

Laparoscopia prudentiale nel criptorchidismo non palpabile: esperienza presso l'UOC di Chirurgia Pediatrica di Treviso

Non-palpable testis in childhood: the role of the laparoscopy. Our experience.

M.Gasparella,¹ M.Marzaro,¹ M.Ferro,¹ C. Benetton,¹ V.Ghirardo,¹ F.Zoppellaro¹

Key words: Cryptorchidism, Testis, Laparoscopy, Testicular Cancer, Pediatric

Abstract

Introduzione: Il Criptorchidismo è un'anomalia dei genitali che interessa circa il 3-5% dei nati a termine e il 9-30% dei nati pretermine. I casi di criptorchidismo endoaddominale (NP) rappresentano il 5% di tutti i casi di testicolo ritenuto.

I testicoli ritenuti in addome hanno una probabilità di cancerizzare 4 volte superiore rispetto a quelli ritenuti nel canale inguinale, che a loro volta hanno un rischio di sviluppare un tumore testicolare 10-20 volte superiore rispetto ai testicoli normali. Lo scopo di questo lavoro è di riportare e di analizzare l'esperienza maturata presso l'UOC di Chirurgia Pediatrica dell'Ospedale Cà Foncello di Treviso, in relazione al timing chirurgico e alla scelta della tecnica chirurgica.

Materiali e Metodi: Tra gennaio 2007 e dicembre 2010 presso la Chirurgia Pediatrica di Treviso sono stati operati 668 casi di criptorchidismo: 56 casi bilaterali (9,15%), 474 casi monolaterali (77,45%), 36 ectopie (5,88%) e 46 casi di testicoli non palpabili (7,51%). L'età media dei pazienti operati di criptorchidismo è pari a 14 mesi di vita, anche se la media si alza a 82 mesi per i 36 bambini con testicoli ectopici (range d'età compresa tra 5 e 9 anni). Dal 2010, seguendo la tendenza della letteratura di abbassare l'età per l'orchidopessi, tutti i bambini affetti da criptorchidismo vengono operati entro il primo anno di vita. Dei 46 casi affetti da criptorchidismo non palpabile, 38 sono stati trattati chirurgicamente mediante tecnica tradizionale per via inguinale, 4 mediante approc-

cio esclusivamente laparoscopico e 4 in combinata, laparoscopia e successivo tempo inguinale.

Risultati: Nei 46 casi di NP abbiamo avuto 19 casi di atrofia testicolare (vanishing testis) e 9 casi di agenesia (blind ending); nei restanti 18 casi: 8 sono stati sottoposti all'intervento di orchidopessi tradizionale, per via inguinale, 4 ad un primo tempo tradizionale con fissazione del testicolo al tubercolo pubico per brevità dei vasi funicolari, e successiva orchidopessi transcrotale dopo 6-8 mesi, 2 ad orchidopessi secondo Fowler-Stephens laparoscopica e 4, invece, ad un approccio chirurgico combinato, inizialmente in laparoscopia con isolamento dei vasi deferenziali in addome e successiva orchidopessi per via tradizionale, inguinale.

Discussione: Statisticamente il testicolo non disceso è l'anomalia più frequente dell'apparato urogenitale. Questo dato è confermato nella nostra casistica visto l'elevato numero di orchidopessi eseguite in questi 4 anni. Dal 2007 al 2010 in riferimento alla letteratura recente, abbiamo messo in discussione l'età entro la quale sottoporre questi pazienti all'intervento chirurgico, portandola ai 10-12 mesi (criptorchidismo palpabile e non-palpabile), e ai 5 anni circa per il testicolo retrattile o ectopico. In questi anni abbiamo modificato anche l'approccio chirurgico nei confronti dei testicoli non palpabili, favorendo l'esplorazione addominale laparoscopica. Tale decisione è maturata dalla conferma in letteratura della probabilità del testicolo ritenuto in addome di cancerizzare 4 volte di più rispetto a quelli ritenuti nel canale inguinale, che a loro volta hanno un rischio di sviluppare un tumore testicolare 10-20 volte superiore rispetto ai testicoli normali. Pertanto il nostro Centro ha deciso di sottoporre ad un nuovo intervento di laparoscopia esplorativa 3 casi già operati per via tradizionale nel 2008, confermando definitivamente la diagnosi precedente di agenesia testicolare.

Conclusioni: Alla luce della nostra vasta esperienza riteniamo ci possa essere spazio per confrontarci con altre realtà e quindi di rivalutare le tecniche e l'approccio al bambino con criptorchidismo. La laparoscopia si conferma la tecnica diagnostica e terapeutica più sensibile nei casi di criptorchidismo non palpabile.

¹ UOC di Chirurgia Pediatrica, ULSS 9, OC di Treviso

Introduzione

Il Criptorchidismo è l'anomalia più frequente dell'apparato urogenitale. Sebbene siano state fatte numerose ipotesi su modelli animali, l'esatta causa della mancata discesa del testicolo è ancora sconosciuta. Nel 55% dei casi il criptorchidismo è a destra e nel 40% a sinistra; la bilateralità ha un'incidenza del 5% circa. I casi di criptorchidismo endoaddominale (testicolo non palpabile – NP) rappresentano il 5% di tutti i casi di testicolo ritenuto: più della metà di questi (53% circa) sono testicoli atrofici o agenesici. I testicoli ritenuti in addome hanno una probabilità di cancerizzare 4 volte superiore rispetto a quelli ritenuti nel canale inguinale, che a loro volta hanno un rischio di sviluppare un tumore testicolare 10-20 volte superiore rispetto ai testicoli normali.

Nel criptorchidismo non palpabile la scelta chirurgica attuale prevede un approccio iniziale laparoscopico, metodica diagnostica nei casi di agenesia testicolare e nello stesso tempo terapeutica.

Lo scopo di questo lavoro è di riportare e di analizzare l'esperienza maturata presso l'UOC di Chirurgia Pediatrica dell'Ospedale Cà Foncello di Treviso, alla luce della letteratura scientifica mondiale più recente.

Materiali e Metodi

Tra gennaio 2007 e dicembre 2010 presso la Chirurgia Pediatrica di Treviso sono stati operati 668 bambini affetti da criptorchidismo: 56 casi bilaterali (9,15%), 474 casi monolaterali (77,45%), 36 ectopie (5,88%) e 46 casi di testicoli non palpabili (7,51%). L'età media dei pazienti operati per criptorchidismo è pari a 14 mesi di vita, anche se la media si alza a 82 mesi per i bambini con testicoli ectopici (range d'età compresa tra 5 e 9 anni). Dal 2010, seguendo la tendenza della letteratura di abbassare l'età per l'intervento chirurgico correttivo, tutti i bambini affetti da criptorchidismo vengono operati entro il primo anno di vita. Tutti i casi NP sono stati sottoposti ad uno studio ecografico addominale ed inguinale pre-operatorio con il riscontro di un testicolo ritenuto in addome, in sede paravescicale, in 9 casi (19,56%). Dei 46 NP, 38 sono stati trattati chirurgicamente mediante tecnica tradizionale per via inguinale, 4 mediante approccio esclusivamente laparoscopico e 4 in combinata, laparoscopia e tecnica open inguinale, quest'ultima in uno o due tempi (in due casi i vasi testicolari non hanno permesso un'orchidopessi transrotale in prima battuta e pertanto il testicolo è stato temporaneamente fissato al tubercolo pubico per essere successivamente, dopo 6-8 mesi, ancorato allo scroto).

Risultati

Nei 46 NP abbiamo avuto 19 casi di atrofia testicolare (vanishing testis) e 9 casi di agenesia testicolare (blind ending); dei restanti 18 NP, 8 sono stati sottoposti all'intervento di orchidopessi tradizionale, per via inguinale, 4 ad un primo tempo tradizionale con fissa-

zione del testicolo al tubercolo pubico per brevità dei vasi funicolari, e successiva orchidopessi transrotale dopo 6-8 mesi, 2 ad orchidopessi secondo Fowler-Stephens laparoscopica e 4, invece, ad un approccio chirurgico combinato, inizialmente in laparoscopia con isolamento dei vasi deferenziali in addome e successiva orchidopessi per via tradizionale, inguinale. I testicoli NP sono risultati ipotrofici ed anatomicamente dissociati, ma a distanza di 3 anni di follow-up, i testicoli operati non sono andati in atrofia.

Tutti i pazienti affetti da criptorchidismo non palpabile sono stati sottoposti ad un'ecografia addominale pre-operatoria che solo in 9 casi ha potuto dimostrare una struttura verosimilmente compatibile con testicolo a ridosso del margine vescicale, cosa successivamente confermata all'intervento.

La diagnosi di atrofia testicolare è stata confermata in tutti i 19 casi dall'esame istologico dei residui asportati.

Invece dei 9 casi di agenesia testicolare, 4 sono stati sottoposti ad una verifica diagnostica laparoscopica iniziale con il riscontro dell'assenza del testicolo o di residui testicolari intraaddominali, mentre 5 casi sono stati sottoposti solo ad un approccio tradizionale inguinale.

Di questi ultimi, 1 caso è stato studiato in seguito con la RMN che, compatibilmente con i limiti di questa metodica, non ha evidenziato strutture testicolari endoaddominali; 1 caso non ha risposto al follow-up e se ne sono perse le tracce; 3 casi, invece, sono stati sottoposti nel 2012 ad un nuovo intervento esplorativo mediante laparoscopia.

L'esplorazione laparoscopica ha messo in evidenza in un caso un deferente a fondo cieco a ridosso dell'anello inguinale interno già chiuso chirurgicamente in precedenza, con assenza completa di vasi funicolari, e in due casi un deferente con vasi funicolari terminante a fondo cieco in sede paravescicale: in questi due ultimi casi è stata eseguita anche l'asportazione del tratto distale del funicolo con la conferma istologica di residui funicolari, e pertanto di agenesia testicolare.

Discussione

Il Criptorchidismo è l'anomalia più frequente dell'apparato urogenitale, interessando il 3-5% dei nati a termine e il 9-30% dei nati pretermine.⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁸⁻²¹⁻²⁴ I casi di criptorchidismo endoaddominale (testicolo non palpabile) rappresentano il 5% di tutti i casi di testicolo ritenuto: più della metà di questi (53% circa) sono testicoli atrofici o agenesici.⁵⁻²¹

Dal 2007 al 2010 il nostro Centro ha trattato 668 casi di criptorchidismo: è una casistica sufficientemente ampia per una valutazione critica sul timing chirurgico e sulle tecniche chirurgiche confrontandola con quanto riportato in letteratura.

Il primo punto da discutere riguarda il timing chirurgico: il nostro Centro ha cercato di adeguarsi alla letteratura scientifica mondiale, anticipando l'età a cui sottoporre il bambino all'intervento chirurgico di orchidopessi. Sulla base della nostra esperienza abbiamo deciso di distinguere i casi di criptorchidismo palpabile e non palpabile dall'ectopia, preferendo due età d'intervento diverse per le due rispettive categorie. Recenti lavori scientifici su alterazioni ana-

tomo-patologiche dei testicoli ritenuti, hanno messo in evidenza che il testicolo criptorchide è associato a continue modifiche istopatologiche che conducono all'infertilità.²⁻³⁻⁵⁻¹¹⁻¹⁸ Sembra che il criptorchidismo sia una patologia malformativa progressiva per quanto riguarda la deplezione cellulare e precisamente nei mesi successivi alla nascita vi è il rischio di perdita di cellule germinali pari a 2% al mese e 1% al mese per le cellule di Leydig nei testicoli ritenuti nel canale inguinale, mentre il rischio aumenta del 50% per i testicoli endoaddominali.² Questo fenomeno di impoverimento cellulare ha determinato la scelta del Chirurgo Pediatra di anticipare sempre di più l'età a cui sottoporre i bambini affetti da criptorchidismo all'intervento chirurgico correttivo per cercare di preservare la futura fertilità. Altri studi hanno cercato di dimostrare che l'anticipo dell'intervento di orchidopessi favorisce una normale crescita del testicolo ritenuto, proponendo il timing chirurgico dopo i 6 mesi di vita.²⁻³⁻⁴⁻⁸⁻¹¹⁻¹⁴⁻¹⁶⁻¹⁸

Sulla base di questi studi il nostro Centro si è adeguato e così ha anticipato il timing chirurgico, abbassando dai 15-18 mesi proposti nel 2007 ai 12-14 mesi del 2009, l'età entro la quale sottoporre i bambini all'orchidopessi, mantenendo fino a prova contraria l'anno di età come traguardo oltre il quale non sono riportati casi di discesa spontanea di un testicolo ritenuto.⁴

Altra questione riguarda invece il testicolo ectopico: l'ectopia perineale (2 casi nella nostra casistica), richiede un'età di trattamento pari a quello del testicolo ritenuto nel canale inguinale per evitare possibili traumi locali al testicolo da schiacciamento e pertanto il bambino viene operato entro l'età in cui porta il pannolino che comunque fino ad allora fa da protezione. Gli altri casi (ectopia prefasciale, la più frequente) vengono operati ad un'età maggiore (un'età media di circa 5 anni nella nostra casistica): questa scelta è praticamente obbligata dall'epoca in cui ci pervengono i casi clinici, perché questi bambini sono spesso seguiti per anni dal Curante per testicolo retrattile. Inoltre i testicoli ectopici sono in teoria testicoli sani, generalmente normovolumetrici rispetto al controlaterale e pertanto non malformati e non richiedono quelle attenzioni del timing chirurgico previsti dal criptorchidismo vero.

La seconda questione considera la scelta della tecnica chirurgica. L'evoluzione ha riguardato esclusivamente il criptorchidismo non palpabile (NP): L'approccio laparoscopico è di fondamentale importanza nella ricerca di testicoli ritenuti in addome. Il nostro Centro ha abbracciato la laparoscopia solo negli ultimi anni, preferendo nel passato l'esplorazione peritoneale attraverso l'accesso inguinale. La nostra casistica ci ha permesso di confrontare le due tecniche verificando il vero vantaggio che ha la laparoscopia rispetto alla chirurgia tradizionale per i testicoli ritenuti in addome.

La letteratura riporta una frequenza maggiore di insorgenza di seminoma nei testicoli criptorchidi: i testicoli ritenuti in addome hanno una probabilità di cancerizzare 4 volte superiore rispetto a quelli ritenuti nel canale inguinale, quando il rischio di sviluppare un tumore testicolare nel testicolo criptorchide è di 10-20 volte superiore al normale.¹⁹ Il 90% dei tumori testicolari sono seminomi,²¹ soprattutto nei casi endoaddominali. L'anamnesi è positiva per criptorchidismo in 3,5-14,5% dei pazienti affetti da seminoma.²¹ La

fisiopatologia dell'evoluzione maligna del criptorchide non è ancora ben chiara, ma sembra riflettere un difetto embriogenetico generalizzato che coinvolge anche il testicolo non ritenuto, visto che il rischio di trasformazione maligna del testicolo criptorchide si estende anche al testicolo controlaterale disceso regolarmente. Il difetto embriogenetico è supportato anche dal fatto che, indipendentemente dall'età in cui si sottopone ad intervento chirurgico correttivo i bambini affetti da criptorchidismo, l'incidenza del tumore testicolare non cambia.²¹

Tutto questo si riflette soprattutto per i testicoli ritenuti in addome, dove non è possibile fare prevenzione, perché il testicolo non è palpabile.

La nostra casistica riporta 46 casi di testicoli NP: 19 casi di atrofia testicolare e 9 casi di agenesia testicolare; nei restanti 18 casi si è trovato il testicolo in addome. Dei 9 casi di agenesia testicolare, 4 casi sono stati sottoposti ad una verifica diagnostica laparoscopica iniziale con il riscontro dell'assenza del testicolo o di residui testicolari intraaddominali, mentre 5 casi sono stati sottoposti solo ad un approccio chirurgico tradizionale escludendo la presenza di testicolo o di suoi residui esplorando per quanto possibile il peritoneo mediante l'apertura franca dell'anello inguinale interno. Questi ultimi 5 casi, pertanto, hanno avuto una diagnosi presuntiva dalla sola indagine chirurgica inguinale, ma, rivedendo la letteratura, a oggi, questo tipo di approccio chirurgico non garantisce la certezza assoluta dell'assenza testicolare.

Un solo caso è stato sottoposto ad uno studio con RMN nel post-operatorio, che ha escluso la presenza di un testicolo ritenuto in addome; gli altri casi sono stati ripresi in considerazione alla luce del rischio di evoluzione neoplastica di un testicolo "dimenticato" in addome. Considerando quanto riportato in letteratura e precisamente che l'ecografia ha una sensibilità e una specificità per lo studio di un testicolo ritenuto in addome pari a 45% e 78% rispettivamente, mentre sono pari a 85-86% e 79% rispettivamente per la TAC e la RMN (24-25), la scelta è ricaduta inevitabilmente sulla laparoscopia, ritenuta 100% sensibile e specifica per la localizzazione di un testicolo endoaddominale.²⁴⁻²⁶

Il problema sarebbe potuto essere invece, quello di riproporre un'ulteriore intervento chirurgico esplorativo mediante la laparoscopia a quei pazienti che avevano avuto una precedente diagnosi di agenesia testicolare, rimettendo così in discussione quanto fatto fino ad allora. In realtà, ad eccezione di un caso di cui abbiamo perso il follow-up, i genitori hanno risposto positivamente alla proposta di una esplorazione laparoscopica definitiva, proprio per escludere possibili rischi neoplastici in futuro.

Escluso anche il caso sottoposto ad una RMN post-operatoria, i rimanenti 3 sono stati richiamati e sottoposti alla laparoscopia esplorativa. In tutti i 3 casi la laparoscopia ha confermato quanto già definito in precedenza.

Anche se la casistica è minima, questi risultati ci hanno permesso di: Confermare l'efficacia del pregresso intervento esplorativo inguinale, ma limitato e non sicuro;

Verificare, invece, l'efficacia dell'esplorazione laparoscopica come primo approccio chirurgico nel testicolo NP;

Proporre di esaminare laparoscopicamente anche i casi di NP trattati prima del 2007 per dirimere qualsiasi dubbio di testicolo o residui di tale ritenuto in addome.

Proprio sulla spinta di quest'ultimo punto il nostro Centro ha deciso di rivedere tutti i casi di NP dal 2000 al 2007: identificando ben altri 13 casi dubbi che nel prossimo futuro verranno richiamati per il completamento laparoscopico.

I risultati di questo studio in corso potrebbero, in caso di conferma di assenza di testicoli ritenuti come nei 3 casi già completati, confermare comunque l'efficacia del trattamento chirurgico tradizionale, non laparoscopico, e quindi permettere il nostro disimpegno deontologico nei confronti di pazienti operati prima del 2000. Se invece si dovesse riscontrare un solo caso positivo per residui ritenuti in addome, si solleverebbe una questione etica se sia lecito eseguire una revisione più ampia della casistica antecedente il 2000, per trattare pazienti oramai adulti o, invece, segnalare il problema agli interessati per uno stretto follow-up ecografico.

Conclusioni

La laparoscopia esplorativa risulta efficace per escludere la presenza di residui testicoli ritenuti in addome e pertanto si conferma il primo atto chirurgico in caso di testicolo NP. I dubbi di aver lasciato residui testicolari endoaddominali rimangono per quei casi etichettati come agenesia testicolare mediante il solo approccio tradizionale; tali casi dovrebbero essere rivalutati caso per caso, aprendo nuovi orizzonti di follow-up.

Bibliografia

- 1 K Park, H Choi. An evolution of orchiopexy: historical aspect. *Korean Journal of Urology* 2010,51:155-160.
- 2 GE Tasian, AB Hittelman et al. Age at orchiopexy and testis palpability predict Germ and Leydig Cell Loss: clinical predictors of adverse histological features of criptorchidism. *The Journal of Urology* 2009, Aug 182,704-709.
- 3 C Kollin, U Hesser et al. Testicular growth from birth to two years of age, and the effect of orchiopexy at age nine months: a randomized, controlled study. *Acta Paediatrica* 2006,95:318-324.
- 4 JM Hutson, A Balic et al. Cryptorchidism. *Seminars in Pediatric Surgery*, 2010,19:215-224.
- 5 AA Abouzeid, MH Mousa et al. Intra-abdominal testis: histological alterations and significance of biopsy. *The Journal of Urology* 2010, Jan 185(1):269-274.
- 6 AJ Kirsch, J Escala et al. Surgical management of the nonpalpable testis: the Children's Hospital of Philadelphia experience. *The Journal of Urology* 1998, Apr 159(4):1340-1343.
- 7 Y Liu, X Li. Molecular basis of cryptorchidism-induced infertility. *Science China Life Sciences* 2010, Nov 53(11):1274-1283.
- 8 PJ Kokorowski, JC Routh et al. Variations in timing of surgery among boys who underwent orchiopexy for cryptorchidism. *Pediatrics* 2010, Sep 126(3):e576-582.
- 9 CJ Bruijnen, HD Vogels et al. Review of the extent to which orchidopexy is performed at the optimal age: implications for Health Services. *ANZ Journal of Surgery* 2008, Nov 78(11):1006-1009.
- 10 JE McCabe, SE Kenny. Orchidopexy for undescended testis in England: is it evidence based? *Journal of Pediatric Surgery* 2008, Feb 43(2):353-357.
- 11 F Murphy, TS Paran et al. Orchidopexy and its impact on fertility. *Pediatric Surgery International* 2007, Jul 23(7):625-632.
- 12 JM Hutson, S Hasthorpe. Abnormalities of testicular descent. *Cell and Tissue Research* 2005, Oct 322(1):155-158.
- 13 IA Hughes, CL Acerini. Factors controlling testis descent. *European Journal of Endocrinology* 2008, Dec 159 Suppl 1: S75-82
- 14 RA Ashley, Barthold JS et al. Cryptorchidism: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *The Urologic Clinics of North America* 2010, May 37(29): 183-193.
- 15 EM Ritzen, C Kollin. Management of undescended testes: how and when? *Pediatric Endocrinology Review* 2009, Sep 7(1):32-37.
- 16 M Kurpisz, A Havryluk et al. Cryptorchidism and long-term consequences. *Reproductive Biology* 2010, Mar 10(1):19-35.
- 17 JB Stukenborg, E Colon et al. Ontogenesis of testis development and function in humans. *Sexual Development* 2010, Sep 4 (4-5):199-212.
- 18 C Kollin, B Karpe et al. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years. *The Journal of Urology* 2007, Oct 178(4 Pt2):1589-1593.
- 19 MG Mendez, LS Alfonso et al. Intra-abdominal testicular seminoma. Case Report. *Actas Urologicas Españolas* 2010, 34(3):288-303.
- 20 KP Wolfenbutter, GC Madern. Seminomas complicating undescended intraabdominal testes. *American Journal of Roentgenology* 2000, Oct 175: 1186.
- 21 JP Woodward. Case 70: Seminoma in an undescended testis. *Radiology* 2004, May 231(2): 388-392.
- 22 AG Morua, JD Gutierrez Garcia et al. Synchronous bilateral testicular seminoma in an adult patient with bilateral cryptorchidism: a case report and literature review. *Actas Urologicas Españolas* 2010, 34(2):210-211.
- 23 United Kingdom Testicular Cancer study Group. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. *British Medical Association* 1994, May 308:1393-1399.
- 24 GE Tasian, HL Copp et al. Diagnostic imaging in cryptorchidism. Utility, indications, and effectiveness. *Journal of Pediatric Surgery* 2011, 46:2406-2413.
- 25 M Kantarci, S Doganay et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted MRI in the detection of nonpalpable undescended testes: comparison with conventional MRI and surgical findings. *AJR American Journal of Roentgenology* 2010, Oct 195(4):w268-273.
- 26 PI Ellsworth, L Cheuck. The lost testis: failure of physical examination and diagnostic laparoscopy to identify inguinal undescended testis. *Journal of Pediatric Urology* 2009, 5:321-323.
- 27 T Kato, Y Kojima et al. Findings off at-suppressed T2-weighted and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of non-palpable testes. *BJU international* 2011, Jan 107(2):290-294.
- 28 R Smith-Bindman, J Lipson et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and associated lifetime attributable risk of cancer. *Archives of Internal Medicine* 2009, 169(22):2078-2086.
- 29 EM Ritzen. Undescended testes: a consensus on management. *European Journal of Endocrinology* 2008, 159:s87-s90.
- 30 IA Hughes, CL Acerini. Factors controlling testis descent. *European Journal of Endocrinology* 2008, 159:s75-s82.