



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**LA CHIRURGIA MINI-INVASIVA
NEL TRATTAMENTO DELLA STENOSI
DEL GIUNTO PIELOURETERALE
IN ETÀ PEDIATRICA.
ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Giovanni Cobellis

Tesi di Laurea di:
Beatrice Falappa

Correlatore:
Dott. Edoardo Bindi

A.A. 2022/2023

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
2. SVILUPPO DELL'APPARATO URINARIO	2
2.1. Sviluppo dei reni	2
2.2. Sviluppo degli ureteri	5
2.3. Sviluppo della vescica	8
2.4. Sviluppo dell'uretra maschile	11
2.5. Sviluppo dell'uretra femminile	12
3. ANATOMIA DELLE VIE URINARIE SUPERIORI	13
3.1. I calici e la pelvi renale	13
3.1.1. Anatomia microscopica dei calici e della pelvi	15
3.2. Gli ureteri	16
3.2.1. Anatomia microscopica degli ureteri	18
4. CENNI DI FISILOGIA DELLE VIE URINARIE	20
5. ANOMALIE CONGENITE DELLE VIE URINARIE	24
5.1. La stenosi del giunto pieloureterale	26
5.1.1. Eziologia e tipologie di stenosi	26
5.1.2. Idronefrosi	30
5.1.3. Sintomi	34
5.1.4. Diagnosi	34
6. TRATTAMENTO DELLA STENOSI DEL GIUNTO PIELOURETERALE	41
6.1. Trattamento conservativo	42
6.2. Trattamento endoscopico	43
6.3. Pieloplastica open	44
6.4. Trasposizione dei vasi polari inferiori	48
6.5. Trattamento mini-invasivo	49
6.5.1. Pieloplastica laparoscopica	49

6.5.2. One-trocar assisted pyeloplasty (OTAP)	50
6.5.3. Pieloplastica retroperitoneoscopica	52
6.5.4. Pieloplastica robot-assistita	54
6.6. Complicanze	55
6.7. Outcome	56
7. LA NOSTRA ESPERIENZA	57
7.1. Obiettivi	57
7.2. Materiali e metodi	57
7.3. Risultati	58
7.4. Discussione	64
7.5. Conclusione	68
8. BIBLIOGRAFIA	69

1. INTRODUZIONE

La stenosi del giunto pieloureterale rappresenta la più frequente anomalia congenita del tratto urinario in età pediatrica. Lo sviluppo di questa condizione può essere secondario a varie cause e la gravità può essere tale da portare una diagnosi in epoca prenatale, grazie alla visualizzazione dell'idronefrosi con l'ecografia.

Spesso l'idronefrosi si risolve spontaneamente e il bambino non sviluppa sintomi clinicamente significativi. Tuttavia, se la stenosi dovesse persistere, in una percentuale di questi pazienti, potrebbero comparire sintomi più o meno severi fino alla compromissione della funzionalità renale.

L'intervento chirurgico viene proposto come approccio terapeutico proprio per evitare un danno irreversibile e lo sviluppo di un'insufficienza renale clinicamente significativa che, anche se poco probabile, rappresenta una possibilità concreta in presenza di idronefrosi severa.

Le tecniche chirurgiche oggi disponibili sono numerose e molto meno invasive rispetto alla prima pieloplastica open descritta da Anderson e Hynes nel 1949.

L'elaborato in questione è frutto di uno studio retrospettivo condotto presso la SOD di Chirurgia Pediatrica del Presidio Materno infantile Salesi di Ancona.

In questo lavoro abbiamo analizzato la casistica chirurgica dal 1 gennaio 2012 al 31 dicembre 2022, estrapolando dalle cartelle cliniche e dai report chirurgici i dati relativi agli interventi eseguiti riguardanti il trattamento della stenosi del giunto attraverso tecniche mini-invasive.

Dopo un'accurata ricerca abbiamo confrontato i dati con quelli presenti nella Letteratura internazionale con l'obiettivo di valutare indicazione, efficacia e sicurezza della pieloplastica mini-invasiva nel trattamento della stenosi del giunto pieloureterale.

I risultati il più delle volte hanno confermato quanto presente in Letteratura: ogni tecnica miniminvasiva può essere modulata e adattata al singolo caso, in base all'esperienza chirurgica personale, tuttavia l'adozione della tecnologia robotica, con la sua sutura precisa e la curva di apprendimento più breve, probabilmente emergerà come nuovo standard di cura quando disponibile e applicabile.

2. SVILUPPO DELL'APPARATO URINARIO

Lo sviluppo dell'apparato urinario inizia con la formazione del cordone nefrogenico intorno alla IV settimana, dal quale si formano il pronefro, il mesonefro e il metanefro.

Il sistema urogenitale si sviluppa dal mesenchima intermedio, cioè un tessuto connettivo embrionale primordiale formato da cellule mesenchimali, che occupa la parte dorsale dell'embrione e da cui si formano i reni, i genitali interni e i relativi dotti.

Durante il ripiegamento dell'embrione il mesenchima si sposta in senso ventrale e si viene a creare un'elevazione longitudinale, la cresta urogenitale, formata dalla cresta gonadica, da cui deriverà il sistema genitale, e il cordone nefrogenico.

Tutte le strutture dell'apparato urinario derivano dal mesoderma, fatta eccezione dell'epitelio che riveste la vescica e quello che ricopre il tratto distale dell'uretra, che sono invece di origine endodermica ed ectodermica.

Complesse interazioni orchestrate tra vari tessuti embrionali assicurano il corretto sviluppo del tratto urinario, tanto che interruzioni di queste intricate vie di segnalazione, per fattori genetici o ambientali, provocano anomalie congenite che compromettono il normale sviluppo del rene e delle vie urinarie⁽¹⁾.

2.1 SVILUPPO DEI RENI

Prima di arrivare alla formazione del rene definitivo si formano tre diverse strutture: il pronefro, il mesonefro e il metanefro, da cui si formerà il rene anatomicamente maturo e funzionante prima della nascita (Figura 1).

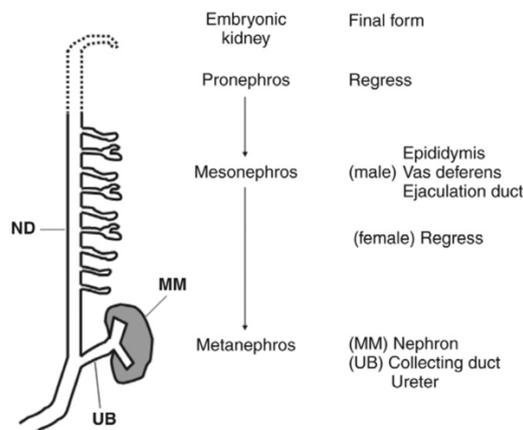


Figura 1 - Sviluppo del rene

Con il ripiegamento dell'embrione, che avviene intorno alla IV settimana di sviluppo, si forma la cresta urogenitale, da cui originano sia l'apparato urinario che quello genitale. Per lo sviluppo renale è essenziale la formazione del cordone nefrogenico, che avviene proprio a partire dalla cresta urogenitale.

Nella regione craniale del cordone nefrogenico, dal 22° giorno di gestazione, si forma il dotto pronefrico, una struttura epiteliale che si differenzia nel contesto del mesoderma in risposta agli stimoli provenienti dall'ectoderma di superficie, e che successivamente si estende caudalmente, con il progredire dello sviluppo, fino a fondersi con la cloaca.

Il dotto pronefrico induce il mesenchima circostante a formare i tubuli pronefrici; sono presenti anche delle strutture simili ai glomeruli che però non sono collegate ai tubuli e quindi non sono funzionanti. Nel complesso l'insieme del dotto e dei tubuli costituisce il pronefro, una struttura che è destinata a regredire nel giro di pochi giorni.

Verso la fine della IV settimana di sviluppo, in una regione più caudale rispetto a quella dove si sono formati i pronefri, compaiono invece i mesonefri. Anche in questo caso lo sviluppo di questa struttura inizia con la formazione del dotto mesonefrico, o dotto di Wolff, che inizia a formarsi nella regione più caudale del cordone nefrogenico grazie a numerosi stimoli biochimici e ormonali, come gli androgeni⁽²⁾, e che induce il mesenchima circostante a formare i tubuli mesonefrici. In questo caso i glomeruli che si formano nel mesonefro sono collegati al dotto di Wolff tramite i tubuli mesonefrici e questo permette di avere delle strutture funzionanti che rimangono tali per circa quattro settimane: si formano infatti diversi nefroni in grado di espellere piccole quantità di liquido nell'amnios.

Come nel caso del pronefro, anche il mesonefro e il dotto mesonefrico regrediscono e scompaiono nella donna, mentre nell'uomo alcuni tubuli persistono e vanno a formare i vasi deferenti, le vescichette seminali e i tubuli dell'epididimo: il dotto di Wolff è infatti cruciale per la formazione di strutture essenziali per la fertilità maschile⁽³⁾.

Il rene metanefrico inizia a svilupparsi a partire dalla V settimana e proseguirà nella sua differenziazione fino a creare i reni definitivi (Figura 2). Elementi essenziali per lo sviluppo del rene definitivo sono la formazione della gemma ureterica e del blastema metanefrico.

Il blastema metanefrico si forma a partire dal mesoderma intermedio, grazie agli stimoli del dotto di Wolff, che progressivamente si estende fino alla cloaca.

Successivamente il blastema metanefrico inizia, intorno alla V settimana di sviluppo, a secernere una proteina, nota come fattore neurotrofico delle cellule gliali (GDNF), la quale stimola la formazione della gemma ureterica, che si sviluppa come evaginazione diverticolare dal dotto di Wolf. Il GDNF agisce come ligando per il recettore cellulare di superficie RET e sul suo co-recettore, il recettore della famiglia GDNF-alpha1, entrambi fortemente espressi nel dotto mesonefrico.

Quando la gemma ureterica si allunga, penetra nel blastema metanefrico: queste due strutture si influenzano vicendevolmente attraverso un processo di induzione reciproca essenziale per la differenziazione di tutte le strutture che compongono il rene definitivo.

Il peduncolo della gemma ureterica dà origine all'uretere, mentre la parte craniale della gemma subisce una serie di divisioni, all'inizio dicotomiche e simmetriche, portando alla formazione dei tubuli collettori, dei calici minori e dei calici maggiori.

Quando la gemma ureterica invade il mesenchima circostante induce le cellule mesenchimali a formare tubuli epiteliali metanefrici, che hanno una forma ad S. Questi tubuli nella porzione prossimale daranno origine ai tubuli contorti distali, all'ansa di Henle e ai tubuli contorti prossimali del nefrone, mentre nella porzione distale formeranno le strutture glomerulari.

In particolare, una parte delle cellule della gemma ureterica si condensano e si differenziano in cellule epiteliali, grazie al processo di trasformazione epitelio mesenchimale. Queste cellule epiteliali formeranno i podociti e le cellule della capsula di Bowman, partecipando allo sviluppo del glomerulo.

Lo sviluppo del glomerulo inizia quando i precursori dei podociti secernono VEGF, attirando così le cellule endoteliali e generando un primitivo sistema vascolare, da cui si svilupperanno le arteriole afferenti ed efferenti. Quando le cellule endoteliali entrano a contatto con i precursori dei podociti si viene a formare la membrana basale glomerulare, che le separa.

Alla fine del processo di maturazione, dalla parte prossimale della gemma ureterica si forma la pelvi renale, mentre dalla parte più vicina al mesenchima si formano i dotti collettori, che si fondono con i tubuli prossimali e distali del nefrone, che invece derivano dal mesenchima, per formare il tubulo urinario.

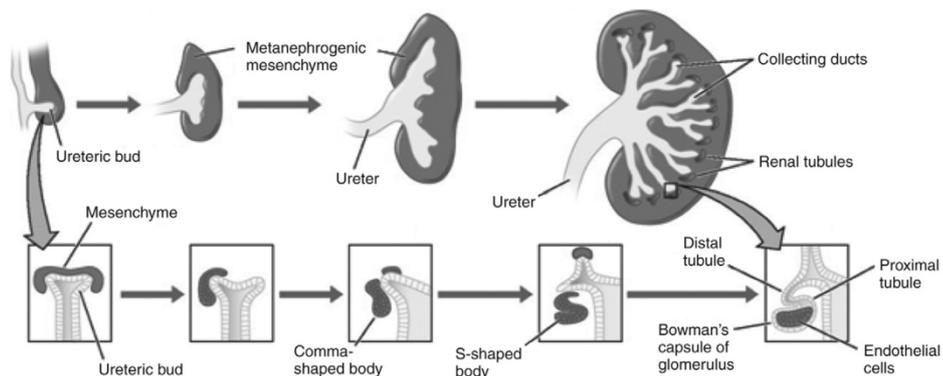


Figura 2 - Sviluppo del metanefro

Lo sviluppo vascolare avviene contestualmente allo sviluppo dei nefroni e la vascolarizzazione si modifica insieme alla posizione dei reni. All'inizio, infatti, i reni si trovano vicini nella pelvi, in posizione ventrale rispetto al sacro dell'embrione e le arterie renali sono ramificazioni delle arterie iliache comuni. Man mano che l'addome si ingrandisce, i reni si allontanano e occupano una posizione più craniale, fino a raggiungere quella definitiva nella regione lombare tra le VI e le IX settimane. Inizialmente l'ilo renale si trova in posizione ventrale: con la risalita il rene ruota in senso antiorario di quasi 90° e gli ili si trovano rivolti in senso anteromediale. Le arterie renali derivano quindi dall'aorta addominale e normalmente durante la risalita i rami caudali degenerano, andando incontro a involuzione, e scompaiono.

Morfologicamente, nell'uomo la formazione del nefrone è completata entro il termine della gravidanza, anche se diventa pienamente funzionante solo dopo la nascita^(1,4).

2.2 SVILUPPO DEGLI URETERI

Gli ureteri nascono insieme ai reni dal dotto di Wolff, da cui emerge la gemma ureterica che invade il mesenchima circostante (blastema metanefrico). La parte craniale della gemma genera il sistema dei dotti collettori, mentre la componente caudale si allunga, si separa dal dotto di Wolff e si integra nella parete della vescica formando l'uretere. Parallelamente, anche il blastema metanefrico si differenzia: la componente che circonda i dotti collettori forma i nefroni e in minima parte lo stroma, mentre la componente che circonda l'uretere si differenzia in cellule muscolari lisce e fibroblasti. Progressivamente le cellule mesenchimali adiacenti all'epitelio dell'uretere cambiano forma, da fusiformi

diventano cuboidali, si addensano e progressivamente acquisiscono un fenotipo muscolare. Le cellule dello strato più periferico e più interno rimangono più lasse e si differenziano nei fibroblasti della tonaca avventizia e della lamina propria. Infine, con l'attivazione della peristalsi l'uretere raggiunge la piena funzionalità.

Chiaramente l'uretere ha uno sviluppo più semplice da un punto di vista morfogenetico rispetto ad altri organi o allo stesso sviluppo ramificato del sistema dei dotti collettori e dei nefroni. Tuttavia, la connessione tra uretere e vescica richiede una serie di interazioni strettamente controllate, così come la formazione di una struttura tubulare con attività peristaltica propria e l'elaborata organizzazione dell'urotelio, che richiede una perfetta coordinazione tra programmi di crescita e differenziazione a partire dai precursori mesenchimali ed epiteliali.

La formazione della gemma ureterica è indotta dal fattore neurotrofico delle cellule gliali GDNF ed è cruciale il legame con il recettore tirosin chinasi RET, attraverso il quale si attivano una serie di segnali intracellulari che stimolano un cambiamento sia della localizzazione sia della forma delle cellule: sembrerebbero infatti coinvolti sia nello sviluppo e nell'allungamento dell'uretere, sia nella posizione del rene⁽⁵⁾.

La secrezione di GDNF e l'attivazione di RET sono controllati da numerosi fattori e l'importanza di queste interazioni è testimoniata dal fatto che l'assenza di queste si traduce in una agenesia o disgenesia del rene/uretere, l'attivazione potenziata o ectopica della via porta alla formazione di ureteri ciechi, mentre se ci sono cambiamenti spaziali di attivazione gli ureteri terminano in modo ectopico a livello vescicale o uretrale.

L'uretere rappresenta un sistema di drenaggio urinario e la pervietà di questa struttura è fondamentale per sopperire a questo scopo: il processo che porta alla formazione di una struttura pervia inizia dalla fusione dell'epitelio del dotto di Wolff con quello della cloaca. Il meccanismo preciso con cui questo processo viene portato avanti non è perfettamente noto, ma si ritiene che sia il risultato dell'integrazione tra i segnali provenienti dalle cellule del dotto di Wolff, dalle cellule della cloaca e dal mesenchima circostante.

Difetti nella maturazione del tratto distale dell'uretere portano alla formazione di strutture prive di pervietà, con la formazione di ureterocele, oppure all'ectopia del meato sulla vescica o sull'uretra, portando a idrouretere o megauretere da ostruzione fisica.

Dopo la formazione del tubo ureterale, questo risulta formato da cellule epiteliali e mesenchimali indifferenziate. La differenziazione e specializzazione del mesenchima

dipende dall'epitelio adiacente e dai segnali da esso mediati, attraverso Shh e Wnt. Shh, molecola che fa parte del sistema di segnalazione Hedgehog, è espressa dall'epitelio dell'uretere, mentre il recettore di Shh e il bersaglio Ptch1 si trovano nel mesenchima adiacente, suggerendo l'esistenza di un'interazione paracrina, cosa che emerge anche dallo sviluppo di malformazioni importanti che compaiono quando si ha un'iperattivazione di questi segnali o una loro carenza.

Shh agisce come fattore proliferativo per il mesenchima ureterico e intragisce con numerose molecole, come BMP4, che sembra essere un effettore cruciale a valle della via di segnalazione di Shh: BMP4 è coinvolto nell'aggregazione delle cellule mesenchimali e nella differenziazione delle cellule muscolari lisce, attraverso l'attivazione/repressione di una serie di geni come SMAD4, TSHZ e SOX9. Anche i Wnts agiscono come segnali paracrini essenziali per la differenziazione delle cellule muscolari lisce nel mesenchima ureterico. Sono delle glicoproteine secrete che attraverso il legame con recettori specifici innescano i cambiamenti citoscheletrici e trascrizionali nelle cellule adiacenti. Nel dettaglio Wnt viene espresso dalle cellule epiteliali dell'uretere e stimola le cellule del mesenchima a differenziare e proliferare per formare poi lo strato più interno di cellule muscolari, mentre sopprime l'espressione dei fibroblasti avventiziali.

Quando le cellule muscolari lisce presenti lungo tutto il decorso dell'uretere hanno raggiunto la maturazione finale appaiono ricche di filamenti contrattili, organizzate in fitti fasci di cellule interconnesse da giunzioni gap. Dopo la formazione di questo sincizio funzionale si verificano onde di contrazioni che si propagano in senso prossimo distale. Queste contrazioni sono precedute da un'attività elettrica spontanea nella pelvi renale, indipendente dalla funzione nervosa. Esistono delle cellule muscolari lisce atipiche, distribuite in maniera variabile, caratterizzate da oscillazioni del potenziale di membrana che poi viene trasmesso alle cellule tipiche. Queste cellule hanno dei canali ionici simili a quelli presenti nelle cellule pacemaker del cuore e nelle autoritmiche del cervello. Queste cellule sono presenti nella lamina propria dell'uretere, somigliano morfologicamente alle cellule interstiziali del Cajal Kit⁺ e sono responsabili dell'automatismo peristaltico di questo organo. Nonostante la presenza di queste cellule pacemaker, le terminazioni adrenergiche e colinergiche del sistema nervoso autonomo giocano un ruolo di stimolazione, o quanto meno di modulazione sulla frequenza e sull'ampiezza delle contrazioni⁽⁶⁾.

2.3 SVILUPPO DELLA VESCICA

La vescica è un organo cavo che si forma dalla porzione craniale del seno urogenitale primitivo, il quale si sviluppa a partire dalla quarta settimana di gestazione dalla cloaca, una struttura epiteliale comune ai sistemi urogenitale e gastrointestinale, situato nella regione pelvica dell'embrione.

Intorno alla quinta/sesta settimana di gestazione la cloaca viene divisa dal setto urorettale primitivo in due porzioni: il seno urogenitale ventralmente e il canale ano rettale dorsalmente (Figura 3).

Il meccanismo preciso con cui si forma il setto urorettale non è stato ancora perfettamente chiarito. Tra le diverse teorie proposte, si ritiene che questo setto si formi in seguito al meccanismo di ripiegamento caudale dell'embrione, quando parte dell'allantoide e del sacco vitellino vengono incorporate internamente insieme al mesoderma extraembrionale circostante; altri, invece, ritengono più plausibile che durante lo sviluppo le cellule del mesenchima peri cloacale rimangano in una posizione relativamente fissa e proliferino in maniera asimmetrica, separando il tratto urinario da quello digestivo.

Il seno urogenitale primitivo che si forma dalla divisione della cloaca è in continuità con l'allantoide, che si estende anteriormente fino a terminare a fondo cieco nel cordone ombelicale.

La porzione craniale, rispetto alla giunzione con i dotti di Wolff, darà origine alla vescica vera e propria, mentre quella caudale nell'uomo darà origine alla prostata, all'uretra prostatica e membranosa e alle ghiandole bulbouretrali, mentre nella donna formerà la quasi totalità dell'uretra⁽⁷⁾.

Inizialmente la vescica rimane in continuità a livello apicale con l'allantoide, finché questo non regredisce lasciando uno spesso cordone fibroso (uraco) che dopo la nascita formerà il legamento ombelicale mediano. Se l'uraco dovesse rimanere pervio, possono presentarsi cisti, che spesso sono soggette a infezioni⁽⁸⁾.

La vescica si sviluppa a partire da cellule epiteliali endodermiche positive a FOXA1 e dal mesoderma circostante. Come per molti altri organi, anche in questo caso lo sviluppo degli strati epiteliali e fibromuscolari dipende dalle interazioni reciproche epitelio mesenchimali.

Ci sono diverse molecole coinvolte nell'organogenesi della vescica, come Shh, una proteina prodotta dall'urotelio in via di sviluppo fondamentale per la differenziazione della muscolatura liscia, che agisce attraverso un meccanismo di segnalazione paracrino: dove non è espressa infatti, il muscolo non si sviluppa.

Il fattore di trascrizione Gli2, un bersaglio di Shh, regola l'espressione di BMP4 nel mesenchima più vicino all'epitelio vescicale, con conseguente riduzione della differenziazione muscolare. Più lontano dallo strato uroteliale, dove le concentrazioni di Shh sono presumibilmente più basse, la BMP4 è proporzionalmente ridotta e nelle regioni mesenchimali periferiche si verifica una robusta differenziazione muscolare liscia.

Un corretto sviluppo degli strati muscolari e della matrice extracellulare sono fondamentali per garantire la compliance vescicale, cioè la capacità di mantenere la pressione bassa all'interno dell'organo durante la fase di riempimento, in modo da prevenire il reflusso urinario o l'idronefrosi.

Il trigono, cioè l'area triangolare alla base della vescica, delimitata dalle giunzioni ureterovesicali e dall'orifizio uretrale, è fondamentale per la continenza e il corretto svuotamento della vescica. Il suo sviluppo inizia intorno alla quinta-sesta settimana, quando i dotti di Wolff si collegano al seno urogenitale primitivo, dopo l'emergenza della gemma ureterica, formando il dotto nefrico comune. Dopo il contatto tra il dotto e la vescica inizia un processo di rimodellamento, espansione e differenziazione che portano l'uretere a contatto con l'epitelio del seno urogenitale, con la successiva fusione. Gli orifizi ureterici migrano poi craniolateralmente, definendo gli angoli superiori del trigono. L'epitelio del trigono nell'adulto è liscio e distinto rispetto a quello che riveste il resto della vescica e questo suggerisce una diversa origine embriologica: l'epitelio del trigono deriva infatti dall'endoderma del seno urogenitale.

La giunzione ureterovesicale è invece, da un punto di vista funzionale, una valvola di transizione tra il tratto urinario superiore, a bassa pressione, e l'ambiente vescicale, che ha una pressione variabile in base allo stato di riempimento: consente il passaggio unidirezionale di urina, proteggendo i reni dal reflusso. Questo meccanismo è reso possibile dallo sviluppo della muscolatura dell'uretere e del trigono, il cui spessore e la cui lunghezza aumentano in maniera lineare durante lo sviluppo.

Lo sviluppo anomalo della vescica e del trigono possono causare una serie di condizioni come il reflusso vescico-ureterale, la duplicazione degli ureteri e l'estrofia vescicale.

L'importanza di questi difetti nell'organogenesi è variabile, dal reflusso vescicoureterale, condizione abbastanza comune che spesso si risolve spontaneamente con la crescita e con il contestuale sviluppo della muscolatura vescicale, in cui c'è una scarsa adesione della muscolatura e un tratto ureterale intravesicale eccessivamente corto, all'estrofia vescicale, che invece è una malformazione molto più drammatica in cui il deficit di sviluppo della vescica si accompagna a un mancato sviluppo della parete addominale, con disgiunzione della sinfisi pubica ed epispadia⁽⁷⁾.

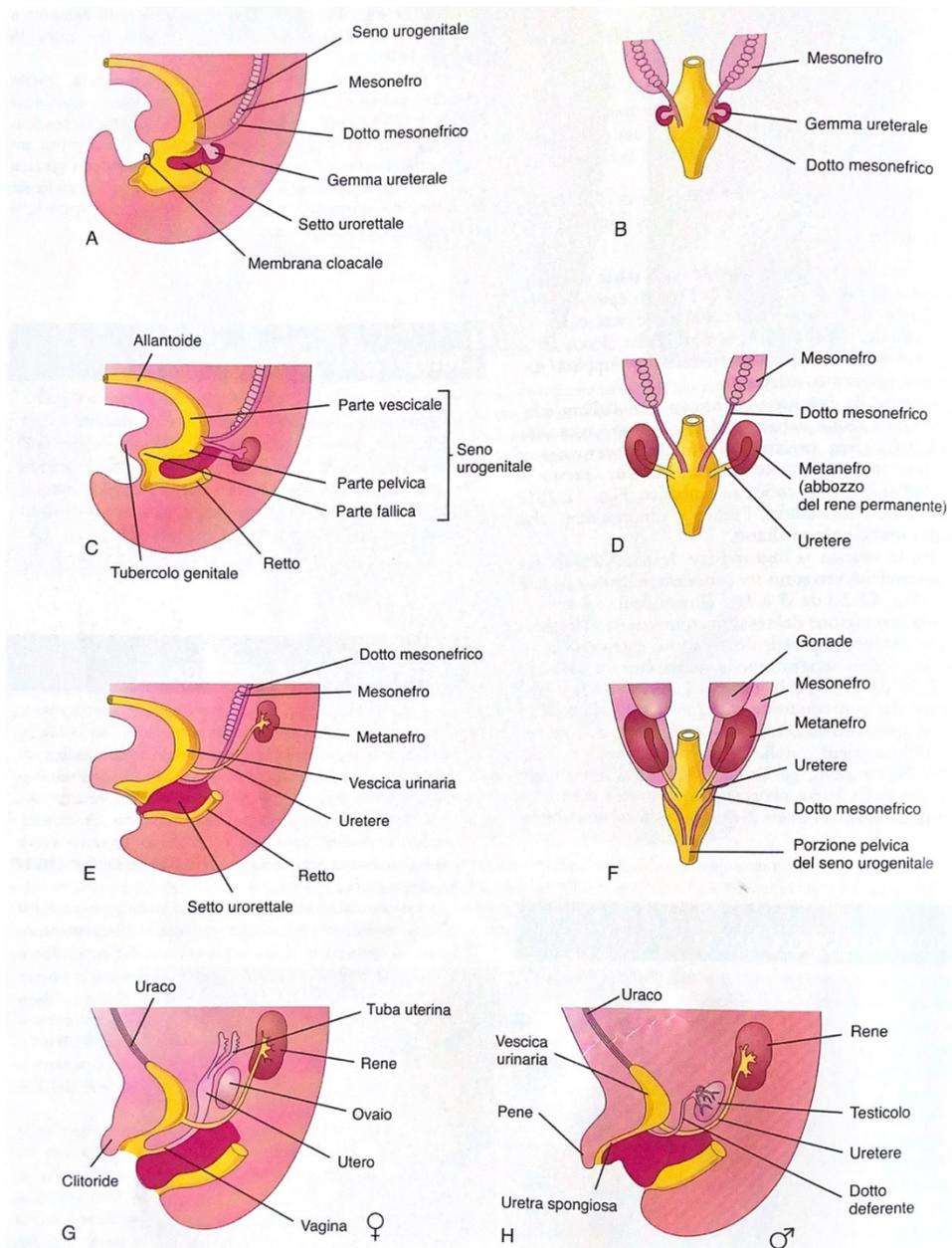


Figura 3 - A. Vista laterale di un embrione di 5 settimane, che mostra la divisione della cloaca dal setto urorettale in seno urogenitale e retto. B. D. e F. Viste dorsali, che mostrano lo sviluppo dei reni e della vescica e le modifiche della posizione dei reni. C. E. G. e H. viste laterali. Gli stadi mostrati in G e H si raggiungono entro la 12ª settimana

2.4 SVILUPPO DELL'URETRA MASCHILE

L'uretra maschile presenta una struttura anatomica molto più complessa di quella femminile. Anche il meccanismo embriologico è più complesso e non è stato ancora perfettamente chiarito.

Per la quasi totalità della sua estensione, l'epitelio dell'uretra deriva dall'endoderma del seno urogenitale. All'inizio si credeva che il seno urogenitale si aprisse in prossimità dell'apice del glande e il tratto distale dell'uretra fosse il risultato di un processo di invasione da parte delle cellule ectodermiche che si approfondiscono nel contesto del glande e creano un canale pervio entro il VII mese di vita.

Si riteneva che l'uretra spongiosa si formasse in seguito a un processo di fusione sulla linea mediana delle pieghe uretrali. Con il meccanismo di fusione, due elementi separati si uniscono formando una nuova struttura, come avviene frequentemente nelle strutture di origine mesenchimale, mentre non avviene normalmente se gli elementi sono ricoperti da epitelio: in questo caso la fusione di strutture epiteliali è più complessa e avviene probabilmente attraverso fasi successive di iperplasia, adesione (si forma un doppio strato epiteliale) e apoptosi.

L'uretra spongiosa completa la sua formazione tra la 12^o e la 14^o settimana di gestazione. Inizia come placca uretrale, che si sviluppa sotto forma di un'escrescenza lamellare a partire dall'epitelio che riveste la parte anteriore della cloaca: prima si forma una placca solida di cellule di origine endodermica, che progressivamente mostra segni di vacuolizzazione, fino a formare il lume.

Il processo di differenziazione avviene in senso prossimo-distale fino al tratto dell'uretra navicolare, che istologicamente presenta delle peculiarità: le cellule che rivestono il tetto e le pareti laterali sono di tipo squamoso stratificato, mentre le cellule del pavimento presentano le stesse caratteristiche istologiche di quelle dell'uretra spongiosa e dell'epitelio della vescica.

Si ritiene pertanto che sotto una corretta induzione mesenchimale, l'urotelio ha la capacità di differenziarsi in un fenotipo squamoso stratificato, senza l'invasione ectodermica all'interno del glande^(9,10).

2.5 SVILUPPO DELL'URETRA FEMMINILE

Lo sviluppo embrionale dell'uretra femminile non è stato mai descritto in maniera approfondita, per la funzione relativamente più semplice dell'organo rispetto a quello maschile: l'uretra femminile, infatti, partecipa solo allo svuotamento vescicale, mentre nel maschio è essenziale sia per l'escrezione urinaria, sia per la riproduzione.

Durante lo sviluppo embrionario, fino alla IX settimana, il sistema urogenitale si differenzia in maniera simile indipendentemente dal sesso, dopodiché i livelli di androgeni e dell'ormone anti-muelleriano permettono il corretto sviluppo del sistema in base al sesso.

Come nel caso degli altri sistemi, anche per l'organogenesi dell'uretra sono fondamentali diversi marcatori immunoistochimici, che vengono espressi in maniera differente e sono essenziali per la corretta interazione tra seno urogenitale, uretra e vagina in via di sviluppo.

A partire dall'VIII settimana di sviluppo, il seno urogenitale risulta formato da tessuto epiteliale, positivo all'E-caderina. La differenziazione in urotelio inizia nelle cellule superficiali della vescica in via di sviluppo, intorno alla IX settimana: nelle settimane successive la differenziazione interessa prima i 2/3 prossimali, poi il tratto distale dell'uretra, terminando nel punto di congiunzione tra uretra e vagina.

Il corretto sviluppo dell'uretra e la sua differenziazione in senso cranio caudale sono inoltre fondamentali per la genesi della vagina: le cellule migrano dal seno urogenitale e permettono la formazione della vagina, subendo un processo di transizione epitelio mesenchimale, come si evince dall'espressione progressiva della vimentina, un marcatore immunoistochimico che testimonia proprio di queste interazioni⁽¹¹⁾.

3. ANATOMIA DELLE VIE URINARIE SUPERIORI

Le vie urinarie sono un insieme di organi canalicolari che assolvono la funzione di trasportare l'urina prodotta dai reni all'esterno, partecipando attivamente alla funzione emuntoria dell'apparato urinario: vengono allontanati dal circolo e riversati all'esterno i prodotti del metabolismo di diversi composti, in particolare quelli che derivano dalla degradazione delle sostanze proteiche, e si provvede all'eliminazione di acqua e soluti.

Le vie urinarie sono costituite da una successione di condotti che originano dalle papille renali, con i calici maggiori e minori che si riuniscono nella pelvi, e continuano nell'uretere che si apre in vescica, terminando con l'ultimo tratto costituito dall'uretra.

Le vie urinarie si possono didatticamente dividere in vie urinarie superiori, costituite da calici, pelvi e uretere, e vie urinarie inferiori, formate dalla vescica e dall'uretra⁽¹²⁾.

3.1 CALICI E LA PELVI RENALE

I calici e la pelvi costituiscono insieme la prima porzione delle vie urinarie, raccogliendo l'urina che fuoriesce dai dotti papillari e convogliandola verso l'uretere.

I calici sono contenuti nel seno renale, circondati da tessuto adiposo e divisi in base alle dimensioni in calici minori e maggiori. I calici minori sono circa 8-10 condotti cilindrici/imbutiformi che presentano un'estremità slargata, attraverso la quale si fissano alla base di una papilla renale, mentre con l'altra estremità confluiscono nei calici maggiori.

I calici maggiori hanno invece forma e lunghezza molto variabili e di solito sono tre, distinti in superiore, medio e inferiore: nella maggior parte dei casi si aprono separatamente nella pelvi, anche se a volte il calice medio confluisce in quello inferiore prima di aprirsi nella pelvi.

La pelvi renale ha la forma di un cono schiacciato in senso anteroposteriore e con una concavità rivolta verso il basso. La base che accoglie lo sbocco dei calici maggiori è contenuta nel seno renale, mentre l'estremità inferiore, ristretta, diretta in basso e medialmente, sporge oltre l'ilo per continuare nell'uretere.

La pelvi renale ha dimensioni variabili: nella maggior parte dei casi ha un'altezza di 2-3 cm, una larghezza di 1,5-2 cm e una capacità media di 4-8 ml. Per quanto riguarda la

forma, anche in questo caso c'è molta variabilità, fino ai casi estremi di pelvi ampollare, una struttura imbutiforme, ampia, che riceve direttamente lo sbocco dei calici minori senza interposizione di quelli maggiori, o la pelvi dendritica, che invece ha dimensioni molto esigue, dato che i calici maggiori hanno dimensioni così lunghe da connettersi direttamente con l'uretere (Figura 4).

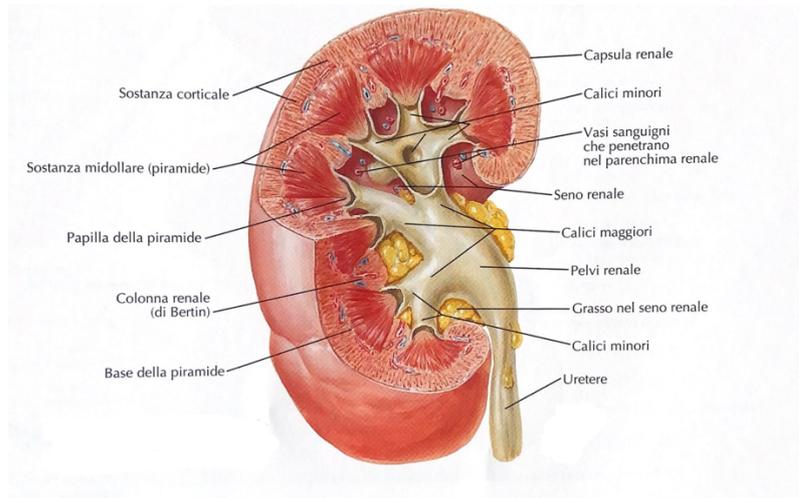


Figura 4 - Anatomia del rene di destra

Nella porzione accolta nel seno renale, la pelvi ha rapporto con i vasi, i nervi e il tessuto adiposo ivi contenuto. In corrispondenza dell'ilo si posiziona inferoposteriormente rispetto ai peduncoli vascolari, ad eccezione del ramo retropielico dell'arteria renale, che è l'unico che decorre dietro la pelvi. La porzione della pelvi che sporge dall'ilo è compresa nella loggia renale ed ha rapporto indiretto, mediato da quest'ultima, anteriormente a destra con la porzione discendente del duodeno, a sinistra con la flessura duodeno digiunale, mentre posteriormente con il muscolo psoas a livello del processo costiforme della prima vertebra lombare.

La vascolarizzazione è garantita dagli stessi vasi destinati al rene. Ogni rene, infatti, riceve direttamente dalla superficie laterale dell'aorta addominale l'arteria renale, che si stacca all'altezza della prima vertebra lombare. Le variazioni in lunghezza delle arterie renali sono dovute alla modalità di risoluzione nei rami terminali. Dopo aver fornito le arterie surrenaliche inferiori e ureterali superiori, ciascuna arteria renale si dirige al rispettivo ilo decorrendo di norma dietro alla vena omonima. In prossimità dell'ilo si divide in due rami che circondano la pelvi: il ramo prepielico e il retropielico. Nella maggior parte dei casi dal tronco principale dell'arteria renale origina l'arteria polare

superiore o ramo sovrapielico, mentre meno frequentemente nasce il ramo polare inferiore, che decorrendo davanti al giunto pieloureterale può comportarne l'ostruzione. L'arteria renale si divide in 5 arterie segmentali, ognuna destinata a un rispettivo segmento renale e da cui originano rami per la vascolarizzazione della pelvi e dei calici. La circolazione venosa ricalca abbastanza fedelmente quella arteriosa: le vene arcuate che provengono dal parenchima renale confluiscono nelle vene interlobari, che si anastomizzano tra loro fino a formare, davanti alla pelvi, una sola vena renale che esce dall'ilo, decorrendo davanti all'arteria omonima, e che si aggetta nella vena cava inferiore.

I vasi linfatici formano una ricca rete superficiale, tributaria dei linfonodi lomboaortici, e una rete profonda, che termina invece nei linfonodi pre e para aortici.

I nervi si dispongono a formare un plesso renale, che dipende per la quasi totalità dal plesso celiaco e in misura minore dai nervi splancnici⁽¹²⁾.

3.1.1 ANATOMIA MICROSCOPICA DEI CALICI E DELLA PELVI

La parete dei calici e della pelvi è formata da tre tonache sovrapposte: la tonaca mucosa, la muscolare e l'avventizia.

La tonaca mucosa ha un aspetto macroscopicamente grigiastro ed è formata dall'urotelio e dalla lamina propria.

L'urotelio è un epitelio di transizione, cioè ha la capacità di distendersi e modificare la dimensione delle cellule che lo compongono in base allo stato di riempimento dell'organo che riveste. È formato da uno strato di cellule basali, più file di cellule intermedie, che hanno una forma clavata con l'estremità rigonfia rivolta verso la superficie, e le cellule superficiali, a forma di ombrello, molto voluminose e talvolta binucleate. Le cellule ad ombrello sono unite le une alle altre da sistemi giunzionali che garantiscono l'adesione e hanno la capacità di appiattirsi con il distendersi dell'organo che rivestono⁽¹²⁾.

Questa barriera funziona in maniera bidirezionale, impedendo da un lato il passaggio di urina e dall'altro quello di acqua dagli spazi interstiziali al lume, movimento che sarebbe favorito dall'ipertonicità dell'urina. Studi ultrastrutturali hanno rivelato che la membrana apicale che riveste l'epitelio di transizione è formata da placche ispessite di particelle proteiche disposte in maniera regolare: queste particelle sono costituite da proteine che

fanno parte della famiglia delle uroplachine. Queste placche, chiamate unità asimmetriche di membrana, si alternano ad aree di membrana plasmatica normale, garantendo il ripiegamento della membrana stessa.

Le cellule sono adese saldamente le une alle altre grazie a numerosi complessi giunzionali, che consentono all'urotelio di immagazzinare l'urina, ricca di sostanze tossiche e prodotti di scarto, per periodi di tempo abbastanza lunghi senza danneggiare i tessuti sottostanti⁽¹³⁾.

L'epitelio poggia sulla lamina propria, un tessuto connettivo ricco di fibre elastiche e con pochi noduli linfatici. In superficie si solleva in creste longitudinali che penetrano nell'epitelio, mentre in profondità, al limite con la tonaca muscolare, diventa più lassa.

La tonaca muscolare non è molto sviluppata, è uno strato discontinuo formato da fasci di cellule con disposizione plessiforme immersi in abbondante connettivo. Nel punto di attacco dei calici minori alle papille i fasci muscolari si organizzano e assumono un andamento circolare formando il muscolo sfintere della papilla, così come si forma il muscolo sfintere dei calici in prossimità dello sbocco dei calici maggiori nella pelvi.

La tonaca avventizia infine è costituita da uno strato sottile di tessuto connettivo lasso, che risulta in continuità con la capsula fibrosa che riveste il seno renale e con l'analogo strato avventiziale che riveste l'uretere⁽¹²⁾.

3.2 GLI URETERI

Gli ureteri sono due organi che collegano la pelvi renale, dalla quale originano senza un limite netto, alla vescica e hanno la funzione essenziale di convogliare l'urina attraverso un flusso praticamente costante diretto verso il basso.

L'uretere è un organo piuttosto lungo, circa 30 cm, ed è formato da una porzione addominale, che decorre in posizione retroperitoneale, una porzione pelvica, prima retro poi sottoperitoneale, ed infine una porzione intramurale o vescicale, che appunto è compresa nello spessore della parete vescicale.

L'uretere discende portandosi in basso e medialmente, descrivendo prima una curva sul piano frontale e poi una su quello sagittale.

Il lume è virtuale, in quanto si presenta appiattito in senso anteroposteriore, a causa della pressione esercitata dai visceri addominali, e descrive tre restringimenti fisiologici: l'istmo superiore, l'istmo inferiore e il restringimento intramurale.

Essendo un organo così lungo, i rapporti sono molto numerosi.

Nel tratto addominale, posteriormente poggia sul muscolo psoas ed è incrociato dai nervi genitourinario e femorocutaneo. Anteriormente è coperto in alto dalla porzione discendente del duodeno a destra e dalla flessura duodenodigiunale a sinistra, incrocia i vasi genitali e prende contatto a destra con l'arteria colica destra, l'ileocolica e la radice del mesentere, mentre a sinistra con l'arteria mesenterica inferiore e la radice del mesocolon.

Il punto di passaggio tra il segmento addominale e quello pelvico dell'uretere è rappresentato dalla flessura marginale, cioè il tratto in cui l'uretere incrocia i vasi iliaci esterni a destra e iliaci comuni a sinistra. Il segmento marginale è la porzione con cui l'uretere si avvicina maggiormente alla parete addominale anteriore, tanto che in alcuni soggetti particolarmente magri rappresenta un punto palpabile.

La porzione pelvica dell'uretere contrae rapporti differenti nei due sessi.

Nel maschio il primo tratto incrocia lateralmente i vasi e il nervo otturatorio, l'arteria ombelicale, le arterie vescicali e i linfonodi ipogastrici.

Medialmente attraverso l'interposizione del peritoneo è in contatto con la parete laterale del retto.

In prossimità del pavimento pelvico, l'uretere si porta in avanti, verso la vescica, sotto al peritoneo e sopra la fascia dell'elevatore dell'ano, fino ad incrociare sul margine laterale della stessa vescica il dotto deferente.

Nella donna, il tratto pelvico dell'uretere decorre davanti ai vasi ipogastrici, lungo il margine libero dell'ovaio, formando proprio la parete posteriore della fossa ovarica ed entrando in rapporto con il padiglione tubarico.

In corrispondenza del pavimento pelvico, l'uretere penetra alla base del legamento largo, dietro l'arteria uterina.

Nel tratto finale contatta i plessi venosi uterovaginali e vescicovaginali, incrocia il fornice vaginale laterale e decorre nel setto vescicovaginale fino alla vescica.

Il tratto vescicale dell'uretere decorre in direzione obliqua, diretto in basso e medialmente, nello spessore della parete vescicale. Nella prima porzione intramurale si

trova nello spessore della tonaca muscolare, poi si porta tra questa e la tonaca mucosa, delineando la piega ureterica, un rilievo visibile sulla superficie interna della vescica.

L'uretere termina con il meato ureterale, delimitato lateralmente da un rilievo mucoso che forma la valvola dell'uretere.

La vascolarizzazione, nonostante le variazioni individuali, viene garantita dall'arteria ureterale superiore, che è un ramo dell'arteria renale, e dall'arteria ureterale inferiore, che invece nasce dall'iliaca interna. Sono presenti anche arterie ureterali brevi lungo tutto il decorso dell'organo.

Le arterie ureterali si anastomizzano e si ramificano a livello della tonaca avventizia, prima di penetrare negli strati sottostanti.

Le vene confluiscono in alto nella vena renale e nel plesso venoso perirenale, nel segmento intermedio nella vena genitale, mentre le vene della porzione inferiore scaricano nella vena iliaca interna.

I vasi linfatici sono tributari dei linfonodi lomboaortici e iliaci comuni per il segmento addominale, mentre per quello pelvico dei linfonodi ipogastrici.

Per quanto riguarda l'innervazione, le fibre simpatiche decorrono nei plessi aortico e renale, quelle parasimpatiche nei plessi ipogastrici superiore e inferiore⁽¹²⁾.

3.2.1 ANATOMIA MICROSCOPICA DEGLI URETERI

La parete dell'uretere è formata da tre tonache sovrapposte: la tonaca mucosa, la muscolare e l'avventizia.

La tonaca mucosa è spessa, formata dall'urotelio e dalla lamina propria, e si solleva in pieghe longitudinali che rendono il lume dell'organo virtuale.

La lamina propria è formata da tessuto connettivo che accoglie numerosi vasi e fasci di fibre nervose ma che al limite con la tonaca muscolare diventa più lasso.

Nell'uretere non si individua una tonaca sottomucosa.

La tonaca muscolare ha uno spessore omogeneo ed è formata da fasci di fibre muscolari e tessuto connettivo. Questi fasci sono orientati in modo da descrivere uno strato longitudinale interno e uno circolare esterno e sono fondamentali per garantire i

movimenti peristaltici diretti verso il basso, che rendono possibile il transito di urina verso la vescica.

La tonaca avventizia è formata invece da connettivo lasso ricco di fibre elastiche, che accoglie i vasi e i nervi dell'uretere. Nella porzione intramurale prende il nome di guaina dell'uretere e contiene fasci di cellule muscolari che sono in continuità con la muscolatura vescicale, mentre manca un vero e proprio sistema sfinterico⁽¹²⁾.

4. CENNI DI FISIOLOGIA DELLE VIE URINARIE

L'apparato urinario è formato dai reni e dalle vie urinarie, organi interconnessi tra loro che assolvono il ruolo essenziale di produrre ed eliminare l'urina.

Le vie urinarie sono un sistema di organi canalicolari, collegati tra loro, la cui funzione principale è quella di raccogliere, trasportare, immagazzinare ed espellere in maniera periodica l'urina, che viene prodotta invece continuamente dai reni, attraverso il processo di ultrafiltrazione glomerulare e riassorbimento/secrezione tubulare.

Questa funzione garantisce l'eliminazione dei prodotti metabolici e tossici, filtrati dai reni, mentre il flusso intermittente permette lo svuotamento delle vie urinarie inferiori, grazie al quale si garantisce anche la pulizia delle stesse, che vengono liberate dai microbi che potrebbero avervi avuto accesso⁽¹⁴⁾.

Il rene, infatti, presenta numerose funzioni, alcune di natura prettamente endocrina, come la produzione di renina, eritropoietina, vitamina D e prostaglandine; altre invece sono deputate principalmente all'eliminazione di sostanze tossiche o che derivano dalla degradazione metabolica di vari substrati, mantenendo nei range fisiologici l'osmolarità plasmatica, il pH e la concentrazione di elettroliti⁽¹⁵⁾.

La produzione di urina, attraverso la quale viene garantito l'equilibrio idroelettrolitico e metabolico del soggetto, deriva da un perfetto bilanciamento tra il meccanismo di ultrafiltrazione, che si realizza a livello glomerulare, e quello di riassorbimento e secrezione tubulare. L'ultrafiltrazione è resa possibile dalla particolare conformazione del glomerulo renale, un groviglio di capillari interposto tra due arteriole, non circondato da tessuto interstiziale. Il filtro è formato dalla sovrapposizione dall'endotelio fenestrato, dalla membrana basale glomerulare, dai podociti, cioè cellule epiteliali, e dalle cellule mesangiali (Figura 5). L'ultrafiltrato passa proprio attraverso queste strutture, con un flusso guidato dalla

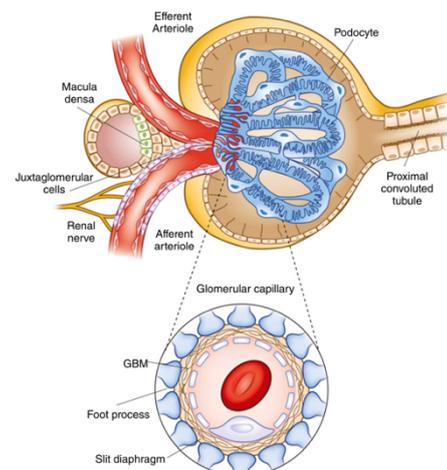


Figura 5 - Glomerulo renale

pressione idrostatica, che lo favorisce, e controbilanciato dalla pressione oncotica, che invece si oppone ad esso⁽¹⁶⁾.

I tubuli renali rappresentano la sede dove, in base al segmento preso in considerazione, si verifica il riassorbimento e/o la secrezione di fluidi e soluti. Il tubulo contorto prossimale è la sede dove viene riassorbito la maggior parte del sodio e numerosi altri soluti, come glucosio, amminoacidi e bicarbonato, senza che venga modificata la concentrazione dell'ultrafiltrato, che invece cambia nell'ansa di Henle, permeabile in maniera variabile in base al segmento preso in considerazione. Il tubulo contorto distale e il dotto collettore, invece, giocano il ruolo più importante nel controllo e nell'escrezione a lungo termine dei soluti, grazie a diversi meccanismi e all'azione cruciale dell'aldosterone⁽¹⁷⁾.

L'urina, una volta prodotta, esce dal rene a livello delle papille renali, nei calici minori, in cui confluiscono le piramidi coi rispettivi dotti collettori, e viene trasportata attraverso il sistema di raccolta superiore. I calici minori confluiscono in quelli maggiori e si aprono nella pelvi renale, che ha dimensioni e posizioni molto variabili in ogni individuo. La pelvi prosegue poi nell'uretere, che trasporta l'urina che è stata prodotta verso la vescica. Il flusso è reso possibile grazie al fatto che a livello dei calici, così come per la pelvi e per gli ureteri, la muscolatura è di tipo sinciziale e il potenziale si trasmette direttamente da una cellula all'altra. In prossimità della pelvi, nella zona di confluenza con i calici, sono localizzate cellule muscolari lisce atipiche, che agiscono come pacemaker responsabile della peristalsi nelle vie urinarie. Queste cellule, infatti, avviano contrazioni peristaltiche unidirezionali che garantiscono il flusso anterogrado di urina. Normalmente l'uretere compie da due a sei contrazioni al minuto ed è l'onda di contrazione che avanza ad essere responsabile di questo flusso, che è fondamentale per la salute delle vie urinarie: qualsiasi processo strutturale o funzionale che ostacoli questo meccanismo e che possa portare la stasi di urina può favorire la comparsa di infezioni⁽¹⁴⁾.

La regione pieloureterale agisce come uno sfintere fisiologico estremamente compliant: si rilassa in risposta a piccoli aumenti di pressione all'interno della pelvi renale, mentre si contrae ed impedisce il reflusso durante la contrazione dell'uretere.

Nell'uretere sono presenti numerosi neuropeptidi e fibre nervose, organizzate in un plesso sottomucoso più sviluppato e uno muscolare più diffuso. Questa innervazione è fondamentale per la peristalsi, anche se il trasporto di urina dalla pelvi alla vescica può avvenire comunque indipendentemente dal controllo nervoso, come si può osservare nel

rene trapiantato, che appunto è denervato. La distribuzione nervosa è differente in base al segmento osservato, in particolare la giunzione pieloureterale che sembra avere un modello specializzato di innervazione. In corrispondenza della giunzione, infatti, all'interno della tonaca muscolare, si trovano cellule interstiziali del Cajal, analoghe a quelle che si trovano nel tratto gastrointestinale, che fungono da ponte tra le terminazioni nervose e le cellule muscolari lisce⁽¹⁸⁾. Queste cellule hanno un ruolo fisiologico preciso, come si vede dal fatto che la loro densità si modifica, diventando molto più alta nei casi di ostruzione intrinseca del giunto pieloureterale⁽¹⁹⁾.

L'uretere termina all'interno della parete vescicale, con un decorso obliquo.

Fisiologicamente, la presenza della giunzione uretero-vescicale è fondamentale per impedire il reflusso urinario, che verosimilmente è coinvolto nello sviluppo di diversi disturbi del tratto urinario superiore. Il preciso meccanismo con cui il meato ureterale rimane chiuso sia durante la fase di riempimento, sia durante la fase di svuotamento attivo della vescica non è ancora del tutto noto, anche se verosimilmente un ruolo cruciale è svolto dalla muscolatura vescicale, oltre che dalla posizione dell'uretere stesso, che rimarrebbe chiuso anche grazie a un meccanismo passivo dato dalla compressione esercitata dall'aumento della pressione all'interno della vescica.

La muscolatura del trigono vescicale è costituita da tre strati sovrapposti: il muscolo trigonale ureterico superficiale, il muscolo trigonale ureterovescicale medio e lo strato trigonale profondo. È verosimile che le fibre muscolari longitudinali del segmento intravesicale dell'uretere si allontanano dall'orifizio ureterico per unirsi alle fibre del pavimento ureterico e formare con esse il muscolo trigonale ureterico superficiale. Questo probabilmente è il fattore più importante che garantisce la continenza e viene meno in tutte le condizioni patologiche di reflusso vescicoureterale⁽²⁰⁾.

Le vie urinarie inferiori hanno la funzione di immagazzinare ed eliminare periodicamente l'urina, grazie all'attività coordinata tra la vescica, che funge da serbatoio, e il sistema di sbocco esterno, che invece è formato da collo vescicale, uretra, sfintere uretrale e pavimento pelvico. Questi organi hanno un'attività strettamente coordinata e queste interazioni sono mediate da un complesso sistema di controllo neurale che coinvolge cervello, midollo spinale e gangli periferici.

Durante la fase di riempimento, la pressione all'interno della vescica si mantiene relativamente bassa e costante finché il volume urinario non raggiunge la soglia per la

minzione. La vescica si adatta all'aumento del volume di urina con un fenomeno passivo, che dipende dalle proprietà intrinseche della muscolatura liscia e dall'innervazione parasimpatica: la continenza viene facilitata dall'attivazione di riflessi simpatici che inibiscono la contrazione del detrusore, favoriscono la chiusura del collo vescicale e la contrazione dell'uretra prossimale. Durante la fase di riempimento, inoltre, aumenta anche il tono dello sfintere grazie allo stimolo dato dal nervo pudendo⁽²¹⁾.

L'urina viene trattenuta nella vescica finché la pressione di chiusura, data dalla differenza tra la pressione intrauretrale massima e la pressione vescicale, rimane positiva: quando viene superato il volume soglia, che attiva la minzione, il collo vescicale si apre, la pressione uretrale si riduce e la muscolatura striata dello sfintere esterno e del pavimento pelvico si rilassano⁽²²⁾.

Infatti, con l'aumento del volume di urina, si attivano i recettori sensibili allo stiramento, la cui regolazione dipende dallo stato di tensione di parete. Vengono così stimulate le vie parasimpatiche sacrali, mentre vengono inibite quelle simpatiche e somatiche. La fase espulsiva inizia con il rilassamento dello sfintere uretrale, seguito dalla contrazione del detrusore, che fa aumentare la pressione intra vescicale e permette il flusso di urina, e termina con il rilassamento del meato uretrale, che è mediato dall'attivazione di una via riflessa parasimpatica diretta verso l'uretra, che favorisce il rilascio di NO, un neurotrasmettitore inibitorio, e l'inibizione degli stimoli eccitatori adrenergici e somatici sull'uretra⁽²¹⁾.

5. ANOMALIE CONGENITE DELLE VIE URINARIE

Lo spettro delle anomalie congenite del rene e delle vie urinarie è estremamente ampio e va da malformazioni lievi e asintomatiche, come il doppio distretto ureterale o minime ostruzioni ureterali, a patologie gravi e pericolose per la vita, come l'agenesia renale bilaterale o la displasia renale. Molte di queste anomalie sono associate tra loro o fanno parte di una sindrome che può essere confermata e talvolta trattata con un approccio multidisciplinare, che inizia con l'ecografia fetale e il posizionamento di uno shunt vescico-amniotico per alleviare l'ostruzione prima della nascita, oppure con altre modalità di imaging, analisi molecolari ed esami patologici dopo la nascita⁽²³⁾.

Quando ci si riferisce a queste anomalie congenite, che nel complesso prendono il nome di CAKUT, si intende uno spettro di malformazioni che interessano il rene (ad esempio ipoplasia, displasia), il sistema collettore (ad esempio idronefrosi, mega-uretere), la vescica (ad esempio ureterocele, reflusso vescico-ureterale) o l'uretra (ad esempio valvole uretrali posteriori).

Sebbene alcune forme di CAKUT mostrino un'aggregazione familiare, nella maggior parte dei casi le malformazioni del sistema renale sono sporadiche e isolate.

L'importanza di una corretta gestione di queste anomalie congenite si evince osservandone l'evoluzione patologica: sono, infatti, la causa più comune di insufficienza renale nell'infanzia e rappresentano una causa importante di malattia renale allo stadio terminale nei bambini, che richiedono spesso una terapia renale sostitutiva e di supporto per l'ipertensione, spesso ad essa correlata. Il rene gioca un ruolo cruciale per il mantenimento e la stabilità della pressione arteriosa, grazie al sistema renina-angiotensina (RAS), che regola anche l'omeostasi dei liquidi e degli elettroliti. Durante l'embriogenesi, allo stadio di metanefro, sono presenti tutte le componenti del RAS, che giocano un ruolo essenziale anche per il corretto sviluppo dei singoli organi: mutazioni nei geni del sistema RAS si ritrovano in diverse forme di CAKUT, tra cui l'idronefrosi, l'ipoplasia midollare e papillare, l'ispessimento marcato della parete delle arterie renali, il doppio distretto e il reflusso vescicoureterale. I geni del sistema RAS sono importanti, infatti, per il corretto sviluppo dell'apparato urinario: alcune mutazioni possono portare alla presenza di uno strato muscolare liscio ipoplasico dell'uretere, che presenta una peristalsi alterata, mentre modifiche epigenetiche degli stessi geni portano a fibrosi interstiziale, vascolarizzazione

disorganizzata, cisti midollari e corticali, riduzione del numero dei vasi renali e sclerosi glomerulare(24). In realtà il danno renale cronico deriva anche dall'iper-espressione del sistema renina-angiotensina: in presenza di ostruzione aumenta la produzione di renina e di conseguenza di angiotensina, che stimola la produzione di TGF-beta a livello tubulo intestiziale e l'accumulo di matrice. Il deposito di matrice è favorito anche dall'attivazione dai macrofagi peritubulari e dai fibroblasti che, grazie a stimoli citochinici, si trasformano in miofibroblasti(25).

Ogni anno, si stima che il 6% del totale delle nascite nel mondo (~8 milioni di bambini) abbia un grave difetto congenito con base genetica. Tra questi, molti dei feti umani valutati con le apposite metodiche prenatali, presentano anomalie congenite del rene e del tratto urinario: queste malformazioni si sviluppano a causa di un processo complesso ed eterogeneo che compromette la normale organogenesi, anche se verosimilmente, data la familiarità con cui si presentano, ci sono geni specifici che controllano lo sviluppo precoce del rene e del tratto urinario inferiore e hanno un ruolo cruciale in queste condizioni(26).

In realtà se si considerassero le CAKUT non solo come malformazioni congenite, ma si includessero anche diverse eziologie, come l'esposizione a fattori ambientali, la prevalenza salirebbe a circa il 20-30% di tutte le malformazioni diagnosticate alla nascita, con una prevalenza stimata tra 3 e 6 su 1000 nati vivi, presenti come condizioni isolate o associate, come accade per il doppio distretto ureterale e il reflusso vescicoureterale.

Tra queste, la malformazione più comune è la stenosi del giunto pieloureterale.

Il meccanismo di sviluppo di questi organi è molto complesso, motivo per cui l'esposizione a fattori di rischio ambientali o la disfunzione di alcuni geni, fanno divergere questo processo. Tra i possibili attori, sono stati ipotizzati gli squilibri cromosomici, le varianti a singolo nucleotide in regioni non codificanti e alcune varianti alleliche di specifici geni, anche se la maggior parte dei casi sporadici di CAKUT difficilmente possono essere spiegati come cause monogeniche, ed è questo il motivo per cui anche i fattori ambientali durante la gestazione e le modifiche epigenetiche giocano sicuramente un ruolo chiave.

Queste malformazioni possono presentarsi isolate, oppure associate ad altri disturbi come difetti vertebrali, atresia anale, difetti cardiaci, fistole tracheo-esofagee, anomalie renali,

anomalie degli arti, ventre di Prune, Meckel-Gruber, coloboma renale, cisti renali e diabete, sindromi branchio-orto-renali e di Fraser.

La familiarità nei difetti delle vie urinarie è di circa il 10%⁽²⁷⁾.

5.1 LA STENOSI DEL GIUNTO PIELOURETERALE

La stenosi del giunto pieloureterale è una delle più comuni cause di idronefrosi prenatale e neonatale. Si tratta di un disturbo relativamente frequente, interessando ogni anno 1000/1500 nuovi nati, con un rapporto maschi:femmine di 4:1, più frequente nell'uretere di sinistra. Di questi il 5% viene diagnosticato prima della nascita, grazie al riscontro di idronefrosi fetale, mentre per i restanti casi si fa diagnosi a causa della comparsa di sintomatologia postnatale⁽²⁸⁾.

L'ostruzione del giunto causa una riduzione del flusso di urina dalla pelvi renale all'uretere, a causa di un restringimento che può essere parziale o completo, e in base a questo la sintomatologia può essere più o meno intensa⁽²⁹⁾.

5.1.1 EZIOLOGIA E TIPOLOGIE DI STENOSI

L'esatto meccanismo che porta allo sviluppo della stenosi del giunto pieloureterale non è perfettamente noto, anche perché l'eziologia può essere molto variabile.

L'ostruzione può essere congenita o acquisita, intrinseca o estrinseca.

Le principali condizioni che portano a stenosi intrinseca sono

- *Stenosi congenita.*

Il meccanismo che porta alla formazione della stenosi intrinseca (Figura 6) non è perfettamente compreso. Una delle prime teorie fa riferimento ad un processo di formazione del lume ureterale che si caratterizza per una prima fase di proliferazione e obliterazione del lume, seguita da una successiva ricanalizzazione: questo processo inizierebbe in corrispondenza della porzione mediana dell'uretere e si sposterebbe in senso prossimale e distale⁽³⁰⁾.

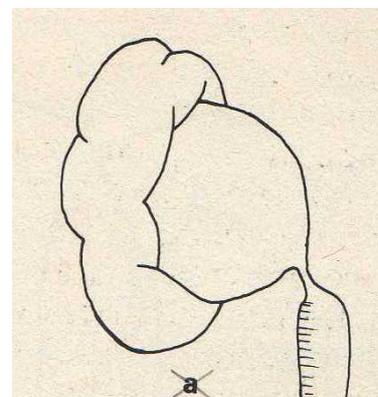


Figura 6 - Stenosi intrinseca

Un'altra teoria presuppone una patogenesi secondaria ad un'alterazione nervosa: una ridotta innervazione degli strati muscolari e una ridotta espressione del fattore neurotrofico delle cellule gliali potrebbero essere coinvolti nello sviluppo della stenosi congenita, anche se sicuramente non rappresenta l'unico fattore responsabile di questa condizione⁽³¹⁾. La teoria forse più accreditata ritiene plausibile che l'eziologia della stenosi congenita sia multifattoriale, ma che un ruolo preponderante sia svolto da un'alterazione della peristalsi, processo molto complesso che deriva dall'interazione di diverse cellule interstiziali, come le cellule del Cajal e i telociti, il cui ruolo nella patogenesi di questo disturbo è stato indagato^(32,33). Anche i livelli di neuropeptide Y e ossido nitrico sono anomali nella stenosi congenita del giunto pieloureterale e potrebbero essere coinvolti nel suo sviluppo⁽³⁴⁾.

- *Urolitiasi.*

La presenza di calcoli nella pelvi renale può essere una causa o una conseguenza di ostruzione del giunto pieloureterale. I soggetti con una stenosi congenita, infatti, hanno una discreta probabilità di sviluppare contemporaneamente calcoli nella pelvi: la stasi urinaria aumenta il rischio di infezioni, di per sé un fattore di rischio per la litiasi, e favorisce il processo di nucleazione, crescita e aggregazione dei calcoli. Di contro l'iniziale formazione di calcoli può portare allo sviluppo di un'ostruzione secondaria reattiva, dovuta alla necrosi da pressione e all'infiammazione innescata dal calcolo stesso⁽³⁵⁾.

L'urolitiasi è sicuramente una condizione multifattoriale in cui diversi fattori, genetici e metabolici, sono coinvolti: tra i vari geni sospettati, ci sono alcuni che controllano il metabolismo della vitamina D e quelli che mediano l'azione del IL-1, che sembrano essere associati strettamente alla nefrolitiasi pediatrica⁽³⁶⁾.

La formazione di calcoli è favorita anche da uno stato di ipercalciuria, condizione che tende a rimanere asintomatica fino alla comparsa della colica renale, data dal calcolo ostruente. L'ipercalciuria, secondaria a diversi fattori come la dieta, la concentrazione ematica di calcio, l'età e la familiarità, è molto comune nei bambini con stenosi del giunto e con infezioni delle vie urinarie, tanto da far supporre una vera origine genetica, che aumenta l'incidenza e l'associazione tra

ipercalciuria e calcolosi nei bambini con stenosi del giunto e nei loro familiari⁽³⁷⁾.

In ogni caso, indipendentemente dall'origine, un calcolo in presenza di ostruzione del giunto pieloureterale può peggiorare la prognosi, aumentando la cicatrizzazione e la fibrosi della parete ureterale.

- *Polipi fibroepiteliali.*

I polipi fibroepiteliali sono tumori mesenchimali benigni, formati da stroma rivestito da un epitelio superficiale, che possono insorgere in tutto il tratto urinario. Possono coinvolgere la pelvi renale, l'uretere, la vescica o l'uretra: la sede più comune è l'uretra posteriore, seguita dalla giunzione ureteropelvica e dall'uretere superiore⁽³⁸⁾. Questi polipi possono causare l'ostruzione del giunto pieloureterale, localizzandosi in corrispondenza del giunto stesso, in sede prossimale o distale. I polipi fibroepiteliali sono una causa poco frequente di ostruzione delle vie urinarie superiori negli adulti e sono ancora più rari nei bambini, restando una condizione difficile da differenziare rispetto alle altre cause di ostruzione. Tradizionalmente si temeva la trasformazione maligna di questi polipi, tanto che venivano trattati con la nefroureterectomia. Oggi, grazie alle conoscenze sulla reale natura vengono gestiti in maniera molto meno demolitiva: una resezione locale con anastomosi primaria, oppure negli adulti con l'ablazione laser endoscopica⁽³⁹⁾.

Le condizioni che portano una stenosi estrinseca sono invece

- *Inserzione anomala dell'uretere.*

Normalmente l'uretere origina in una porzione della pelvi renale che favorisce il flusso anterogrado di urina: l'attività peristaltica associata a una corretta posizione anatomica delle singole strutture è infatti fondamentale. L'inserzione alta dell'uretere (Figura 7) non è una forma comune di ostruzione tra i pazienti con stenosi del giunto pieloureterale⁽⁴⁰⁾, ma comunque può rappresentarne una causa. L'origine nella parte più alta della pelvi ostacola

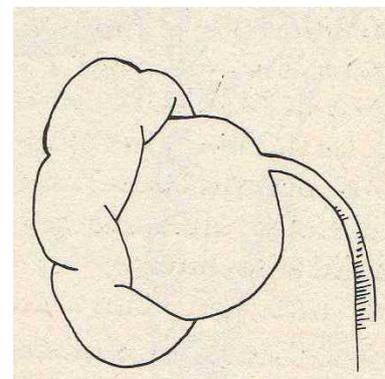


Figura 7 - Inserzione anomala dell'uretere

il passaggio di urina sia per un fatto meramente anatomico, in quanto l'urina si accumula all'interno della pelvi prima di defluire attraverso l'uretere, sia per un'alterazione del normale meccanismo peristaltico. In aggiunta a questo, anche la compressione estrinseca che subisce l'uretere a causa dell'espansione della pelvi per l'accumulo di urina è un fattore determinante per l'ostruzione⁽⁴¹⁾.

- *Vasi polari anomali.*

Nella valutazione dei pazienti con stenosi del giunto pieloureterale la compressione dell'anatomia vascolare è estremamente importante.

I vasi polari possono avere un decorso anomalo (Figura 8) e incrociare l'uretere anteriormente o, più raramente, posteriormente. Individuare la presenza di questi vasi è essenziale per due motivi: possono essere una causa diretta di ostruzione e possono provocare una complicanza emorragica importante se venissero lesionati durante l'intervento, possibilità da scongiurare

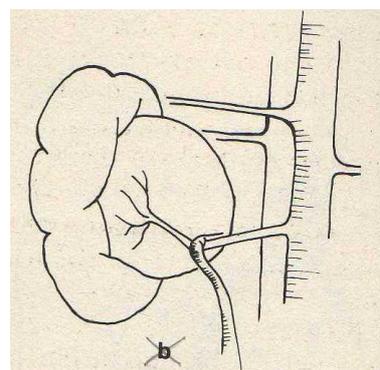


Figura 8 - Vaso polare anomalo

con un'attenta valutazione strumentale preoperatoria. Riconoscerli rappresenta un vero fattore prognostico⁽⁴²⁾. La maggior parte dei bambini con stenosi del giunto pieloureterale che si presenta con un'idronefrosi asintomatica in utero vengono trattati prima che si manifestino sintomi clinicamente evidenti o un significativo deterioramento renale. Quando viene fatta una diagnosi prenatale in realtà, molto spesso, la causa di ostruzione è intrinseca e difficilmente sono coinvolti i vasi polari, che invece sono più frequenti nel caso di diagnosi più tardive in bambini sintomatici⁽⁴³⁾. La presenza di vasi polari anomali in assenza di stenosi intrinseca solitamente si associa anche a una migliore prognosi, in quanto i risultati ottenuti con le tecniche di correzione chirurgica hanno minori complicanze e rischi di recidiva, rispetto a quelli per trattare una contestuale stenosi intrinseca⁽⁴⁴⁾.

- *Cause secondarie.*

Esistono altre cause che possono provocare una stenosi del giunto pieloureterale attraverso un meccanismo di ostruzione estrinseca, ma sono estremamente rare, soprattutto nella popolazione pediatrica. Tra queste, sicuramente un ruolo

significativo è svolto dalla presenza di aderenze e fibrosi (Figura 9) conseguenti a interventi laparotomici⁽⁴⁵⁾.

La fibrosi in questa sede può essere innescata anche da un processo o da una malattia infiammatoria: anche se molto raro, è stata descritta l'associazione con la malattia di Kawasaki, una vasculite che compare esclusivamente in età pediatrica⁽⁴⁶⁾.

La compressione estrinseca può essere secondaria anche alla presenza di una lesione espansiva o una neoplasia, in particolare un linfoma, che crescendo nel distretto retroperitoneale comprime gli ureteri e ne compromette la funzionalità⁽⁴⁷⁾.

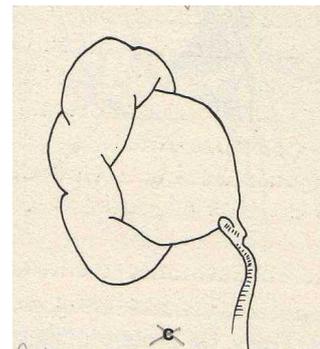


Figura 9 - Aderenze pielo-ureterali

5.1.2 IDRONEFROSI

Il segno distintivo dell'ostruzione delle vie urinarie superiori è l'idronefrosi, reperto prenatale riscontrabile in circa il 5% delle gravidanze. Si tratta infatti di un reperto comune, spesso transitorio o funzionale, e solo occasionalmente si presenta come una dilatazione significativa non reversibile che potrebbe compromettere la funzionalità renale del bambino dopo la nascita⁽⁴⁸⁾.

È importante inquadrare il tipo di idronefrosi prenatale una volta che viene intercettata. Le principali tipologie sono

- *Idronefrosi transitoria*: l'eziologia è incerta, verosimilmente legata a un'aumentata produzione di urina fetale associata a un ritardo nella maturazione del giunto pieloureterale o della giunzione vescico-ureterale. Tende a risolversi spontaneamente con l'avanzare della gravidanza
- *Idronefrosi persistente senza ostruzione*: si tratta di una condizione che regredisce meno facilmente, motivo per cui va impostato un attento follow up in questi pazienti che sembrano più a rischio di sviluppare calcoli urinari
- *Idronefrosi da stenosi del giunto pieloureterale*: la diagnosi definitiva sarà post-natale, anche se il sospetto nasce in presenza di idronefrosi senza dilatazione

dell'uretere e con dimensioni vescicali normali. Può essere presente oligoidramnios⁽⁴⁹⁾.

La valutazione ecografica viene eseguita di routine durante la gravidanza, con una media di due ecografie per le pazienti a basso rischio e quattro per quelle ad alto rischio. Viene misurato il diametro anteroposteriore della pelvi renale (APRPD) e se questo risulta di dimensioni ≤ 4 mm nel secondo e ≤ 7 mm nel terzo trimestre viene considerato normale. Se presente, l'idronefrosi può risolversi durante la gravidanza, rimanere stabile o progredire e la probabilità di evoluzione è legata alle dimensioni iniziali nel momento della diagnosi: maggiore è il diametro della pelvi, maggiore è il rischio di progressione e di uropatia ostruttiva postnatale, pertanto si consiglia un follow up ecografico nel terzo trimestre. Nel caso di idronefrosi bilaterale è importante monitorare la gestante per valutare la presenza di oligoidramnios o meno sempre con l'ausilio dell'ecografia: l'età gestazionale di comparsa dell'oligoidramnios rappresenta un importante fattore prognostico di morbilità e mortalità fetale⁽⁵⁰⁾.

Per valutare il grado di idronefrosi sono stati sviluppati diversi sistemi classificativi, che possono stimare la gravità della dilatazione delle vie urinarie, sia in sede prenatale che postnatale. Per la gestione globale di questi pazienti è importante comprendere quale classificazione sia stata utilizzata per la diagnosi, anche perché ci sono delle differenze tra di esse e ogni operatore ha una diversa predilezione in base all'ambito di competenza e in base al fatto che si stia analizzando un'idronefrosi prenatale da una postnatale⁽⁵¹⁾.

Il punto cruciale per la diagnosi tempestiva, l'approccio terapeutico ideale e il follow-up di questi pazienti è legata alla gravità dell'idronefrosi, che viene valutata sia nei neonati che nel feto utilizzando diversi sistemi classificativi (Figura 10)⁽⁵²⁾.

- APDRP.

La misurazione del diametro Antero-Posteriore della pelvi renale non può essere considerata come uno standard di valutazione: è molto operatore dipendente (alcuni misurano la pelvi renale nel punto più grande, mentre altri la misurano sul piano verticale) e si tratta di un diametro dinamico, che si modifica anche significativamente in base alla morfologia della pelvi stessa, all'idratazione del paziente, alla posizione (prona o supina) e allo stato di riempimento vescicale.

- SFU Grading System.

Anche questo sistema è quantitativo e soggettivo ma è il sistema di classificazione preferito dagli urologi pediatrici. Individua diversi gradi:

- SFU-I: Lieve dilatazione della pelvi senza coinvolgimento dei calici
- SFU-IIa: Dilatazione completa delle pelvi intrarenale
- SFU-IIb: Dilatazione della pelvi extrarenale e dei calici maggiori
- SFU-III: Dilatazione dei calici minori
- SFU-IV: Assottigliamento e compromissione del parenchima

- Radiology Grading System.

Partendo dal sistema SFU, questo viene modificato per poter applicare questa classificazione anche a livello postnatale. In questa classificazione viene valutato il diametro anteroposteriore e viene dato risalto alla correlazione tra compromissione del parenchima renale e gravità dell'idronefrosi.

- Rad I: Solo la pelvi renale risulta visibile. Diametro AP 5-7 mm
- Rad II: Sono visibili alcuni calici. Diametro AP 7-10 mm
- Rad III: Dilatazione marcata dei calici. Diametro AP > 10mm
- Rad IV: Restringimento del parenchima
- Rad V: Idronefrosi estrema con solo un bordo parenchimale residuo, simile ad una membrana

- UTD Classification.

Si tratta di una classificazione che è stata creata analizzando in maniera retrospettiva la letteratura, sommando tutte le anomalie urinarie significative per valutare i rischi di compromissione funzionale nel bambino con idronefrosi. Include parametri quali il diametro anteroposteriore della pelvi renale, la dilatazione dei calici, l'aspetto del parenchima renale, le anomalie ureterali e le anomalie vescicali, ma non tiene in considerazione che storia naturale, diagnosi, follow-up, trattamento e prognosi delle malattie urinarie sono significativamente diversi tra loro a seconda dell'eziologia dell'idronefrosi.

- UTD P1: Dilatazione della pelvi
- UTD P2: Dilatazione dei calici maggiori e minori
- UTD P3: Assottigliamento del parenchima

- Onen Grading System

Questa classificazione è stata sviluppata per l'idronefrosi associata a stenosi del giunto sia prenatale che postnatale, utilizzando dei parametri riproducibili e dei criteri standardizzati. Prende in considerazione essenzialmente la dilatazione della pelvi e dei calici e la compromissione del parenchima renale (spessore e aspetto), sia a livello midollare che corticale. Si tratta di una classificazione molto utile, che correla la gravità dell'idronefrosi col rischio di compromissione del parenchima renale, che viene valutato anche in termini di ecogenicità, presenza/assenza di cisti corticali e differenziazione cortico-midollare

- Grado 1: Esclusiva dilatazione della pelvi
- Grado 2: Dilatazione della pelvi e dei calici, con parenchima renale (midollare e corticale) normale (>7mm)
- Grado 3: Dilatazione della pelvi e dei calici renali, assottigliamento della midollare, corticale normale, differenziazione cortico-midollare conservata
- Grado 4: Dilatazione della pelvi e dei calici renali, assottigliamento della corticale e midollare assente, perdita della differenziazione corticomidollare⁽⁵²⁾.

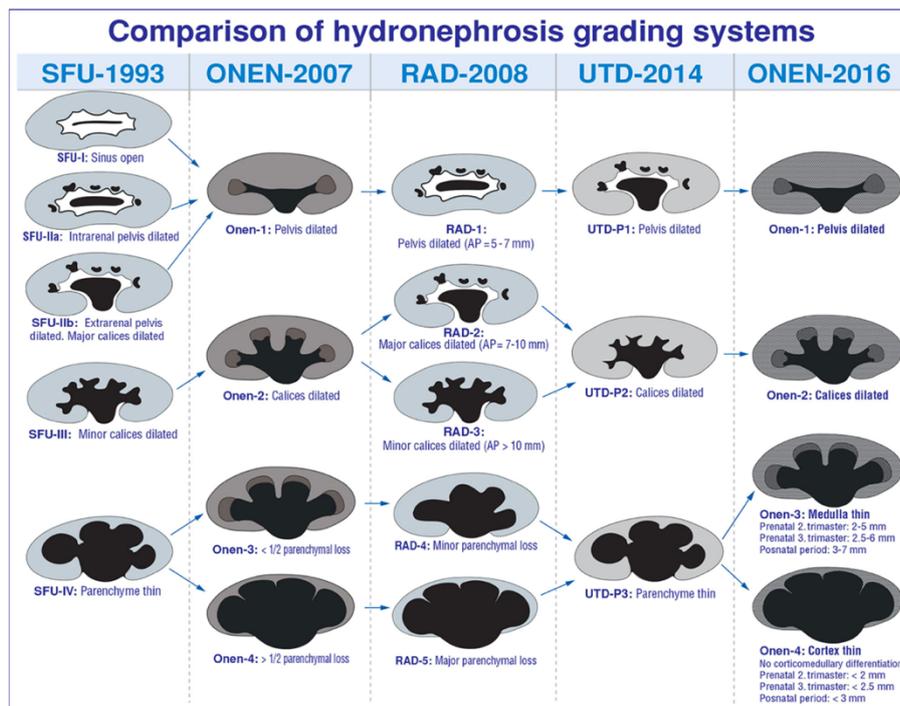


Figura 10 - Confronto tra i sistemi di classificazione dell'idronefrosi

5.1.3 SINTOMI

Grazie alla possibilità di accedere per tutte le gestanti all'ecografia morfologica prenatale, l'idronefrosi viene diagnosticata precocemente e spesso i bambini sono asintomatici: nelle forme più lievi, il disturbo può rimanere misconosciuto fino all'età adulta.

Occasionalmente, i sintomi possono includere dolore addominale intermittente, dolore colico al fianco, nausea, vomito, ematuria o infezioni delle vie urinarie, spesso manifesti come piuria o alterazioni del sedimento urinario. Nei casi più severi può essere presente anche ipertensione o ritardo di crescita, mentre in passato il segno più comune era rilevare una massa palpabile omolaterale al lato della stenosi, a causa della diagnosi tardiva⁽²⁹⁾.

Il mancato trattamento della stenosi del giunto può portare a forme di idronefrosi severa, infezioni ricorrenti delle vie urinarie e urolitiasi, fino ai casi più gravi di deterioramento progressivo della funzionalità renale. La perdita di funzionalità è spesso secondaria a un danno cronico che interessa il parenchima renale, danno causato dall'aumento di pressione nel contesto dei calici e della pelvi, dovuta all'accumulo di urina in essi.

Progressivamente, in assenza di trattamento, si assiste ad un danno con tendenza evolutiva, che inizia istologicamente con un'alterazione dei rapporti tra i tubuli prossimali e distali nel nefrone, seguono lesioni tubulo interstiziali prima limitate, poi più estese, glomerulosclerosi, fino ad arrivare a quadri di possibile displasia del parenchima⁽⁵³⁾.

5.1.4 DIAGNOSI

Sebbene sia facile diagnosticare l'idronefrosi, rimane difficile valutare la presenza di un'ostruzione e differenziare la stenosi significativa da una non problematica in un neonato. Nessuna tecnica di imaging è in grado, infatti, di prevedere con precisione quale rene idronefrosico sia a rischio di danno progressivo e perdita della funzione renale⁽⁵⁴⁾.

Possono essere utilizzate diverse metodiche diagnostiche

- *Urografia endovenosa*

L'urografia, o pielografia, endovenosa (Figura 11) è stata per molto tempo una metodica di imaging per la valutazione del tratto urinario, combinando il dettaglio anatomico radiografico con informazioni sulla funzionalità renale e sull'ostruzione: la dilatazione del sistema collettore, con alterazioni parenchimali nella fase nefrografica, e il ritardo nell'escrezione del mezzo di contrasto sono reperti caratteristici dell'idronefrosi ostruttiva. Ad oggi risulta una metodica quasi per nulla utilizzata e sostituita da tecniche più accurate anche per i numerosi svantaggi come il rischio di compromissione della qualità dell'immagine a causa dalla presenza di meteorismo, l'esposizione a radiazioni, la nefrotossicità da mezzo di contrasto e le reazioni da ipersensibilità⁽⁵⁵⁾.



Figura 11 - Esempio di urografia ev

- *Ecografia renale*

L'ecografia rappresenta la principale metodica di imaging utilizzata per studiare le vie urinarie nel periodo postnatale nei bambini con diagnosi o sospetto di idronefrosi prenatale. Si tratta di una metodica molto vantaggiosa sotto molti punti di vista: è sicura, non invasiva, ha un costo contenuto, ha un facile accesso e può essere ripetuta senza il rischio di esposizione a radiazioni.

Se l'ecografia viene eseguita nei primi giorni dopo la nascita è possibile che l'idronefrosi non venga rilevata o che il suo grado appaia più lieve della realtà a causa della disidratazione transitoria dei primi giorni di vita, pertanto è più indicato eseguirla dopo almeno una settimana, a meno che non ci siano elementi che richiedono un'ecografia urgente, come la presenza di idronefrosi bilaterale, idronefrosi severa in monorene, infezioni delle vie urinarie o elevati livelli di creatinina sierica.

Per gli esami pediatrici standard, è consigliabile l'uso di sonde convesse da 2,5 a 10 MHz e di sonde lineari da 5 a 17 MHz. Le sonde lineari ad alta frequenza e ad alta risoluzione sono necessarie per la valutazione dei dettagli o per la valutazione

dei pazienti neonatali. Ogni rene deve essere valutato sia sul piano trasversale che su quello longitudinale, sia in posizione, che prona, la quale riduce la distanza dai reni, aumenta la qualità delle immagini e consente di valutare meglio la struttura midollare.

In presenza di stenosi del giunto pieloureterale, l'ecografia mostra calici multipli dilatati di dimensioni uniformi che comunicano con una pelvi renale dilatata e un brusco restringimento a livello della stenosi, mentre l'uretere ha un calibro normale. La dilatazione può variare in base alla posizione, all'idratazione, allo stato di riempimento della vescica e alla funzione renale. Se necessario, è opportuno utilizzare la stessa posizione per ogni misurazione nel follow-up, in modo tale da effettuare confronti accurati.

L'esame ecografico è importante per determinare l'esatto livello e la gravità dell'ostruzione nei pazienti con stenosi del giunto, il trattamento più appropriato ed eventualmente il percorso di follow-up, ripetendo l'esame periodicamente in base alla gravità dell'idronefrosi, con l'obiettivo primario di prevenire o ridurre al minimo il danno renale e la perdita di funzionalità.

L'importanza dell'ecografia nella gestione di questi pazienti si evince anche dal fatto che rappresenta la metodica principale attraverso la quale vengono redatte le numerose classificazioni disponibili, che vengono utilizzate nella pratica clinica anche per decidere se intervenire chirurgicamente o meno⁽⁵⁵⁾.

- *Ecocolordoppler*

L'ostruzione da vasi polari anomali rappresenta la principale causa estrinseca di stenosi del giunto pieloureterale, che tende a diventare sintomatica più tardivamente rispetto alla stenosi intrinseca.

L'ecodoppler può essere utilizzato per identificare questi vasi anomali, quando presenti, e per distinguere un'idronefrosi ostruttiva da una non ostruttiva attraverso la misurazione dell'indice di resistività arteriosa renale (RI).

L'RI è descritto come la velocità sistolica di picco meno la velocità diastolica più bassa, diviso la velocità sistolica di picco. A causa della vasocostrizione, le velocità di flusso arterioso diastolico sono ridotte e i valori di RI sono elevati nei pazienti con idronefrosi ostruttiva. Una RI >0,7 e una differenza di RI >0,08 tra i due reni sono suggestive di ostruzione renale, mentre una RI di <0,70 indica

generalmente una dilatazione non ostruttiva. Una RI elevato, tuttavia, non è un dato esclusivo e caratteristico di ostruzione, dato che potrebbe indicare anche una malattia parenchimale renale. Va inoltre ricordato che nel periodo neonatale e infantile i valori di RI possono essere superiori a quelli degli adulti (0,70-1,0) e che ipotensione, bassa frequenza cardiaca e disidratazione possono alterare i valori di RI⁽⁵⁵⁾.

- *Scintigrafia renale con tecnezio 99m*

La scintigrafia è l'esame di scelta per la stima della funzionalità renale globale e differenziale e per discriminare i casi in cui c'è un'ostruzione significativa e la necessità di una correzione chirurgica.

Si utilizzano essenzialmente due radiofarmaci, che vengono escreti quasi completamente dal rene, per stimarne la funzionalità: il tecnezio 99m-dietilene-acido-triamino-pentaacetico (99mTc-DTPA) e il tecnezio 99m-mercaptoacetilglicina (99mTc-MAG-3), che sono concentrati dal rene e liberamente filtrati dal glomerulo. Il DTPA non viene né secreto né riassorbito dai tubuli renali, mentre il MAG-3 viene secreto dai tubuli.

Il terzo agente, l'acido tecnezio 99m-dimercaptosuccinico (99mTc-DMSA), viene escretto in base alla funzione tubulare ed è quindi utile per la rilevazione della funzione renale differenziale e per valutare lesioni corticali clinicamente significative, come le cicatrici renali. In generale, se il sistema collettore è funzionante e non ci sono ostruzioni significative, elimina il radiofarmaco dopo somministrazione di furosemide con un tempo di dimezzamento inferiore a 10 minuti. Se il tempo di dimezzamento è superiore a 20 minuti è fortemente suggestivo di ostruzione (Figura 12).

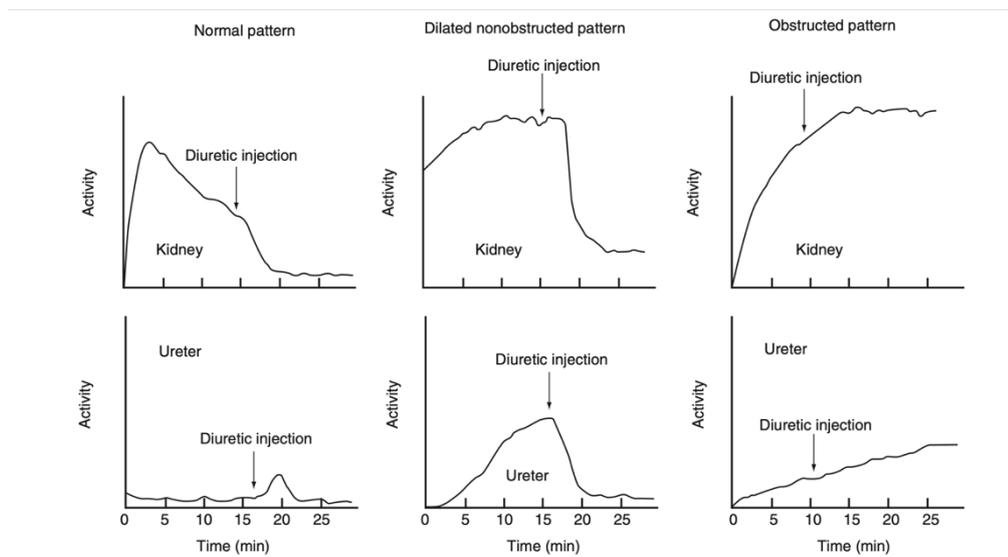


Figura 12 - Lasix renography, patterns classici: normale, dilatato non ostruttivo e ostruttivo

Il tempo di dimezzamento non è l'unico criterio utilizzato per descrivere l'ostruzione: si aggiungono l'analisi delle curve, la funzione renale differenziale e il contesto clinico.

La scintigrafia viene utilizzata per dimostrare se l'ostruzione in questi pazienti è significativa da un punto di vista funzionale: la funzione renale differenziale crea una sorta di soglia arbitraria, fissata intorno al 35%, per procedere all'intervento chirurgico: infatti se la funzione renale è superiore al 35% il paziente può essere seguito in modo conservativo con un'ecografia ogni 3 mesi, altrimenti se inferiore al 35% alla valutazione iniziale o se c'è una variazione decrementale del 10% alla successiva ecografia si prende in considerazione l'intervento.

I fattori che possono influenzare i risultati della scintigrafia sono lo stato di idratazione, l'orario di misurazione, lo stato di riempimento vescicale, il tipo di protocollo, la risposta renale alla furosemide e la funzione renale "sopranormale", cioè una funzione renale differenziale superiore al 55% nel rene controlaterale rispetto al rene idronefrosico, anche se non è stato ancora confermato se questa funzione sopranormale sia un artefatto, non visualizzabile utilizzando radiofarmaci diversi, o un dato reale, cioè un meccanismo di compenso all'ostruzione cronica⁽⁵⁴⁾.

- *Cistouretrografia*

Esiste un'associazione tra stenosi del giunto pieloureterale e reflusso vescico ureterale, tanto che storicamente la cistouretrografia (Figura 13) veniva offerta a tutti i bambini che mostravano segni di idronefrosi, indipendentemente dall'età o dal sesso. In realtà, data l'alta risoluzione visiva dell'ecografia, la cistografia dovrebbe essere limitata ai casi di stenosi del giunto in cui si osserva anche un uretere dilatato o nei casi di infezioni ricorrenti non altrimenti spiegabili.



Figura 13 - Esempio di cistouretrografia

La cistouretrografia è una procedura dinamica che riflette la funzione e la coordinazione tra i vari componenti del sistema urinario inferiore e rappresenta una metodica diagnostica cardine per la valutazione del reflusso vescicoureterale, cioè il passaggio retrogrado, passivo e/o attivo, di urina dalla vescica all'uretere a causa di una perdita di funzionalità della giunzione ureterovesicale, che dovrebbe opporsi al reflusso all'aumento della pressione intravesicale.

La procedura inizia con la sterilizzazione dei genitali esterni e il posizionamento di un telino sterile su di essi, viene poi inserito il catetere fino a raggiungere la vescica e si drena l'urina ivi presente; si inserisce poi il contrasto in vescica fino a riempirla quasi totalmente e si ottengono una serie di radiogrammi, sia durante la fase di riempimento sia durante la minzione, per valutare la presenza ed eventualmente il grado di reflusso⁽⁵⁶⁾.

- *Uro-RM*

Recentemente, la risonanza magnetica dinamica con gadolinio si sta diffondendo con un discreto successo come metodica diagnostica nelle ostruzioni delle vie urinarie, grazie alla possibilità di condurre un'indagine in assenza di radiazioni e grazie al fatto che offre un'ottima visione tridimensionale dell'ostruzione. La diagnosi precoce dell'idronefrosi secondaria all'ostruzione, che può portare uno sviluppo morfo funzionale incompleto del rene, è essenziale per migliorare la gestione complessiva e la prognosi dei pazienti. Anche se la scintigrafia rimane il gold standard diagnostico, la risonanza magnetica riesce a fornire una valutazione

morfologica e funzionale con una risoluzione spaziale e di contrasto molto elevata, tanto da offrire dati quasi sovrapponibili alla scintigrafia. La sua applicazione potrebbe quindi essere estesa anche nella valutazione prognostica dei singoli pazienti, con l'obiettivo di discriminare coloro che debbano essere trattati chirurgicamente, rispetto a chi debba seguire un trattamento non operativo⁽⁵⁷⁾.

- *Pielografia retrograda*

Si tratta di uno studio radiografico raramente necessario per fare diagnosi di stenosi del giunto pieloureterale; si può al massimo riservare la scelta di eseguire questa indagine per visualizzare l'anatomia dell'uretere al momento dell'intervento, in modo da individuare con precisione la sede dell'ostruzione. Sebbene il fallimento della pieloplastica sia raro, le conseguenze possono essere numerose e sottopongono il paziente a ulteriori interventi chirurgici nel tentativo di preservare la funzione del rene interessato. Proprio per questo motivo, alcuni suggeriscono che l'utilizzo della pielografia retrograda prima dell'intervento si associ a una riduzione dei tassi di fallimento perché consente di delineare precisamente la lunghezza dell'uretere stenotico e di visualizzare altre anomalie associate, come un'ostruzione distale⁽⁵⁸⁾.

- *Marker biochimici*

Nei bambini con idronefrosi i primi esami che possono essere condotti sono le analisi delle urine, volte a ricercare ematuria, proteinuria o segni di infezione, e le analisi del sangue, in cui la funzione renale viene valutata attraverso la creatinina sierica, anche se la cistatina C sarebbe un marker più idoneo, visto che i suoi livelli non vengono influenzati né dalla dieta né dalla massa muscolare, piuttosto ridotta nei pazienti pediatrici. Un biomarker è un composto che può essere usato come elemento predittivo o indicatore di malattia. La N-acetil-beta-D-glucosaminidasi urinaria, la b2 microglobulina urinaria e la alpha-1-microglobulina urinaria sono proteine tubulari, la cui escrezione aumenta nei disturbi del tubulo prossimale. Recentemente, è stato dimostrato che diversi composti, come TGF-beta1, MCP-1 e l'endotelina-1 possono essere usati come potenziali biomarcatori, dal momento che i loro livelli aumentano nelle urine dei bambini con ostruzione del giunto pieloureterale, mentre il fattore di crescita epidermico (EGF) urinario diminuisce⁽⁵⁹⁾.

6. TRATTAMENTO DELLA STENOSI DEL GIUNTO PIELOURETERALE

Il trattamento della stenosi del giunto pieloureterale e la decisione se approcciarla chirurgicamente o meno rimane controverso, sia perché molto spesso l'idronefrosi tende a risolversi spontaneamente dopo la nascita, con la maturazione delle vie urinarie, sia perché non esistono dei marker che si associano con certezza ad una compromissione progressiva della funzionalità renale e quindi possono essere utilizzati con sicurezza per decidere quale sia la scelta terapeutica migliore. Lo sviluppo della fibrosi renale è il risultato di un accumulo di matrice extracellulare, che viene prodotta in eccesso e non adeguatamente smaltita: sono stati indagati i livelli urinari di Emmpin (induttore di metalloproteasi), MMP-9 e il fattore tissutale di inibizione delle metalloproteasi come biomarcatori predittivi di nefropatia nei bambini con stenosi del giunto⁽⁶⁰⁾.

Le tecniche a disposizione per il trattamento sono numerose, dalla sorveglianza attiva, al trattamento endoscopico mininvasivo, alla pieloplastica in open, laparoscopica o robotica. Chi ritiene necessario l'intervento chirurgico precoce, sostiene che esiste un vantaggio per il rene, che ha l'opportunità di preservare il suo parenchima e la sua funzione fin da subito, mentre i sostenitori di una gestione iniziale conservativa promuovono l'osservazione prolungata e la pieloplastica ritardata sulla base dei numerosi casi di risoluzione spontanea dell'ostruzione in alcuni pazienti⁽⁶¹⁾.

Al di là della scelta, l'obiettivo del trattamento rimane quello di mantenere nel range della normalità la funzione renale e di correggere eventuali difetti. Vengono utilizzati diversi criteri per orientarsi, come l'evoluzione dei sintomi e la stabilità o il miglioramento della funzionalità renale, in combinazione alle modifiche del tracciato scintigrafico.

Spesso si sceglie di procedere alla correzione chirurgica della stenosi del giunto quando la scintigrafia mostra una riduzione della funzionalità renale superiore al 40%, in caso di idronefrosi bilaterale o se il paziente è sintomatico e mostra evidenze di rapida compromissione parenchimale: questi pazienti, dai dati ottenuti dalla valutazione bioptica pre e post-operatoria, hanno la migliore probabilità di recupero in seguito a un intervento chirurgico⁽⁶²⁾.

6.1 TRATTAMENTO CONSERVATIVO

Quando si decide di optare per un trattamento non operativo, è necessario seguire i bambini con idronefrosi primaria da ostruzione del giunto pieloureterale con un attento follow up almeno nei primi due anni di vita⁽⁶³⁾, approccio che sembra sicuro e quindi raccomandato. In realtà non esistono linee guida che suggeriscano chiaramente quanto debba durare il follow up nei bambini trattati con un approccio conservativo⁽⁶⁴⁾, che consiste nell'esecuzione di ecografie seriate volte ad indagare segni di danno renale: si utilizza l'ecografia per valutare il grado di idronefrosi in questi pazienti ed evidenziare eventuali segni di danno, misurando la lunghezza del rene, dal polo superiore al polo inferiore, lo spessore delle piramidi, cioè la distanza tra l'apice e la sua base, e lo spessore del parenchima, cioè la distanza tra la capsula e l'apice della piramide⁽⁶⁵⁾.

In generale, se l'idronefrosi migliora, il follow up viene interrotto dopo 1-2 anni, anche se esiste comunque la possibilità di un peggioramento negli anni successivi⁽⁶⁶⁾, motivo per cui i genitori devono essere attentamente istruiti: anche se il follow up è stato interrotto, nel caso in cui dovessero ricomparire nuovi sintomi, il bambino deve essere attentamente rivalutato⁽⁶⁷⁾.

Nel caso di trattamento non operativo, la profilassi antibiotica può essere utilizzata col razionale di ridurre il rischio di sviluppare infezioni delle vie urinarie, che sono molto più frequenti in presenza di stasi, dovuta all'ostruzione e al ridotto drenaggio di urina.

Attualmente non sono disponibili linee-guida o protocolli riconosciuti che diano delle indicazioni riguardo a quali possano essere i pazienti a cui riservare la profilassi antibiotica. Di solito un'indicazione è rappresentata da infezioni urinarie pregresse, e in questi casi la profilassi costituisce una soluzione temporanea per salvaguardare la funzionalità renale, fino all'intervento. Non esistono evidenze forti al riguardo, motivo per cui la profilassi con 15 mg/kg di amoxicillina di solito viene riservata ai casi di stenosi ad alto rischio, come idronefrosi di grado elevato o bilaterale⁽⁶⁸⁾.

6.2 TRATTAMENTO ENDOSCOPICO

Gli approcci endoscopici, come l'endopielotomia anterograda e l'endopielotomia uteroscopica retrograda, sono opzioni alternative alla pieloplastica. Si tratta però di tecniche poco utilizzate nella popolazione pediatrica, che mostrano percentuali di successo molto più basse rispetto alla pieloplastica tradizionale, ma sono sicuramente vantaggiose per quanto riguarda la degenza ospedaliera più breve e un recupero postoperatorio più rapido. Gli esiti potrebbero migliorare selezionando attentamente i pazienti da trattare con queste procedure: i risultati migliori si ottengono nei pazienti che hanno idronefrosi di basso grado (II), trattati precocemente, con una buona funzionalità renale e con una lunghezza del segmento stenotico contenuta, visto che i risultati peggiorano in presenza di stenosi più lunghe di 2 cm⁽⁶⁹⁾.

L'endopielotomia retrograda può essere eseguita utilizzando un ureteroscopio rigido, uno flessibile o un catetere a palloncino tagliente. Con l'ureteroscopio rigido si può usare una lama a freddo, l'elettrocauterio o un laser ad olmio per praticare l'incisione. Con l'ureteroscopio flessibile invece la lama a freddo non può essere usata.

Con l'endopielotomia si pratica un'incisione laterale a tutto spessore sul lume dell'uretere, lateralmente, per evitare di lesionare i vasi, e si posiziona uno stent doppio J dopo la procedura per favorire la guarigione. Nel caso del catetere a palloncino tagliente, si utilizza un filo elettrochirurgico lungo 2,8 cm e largo 150 µm montato sul catetere gonfiabile da 8 mm per incidere la giunzione ureteropelvica sotto controllo fluoroscopico⁽²⁹⁾.

La complicanza principale di questa procedura è l'emorragia, seguita da lesioni ureterali, infezioni e cicatrici.

Le controindicazioni assolute sono invece una diatesi emorragica o un'infezione attiva, mentre quelle relative sono la presenza di vasi polari anomali, pazienti con ostruzioni di lunghezza superiore a 2 cm, pelvi ridondante o funzionalità renale minima⁽⁷⁰⁾.

6.3 PIELOPLASTICA OPEN

Esistono numerose tecniche per correggere la stenosi e ripristinare il flusso urinario prima che l'ostruzione comprometta la funzionalità renale. La più diffusa è pieloplastica di Anderson-Hynes, che consiste nella resezione del segmento di uretere disfunzionale e stenotico, l'adeguamento della pelvi e l'anastomosi pielo-ureterale. Questa tecnica solitamente è applicabile nella maggior parte dei casi, con percentuali di successo superiori al 90%, anche se esistono numerose varianti di trattamento, più appropriate in specifiche circostanze⁽⁵⁴⁾.

La pieloplastica sec. Anderson-Hynes prevede i seguenti passaggi:

- *Anestesia*

Si procede con l'anestesia generale e l'intubazione orotracheale. Può essere posizionato un catetere epidurale, per ridurre la quantità di anestetico utilizzato e contestualmente per alleviare il dolore post-operatorio, da controllare dopo l'intervento per scongiurare ogni possibile segno di infezione locale

- *Posizione del paziente*

Dopo l'intubazione, si posiziona un catetere di Foley e il paziente viene posto in decubito laterale in modo tale che il chirurgo si trovi di fronte alle spalle del bambino. Il tavolo operatorio è flesso in maniera tale da esporre il fianco dove viene fatta l'incisione (Figura 14).

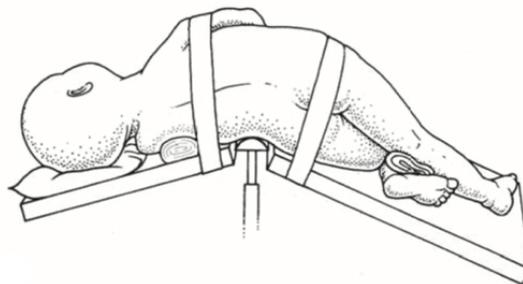


Figura 14 - Posizione del paziente

- *Incisione*

Ci sono diverse possibilità, ma solitamente si procede con un'incisione che viene fatta a cavallo della dodicesima costa, estesa anteriormente.

Alternative sono la lombotomia dorsale, che consente un accesso diretto alla pelvi ma con esiti cicatriziali più visibili e ridotta possibilità di mobilizzare il rene, se necessario, oppure un approccio transperitoneale anteriore, utile quando è richiesto l'accesso anche al rene controlaterale.

Nel caso di reinterventi in presenza di recidive si devono prendere in considerazione approcci alternativi rispetto al primo utilizzato, in maniera tale da rendere la dissezione più semplice.

Per accedere al retroperitoneo si procede dal bordo superiore della costa, in modo tale da non lesionare vasi e nervi, rimuovendo i muscoli intercostali. Le fibre si allontanano naturalmente, senza bisogno di una netta incisione, riducendo il dolore post-operatorio e accelerando il recupero.

Il peritoneo anteriore viene separato dalla fascia di Gerota e represso.

- *Mobilizzazione del rene*

Si posiziona un divaricatore e si seziona la fascia di Gerota e il tessuto adiposo in senso longitudinale, avendo cura di non lesionare la capsula renale che spesso può essere adesa alla fascia. Si coagulano i piccoli vasi e si isolano i vasi intorno all'ilo, ma raramente è necessario scheletrizzarli. Il rene deve poi essere sufficientemente mobilizzato in maniera tale da esporre la pelvi

- *Identificazione dell'uretere*

Viene identificato l'uretere, stando attenti a non ledere i vasi avventiziali e, sul lato sinistro, a non sezionare i vasi gonadici. I vasi aberranti, in particolare quelli vicini al polo inferiore del rene, dovrebbero essere identificati, rimossi, ma non divisi.

- *Preparazione della pelvi*

Viene identificato il giunto pieloureterale, dopo aver rimosso il grasso sovrastante. Se la cistoscopia e la pielografia retrograda non sono state eseguite prima dell'intervento chirurgico, l'uretere deve essere incannulato e spostato delicatamente per assicurarsi che sia stato mobilizzato per una lunghezza adeguata. Vengono posizionati dei fili di sospensione sulla pelvi renale, nel punto

laterale, mediale, superiore e inferiore rispetto al giunto per definire l'estensione della pieloplastica

- *Escissione della stenosi e spatulamento dell'uretere*

Si applica una trazione con i fili di sostegno e si procede alla resezione della pelvi, utilizzando apposite forbici o un bisturi, considerando che se il paziente ha avuto una storia di pielonefrite o un catetere o stent per nefrostomia a permanenza, la parete della pelvi potrebbe essere spessa. Se la pelvi è eccessivamente dilatata, se ne può rimuovere una parte per riconfigurare l'anatomia, rimuovendo eventuali calcoli o detriti. Si procede poi allo spatulamento dell'uretere, che viene inciso sul lato che si adatterà meglio al polo inferiore della pelvi senza provocare torsioni dell'uretere stesso.

Si posiziona un catetere doppio J, utile soprattutto nel caso di interventi difficili.

- *Anastomosi*

L'anastomosi inizia dal punto in cui l'apice inferiore della pelvi renale incontra l'uretere spatulato, eseguita con suture continue realizzate con fili monofilamento assorbibili 7/0 nei neonati, 5/0 nei bambini più grandi. La sutura avanza lungo la parete posteriore e anteriore in maniera uniforme, prestando attenzione al tessuto avventiziale e mucoso in maniera tale da creare un'anastomosi a tenuta stagna. Una volta completata l'anastomosi con l'uretere si procede alla chiusura della pelvi.

Si posiziona una piccola quantità di tessuto adiposo, prelevato dalla fascia di Gerota, intorno all'anastomosi e si procede con la chiusura per strati della ferita, posizionando i tubi di drenaggio e infiltrando i nervi intercostali con anestetico per ridurre il dolore postoperatorio⁽⁷¹⁾.

Per la maggior parte delle ostruzioni del giunto pieloureterale si esegue una pieloplastica sec. Anderson Hynes, anche se esistono diverse procedure più appropriate in altre situazioni anatomiche, come la plastica di Foley Y-V, che si esegue quando il segmento stenotico è più lungo di 2 cm o quando l'uretere ha un'inserzione alta (Figure 15 e 16).

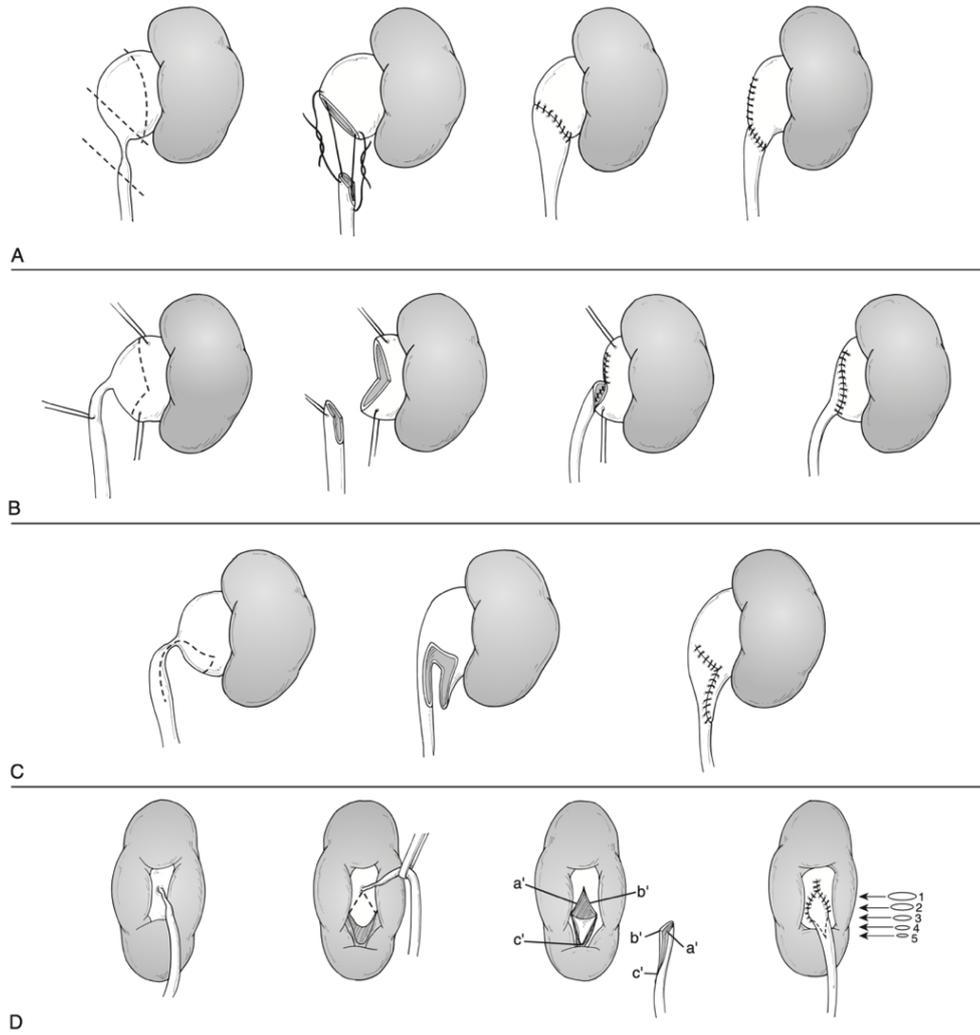


Figura 15 - A, Dismembered pyeloplasty. B, Pieloplastica sec. Anderson-Hynes. C, Plastica Y-V Foley. D, Variazione della plastica Y-V di Foley per le inserzioni alte dell'uretere.

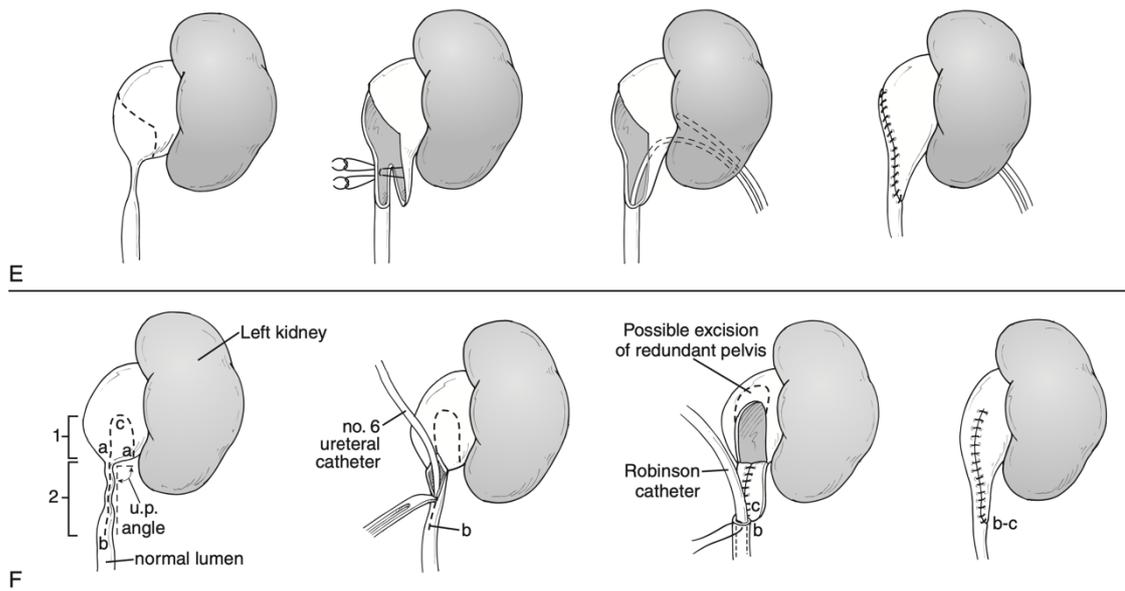


Figura 16 - E, Spiral flap. F, Pieloureteroplastica vertical flap di Scardino-prince per stenosi lunghe dell'uretere prossimale.

6.4 TRASPOSIZIONE DEI VASI POLARI INFERIORI

In presenza di vasi polari anomali (Figura 17), che spesso sono diretti al polo inferiore del rene, si crea una stenosi estrinseca che provoca idronefrosi intermittente da compressione o trazione meccanica, con deformazione dell'uretere: questi bambini spesso hanno un'anamnesi perinatale normale, con la comparsa di segni e sintomi clinici in età più avanzata, spesso secondari allo stato di idratazione del bambino.

Hellstrom descrisse il trattamento della stenosi da vasi polari, che prevedeva lo spostamento dei vasi dal polo inferiore in senso craniale e il successivo ancoraggio alla parete pelvica anteriore mediante suture vascolari a livello della tonaca avventizia. Questa

tecnica è stata modificata a Chapman, diventando quella attualmente più utilizzata: si procede fissando una porzione più elevata dei vasi dal polo inferiore all'interno di un involucro della parete anteriore della pelvi, senza suture vascolari⁽⁷²⁾.

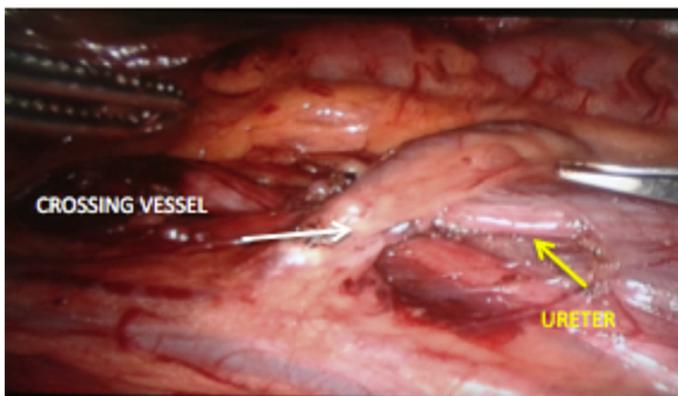


Figura 17 - Esempio di vasi polari anomali

Il trattamento dei vasi polari è spesso controverso nella pratica clinica, perché si tratta di vasi arteriosi che forniscono parte dell'apporto nutritizio del rene e una disconnessione netta potrebbe causare una perdita della funzione renale⁽⁷³⁾.

6.5 TRATTAMENTO MINI-INVASIVO

Dalla prima descrizione, la pieloplastica secondo Anderson Hynes con un approccio retroperitoneale aperto è rimasta il gold standard per il trattamento della stenosi del giunto pieloureterale. Più recentemente sono state descritte altre tecniche, mininvasive, come la pieloplastica laparoscopica e quella robotica, che hanno progressivamente sostituito l'intervento in open, anche se non c'è ancora un consenso unanime su quale sia in generale l'approccio migliore, valutando piuttosto la miglior opzione caso per caso⁽⁷⁴⁾.

6.5.1 PIELOPLASTICA LAPAROSCOPICA

Il trattamento laparoscopico della stenosi del giunto pieloureterale è stato descritto per la prima volta nel 1993⁽²⁹⁾. Dal momento che la laparoscopia comporta meno dolore e una minore perdita di sangue, pur con risultati in termini di efficacia sovrapponibili all'intervento tradizionale è diventato il gold standard di trattamento, essendo una buona opzione terapeutica in ogni età, sia negli adulti, sia nei bambini molto piccoli⁽⁷⁵⁾.

La laparoscopia utilizza un approccio trans-peritoneale. Il giunto pieloureterale si trova in un'area anatomica in cui è difficile lavorare, motivo per cui, per lo spazio più ampio a disposizione, si adottano solitamente la via transperitoneale retrocolica e transmesenterica⁽⁷⁶⁾.

Per ottenere lo pneumoperitoneo vengono utilizzate diverse tecniche, tra cui la tecnica con ago di Veress e la tecnica aperta di Hasson, che consente l'accesso peritoneale attraverso l'ombelico e l'insufflazione addominale a 10-12 mmHg. Il paziente viene posizionato di fianco a 30-45 gradi, con il lato interessato sollevato, la porta della telecamera da 5 o 10 mm viene posizionata all'ombelico e due porte di lavoro da 5 mm (nei pazienti più piccoli a volte possono essere utilizzate porte da 3 mm) vengono posizionate nella linea mediana tra l'ombelico e lo xifoide e nella linea medioclaveare 2 cm sotto l'ombelico sul lato interessato. Inizialmente, il colon viene mobilizzato

medialmente, incidendo la linea di Toldt, e si procede alla riflessione per accedere al retroperitoneo e al rene. Sul lato sinistro, a volte è possibile effettuare un approccio transmesenterico.

La tecnica chirurgica segue poi gli stessi tempi descritti da Anderson-Hynes (Figura 18). Nonostante gli innumerevoli vantaggi, rispetto alla pieloplastica a cielo aperto o all'endopielotomia, la pieloplastica laparoscopica è una procedura più lunga e richiede competenze tecniche avanzate, soprattutto a causa della complessità nell'esecuzione delle suture intracorporee, quindi si tratta di interventi che vengono eseguiti solo in centri specializzati, in cui c'è un'ampia conoscenza della tecnica laparoscopica⁽²⁹⁾.

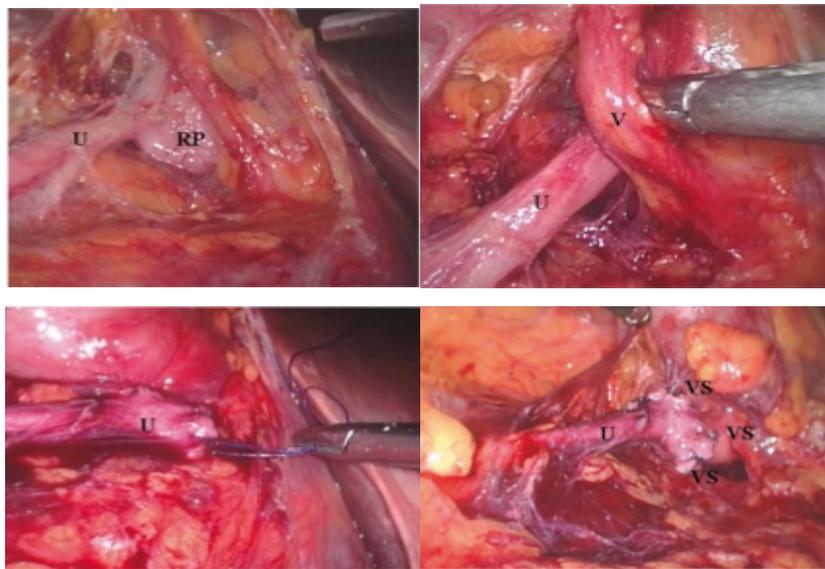


Figura 18 - Pieloplastica laparoscopica

6.5.2 ONE-TROCAR- ASSISTED PYELOPLASTY (OTAP)

Un approccio alternativo, laparo-assistito, per la gestione della stenosi del giunto pieloureterale è rappresentato dalla one-trocar-assisted pyeloplasty (OTAP). L'OTAP si è dimostrata sicura, fattibile ed efficace, con una durata dell'intervento analoga o addirittura inferiore rispetto alle altre tecniche mininvasive.

Si tratta di una tecnica descritta per la prima volta nel 2004 e che consiste in un primo tempo laparoscopico per identificare l'uretere e la giunzione pelo-ureterale e in un secondo di chirurgia open per l'asportazione del giunto stenotico e la successiva pelo-uretero anastomosi.

Nel dettaglio dopo l'induzione dell'anestesia generale, si inserisce un catetere in vescica e si posiziona il paziente su un fianco. Attraverso un'incisione sottocostale, lunga pochi millimetri, si accede alla fascia di Gerota senza sezionare i muscoli. Si posiziona il trocar operativo sotto visione diretta e si crea lo spazio di lavoro retroperitoneale insufflando CO₂ con un flusso fino a 3 L/min e una pressione di insufflazione <8 mmHg.

La prima fase della procedura consiste nell'individuare la giunzione ureteropelvica, che viene anteriorizzata ed esposta dopo aver identificato il tratto prossimale dell'uretere (Figura 19). Si utilizza una dissezione minima, effettuata con un unico strumento, per liberare la giunzione ureteropelvica dal tessuto connettivo che la circonda e ripulirla anteriormente per identificare eventuali vasi polari che la attraversano.

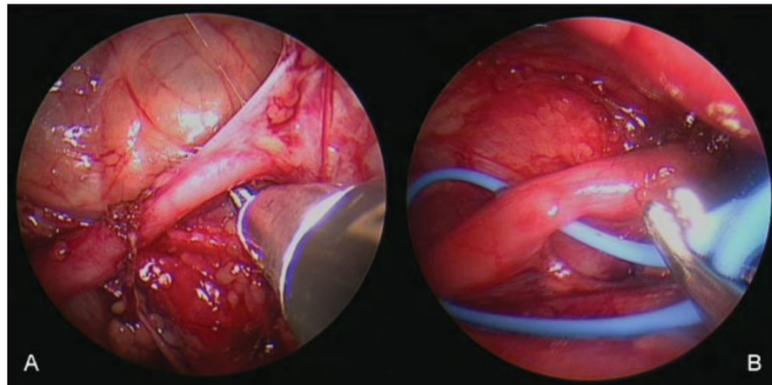


Figura 19 - Identificazione e isolamento dell'uretere prossimale

Il giunto viene esteriorizzato con un anello vascolare attraverso il trocar e si procede alla pieloplastica secondo Anderson Hynes con un ago conico da 3/8 e un filo da sutura 6/0.

Se necessario, si procede alla riduzione della pelvi ridondante.

Dopo la procedura si introduce uno stent doppio J che resterà in sede per 4-5 settimane^(77,78) (Figura 20).



*Figura 20 - A. Estrazione della pelvi e dell'uretere prossimale.
B. Posizionamento di un catetere doppio J*

6.5.3 PIELOPLASTICA RETROPERITONEOSCOPICA

La pieloplastica retroperitoneoscopica (Figura 21) è una tecnica che viene eseguita posizionando il paziente sul fianco, in estensione, e viene molto utilizzata perché consente un rapido accesso al giunto pieloureterale senza aprire la cavità peritoneale e simula i principi del classico approccio in open⁽⁷⁹⁾.

Sotto la dodicesima costa, nella regione del legamento del quadrato dei lombi, si pratica un'incisione cutanea, si crea un tunnel sottocutaneo e si utilizza una pinza di Kocher, utile per liberare in modo sicuro la parte profonda della fascia e del legamento, per accedere allo spazio retroperitoneale. Si identificano poi il muscolo psoas, la superficie interna dell'undicesima costa e la fascia di Gerota e si accede allo spazio retroperitoneale con la pinza appena sotto l'undicesima costa.

Si può procedere alla dissezione istillando 1000 ml di soluzione fisiologica, in modo tale da ampliare lo spazio di sezione. Dopo aver creato lo spazio, si insuffla CO₂ a una pressione di 10 mmHg e si inserisce una prima telecamera attraverso il primo trocar: il peritoneo viene delicatamente separato in senso medio-ventrale con la punta della telecamera, facendo attenzione a non lesionarlo. Gli altri trocar vengono inseriti sotto visione diretta: il secondo viene inserito 2-3 cm medialmente alla spina iliaca anterosuperiore mentre il terzo viene inserito a metà tra i primi due. Il quarto trocar, opzionale, da 5 mm viene posizionato intorno alla punta dell'undicesima o decima costa e, infine, tutti e quattro devono essere disposti a rombo.

Quando viene identificato l'uretere, la dissezione inizia con l'incisione della fascia di Gerota, parallelamente al muscolo psoas, secondo tutta la lunghezza della fascia per ottenere uno spazio di lavoro più ampio e raggiungere facilmente il giunto.

Dalla prospettiva retroperitoneoscopica, l'uretere è solitamente vicino e parallelo all'aorta addominale e alla vena cava, mentre la vena testicolare/ovarica è solitamente visibile nella profondità dello spazio retroperitoneale ed è circondata da tessuto adiposo, che viene sezionato con cura cercando di evitare di ledere i vasi disposti nel polo inferiore.

Dopo la dissezione e la visualizzazione della stenosi del giunto pieloureterale, viene incisa la parete anteriore della pelvi renale con una forbice endoscopica e viene aperta la stenosi in senso longitudinale. Lo spatulamento dell'uretere viene eseguito prima che questo venga completamente separato dalla pelvi, soprattutto se si deve eseguire un

catetere doppio J, la pelvi ridondante se necessario viene ridotta e si esegue la pieloplastica secondo Anderson-Hynes. Per l'anastomosi si eseguono due suture, prima lungo la parete posteriore, poi anteriore, con un filamento monofilico leggermente elastico, fissato con una clip all'estremità di ciascuno, entrambi riassorbibili. La procedura viene completata con l'inserimento di un drenaggio⁽⁸⁰⁾.

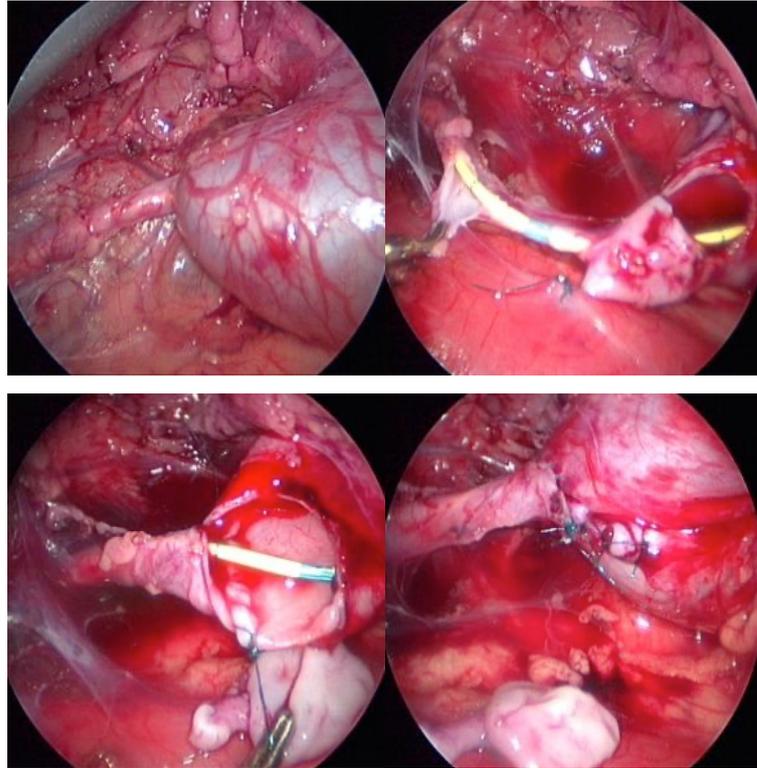


Figura 21 - Pieloplastica retroperitoneoscopica

6.5.4 PIELOPLASTICA ROBOT-ASSISTITA

La pieloplastica robotica si avvia ad essere la tecnica di prima scelta per il trattamento della stenosi del giunto (Figure 22 e 23). Si tratta di un sistema che offre innumerevoli vantaggi rispetto alla laparoscopia, come la visione tridimensionale, la mobilità completa degli strumenti, l'eliminazione di ogni artefatto dato dal tremore dell'operatore e una degenza ospedaliera molto più breve rispetto alle procedure tradizionali.

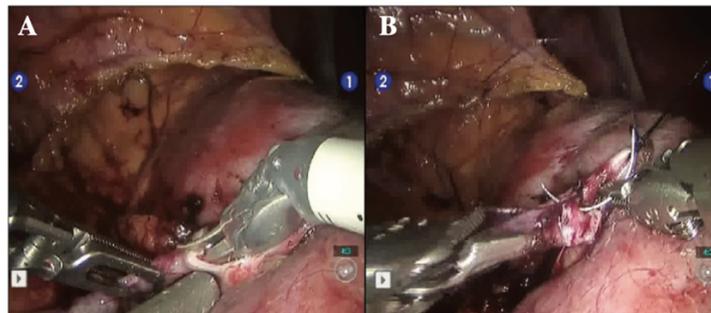


Figura 22 - A. Spatulamento dell'uretere nella pieloplastica robotica.
B. Anastomosi del giunto pieloureterale

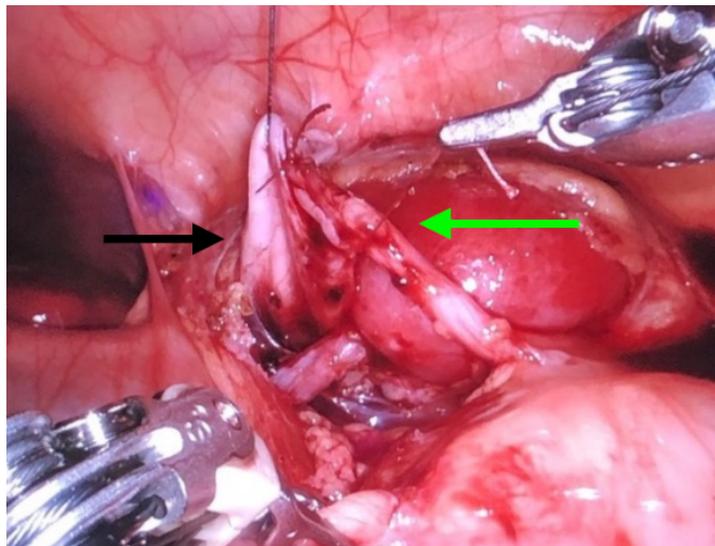


Figura 23 - Pieloplastica robotica: pelvi renale (freccia nera) e uretere (freccia verde)

Si tratta di una procedura sicura, riproducibile ed efficace per il trattamento della stenosi del giunto pieloureterale, anche se i costi sono maggiori, soprattutto a causa di quelli per le attrezzature, e i tempi di esecuzione potenzialmente più lunghi degli interventi tradizionali. Se eseguite da mani esperte, non ci sono grandi differenze tra la procedura in robotica e quella in laparoscopia in termini di complicanze intra e postoperatorie. Le

principali differenze sembrerebbero essere legate al fatto che la pieloplastica robotica si associa a degenze ospedaliere più brevi, minore dolore post operatorio e quindi minore richieste di analgesici, minore perdita ematica e una minore incidenza di procedure secondarie per stenosi recidiva: è stato dimostrato che a 2 anni di follow-up, solo il 5% dei pazienti sottoposti a pieloplastica robotica ha richiesto una procedura secondaria, rispetto al 13% di quelli sottoposti a pieloplastica standard laparoscopica⁽⁸¹⁾.

Inoltre, nel caso di intervento necessario dopo il fallimento di un primo trattamento, l'uso della pieloplastica robotica è sicuro e meno impegnativo da un punto di vista tecnico, rispetto all'intervento in open⁽⁸²⁾.

6.6 COMPLICANZE

Le complicanze della pieloplastica vengono classificate in precoci, più comuni nei bambini più piccoli, e tardive. Le più comuni sono

- La pielonefrite postoperatoria, che è più frequente nei bambini che hanno avuto un'urinocoltura intraoperatoria positiva, trattata con antibiotici endovena⁽⁸³⁾.
- L'apertura ritardata dell'anastomosi ureteropelvica, che si verifica solitamente a causa dell'edema nel sito chirurgico e la presenza dello stent ureterale non sembra ridurre l'incidenza⁽⁸⁴⁾.
- Idronefrosi persistente o sintomi dopo la pieloplastica, che vengono gestiti con il posizionamento di un tubo nefrostomico percutaneo.
- Le complicanze tardive possono manifestarsi con sintomi clinici o con un progressivo peggioramento degli esami radiografici. In entrambi i casi, si deve valutare caso per caso se il posizionamento di un tubo nefrostomico o uno stent ureterale possa migliorare la sintomatologia o la funzione renale. Se si ritiene di essere di fronte a un fallimento operatorio, una eventuale seconda pieloplastica non deve essere condotta prima di 2 mesi dal primo intervento⁽⁵⁴⁾.

6.7 OUTCOME

Il successo della pieloplastica, maggiore se l'ostruzione viene individuata precocemente e l'intervento viene condotto prima della comparsa di un'insufficienza renale, si misura in particolare con il miglioramento o la stabilizzazione della funzionalità renale e la riduzione dell'idronefrosi.

L'intervento, indipendentemente dalla tecnica scelta, deve essere meticoloso: manipolazione atraumatica dei tessuti, dissezione accurata, preservazione della vascolarizzazione ureterale contribuiscono al successo dell'anastomosi, che deve essere impermeabile e priva di tensioni.

Se si sceglie di posizionare uno stent in sede dopo l'intervento, questo assicura una corretta deviazione urinaria, mantiene il calibro ureterale e garantisce l'allineamento dell'anastomosi. Si tratta però sempre di un corpo estraneo, possibile sede di infezioni, che deve essere rimosso in anestesia generale nei bambini, quindi il loro uso è controverso.

Gli esami utilizzati nel follow up, che secondo alcuni dovrebbe durare circa 2 anni in modo da intercettare la maggior parte dei casi di recidiva, sono l'ecografia, che valuta il miglioramento dell'idronefrosi, e la scintigrafia renale, mentre nel bambino più grande il successo dell'intervento si valuta attraverso l'assenza dei sintomi⁽⁵⁴⁾.

7. LA NOSTRA ESPERIENZA

7.1 OBIETTIVI

La stenosi del giunto pieloureterale rappresenta la principale malformazione congenita del tratto urinario in età pediatrica. Si tratta di una condizione caratterizzata da una clinica molto eterogenea e da un'evoluzione variabile in base a numerosi fattori che spesso rendono necessario un trattamento chirurgico correttivo in età molto precoce.

La tecnica chirurgica descritta inizialmente da Anderson-Hynes si è dimostrata efficace, riproducibile e con dei buoni outcomes, per cui è rimasta la principale utilizzata per la correzione della stenosi del giunto. Negli anni, però, abbiamo assistito all'evoluzione della tecnologia a disposizione del chirurgo, per cui siamo passati attraverso un percorso di miglioramento dell'approccio chirurgico che è partito dalla pieloplastica open fino a quella robot-assistita.

L'avvento della chirurgia mini-invasiva ha influenzato anche l'attività del nostro centro, dove è diventato di prassi l'utilizzo dell'OTAP, della laparoscopia e della tecnica robot-assistita.

Per questo motivo abbiamo realizzato questo lavoro il cui obiettivo è stato quello di analizzare l'esperienza più recente del nostro centro per quanto riguarda il trattamento chirurgico della stenosi del giunto pieloureterale, focalizzando l'attenzione sull'uso delle tecniche mininvasive precedentemente citate, valutandone indicazioni, efficacia, sicurezza e confrontando i dati con quelli della letteratura.

7.2 MATERIALI E METODI

Questa tesi è il frutto di uno studio retrospettico svolto presso la SOD di Chirurgia Pediatrica del Presidio Materno-Infantile Salesi di Ancona.

In questo lavoro abbiamo analizzato la casistica chirurgica dal 1° gennaio 2012 al 31 dicembre 2022, estraendo dalle cartelle cliniche e dai report chirurgici i dati relativi ai bambini con stenosi del giunto operati con approccio mini-invasivo.

I parametri analizzati, relativi alla nostra popolazione, sono stati:

- Età all'intervento

- Sesso
- Peso
- Diagnosi
- Sintomi pregressi
- Comorbidità
- Esecuzione della scintigrafia renale prima dell'intervento
- Tipo di intervento eseguito e durata
- Complicanze intraoperatorie e/o conversione
- Posizionamento e durata del drenaggio
- Posizionamento e durata stent JJ
- Complicanze post-operatorie

Per quanto riguarda i criteri di inclusione, sono stati considerati tutti gli interventi eseguiti utilizzando una tecnica mininvasiva: OTAP, pieloplastica robotica e pieloplastica laparoscopica.

Abbiamo escluso i pazienti operati con tecnica open.

Abbiamo suddiviso i pazienti in tre gruppi:

- Gruppo 1 (G1): pazienti operati con tecnica robotica;
- Gruppo 2 (G2): pazienti operati con tecnica OTAP;
- Gruppo 3 (G3): pazienti operati con tecnica laparoscopica.

I dati raccolti sono stati poi analizzati con test t-Student per dati non appaiati, considerando significativi i risultati con $p < 0.05$. I risultati di questo studio sono stati valutati confrontandoli con quelli disponibili in letteratura.

7.3 RISULTATI

Presso la SOD di Chirurgia Pediatrica del Presidio Materno-Infantile Salesi di Ancona, dal 1° gennaio 2012 al 31 dicembre 2022 sono stati effettuati 121 interventi per trattare la stenosi del giunto pieloureterale: di questi 46 (38%) sono stati interventi con tecnica robotica (Gruppo 1), 70 (58%) sono stati interventi di pieloplastica eseguita con tecniche OTAP (Gruppo 2) e 5 (4%) eseguiti con pieloplastica laparoscopica (Gruppo 3).

Della popolazione totale studiata, 85 (70%) erano maschi e 36 (30%) femmine.

Nel gruppo 1, 30 (65%) sono maschi e 16 (35%) sono femmine (Figura 24),

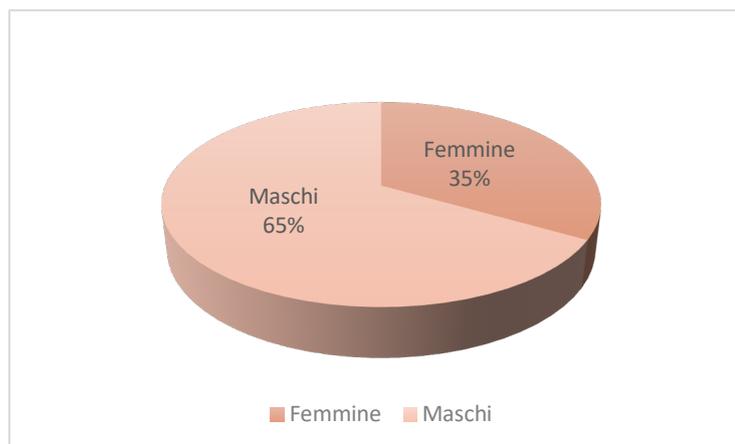


Figura 24 - Sesso dei pazienti nel gruppo 1

i pazienti del gruppo 2 sono 51 (73%) maschi e 19 (27%) femmine (Figura 25),

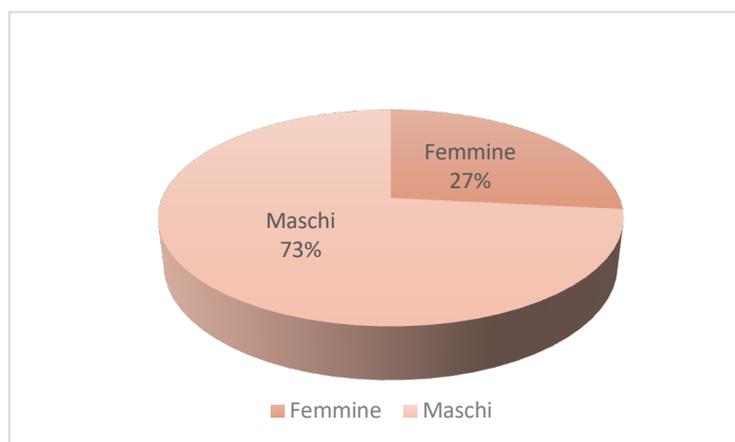


Figura 25 - Sesso dei pazienti nel gruppo 2

mentre nel gruppo 3 ci sono 4 (80%) pazienti maschi e 1 (20%) femmina (Figura 26).

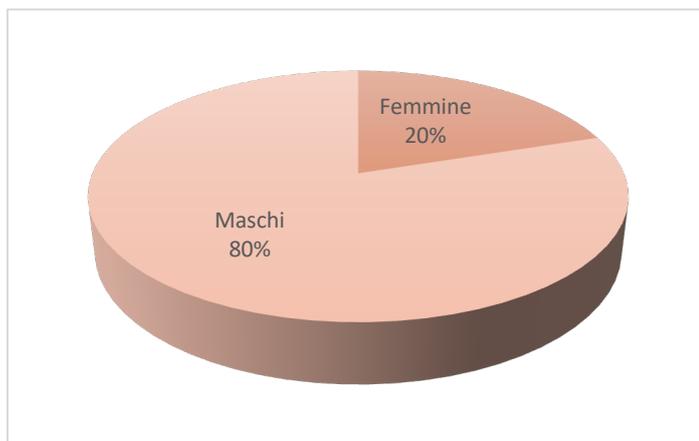


Figura 26 - Sesso dei pazienti nel gruppo 3

L'età media al momento dell'intervento è stata di 75 mesi (range 9-214 mesi) nel Gruppo 1, nel Gruppo 2 di 45,5 mesi (range 2-184 mesi), mentre nel gruppo 3 è stata di 68 mesi (range 5-180 mesi).

Nel gruppo 1 il peso medio all'intervento è stato di 25 Kg (range 9-68 Kg), nel Gruppo 2 di 12 Kg (range 6-36 Kg), mentre nel Gruppo 3 di 14 Kg (range 10-49 Kg).

Al momento della diagnosi, nel Gruppo 1 in 30 pazienti (65%) la stenosi era presente nel rene di sinistra, mentre in 16 (35%) in quello di destra (Figura 27); nel Gruppo 2 sono state diagnosticate 31 (44%) stenosi a destra, 37 (54%) a sinistra, 1 (1%) stenosi bilaterale con carattere ingravescente a destra e 1 (1%) caso di idronefrosi del pielone inferiore in rene a ferro di cavallo con doppio distretto ureterale (Figura 28).

Nel gruppo 3 invece sono state individuate 3 (60%) stenosi a sinistra e 2 (40%) a destra (Figura 29).

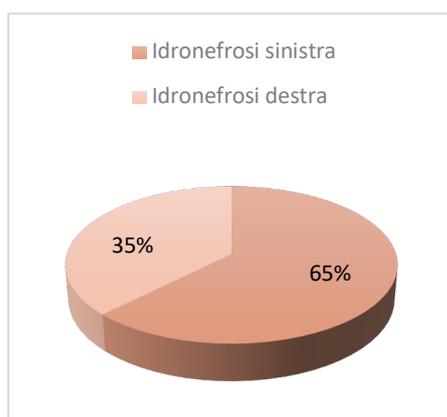


Figura 27 - Idronefrosi nei pazienti del gruppo 1

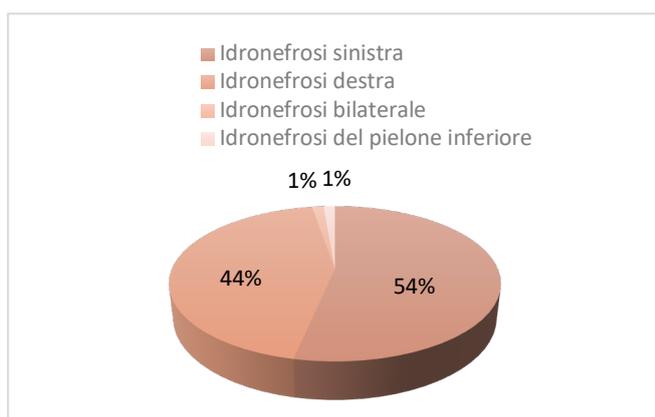


Figura 28 - Idronefrosi nei pazienti del gruppo 2

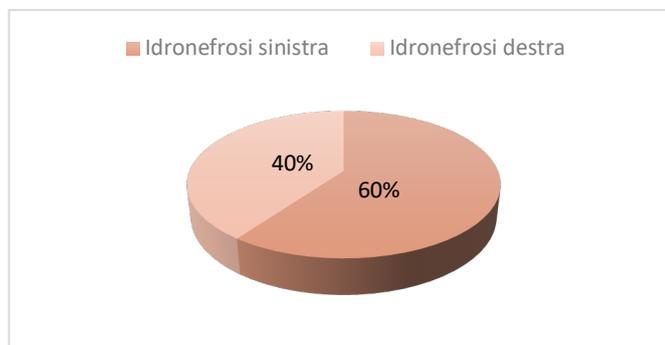


Figura 29 - Idronefrosi nei pazienti del gruppo 3

Di questi pazienti, nel Gruppo 1 sono stati osservati 36 casi (78%) in cui l'idronefrosi era secondaria ad una stenosi/ostruzione intrinseca del giunto pieloureterale, 6 casi (14%) in cui l'ostruzione era secondaria alla presenza di vasi polari anomali, 1 (2%) caso di ostruzione da polipo ureterale, 2 (4%) casi di stenosi del giunto associata a litiasi, 1 caso (2%) di recidiva (paziente operato con tecnica OTAP) (Figura 30).

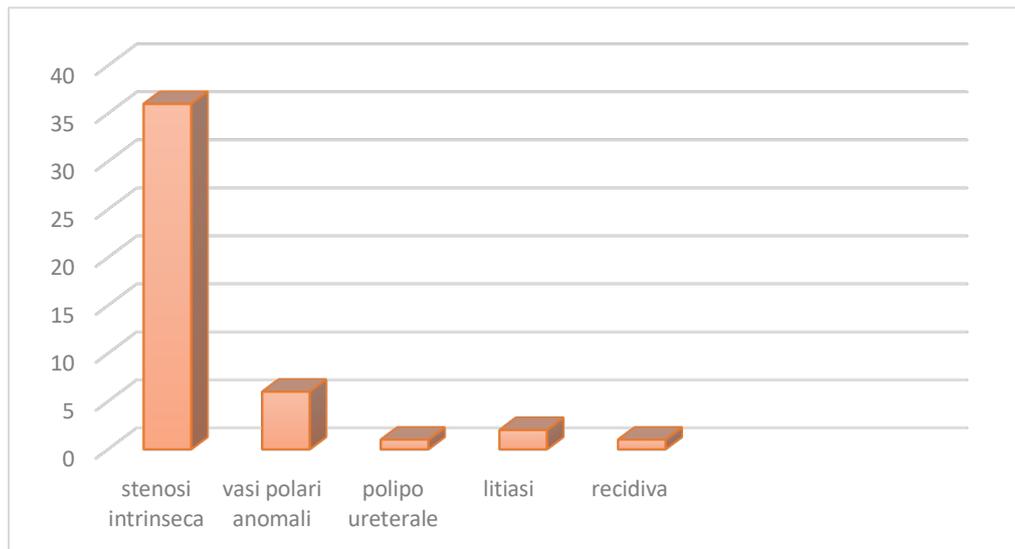


Figura 30 - Diagnosi all'intervento nei pazienti del Gruppo 1

Nel Gruppo 2 sono stati osservati 58 casi (82%) in cui l'idronefrosi era secondaria a una stenosi/ostruzione intrinseca, 11 casi (16%) in cui sono stati riscontrati vasi polari anomali, 1 caso (1%) di idronefrosi in rene ectopico iliaco ruotato anteriormente, 1 caso (1%) di idronefrosi del pielone inferiore in rene a ferro di cavallo con doppio distretto ureterale (Figura 31).

I 5 pazienti (100%) del Gruppo 3 presentavano tutti un'idronefrosi secondaria a una stenosi/ostruzione intrinseca

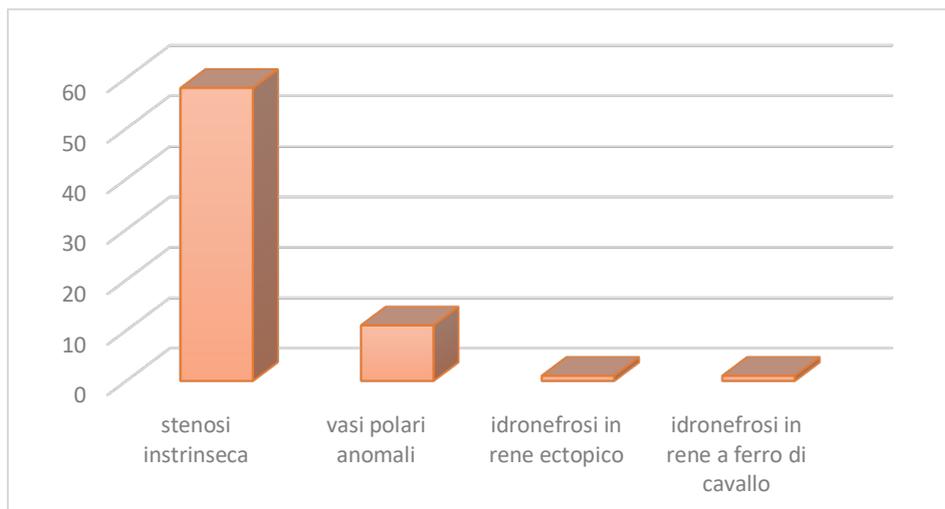


Figura 31 - Diagnosi all'intervento nei pazienti del Gruppo 2

La maggior parte dei pazienti non accusava sintomi particolari al momento della diagnosi, ma tra i pazienti del Gruppo 1 sono stati riportati 1 caso (2%) di infezioni ricorrenti delle vie urinarie, 2 casi (4%) di dolore addominale, 2 casi (4%) di dolore sia addominale che colico e 12 casi (26%) di dolore colico.

Abbiamo valutato la presenza di condizioni patologiche associate alla stenosi del giunto pielo-ureterale.

Nel Gruppo 1 erano presenti:

- 1 paziente (2%) con situs viscerum inversus completo,
- 1 paziente (2%) con idrocele,
- 2 pazienti (4%) con reflusso vescicoureterale bilaterale,
- 1 paziente (2%) con reflusso vescicoureterale e doppio distretto,
- 3 pazienti (6%) con rene a ferro di cavallo,
- 1 paziente (2%) con rene a ferro di cavallo e sindrome di Turner,
- 1 paziente (2%) con miopatia congenita,
- 1 paziente (2%) con doppio distretto,
- 1 paziente (2%) con rotazione renale di 180°.

Gli altri 34 pazienti (82%) non presentavano patologie degne di nota.

Nel caso del Gruppo 2 sono emersi

- 1 paziente (1%) con difetto del setto interatriale,
- 1 paziente (1%) con pelvi bifida,

- 1 paziente (1%) con rene a ferro di cavallo,
- 1 paziente (1%) con rene a ferro di cavallo e doppio distretto ureterale,
- 1 paziente (1%) con rene a ferro di cavallo,
- 1 caso (1%) di rene a ferro di cavallo e inserzione alta dell'uretere,
- 3 casi (4%) di inserzione anomala dell'uretere,
- 1 caso (1%) di rene ectopico in paziente,
- 1 paziente (1%) con vaso polare anomalo e litiasi renale

In 59 pazienti (84%) non sono emerse patologie concomitanti degne di nota.

Nel Gruppo 3 invece è emerso

- 1 paziente (20%) con impianto anomalo dell'uretere

Negli altri 4 pazienti (80%) non sono emerse patologie concomitanti degne di nota.

Per quanto riguarda gli interventi chirurgici è emerso che nel Gruppo 1 delle 46 pieloplastiche robotiche eseguite, sono stati effettuati 8 (17%) interventi di pieloplastica con sospensione vascolare secondo Chapman, 1 (2%) intervento di pieloplastica con sospensione vascolare secondo Helstrom e 2 (4%) pieloplastiche con contestuale trattamento della calcolosi.

Nel caso del Gruppo 2 invece dei 70 interventi eseguiti con pieloplastica OTAP, 12 (17%) sono state pieloplastiche con trasposizione vascolare secondo Chapman e 4 (6%) i casi di pieloplastica semplice.

Nel Gruppo 3 tutti i 5 (100%) pazienti sono stati sottoposti a pieloplastica semplice.

La durata media dell'intervento nel Gruppo 1 è stata di 256 minuti (range 150-420 minuti); nel Gruppo 2 è stata di 146 minuti (range 80-350 minuti); mentre nel Gruppo 3 la durata media è stata di 207 minuti (range 140-260 minuti). In termini di tempo operatorio non si è osservata una differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi.

Nel Gruppo 1 abbiamo registrato 1 (2%) complicanza intraoperatoria (mancato posizionamento dello stent). In nessun caso si è reso necessario convertire l'intervento in open.

Nel Gruppo 2 e 3 non si sono verificate complicanze intraoperatorie e non ci sono state conversioni.

I tre gruppi non hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda le complicanze intraoperatorie e le conversioni.

Il tempo medio di permanenza del drenaggio addominale è stato di 2 giorni (range 2-5 giorni) nel Gruppo 1, di 3 (range 3-5 giorni) nel Gruppo 2 e di 2 giorni (range 3-5 giorni) nel Gruppo 3.

Il tempo medio di permanenza del catetere vescicale è stato di 2 giorni (range 2-4 giorni) nel Gruppo 1, di 4 (range 3-5 giorni) nel Gruppo 2 e di 3 giorni (range 3-5 giorni) nel Gruppo 3.

Il tempo medio di permanenza dello stent ureterale è stato di 36 giorni (range 30-45 giorni) nel Gruppo 1, di 40 giorni (range 36-56 giorni) nel Gruppo 2 e di 43 giorni (range 36-48 giorni) nel Gruppo 3.

Nel periodo post-operatorio tra i pazienti del Gruppo 1 sono stati osservati 1 (2%) caso di infezione della ferita chirurgica e 2 (4%) casi di ematuria, di cui uno di entità tale da richiedere una trasfusione.

Nel Gruppo 2, 1 (1.5 %) paziente ha presentato a distanza di qualche mese una recidiva che è stata trattata con tecnica robotica. In 1 (20%) paziente del Gruppo 3 abbiamo osservato un'infezione della ferita ombelicale. Dal punto di vista delle complicanze post-operatorie i tre gruppi non hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa.

7.4 DISCUSSIONE

La stenosi del giunto pielo-ureterale (SGPU) rappresenta la patologia congenita delle vie urinarie più comune in età pediatrica. Prima dell'avvento della diagnosi prenatale, la SGPU veniva solitamente rilevata in presenza di segni e sintomi quali massa addominale, dolore o sintomi urinari inspiegabili nei pazienti adulti. Attualmente i progressi fatti con l'ecografia fetale hanno permesso di identificare idronefrosi ingravescenti, durante la gravidanza, in pazienti in cui è stata posta poi diagnosi di stenosi del giunto in post-natale. Questo cambiamento ha comportato un significativo abbassamento dell'età dei pazienti sottoposti a intervento di pieloplastica con un incremento delle casistiche nei centri di Chirurgia Pediatrica.

La pieloplastica, originariamente descritta da Anderson e Hynes nel 1949, è la procedura chirurgica più comunemente eseguita per trattare la SGPU, sia in ambito pediatrico che nell'adulto, con un tasso di successo compreso tra il 90% e il 100%. Negli ultimi anni, la

chirurgia mini-invasiva (MIS), come l'OTAP, la pieloplastica laparoscopica e in ultimo la pieloplastica robotica, sono emerse come valide alternative alla chirurgia open anche nei pazienti pediatrici di età più piccola.

In particolare, grazie alle immagini 3D e alle caratteristiche dei suoi strumenti, la chirurgia robot-assistita offre non solo i vantaggi di essere minimamente invasiva, ma è apparsa come la tecnica migliore per eseguire la chirurgia ricostruttiva delle vie urinarie superiori.

Nel centro di Chirurgia Pediatrica dell'Ospedale Salesi di Ancona abbiamo raccolto negli anni un'ampia casistica di pazienti trattati per stenosi del giunto e questo ci ha permesso di poter aumentare la nostra esperienza nell'approccio mini-invasivo, con un importante miglioramento della nostra learning-curve. Dal 2016, abbiamo a disposizione la tecnologia robotica DaVinci che ha reso possibile anche di eseguire la pieloplastica con approccio robot-assistito.

In questo lavoro abbiamo voluto valutare l'esperienza degli ultimi 10 anni per quanto riguarda il trattamento chirurgico della stenosi del giunto. In particolare abbiamo voluto analizzare la casistica di tutti i pazienti operati con approccio mini-invasivo. Abbiamo poi confrontato i nostri dati con quelli presenti in Letteratura.

Analizzando i dati relativi alla nostra popolazione di studio risulta che si tratta di un'anomalia congenita più frequente nei bambini di sesso maschile e che interessa più spesso il giunto pieloureterale di sinistra: questi dati sono concordi con quelli che emergono dalla letteratura⁽⁸⁵⁾.

In aggiunta a questo, abbiamo analizzato la causa della stenosi ed è emerso che le principali sono la stenosi intrinseca congenita (78% nel gruppo 1, 70% nel gruppo 2 e 60% nel gruppo 3) e la presenza di vasi polari anomali (13% nel gruppo 1 e 16% nel gruppo 2).

Uno dei principali obiettivi del trattamento è rappresentato dalla necessità di limitare il più possibile la compromissione della funzionalità renale: se da un lato è assodata la necessità di procedere precocemente all'intervento chirurgico nei pazienti sintomatici, dall'altro lato, nonostante gli innumerevoli studi in letteratura, non esiste ancora un consenso univoco circa la migliore tempistica per l'intervento e la tecnica chirurgica più appropriata nei lattanti e nei neonati asintomatici^(86, 87).

Nel nostro campione l'82% dei bambini trattati erano asintomatici al momento dell'intervento e l'età media al momento dell'intervento è stata di 75 mesi per i pazienti del Gruppo 1, 45,5 mesi nei pazienti del Gruppo 2 e 68 mesi nei pazienti del Gruppo 3. Attualmente non esistono linee-guida o indicazioni affidabili per quanto riguarda il timing dell'intervento chirurgico nei pazienti asintomatici. La nostra opinione è quella che, anche in assenza di sintomi, la presenza di un'idronefrosi ingravescente, associata all'evidenza di sofferenza parenchimale ecograficamente evidente, e l'evidenza scintigrafica di ostruzione del giunto, siano elementi fortemente indicativi per porre indicazione chirurgica.

Valutando i dati delle casistiche più importanti in Letteratura abbiamo conferma di come ci sia una grande variabilità nella gestione delle stenosi asintomatiche e di come non siano presenti indicazioni con un livello adeguato di evidenza scientifica. Infatti, Chertin et al. raccomandano un primo approccio conservativo, in quanto una pieloplastica ritardata porterebbe comunque un recupero della funzione renale inizialmente compromessa⁽⁸⁸⁾. Al contrario, Babu et al. sono in disaccordo con questa prospettiva, ritendendo la perdita della funzionalità renale irreversibile e non recuperabile con una correzione secondaria⁽⁸⁹⁾. Allo stesso modo Tabari et al. concordano con i maggiori benefici in termini anatomici e funzionali dati dall'intervento precoce⁽⁹⁰⁾.

Per quanto riguarda la tecnica chirurgica, invece, gli approcci mininvasivi hanno progressivamente soppiantato la chirurgia in open e questo è un dato ampiamente condiviso in letteratura⁽⁹¹⁾. Anche se caratterizzati da complicanze post-operatorie meno frequenti e minor durata dell'ospedalizzazione, anche le tecniche mininvasive hanno dei limiti, legati principalmente alle dimensioni dei pazienti⁽⁹²⁾⁽⁹³⁾.

Per quanto riguarda la scelta tra le diverse tecniche, tuttavia, non vi è una posizione condivisa, soprattutto tra la tecnica robotica e quella laparoscopica.

Abbiamo analizzato tutti i bambini operati dal 2012 al 2022 con tecnica laparoscopica e OTAP e dal 2016 al 2022 per quanto riguarda la robotica, prima non disponibile nella nostra struttura.

La durata media dell'intervento è stata di 4 ore e 16 minuti per i pazienti del gruppo 1, di 2 ore e 26 minuti per i pazienti del gruppo 2 e di 3 ore e 27 minuti per i pazienti del gruppo 3. In tal senso, la durata nei diversi approcci non mostra differenze significative come

riportato in letteratura⁽⁹²⁾, considerando che per la robotica ci sono dei tempi fissi preoperatori imprescindibili, che derivano dalla preparazione degli strumenti.

Il vero dibattito presente in letteratura è volto a valutare l'esistenza di un reale vantaggio nell'utilizzo della robotica rispetto alle altre tecniche laparoscopiche.

Andolfi et al. ritengono che in termini di successo di procedura, costi complessivi e recidive dopo un primo intervento le diverse tecniche sono sovrapponibili; le vere differenze sono relative ai tassi di complicanze intra operatorie, i tempi operatori e di degenza e l'efficacia negli interventi sui casi di recidiva: in questo caso la tecnica robotica ha mostrato risultati migliori⁽⁹⁴⁾.

Ebert et al. di contro non hanno riscontrato differenze significative in termini di complicanze, anzi le ritengono tecniche sovrapponibili in termini di efficacia, soprattutto in mano a chirurghi esperti: la laparoscopia rimane una valida opzione, soprattutto in quelle realtà in cui non ci sono i mezzi materiali e le risorse per accedere alla robotica⁽⁹⁵⁾. Solitamente si preferisce utilizzare l'OTAP nei lattanti⁽⁸⁷⁾, mentre la pieloplastica robotica viene utilizzata nei bambini più grandi, dove è più semplice utilizzare gli strumenti, ma Masieri et al. hanno dimostrato, seppur con i limiti dello studio, l'efficacia della robotica anche nei bambini con peso <15 kg: in questo senso il peso ridotto e la necessità di un diverso posizionamento dei trocar non ha influito sui risultati⁽⁹⁶⁾.

Nel nostro studio emergono dati concordi con quelli della letteratura per quanto riguarda la sicurezza delle singole tecniche. La pieloplastica robotica rappresenta una tecnica sicura ed efficace, soprattutto in termini di ridotto rischio di complicanze intraoperatorie, visto che l'unica registrata è stato il mancato posizionamento dello stent in un paziente e in tutti i casi l'intervento è stato concluso senza necessità di conversione.

Per quanto riguarda il confronto con gli altri gruppi, tuttavia, il nostro studio non ha mostrato differenze statisticamente significative, verosimilmente a causa del numero esiguo di componenti del campione.

7.5 CONCLUSIONE

La pieloplastica eseguita con tecniche mininvasive rappresenta una valida opzione per la correzione della stenosi del giunto pieloureterale. I diversi approcci mininvasivi, come la laparoscopia, l'OTAP e la robotica sono validi ed efficaci e consentono di ottenere risultati duraturi con ridotto rischio di recidiva, tanto da considerarsi sovrapponibili nella pratica clinica in termini di efficacia e pertanto il trattamento dovrebbe essere adattato al singolo paziente, in base alla conformazione anatomica della stenosi valutata prima dell'intervento.

Ogni tecnica mininvasiva può essere modulata e adattata al singolo caso, in base all'esperienza chirurgica personale, tuttavia l'adozione della tecnologia robotica, con la sua sutura precisa e la curva di apprendimento più breve, rappresenta un'opzione allettante per eseguire interventi chirurgici minimamente invasivi, ed è probabile che emergerà come il nuovo standard di cura quando disponibile.

Il nostro studio ha rispecchiato i dati della letteratura, evidenziando risultati interessanti se pur con alcune limitazioni: i dati sono stati analizzati retrospettivamente e la numerosità dei campioni è stata esigua.

Potrebbe essere utile, pertanto, confermare quanto rilevato ampliando il numero dei soggetti e uniformando i campioni, magari attraverso uno studio multicentrico o impostando uno studio prospettico.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Rehman S, Danish ;, Affiliations A. Embryology, Kidney, Bladder, and Ureter [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547747/?report=printable>
2. Shaw G, Renfree MB. Wolffian duct development. *Sexual Development*. 2014 Sep 1;8(5):273–80.
3. Hannema SE, Hughes IA. Regulation of Wolffian duct development. Vol. 67, *Hormone Research*. 2007. p. 142–51.
4. Bush KT, Sakurai H, Nigam SK. Molecular and Cellular Mechanisms of Kidney Development. In: Seldin and Giebisch's *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Elsevier; 2012. p. 859–90.
5. Li H, Jakobson M, Ola R, Gui Y, Kumar A, Sipilä P, et al. Development of the urogenital system is regulated via the 3'UTR of GDNF. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1).
6. Bohnenpoll T, Kispert A. Ureter growth and differentiation. Vol. 36, *Seminars in Cell and Developmental Biology*. Elsevier Ltd; 2014. p. 21–30.
7. Liaw A, Cunha GR, Shen J, Cao M, Liu G, Sinclair A, et al. Development of the human bladder and ureterovesical junction. *Differentiation*. 2018 Sep 1;103:66–73.
8. Parada Villavicencio C, Adam SZ, Nikolaidis P, Yaghmai V, Miller FH. Imaging of the urachus: Anomalies, complications, and mimics. *Radiographics*. 2016 Nov 1;36(7):2049–63.
9. Eric A. Kurzrock · Laurence S. BaskinGerald R. Cunha. Ontogeny of the male urethra: Theory of endodermal differentiation.
10. Hadidi AT, Roessler J, Coerdts W. Development of the human male urethra: A histochemical study on human embryos. *J Pediatr Surg*. 2014;49(7):1146–52.
11. Pechriggl EJ, Bitsche M, Blumer MJF, Zwierzina ME, Fritsch H. Novel immunohistochemical data indicate that the female foetal urethra is more than an epithelial tube. *Annals of Anatomy*. 2013 Dec;195(6):586–95.
12. Anastasi G. et al. *Trattato di Anatomia Umana*. Quarta edizione. edi-ermes, editor. Vol. Volume 2. Milano: 2010; 2010. 299–366 p.

13. B. Young GOPW. *Wheater Istologia e anatomia microscopica*. Sesta. Edra S.p.A., editor. Milano; 2014. 292–317 p.
14. Hickling DR, Sun TT, Wu XR. Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. *Microbiol Spectr*. 2015 Jul 2;3(4).
15. Wallace. *ANATOMY AND PHYSIOLOGY OF THE KIDNEY*. 1998.
16. Pollak MR, Quaggin SE, Hoenig MP, Dworkin LD. The glomerulus: The sphere of influence. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(8):1461–9.
17. Knepper MB. Organization of nephron function [Internet]. 1983. Available from: www.physiology.org/journal/ajprenal
18. Stringer MD, Yassaie S. Is the pelviureteric junction an anatomical entity? Vol. 9, *Journal of Pediatric Urology*. 2013. p. 123–8.
19. Solari V, Piotrowska AP, Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *Journal of Urology*. 2003;170(6 D):2420–2.
20. Tanagho EA, Ch ~ M, Pugh RCB. *THE ANATOMY AND FUNCTION OF THE URETEROVESICAL JUNCTION*.
21. de Groat WC, Yoshimura N. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. In 2015. p. 61–108. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444632470000055>
22. Bissada NK, Finkbeiner AE, Welch LT. *LOWER URINARY TRACT I. Anatomic Considerations*.
23. Rodriguez MM. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol*. 2014 Oct 1;33(5–6):293–320.
24. Song R, Yosypiv I V. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Vol. 26, *Pediatric Nephrology*. 2011. p. 353–64.
25. Chevalier RL. Congenital Urinary Tract Obstruction: The Long View. Vol. 22, *Advances in Chronic Kidney Disease*. W.B. Saunders; 2015. p. 312–9.
26. Rasouly HM, Lu W. Lower urinary tract development and disease. Vol. 5, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2013. p. 307–42.

27. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EMHF, Giles RH, Knoers NVAM. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. Vol. 11, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 720–31.
28. Williams B, Tareen B, Resnick MI. Pathophysiology and Treatment of Ureteropelvic Junction Obstruction. *Curr Urol Rep*. 2007;8:111–7.
29. Krajewski W, Wojciechowska J, Dembowski J, Zdrojowy R, Szydełko T. Hydronephrosis in the course of ureteropelvic junction obstruction: An underestimated problem? Current opinions on the pathogenesis, diagnosis and treatment. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017 Aug 1;26(5):857–64.
30. Ejedo-M Ateu AT. Human embryo (12 mm) with mesohydronephrosis and ureterohydronephrosis. Vol. 93, *Acta anat*. 1975.
31. Jackson L, Woodward M, Coward RJ. The molecular biology of pelvi-ureteric junction obstruction. Vol. 33, *Pediatric Nephrology*. Springer Verlag; 2018. p. 553–71.
32. Wishahi M, Mehena AA, Elganzoury H, Badawy MH, Hafiz E, El-Leithy T. Telocyte and Cajal cell distribution in renal pelvis, ureteropelvic junction (UPJ), and proximal ureter in normal upper urinary tract and UPJ obstruction: Reappraisal of the aetiology of UPJ obstruction. *Folia Morphologica (Poland)*. 2021 Dec 2;80(4):850–6.
33. Apoznanski W, Koleda P, Wozniak Z, Rusiecki L, Szydelko T, Kalka D, et al. The distribution of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *Int Urol Nephrol*. 2013 Jun;45(3):607–12.
34. Knerr I, Dittrich K, Rg Miller J, Kummer W, Roè W, Weidner W, et al. Alteration of neuronal and endothelial nitric oxide synthase and neuropeptide Y in congenital ureteropelvic junction obstruction.
35. Skolarikos A, Dellis A, Knoll T. Ureteropelvic obstruction and renal stones: etiology and treatment. Vol. 43, *Urolithiasis*. Springer Verlag; 2015. p. 5–12.
36. Mandeville JA, Nelson CP. Pediatric urolithiasis. Vol. 19, *Current Opinion in Urology*. 2009. p. 419–23.

37. García-Nieto V, Navarro JF, Luis-Yanes MI, López-Méndez M, García-Rodríguez V. Hypercalciuria in pediatric patients with ureteropelvic junction obstruction is of genetic origin. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41(2):144–8.
38. Wang XM, Jia LQ, Wang Y, Wang N. Utilizing ultrasonography in the diagnosis of pediatric fibroepithelial polyps causing ureteropelvic junction obstruction. *Vol. 42, Pediatric Radiology.* 2012. p. 1107–11.
39. Adey GS, Vargas SO, Retik AB, Borer JG, Mandell J, Hendren WH, et al. Fibroepithelial polyps causing ureteropelvic junction obstruction in children. *Journal of Urology.* 2003 May 1;169(5):1834–6.
40. Shalhav AL, Giusti G, Elbahnasy AM, Hoenig DM, Maxwell KL, Mcdougall EM, et al. Endopyelotomy for High-Insertion Ureteropelvic Junction Obstruction. *Vol. 12, JOURNAL OF ENDOUROLOGY.* Mary Ann fiebert. Inc; 1998.
41. Palmer LS, Proano JM, Palmer JS. Renal pelvis cuff pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction for the high inserting ureter: An initial experience. *Journal of Urology.* 2005;174(3):1088–90.
42. Mitterberger M, Pinggera GM, Neururer R, Peschel R, Colleselli D, Aigner F, et al. Comparison of Contrast-Enhanced Color Doppler Imaging (CDI), Computed Tomography (CT), and Magnetic Resonance Imaging (MRI) for the Detection of Crossing Vessels in Patients with Ureteropelvic Junction Obstruction (UPJO). *Eur Urol.* 2008 Jun;53(6):1254–62.
43. Cain MP, Rink RC, Thomas AC, Austin PF, Kaefer M, Casale AJ. SYMPTOMATIC URETEROPELVIC JUNCTION OBSTRUCTION IN CHILDREN IN THE ERA OF PRENATAL SONOGRAPHY-IS THERE A HIGHER INCIDENCE OF CROSSING VESSELS? 2001.
44. Villemagne T, Fourcade L, Camby C, Szwarc C, Lardy H, Leclair MD. Long-term results with the laparoscopic transposition of renal lower pole crossing vessels. *J Pediatr Urol.* 2015 Aug 1;11(4):174.e1-174.e7.
45. El-Nahas AR, Shoma AM, Eraky I, El-Kenawy MR, El-Kappany HA. Percutaneous endopyelotomy for secondary ureteropelvic junction obstruction: Prognostic factors affecting late recurrence. *Scand J Urol Nephrol.* 2006 Nov 1;40(5):385–90.

46. Subramaniam R, Lama T, Chong CY. Pelviureteric junction obstruction as sequelae of Kawasaki disease. *Pediatr Surg Int.* 2004 Jul;20(7):553–5.
47. Jaeger CD, McAlvany KL, Zingula SN, Kramer SA, Granberg CF. Diffuse Large B-Cell Lymphoma in an Adolescent Male Presenting as Ureteral Stricture. *Case Rep Radiol.* 2014;2014:1–3.
48. Morris RK, Kilby MD. Congenital urinary tract obstruction. Vol. 22, *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2008. p. 97–122.
49. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis.
50. Yalçinkaya F, Özçakar ZB. Management of antenatal hydronephrosis. Vol. 35, *Pediatric Nephrology.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 2231–9.
51. Balthazar A, Herndon CDA. Prenatal Urinary Tract Dilatation. Vol. 45, *Urologic Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2018. p. 641–57.
52. Onen A. Grading of Hydronephrosis: An Ongoing Challenge. Vol. 8, *Frontiers in Pediatrics.* Frontiers Media S.A.; 2020.
53. Rosen S, Peters CA, Chevalier RL, Huang WY. The Kidney in Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction: A Spectrum From Normal to Nephrectomy. Vol. 179, *Journal of Urology.* 2008. p. 1257–63.
54. Arnold G. Coran. *PEDIATRIC SURGERY.* seventh edition. Vol. one. 2012.
55. Ucar AK, Kurugoglu S. Urinary Ultrasound and Other Imaging for Ureteropelvic Junction Type Hydronephrosis (UPJHN). Vol. 8, *Frontiers in Pediatrics.* Frontiers Media S.A.; 2020.
56. Kim YJ, Cho BS, Lee J, Ryu H, Byun H, Yeon M, et al. The ABCs of voiding cystourethrography. Vol. 81, *Journal of the Korean Society of Radiology.* Korean Society of Radiology; 2020. p. 101–18.
57. Damasio MB, Sertorio F, Wong MCY, Campo I, Carlucci M, Basso L, et al. Functional Magnetic Resonance Urography in Ureteropelvic Junction Obstruction: Proposal for a Pediatric Quantitative Score. *Front Pediatr.* 2022 Jun 16;10.
58. Moodley P, DeMaria J, Lorenzo AJ, Pippi Salle JL, Braga LHP. Concurrent ureteropelvic and ureterovesical junction obstruction in children: The value of retrograde pyelography. *J Pediatr Urol.* 2010 Apr;6(2):117–21.

59. Kohno M, Ogawa T, Kojima Y, Sakoda A, Johnin K, Sugita Y, et al. Pediatric congenital hydronephrosis (ureteropelvic junction obstruction): Medical management guide. *International Journal of Urology*. 2020 May 1;27(5):369–76.
60. Tian F, Gu C, Zhao Z, Li L, Lu S, Li Z. Urinary Emmprin, matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 as potential biomarkers in children with ureteropelvic junction narrowing on conservative treatment. *Nephrology*. 2015 Mar 1;20(3):194–200.
61. Kaselas C, Papouis G, Grigoriadis G, Klokkaris A, Kaselas V. Pattern of Renal Function Deterioration as a Predictive Factor of Unilateral Ureteropelvic Junction Obstruction Treatment. *Eur Urol*. 2007 Feb;51(2):551–5.
62. Bhat GS, Maregowda S, Jayaram S, Siddappa S. Is renal biopsy a better predictor of the outcome of pyeloplasty in adult ureteropelvic junction obstruction? *Urology*. 2012 Feb;79(2):321–5.
63. Lam JS, Breda A, Schulam PG. Ureteropelvic Junction Obstruction. *Journal of Urology*. 2007 May;177(5):1652–8.
64. Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. Vol. 6, *Journal of Pediatric Urology*. 2010. p. 212–31.
65. Kelley JC, White JT, Goetz JT, Romero E, Leslie JA, Prieto JC. Sonographic renal parenchymal measurements for the evaluation and management of ureteropelvic junction obstruction in children. *Front Pediatr*. 2016 May 1;4(MAY).
66. Rigas A, Karamanolakis D, Bogdanos I, Stefanidis A, Androulakakis PA. Pelvi-ureteric junction obstruction by crossing renal vessels: Clinical and imaging features. Vol. 92, *BJU International*. 2003. p. 101–3.
67. Matsui F, Shimada K, Matsumoto F, Takano S. Late Recurrence of Symptomatic Hydronephrosis in Patients With Prenatally Detected Hydronephrosis and Spontaneous Improvement. *Journal of Urology*. 2008 Jul;180(1):322–5.
68. Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and

- management of antenatal hydronephrosis. Vol. 6, *Journal of Pediatric Urology*. 2010. p. 212–31.
69. Lam JS, Cooper KL, Greene TD, Gupta M. Impact of hydronephrosis and renal function on treatment outcome: Antegrade versus retrograde endopyelotomy. *Urology*. 2003 Jun 1;61(6):1107–11.
70. Mendez-Torres FR, Urena R, Thomas R. Retrograde ureteroscopic endopyelotomy. Vol. 31, *Urologic Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2004. p. 99–106.
71. Bloom D, sy chao N, lim TaN hock, WaN J. Pelviureteric junction obstruction. 2013.
72. Esposito C, Bleve C, Escolino M, Caione P, Nappo SG, Farina A, et al. Laparoscopic transposition of lower pole crossing vessels (vascular hitch) in children with pelviureteric junction obstruction. *Transl Pediatr*. 2016;5(4):256–61.
73. Liu J, Zhang J, Chen W, Xiong L, Huang X, Ye X. Crossing vessels with suspension versus transposition in laparoscopic pyeloplasty of patients with ureteropelvic junction obstruction: a retrospective study. *BMC Urol*. 2021 Dec 1;21(1).
74. Cobellis G, Nino F, Pierangeli F, Mariscoli F, Noviello C, Martino A. Retroperitoneoscopic One-Trocar-Assisted Pyeloplasty in Children: An Age-Related Evaluation. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. 2017 Jun 1;27(6):651–4.
75. Metzelder ML, Schier F, Petersen C, Truss M, Ure BM. Laparoscopic transabdominal pyeloplasty in children is feasible irrespective of age. *Journal of Urology*. 2006 Feb;175(2):688–91.
76. Shoma AM, El Nahas AR, Bazeed MA. Laparoscopic Pyeloplasty: A Prospective Randomized Comparison Between the Transperitoneal Approach and Retroperitoneoscopy. *Journal of Urology*. 2007 Nov;178(5):2020–4.
77. Scuderi MG, Arena S, Di Benedetto V. One-trocar-assisted pyeloplasty. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. 2011 Sep 1;21(7):651–4.

78. Marte A, Papparella A. One-trocar-assisted pyeloplasty: An attractive alternative to open pyeloplasty. *African Journal of Paediatric Surgery*. 2015 Oct 1;12(4):266–9.
79. Valla JS, Breaud J, Griffin SJ, Sautot-Vial N, Beretta F, Guana R, et al. Retroperitoneoscopic vs open dismembered pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in children. *J Pediatr Urol*. 2009 Oct;5(5):368–73.
80. Bachmann A, Ruszat R, Forster T, Eberli D, Zimmermann M, Müller A, et al. Retroperitoneoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction (UPJO): Solving the technical difficulties. *Eur Urol*. 2006 Feb;49(2):264–72.
81. Lucas SM, Sundaram CP, Wolf JS, Leveillee RJ, Bird VG, Aziz M, et al. Factors that impact the outcome of minimally invasive pyeloplasty: Results of the multi-institutional laparoscopic and robotic pyeloplasty collaborative group. *Journal of Urology*. 2012 Feb;187(2):522–7.
82. Asensio M, Gander R, Royo GF, Lloret J. Failed pyeloplasty in children: Is robot-assisted laparoscopic reoperative repair feasible? *J Pediatr Urol*. 2015 Apr 1;11(2):69.e1-69.e6.
83. Lopez M, Guye E, Varlet F. Laparoscopic pyeloplasty for repair of pelvi-ureteric junction obstruction in children. Vol. 5, *Journal of Pediatric Urology*. 2009. p. 25–9.
84. Metzelder ML, Schier F, Petersen C, Truss M, Ure BM. Laparoscopic transabdominal pyeloplasty in children is feasible irrespective of age. *Journal of Urology*. 2006 Feb;175(2):688–91.
85. Ozaydin S, Celebi S. Ureteropelvic junction obstructions: Is side a prognostic factor? *Niger J Clin Pract*. 2022 Aug 1;25(8):1357–60.
86. Anderson JC, Hynes W. RETROCAVAL URETER A Case diagnosed pre-operatively and treated successfully by a Plastic Operation.
87. Lima M, Salvo N Di, Portoraro A, Maffi M, Parente G, Catania VD, et al. Uretero-pelvic junction stenosis: Considerations on the appropriate timing of correction based on an infant population treated with a minimally-invasive technique. *Children*. 2021 Feb 1;8(2).

88. Chertin B, Rolle U, Farkas A, Puri P. Does delaying pyeloplasty affect renal function in children with a prenatal diagnosis of pelvi-ureteric junction obstruction?
89. Babu R, Rathish VR, Sai V. Functional outcomes of early versus delayed pyeloplasty in prenatally diagnosed pelvi-ureteric junction obstruction. *J Pediatr Urol.* 2015 Apr 1;11(2):63.e1-63.e5.
90. Tabari AK, Atqiaee K, Mohajerzadeh L, Rouzrokh M, Ghoroubi J, Alam A, et al. Early pyeloplasty versus conservative management of severe ureteropelvic junction obstruction in asymptomatic infants. *J Pediatr Surg.* 2020 Sep 1;55(9):1936–40.
91. Başataç C, Boylu U, Önel FF, Gümüş E. Comparison of surgical and functional outcomes of open, laparoscopic and robotic pyeloplasty for the treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Turk Uroloji Dergisi.* 2014 Mar;40(1):24–30.
92. Autorino R, Eden C, El-Ghoneimi A, Guazzoni G, Buffi N, Peters CA, et al. Robot-assisted and laparoscopic repair of ureteropelvic junction obstruction: A systematic review and meta-analysis. Vol. 65, *European Urology.* 2014. p. 430–52.
93. García-Aparicio L, Blazquez-Gomez E, Martin O, Manzanares A, García-Smith N, Bejarano M, et al. Anderson-hynes pyeloplasty in patients less than 12 months old. Is the laparoscopic approach safe and feasible? *J Endourol.* 2014 Aug 1;28(8):906–8.
94. Andolfi C, Adamic B, Oommen J, Gundeti MS. Robot-assisted laparoscopic pyeloplasty in infants and children: is it superior to conventional laparoscopy? *World J Urol.* 2020 Aug 1;38(8):1827–33.
95. Ebert KM, Nicassio L, Alpert SA, Ching CB, Dajusta DG, Fuchs ME, et al. Surgical outcomes are equivalent after pure laparoscopic and robotic-assisted pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction. *J Pediatr Urol.* 2020 Dec 1;16(6):845.e1-845.e6.
96. Masieri L, Sforza S, Grosso AA, Cini C, Viola L, Tellini R, et al. Does the body weight influence the outcome in children treated with robotic pyeloplasty? *J Pediatr Urol.* 2020 Feb 1;16(1):109.e1-109.e6.