'asse HPA materno o fetale
- Infezioni
- Emorragie deciduali
- Sovradistensione uterina

E' possibile identificare dei fattori di rischio materni quale l'età (<17 anni e >35 anni), il basso livello socio-economico, il peso inferiore a 50Kg, stress, fumo, uso di droghe o alcool, malattie croniche o acute; ostetrici quale un precedente aborto spontaneo nel II trimestre, una storia di precedente parto pretermine, anomalie uterine (conizzazioni, fibromi, malformazioni mulleriane, incompetenza cervico-istmica); riguardanti la gravidanza in corso quali gravidanza gemellare, poliamnios, malformazioni fetali, PROM, perdite ematiche vaginali, incompetenza cervicale, infezioni del tratto genitale.

Diagnosi

La precoce identificazione tra vero e falso travaglio è difficile prima che sia dimostrabile un appiamento con dilatazione del collo dell'utero.

Visto che la presenza delle sole contrazioni uterine può trarre in inganno l' American College of Obstetrics and Gynecologists ha proposto dei criteri per documentare la minaccia di parto pretermine entro la 37 settimana di gestazione

Si può fare diagnosi di minaccia di parto pretermine in presenza di contrazioni uterine con ritmo di 4 in 20' o 8 in 1 h associate ad almeno uno dei seguenti elementi:

- progressive modificazioni del collo uterino
- dilatazione cervicale > 2 cm
- raccorciamento > dell'80%

Oltre alla visita ostetrica, che resta pur sempre limitata all'esperienza e alla soggettività dell'operatore, al fine di una corretta diagnosi ci si può avvalere di altri strumenti quali la ecografia transvaginale con misurazione della cervicometria (la misura della lunghezza del canale cervicale prima della 15 settimana non ha alcun valore clinico, tra la 22 sg e la 30 sg è descritta con apposite curve che indicano al 50° centile - 35 mm)(5), il test alla fibronectina fetale in condizioni di membrane integre (la presenza di una concentrazione di Fibronectina Fetale >50 ng/mL nelle secrezioni cervicovaginali di donne in gravidanza tra la 22° e la 35° settimana di gestazione è associata a rischio di parto pretermine, valori <50ng/mL sono associati alla continuazione della gravidanza), indici di flogosi con marcatori biologici di infezione materna (conta leucocitaria, PCR materna), esami colturali in pazienti sintomatiche e pertanto esame chimico-fisico delle urine, urinocoltura, tamponi vaginali.

A supporto della validità diagnostica della misurazione della lunghezza della cervice mediante ecografia transvaginale anche nel consentire l'identificazione di pazienti a rischio di infezione uterina vi è uno studio di Gomez e Romero che prende in esame 401 gravidanze

singole con MPP, membrane integre, età gestazionale compresa tra 22 e 35 settimane e dilatazione cervicale all'esame digitale di 3 cm.

Tale studio dimostra che esiste una correlazione significativa tra la presenza di invasione microbica della cavità uterina e lunghezza della cervice e che le pazienti con cervice < 15 mm hanno una più alta percentuale di invasione microbica rispetto a quelle con cervice >15 mm (6,7,8,9).

Gli Autori di tale studio concludono che esiste una correlazione diretta tra lunghezza della cervice uterina al momento del ricovero e la probabilità di coltura positiva del liquido amniotico (per aumentato rischio di infezioni intrauterine per via ascendente) e che la misura ecografica della cervice risulta essere un parametro più affidabile rispetto ad altri quali aumento della PCR, della temperatura corporea materna, leucitosi ed esame digitale al fine di stabilire il rischio di infezione intrauterina.

Prevenzione e trattamento

L'identificazione di fattori di rischio prima del concepimento o nelle fasi precoci della gravidanza potrebbe prevenire questa complicanza considerando che 1/3 dei parti pretermine si manifestano fra donne senza fattori di rischio e che pochi interventi possono comunque essere attuati per prolungare la gravidanza in donne a rischio.

Il cerchiaggio elettivo rientra nelle strategie di prevenzione limitatamente a donne con storia di parti prematuri. Dovrebbe essere del tutto evitato nelle gravidanze gemellari(10) e dovrebbe essere proposto come trattamento terapeutico alle donne asintomatiche nelle quali si pone diagnosi ecografica di incompetenza cervicale o con anamnesi positiva, oppure proposto come trattamento d'emergenza alle donne che presentano segni e sintomi di parto pretermine tra la 15 e la 24 sg. Sicuramente il programma di prevenzione prevede anche l'assunzione di uno stile di vita sano che elimini il fumo, l'uso di droghe o alcool, gli stati di maggiore stress psicofisici materni, e che segua una dieta ben bilanciata

prediligendo alimenti ricchi di antiossidanti e omega3.

Anche una valutazione del rischio infettivo adeguata può essere di aiuto attraverso la considerazione delle batteriurie asintomatiche e delle infezioni vaginali.

Attualmente, oltre al trattamento chirurgico del cerchiaggio, la minaccia di parto pretermine si avvale dell'uso di farmaci tocolitici (Atosiban), di farmaci per la prevenzione della immaturità polmonare fetale (corticosteroidi), di farmaci antibiotici in caso di positività degli screening infettivologici (tamponi e urinocoltura) e, secondo gli ultimi trend di ricerca in merito, di progesterone vaginale (11,12).

Nel corso degli ultimi anni la considerazione che l'infiammazione giochi un ruolo critico nella modulazione dei meccanismi fisiopatologici alla base del parto spontaneo a termine e pretermine ha indotto alcuni gruppi di studio italiani ad iniziare una valutazione multicentrica dell'uso di lattoferrina nella prevenzione del parto pretermine. Basandosi infatti su studi precedenti che hanno dimostrato una relazione tra contrattilità uterina e livelli elevati di IL-6 nel fluido cervico-vaginale, nel siero materno e nel liquido amniotico, specialmente durante il secondo trimestre di gestazione è stato molto studiato il ruolo dei livelli di IL-6 nei cambiamenti della cervice ed attualmente esistono evidenze su come la valutazione dei livelli di IL-6 abbinato alla ultrasonografia per la valutazione della lunghezza della cervice possano rappresentare un biomarker prenatale in grado di predire il parto pretermine nel secondo trimestre di gestazione. È stato, pertanto, pubblicato uno studio che ha valutato il ruolo della Lattoferrina bovina sui cambiamenti cervico-vaginali di IL-6 e sulla lunghezza della cervice uterina in un gruppo di donne gravide asintomatiche a rischio di parto pretermine a causa di un raccorciamento della cervice nel secondo trimestre di gestazione (13). Questo studio ha dimostrato la correlazione tra IL-6 e raccorciamento cervicale e l'attività della Lattoferrina Bovina nell'inibire la IL-6 con effetti diretti sulla lunghezza cervicale.

Appare evidente come ad oggi non si possa considerare l'uso della lattoferrina in somministrazione vaginale e/o orale una strategia terapeutica validata, ma sicuramente questa molecola può essere ulteriormente studiata e osservata (anche nella nostra realtà) sulla scorta dei risultati incoraggianti già forniti e per il razionale scientifico etiopatogenetico che la vede coinvolta nei meccanismi di difesa dalle infiammazioni.

Conclusioni

Il travaglio pretermine, la rottura prematura pretermine delle membrane e l'insufficienza cervicale rappresentano le manifestazioni cliniche di una stessa sindrome. Sono numerosi i processi patologici che possono determinare l'attivazione del miometrio, delle membrane amnio coriali e della decidua. La manifestazione clinica dipenderà dal diverso effetto e dalla sequenza temporale degli eventi che agiscono sulla via terminale comune del parto. Ne derivano considerevoli implicazioni per la comprensione dei meccanismi cellulari e biochimici responsabili della insorgenza del parto pretermine, con risvolti pratici per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione. Nonostante siano stati ad oggi chiariti molti aspetti eziopatogenetici del parto pretermine restano ancora dei punti oscuri che necessitano di ulteriori approfondimenti. In particolare il rapporto tra infezione ed infiammazione intrauterina sarà meglio chiarificato dall'estendersi di nuove tecniche di biologia molecolare atte ad identificare la presenza di specie microbiche batteriche e virali non note o attualmente non rilevabili con le colture standard. Infine, l'esame sistematico dei geni e delle proteine presenti nei tessuti materni e fetali rappresenta una promettente area di ricerca nella comprensione sistematica e completa dei meccanismi coinvolti nel processo del parto pretermine. La genomica funzionale potrebbe permettere infatti un approccio molecolare alla comprensione del processo del parto e dei suoi meccanismi di attivazione ed un approccio razionale alla diagnosi, al trattamento e alla prevenzione della sindrome del parto pretermine.

Bibliografia

- 1) Cunningham FG et al., Williams Obstetrics, 22ND edition, 2005
- 2) Guidelines N.I.C.E. Perinatal mortality surveillance, England, Wales, and Northern Ireland, CEMACH, Giugno 2008
- 3) Office for National Statistics. Mortality statistics: childhood, infant and perinatal. Review of registrar general on deaths in England and Wales, 2003. London 2005; Cunningham FG, et al Williams Obstetrics 22nd ed. 2005
- 4) Steer PJ. The epidemiology of preterm labour. BJOG: an International journal of obstetrics and gynecology 2006 Dec; 113 Suppl 3:1-3 RevMan The Cochrane Collaboration 2008.
- 5) Ross MG, Cousins L, Baxter-Jones R, Bemis-Heys R, Catanzarite V, Dowling D. Objective cervical portio length measurements: Consistency and efficacy of screening for a short cervix. J Reprod Med, 2007 May; 52(5):385-9
- 6) Gomez R, Romero R, Medina L, Carstens M, Espinoza J, Roias I. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. J Matern Fetal Neonatal Med. 2007 Feb; 20(2):167-73.
- 7) Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. Am J Obstetrics Gynecology. May 1992; 166(5):1515-28.
- 8) Gomez R, Romero R et al. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 678-689
- 9) Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotic for preterm rupture of membranes. Cochrane Collaboration 2008. 2008 Oct; 199(4):391.e1-7.
- 10) McDonald IA, Cervical cerclage; Cervical cerclage for preventing pregnancy loss in women. The Cochrane Collaboration. 2008.
- 11) Ruddok N, Shi S, Jain S, et al. Progesterone but not 17 Alphahydroxyprogesterone caproate inhibits human myometrial contractions. Am J Obstet Gynecol.
- 12) O'Brian J, De Franco E, Adair D, et al. Progesterone reduces the rate of cervical shortening in women at risk for preterm birth: secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2007; 197: S7.
- 13) Locci M, Nazzaro G, Miranda M, Salzano E, Montagnani S, Castaldo C, De Placido G. Vaginal lactoferrin in asymptomatic patients at low risk for pre-term labour for shortened cervix: cervical length and interleukin-6 changes. J Obstet Gynaecol. 2013 Feb; 33(2):144-8.

**RESPONSABILITÀ NELL'ESERCIZIO DELLA PROFESSIONE SANITARIA:
LACUNE NORMATIVE E ATTIVITÀ SUPPLETIVA DEL GIUDICE**

Dott.ssa Luciana Crisci, Avv. Paolo Centore – Comitato Scientifico Med 2000 Journal

Dott.ssa Susanna Crispino – Dottoranda di ricerca presso la Seconda Università di Napoli

Responsabilità penale medica: verso una depenalizzazione?

Il Tribunale di Santa Maria Capua Vetere (CE) ha pronunciato sentenza di assoluzione nei confronti di otto medici accusati di aver cagionato alla piccola E., affetta da meningite tubercolare, lesioni personali gravissime consistite in “*emiplegia destra, grave disturbo del linguaggio, paresi del sesto nervo cranico destro e del sesto nervo cranico sinistro*”, in quanto non avrebbero diagnosticato tempestivamente quella patologia infettiva, tardando per tale ragione di quattro giorni l’inizio della terapia specifica, che veniva individuata e somministrata presso l’ospedale Cotugno di Napoli.

L’iter logico-argomentativo seguito dal Giudice - che si è avvalso della necessaria relazione di *un perito* - è interamente incentrato sulla sussistenza del nesso di causalità al fine di stabilire se l’aggravamento delle condizioni della paziente sia stato

determinato dalla condotta omissiva dei medici. Il reato è stato ritenuto non ascrivibile in quanto “*anche se la diagnosi di una forma qualsiasi di meningite fosse stata raggiunta nei tempi dovuti, sarebbe stata iniziata una terapia antibiotica empirica, non efficace sul micobatterio della tubercolosi*” con ciò escludendo una causalità omissiva sull’evento.

Ai fini dell’affermazione del nesso causale non è necessario un coefficiente statistico pari o prossimo al 100% ma è sufficiente che l’evento verificatosi non sia ragionevolmente spiegabile se non come conseguenza di una determinata condotta. E’ quello che la sentenza Franzese¹ - che rappresenta un vero *leading case* in materia - definisce la *specifica applicabilità della legge scientifica alla fattispecie concreta*. In altre parole, nell’accertamento della colpa medica, non si può partire dall’assunto che esistano leggi scientifiche universalmente infallibili

¹ Cass., sez. un. pen., 10 luglio 2002, n. 30328

ma occorre tenere conto anche degli elementi fattuali intervenuti nel corso della malattia e stabilire se questi costituiscano la causa dell'evento oltre ogni ragionevole dubbio.

Dunque una posizione mediana: né una certezza assoluta né un giudizio meramente probabilistico.²

Quello della colpa nel settore della responsabilità medica è un tema che per anni non ha trovato una sua cornice normativa di riferimento e che è stato caratterizzato da una riconduzione nell'alveo delle norme civili da un lato, e, in quello delle regole cautelari della colpa c.d. generica, dall'altro. La lacuna normativa è stata colmata soltanto con l'introduzione della Legge Balduzzi nel 2012. Anche quest'ultima, tuttavia, è destinata ad operare in regime transitorio in attesa che entri in vigore una nuova disciplina di cui si discute in Parlamento da diversi mesi e che ha visto nelle ultime settimane l'approvazione di importanti emendamenti.

Prima di passare all'analisi delle nuove norme sarà però opportuno ricostruire brevemente l'evoluzione normativa in materia.

Un orientamento tradizionale distingue tra colpa per negligenza e

² Per un approfondimento sui meriti della sentenza Franzese si veda VIGANÒ, *Il rapporto di causalità nella giurisprudenza penale a diciassette anni dalla sentenza Franzese*, in *Diritto penale contemporaneo*, 2013.

imprudenza ovvero errore diagnostico dovuto a imperizia. Mentre nei primi due casi la colpa del medico veniva accertata in base alle regole generali con conseguente possibile rilevanza penale anche della colpa lieve, nell'ipotesi di imperizia l'errore del medico era penalmente censurabile solo se rientrante nei limiti della colpa grave: a giustificazione dell'assunto si faceva leva sull'art.2236 c.c. per il quale il prestatore d'opera in caso di problemi tecnici di speciale difficoltà risponde dei danni solo in caso di dolo o colpa grave. Un successivo orientamento giurisprudenziale negava invece la diretta applicabilità del 2236 in campo penale ritenendo applicabili i comuni criteri di valutazione della colpa ex art.43 c.p.³ Da qui la necessità di una normativa specifica con la L. 189/2012, conosciuta come Legge Balduzzi.⁴

La legge Balduzzi è inapplicabile nelle ipotesi di colpa per negligenza o imprudenza in quanto contempla solo l'ipotesi della colpa per imperizia.

In essa la responsabilità penale del medico rileva in caso di colpa grave senza

³ Si tratta della norma che disciplina l'elemento psicologico del reato distinguendolo in doloso, colposo o preterintenzionale. Secondo questa norma la natura colposa del reato sussiste in caso di violazione delle norme precauzionali di negligenza, imprudenza o imperizia e la violazione viene valutata sulla base di regole di esperienza.

⁴ Una breve disamina in FIANDACA, *Diritto Penale Parte Generale*, Bologna, 2014, p. 572 ss.

tuttavia prevederlo esplicitamente. Infatti, l'art.3 prevede che il medico che si attenga alle linee guida nell'esercizio della sua attività non risponde per colpa lieve, fermo restando l'obbligo di cui all'art.2043 del codice civile.

La norma è stata accolta con un certo scetticismo a causa della scarsa chiarezza del suo tenore letterale che di fatto ne rende ardua l'applicazione. La colpa lieve è infatti esclusa dal rispetto delle linee guida mentre la colpa grave (che non viene esplicitamente menzionata!) sussisterebbe in ogni caso. Ma la norma non chiarisce quali siano i criteri in base ai quali configurare la natura grave della colpa e ciò si traduce in un elevato tasso di discrezionalità in sede di giudizio.

Ed inoltre, non viene chiarito se nei casi di negligenza ed imprudenza trovino applicazione le norme generali sulla colpa o se l'inutilizzabilità della legge Balduzzi precluda il ricorso in via subordinata a quelle norme.⁵

Proprio per agevolare la futura prassi applicativa, è in corso di approvazione un nuovo DDL che prevede anche l'introduzione di una

⁵ Sul limite dell'imperizia nella responsabilità medica si veda PIRAS, *Culpa levis sine imperitia non excusat: il principio si ritrae e giunge la prima assoluzione di legittimità per la legge Balduzzi*, in *DirittoPenaleContemporaneo*, 2015. Si tratta di una nota alla sentenza della Cassazione penale del 19 gennaio 2015 n. 9923 in cui la legge Balduzzi non trova applicazione perché non vi si ravvisa un caso di imperizia e senza imperizia la legge è inapplicabile.

nuova fattispecie di reato all'interno del nostro codice penale.

L'art.6 di tale progetto di legge rubricato "Responsabilità penale dell'esercente la professione sanitaria" dispone:

1. Le prestazioni sanitarie erogate con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche e riabilitative, eseguite da esercenti le professioni sanitarie, con il consenso informato del paziente salvo i casi stabiliti dalla legge, tenuto conto delle buone pratiche clinico-assistenziali e delle raccomandazioni previste dalle linee guida di cui al secondo periodo, non costituiscono offese all'integrità psico-fisica. Tali linee guida sono adottate dalle società scientifiche iscritte in apposito elenco, istituito con decreto del Ministro della salute (Testo risultante dagli emendamenti già approvati).

2. Dopo l'articolo 590-bis del codice penale è inserito il seguente: «Art. 590-ter. -

(Responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario). -

L'esercente la

professione sanitaria che, nello svolgimento della propria attività, cagiona a causa di imperizia la morte o la lesione personale della persona assistita risponde dei reati di cui agli articoli 589 e 590 solo in caso di colpa grave.

Agli effetti di cui al primo comma, è esclusa la colpa grave quando, salve le rilevanti

specificità del caso concreto, sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida e le

buone pratiche clinico-assistenziali».

3. L'articolo 3, comma 1, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito con

modificazioni dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, continua ad applicarsi, con riferimento a

ciascun settore di specializzazione medico-chirurgica, sino alla pubblicazione delle linee guida

relative al medesimo settore.

La nuova disciplina in sostanza prevede che il medico che si conformi alle buone pratiche clinico-assistenziali e alle raccomandazioni previste dalle linee guida è esente da responsabilità per colpa grave anche se cagiona la morte del paziente.

Cosa cambia rispetto alla previgente normativa contemplata nella Legge Balduzzi?

Dal combinato disposto tra le due norme – l'art.3 della Legge Balduzzi da un lato – e il nuovo art.590ter c.p. dall'altro – emerge un'apparente convergenza contenutistica (la responsabilità penale medica sembra residuare solo in caso di colpa grave!) poi smorzata dalla lettura del comma

successivo per il quale il rispetto delle linee guida costituisce causa di esclusione della responsabilità anche nei casi di colpa grave.

La volontà è chiaramente quella di un radicale affievolimento della disciplina. Se prima il rispetto delle linee guida costituiva causa di esclusione della responsabilità per colpa lieve, ora, invece, vale anche per la colpa grave, residuando in capo all'esercente la professione sanitaria soltanto la responsabilità in sede civile.

Resta ferma dunque la responsabilità ex art.2043 c.c. del medico cui si aggiunge quella contrattuale ex art.1218 c.c. a carico della struttura sanitaria per le condotte dolose o colpose dei rispettivi esercenti la prestazione sanitaria, come previsto dall'art.7 del nuovo DDL. Tale disposizione supera anche un precedente orientamento giurisprudenziale che aveva prospettato una responsabilità contrattuale ex art.1218 anche a carico del medico e non soltanto della struttura sanitaria, ritenendo che ad essa fosse sottesa una "responsabilità da contatto sociale". Chiarissima sul punto la giurisprudenza di legittimità⁶ per la quale "*in tema di responsabilità civile nell'attività medico-chirurgica, l'ente ospedaliero*

⁶ Cass. civ., sez. III, n. 9085/2006, in *Corr. giur.*, 2006, VII, 914. In dottrina v. Castronovo, *L'obbligazione senza prestazione*, cit. ai confini tra contratto e torto, in *Scritti in onore di L. Mengoni*, Milano, 1995, I, 148 ss.

risponde a titolo contrattuale per i danni subiti da un privato a causa della non diligente esecuzione della prestazione medica da parte di un medico proprio dipendente ed anche l'obbligazione di quest'ultimo nei confronti del paziente, ancorchè non fondata sul contratto, ma sul 'contatto sociale' ha natura contrattuale, atteso che ad esso si ricollegano obblighi di comportamento di varia natura, diretti a garantire che siano tutelati gli interessi che sono emersi o esposti a pericolo del contatto stesso." Un arretramento del legislatore rispetto alla giurisprudenza?

Anche sul piano civile ravvisiamo dunque un atteggiamento meno rigoroso del legislatore che sembra voler restringere progressivamente il ricorso alle norme penali in materia.

Non è dato ancora sapere se questa scelta di politica legislativa si rivelerà di fatto positiva ma ciò che è certo è che con l'introduzione del nuovo testo di legge sarà ancora più difficile dare un rilievo penale alla condotta dell'esercente la professione sanitaria con conseguente reviviscenza delle norme civilistiche.

Medicina difensiva.

Il problema fondamentale che il legislatore deve risolvere è quello di conciliare l'esigenza di ricorrere alla sanzione
Copyright © 2015

penale laddove ritenga inefficaci le misure meno afflittive a tutelare i diritti fondamentali della persona - *tra i quali evidentemente rientrano il bene-vita e il bene-salute* -, e quella di fare in modo che il medico operi nell'interesse esclusivo del proprio paziente senza doversi preoccupare, intervenendo in maniera incisiva, di esporsi a sanzioni di tipo penale laddove il risultato della propria prestazione dovesse tradursi in una lesione della salute del paziente medesimo, nonostante la perizia e la diligenza usate siano state quelle attese.

Nella realtà contemporanea, a fronte di un'enorme quantità di strumenti nuovi quotidianamente messi a disposizione dalla scienza, la scelta del medico è sempre più spesso quella di praticare la medicina c.d. "difensiva", intervenendo solo laddove non corra rischi o corra il rischio minore per se stesso come professionista, magari optando per percorsi diagnostici e terapeutici meno coraggiosi ma collaudati piuttosto che per quelli più efficaci per il paziente specifico ma potenzialmente più a rischio per il possibile verificarsi di conseguenze negative non volute. Tanto perché di regola è più difficile collegare una lesione ad un'omissione piuttosto che ad un'azione, soprattutto laddove le professionalità coinvolte siano più di una e quindi sia più complesso risalire agli antecedenti causali dell'evento lesivo.

Il Ministero della Salute ha creato una Commissione consultiva impegnata nello studio delle problematiche in materia di medicina difensiva e di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie, che ha come compito quello di fornire al Ministero un supporto per l'approfondimento della tematica e l'individuazione di possibili soluzioni, anche normative.

Attraverso il lavoro della Commissione il Ministero della Salute ha raccolto in un documento i numeri e le ragioni del fenomeno in costante aumento della medicina difensiva, calcolando - *tra l'altro* - che incide sulla spesa sanitaria in misura pari al 10,5% del totale.

La medicina difensiva può essere positiva o negativa. La prima si attua con un comportamento cautelativo di tipo preventivo (*assurance behaviour*); in tal caso il comportamento cautelativo si esplica nel ricorso a servizi aggiuntivi non necessari (analisi, visite o trattamenti), atti a diminuire la possibilità che si verifichino risultati negativi; a dissuadere i pazienti dalla possibilità di presentare ricorsi; a redigere documentazione, la quale attesti che il medico ha operato secondo gli standards di cura previsti, in modo da cautelarsi da eventuali future azioni legali.

La medicina difensiva negativa si pratica invece con l'astensione dall'intervento di cura (*avoidance behaviour*), che si manifesta nel caso in cui il medico eviti di occuparsi di determinati pazienti o di eseguire interventi ritenuti ad alto rischio.

È emerso che il 77,9% dei medici ha praticato medicina difensiva almeno una volta nell'ultimo mese di lavoro; il 68,9% ha proposto o disposto il ricovero di pazienti che riteneva gestibili ambulatorialmente e il 61,3% ha prescritto un numero di esami maggiore rispetto a quello ritenuto necessario per effettuare la diagnosi. Da tali scelte sono discesi i seguenti maggiori costi evitabili per la sanità: farmaci nella misura dell'1,9%, visite 1,7%, esami di laboratorio 0,7%, esami strumentali 0,8%, ricoveri 4,6%.

Quanto alle ragioni che hanno indotto a tali scelte, secondo le indagini del Ministero il 78,2% dei medici riterrebbe di correre un maggiore rischio di procedimenti giudiziari rispetto al passato e il 65,4% riterrebbe di subire una pressione indebita nella pratica clinica quotidiana a causa della possibilità di tale evenienza; il 67,5% subirebbe l'influenza di esperienze di contenzioso legale capitate ai propri colleghi; il 59,8% avrebbe il timore di ricevere richieste di risarcimento.

Traducendo in condotte esemplificative gli esiti delle indagini del Ministero della Salute, è emerso che il 58,6% dei medici ha

chiesto il consulto di altri specialisti pur non ritenendolo necessario, il 51,5% ha prescritto farmaci non necessari, il 24,4% ha prescritto trattamenti non necessari e il 26,2% ha escluso pazienti a rischio da alcuni trattamenti, al di là delle normali regole di prudenza e il 14% ha evitato procedure rischiose (diagnostiche o terapeutiche) su pazienti che avrebbero potuto trarne beneficio.

Lo studio spiega anche le ragioni per cui si ricorre alla medicina difensiva: per il 31% dei medici sarebbe necessaria a causa della legislazione sfavorevole per il sanitario; per il 28% servirebbe ad ovviare al rischio di essere citati in giudizio; per il 14% dei medici sarebbe giustificata dallo sbilanciamento del rapporto medico-paziente, a causa delle eccessive richieste e pressioni avanzate dal paziente e dai suoi familiari.

La componente emotiva e la falsa sicurezza indotta dai comportamenti difensivi sono tra i principali fattori che mantengono e potenziano il fenomeno; secondo il 47% degli intervistati la soluzione potenzialmente efficace per ridurre il fenomeno sarebbe quella di riformare le norme che disciplinano la responsabilità professionale.

Tutte gli elementi evidenziati consentono di individuare un filo rosso tra l'esigenza di pensare ad una disciplina chiara in materia di c.d. "colpa medica" che consenta

di rendere conoscibili in anticipo per il medico - *come per qualunque potenziale reo in applicazione del principio della certezza del diritto* - le condotte censurabili sotto il profilo medico-legale e quella di ritenere sussistente la penale responsabilità di un medico solo nel caso di sussistenza del nesso di causalità tra la sua azione o omissione imperita o imprudente o negligente e l'evento lesivo riportato dal paziente.

Se infatti la scelta del legislatore di elevare eccessivamente le aspettative in relazione al risultato che il medico deve garantire, potrebbe indurre a scelte di medicina difensiva (*escludere pazienti a rischio da alcuni trattamenti, al di là delle normali regole di prudenza o evitare procedure rischiose - diagnostiche o terapeutiche - su pazienti che potrebbero trarne beneficio*), ad eguale rischio potrebbe esporre la scelta del magistrato di trovare un colpevole al di là di un'indagine rigorosa sulla reale incidenza della condotta del medico sulla produzione dell'evento lesivo specifico.

Nel caso della piccola E. le gravi inefficienze del reparto di pediatria dell'ospedale di Caserta considerato nel suo complesso *da un lato* e la evidente imperizia mostrata dai singoli medici entrati in contatto con lei *dall'altro*, avrebbero fatto percepire come "giusta" una sentenza che ne avesse affermato la penale responsabilità in ordine ai

gravissimi postumi permanenti riportati dalla piccola paziente, soprattutto se si considera che se la forma di tubercolosi fosse stata qualsiasi altra, l'assoluta incapacità di diagnosticarla mostrata dagli imputati li avrebbe esposti ad un giudizio di responsabilità in termini di assoluta certezza, considerato che per qualsiasi altro tipo di tubercolosi la tempestività della diagnosi e della terapia sarebbero stati possibili con il ricorso all'ordinaria perizia e diligenza e totalmente risolutivi della patologia.

Tuttavia in caso di meningite tubercolare già evolutasi al II/III stadio, la condotta alternativa corretta - *adottata dopo quattro giorni presso un diverso nosocomio specializzato in malattie infettive* - non avrebbe comunque inciso in maniera apprezzabile sull'evoluzione successiva della patologia.

Deve però osservarsi che il caso della piccola E. offre comunque uno spunto di riflessione che ben si inserisce nella problematica della c.d. medicina difensiva; è infatti emerso attraverso la complessa istruttoria dibattimentale espletata che la rachicentesi - *e il conseguente esame chimico e microbiologico del liquor* - sarebbe stato l'unico esame in grado di fare diagnosi certa di meningite, di qualunque eziologia, compresa quella da micobatterio della tubercolosi. Tale esame è considerato

pericoloso se non addirittura letale per i bambini in tenera età in presenza di certe condizioni ostative e comunque se non praticato da persona esperta. Nel caso specifico la piccola non presentava masse cerebrali e quindi non avrebbe patito alcuna conseguenza negativa dall'aspirazione di un minimo quantitativo di *liquor*; tuttavia i rischi collegati allo specifico esame diagnostico hanno indotto gli specialisti che avevano in cura E. a non praticare la rachicentesi, benché proprio un grado adeguato di perizia e di diligenza non l'avrebbero in nessuna misura sconsigliata nel caso specifico ed anzi, alla luce del quadro clinico e sintomatico della piccola, la indicavano come l'unico tipo di indagine utile per fare diagnosi.

Dunque l'incertezza dei parametri offerti dal panorama normativo attualmente vigente a disposizione degli interpreti del diritto, magistrati in particolare, può condurre a decisioni - *rinvii a giudizio o sentenze di condanna* - assolutamente imprevedibili, con la conseguente violazione del principio fondamentale della certezza del diritto, a sua volta principale causa della opzione dei sanitari per la medicina difensiva.

In realtà a partire dalla c.d. legge Balduzzi il legislatore ha iniziato ad affrontare il problema, rendendosi tuttavia conto, sin dopo l'entrata in vigore della medesima, che

in realtà occorre un intervento normativo di sistema, cui ora sta lavorando.

L'operato del legislatore è complicato e condizionato dall'esigenza fortissima e sentitissima di ridimensionare la spesa della sanità, che fa il paio con la preoccupazione

che un medico condizionato dal rischio di controversie non sia un buon medico; e a farne le spese è soprattutto il cittadino, sia come paziente che come contribuente.

Dott.ssa Luciana Crisci, Avv. Paolo Centore – Comitato Scientifico Med 2000Journal

Dott.ssa Susanna Crispino – Dottoranda di ricerca presso la Seconda Università di Napoli

