

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II**



**DOTTORATO DI RICERCA IN**

**MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE**

*CURRICULUM IN “SVILUPPO E ACCRESCIMENTO DELL’UOMO”*

**XXIX Ciclo**

**Coordinatore: Prof. G. Marone**

**TESI DI DOTTORATO**

**MANAGEMENT CHIRURGICO DEL TRATTAMENTO DEL  
REFLUSSO VESCICO-URETERALE IN ETA’ PEDIATRICA:**

**ASPETTI CLINICI E SPERIMENTALI**

TUTOR/RELATORE

**Chiar.mo Prof. A. Settmi**

CANDIDATA

**Dott. Alessandra Farina**

## Indice

<b>Capitolo 1: Anatomia, fisiologia ed embriologia dell'apparato urinario</b>	Pag . 4
1.1 Anatomia del rene	Pag. 5
1.2 Anatomia dei calici e della pelvi renale	Pag. 11
1.3 Anatomia dell'uretere	Pag. 12
1.4 Anatomia della vescica	Pag.13
1.5 Anatomia dell'uretra	Pag. 17
1.6 Embriologia dell'apparato urinario	Pag. 20
<b>Capitolo 2: Il reflusso vescico- ureterale</b>	Pag. 22
2.1 Definizione	Pag. 22
2.2 Eziologia	Pag. 22
2.3 Fisiopatologia	Pag. 26
2.4 Epidemiologia	Pag. 28
<b>Capitolo 3: Management del reflusso vescico-ureterale</b>	Pag. 32
3.1 Diagnosi clinica	Pag. 32
3.2 Diagnosi strumentale	Pag. 33
3.3 Trattamento del reflusso vescico- ureterale	Pag. 38
3.4 Profilassi antibiotica	Pag. 39
3.5 Trattamento endoscopico del reflusso vescico- ureterale	Pag. 42
3.6 Trattamento chirurgico open del reflusso vescico- ureterale	Pag. 46

3.7	Trattamento mini- invasivo del reflusso vescico- ureterale _____	Pag. 51
3.8	Follow- up _____	Pag. 56
<b>Capitolo 4: Trattamento chirurgico del reflusso vescico- ureterale in età pediatrica. Studio comparativo tra tecnica endoscopica, laparoscopica ed open</b>		
		Pag. 58
4.1	Scopo dello studio _____	Pag. 58
4.2	Materiali e Metodi _____	Pag. 58
4.3	Risultati _____	Pag. 62
4.4	Discussione _____	Pag. 70
	<b>Referenze</b> _____	Pag. 78

## **Capitolo 1: Anatomia, fisiologia ed embriologia dell'apparato urinario**

L'apparato urinario (o urinifero o uropoietico o escretore) forma, insieme all'apparato genitale, l'apparato uro-genitale (genito-urinario). Si compone di un organo " filtro " che produce continuamente l'urina (il rene), di un serbatoio in grado di svuotarsi periodicamente (la vescica), e di una serie di canali che, senza modificarla, convogliano l'urina dal rene verso la vescica (calici renali, pelvi, uretere), e dalla vescica all'esterno con l'atto della minzione (uretra).

Questi organi e strutture sono quindi finalizzati, per mezzo di meccanismi di filtrazione, riassorbimento ed escrezione, all'eliminazione all'esterno delle sostanze di scarto.

All' apparato urinario, oltre all'uropoiesi spettano inoltre altri importanti compiti quali:

- regolazione del volume dei liquidi organici e del loro stato elettrolitico;
- insieme ai polmoni, regolazione dell'equilibrio acido-base (controllo del pH ematico);
- svolgimento di importanti funzioni endocrine ad azione sistemica tramite il sistema renina-angiotensina-aldosterone e la produzione di prostaglandine;
- produzione di vitamina D: il paratormone agisce a livello renale attivando l'1-alfa idrossilasi renale che trasforma il 25-idrossicolecalciferolo in 1,25-diidrossicolecalciferolo, ossia la forma attiva della vitamina D (che stimola l'assunzione di calcio a livello intestinale, il suo riassorbimento nel tubulo renale e quindi la sua deposizione nel sistema scheletrico);
- partecipazione al metabolismo dei carboidrati (rappresenta una sede della gluconeogenesi), degli acidi grassi ( $\beta$ -ossidazione principalmente

dell'acido palmitico), dei corpi chetonici(sede di chetogenesi, anche se di minore importanza rispetto al fegato).

### **1.1 Anatomia del rene**

Il rene è un organo pari e simmetrico situato a contatto con la parete muscolare posteriore della cavità addominale, ai lati della colonna vertebrale (tra T12 ed L3). Il rene destro, di solito, è leggermente più basso, dati i suoi rapporti con il lobo destro del fegato. E' un organo retroperitoneale; ha colorito rosso bruno, consistenza dura, peso di 150-160 grammi, con asse verticale lungo 10-12 cm, diametro trasverso di 5-7 cm e diametro antero-posteriore di 3 cm. Presenta superficie liscia e regolare, mentre nel feto si presenta plurilobato.

Il rene ha una forma caratteristica che permette di individuare due poli, superiore ed inferiore, due facce, anteriore e posteriore, e due margini, laterale convesso e mediale concavo. Il margine mediale presenta un'incisione di 3-4 cm di altezza in cui viene accolto il cosiddetto ileo renale che risulta costituito dall'insieme di vasi sanguigni, linfatici, nervi e pelvi o bacinetto renale.

Le anomalie di forma, numero o posizione del rene sono relativamente frequenti. Il rene può essere lobato (per esempio presentare una gobba sul margine laterale, rene a dromedario), può mancare uno (agenesia), oppure possono essere presenti dei reni soprannumerari, in genere di dimensioni minori del normale.

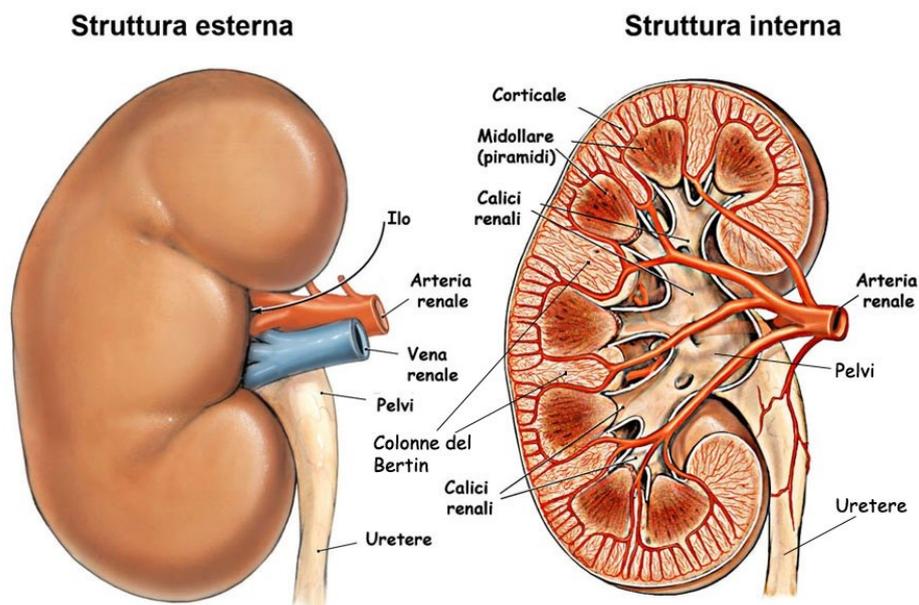
Il rene può essere ectopico, cioè collocato nella pelvi o nella fossa iliaca.

Il rene è circondato da una capsula adiposa, la cui consistenza può variare con le condizioni di nutrizione dell'individuo: nel caso di grave denutrizione o di improvviso dimagrimento, il rene, per la riduzione della capsula adiposa, scende verso il basso (ptosi renale). La capsula adiposa renale, detta anche tessuto perirenale, è delimitata da una fascia connettivale detta "fascia renale", costituita da due foglietti, uno anteriore ed uno posteriore, uniti lateralmente. Il foglietto anteriore medialmente si porta verso la colonna vertebrale passando davanti ai grossi vasi per unirsi a quello controlaterale; il foglietto posteriore una volta arrivato alla colonna si fonde con il connettivo circostante; superiormente i due foglietti si uniscono andando a fissarsi sul diaframma, mentre inferiormente i foglietti rimangono distinti per cui la loggia renale rimane aperta.

Il polo superiore del rene è in rapporto con il surrene. Posteriormente, il rene è in rapporto con la XII costa (il sinistro anche con la XI), con il diaframma (e tramite questo con il seno pleurico costo-diaframmatico), con il muscolo quadrato dei lombi, con lo psoas e con l'aponeurosi del muscolo traverso dell'addome. Dietro al rene decorrono i nervi XII intercostale, ileoipogastrico e ileoinguinale (del plesso lombare). Anteriormente, oltre al peritoneo parietale posteriore, il rene destro è a contatto con il lobo destro del fegato, la flessura destra del colon, il duodeno discendente e il digiuno; il rene sinistro, invece, è a contatto con la milza, la coda del pancreas, i vasi lienali, la flessura sinistra del colon, il duodeno, la borsa omentale e la faccia posteriore dello stomaco. Tra il rene destro e fegato il peritoneo parietale forma il legamento epatorenale, mentre tra rene sinistro e milza forma il legamento spleno- renale.

Il rene è rivestito da una capsula consistente e densamente innervata: le terminazioni dolorifiche vengono stimulate in caso di distensione improvvisa (come nel caso di ostruzione a valle da calcolo).

Il rene può essere suddiviso in una parte superficiale detta corticale e una profonda detta midollare. La parte midollare si presenta di colorito rossastro e presenta delle striature dirette verso il margine mediale del rene. La parte corticale del rene è più giallastra e meno consistente della midollare; è posta superficialmente ma si insinua anche tra le piramidi renali, dando origini alle cosiddette colonne renali di Bertin (fig. 1).



**Figura 1:** Anatomia macroscopica del rene.

La piramide renale insieme alla parte corrispondente di corticale costituisce un lobo, mentre un raggio midollare con la parte convoluta circostante prende il nome di lobulo.

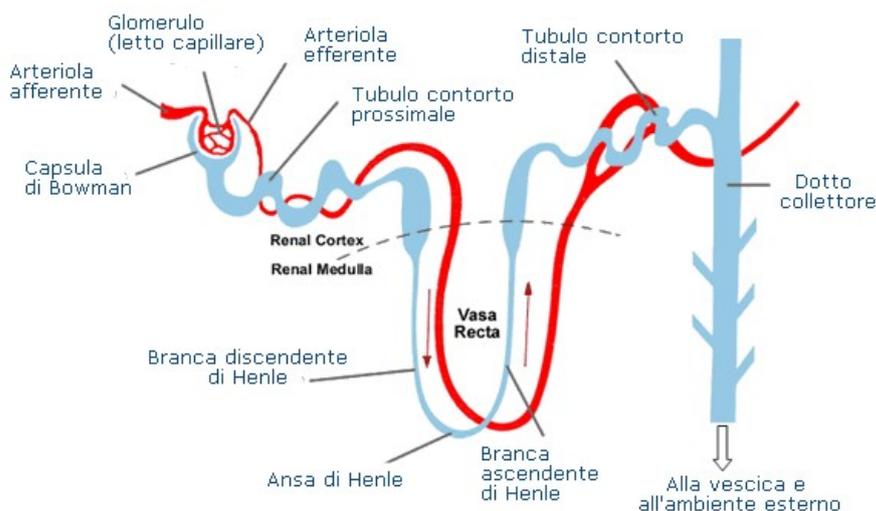
I reni ricevono il 20% della gittata cardiaca (1 litro al minuto), attraverso le arterie renali che originano direttamente dall'aorta e arrivano al rene dopo aver dato origine anche all'arteria surrenale inferiore ed all'arteria ureterale superiore. In corrispondenza dell'ilo renale, situata dietro alla vena renale e davanti alla pelvi renale, l'arteria renale si divide in due rami: uno anteriore detto "prepielico" ed uno posteriore detto "retropielico". Ciascuna di queste arterie irrori un territorio ristretto del parenchima renale (detto segmento renale), con minime anastomosi con i segmenti vicini: è quindi possibile isolare i segmenti e asportarli singolarmente. Queste arterie, una volta penetrate nel parenchima renale, danno origine alle arterie interlobari che, alla periferia delle piramidi, si dirigono radialmente dall'apice alla base dove cambiano direzione decorrendo parallelamente alla base tra corticale e midollare come arterie arciformi.

La circolazione venosa ripete a ritroso quella di tipo arterioso, fatta eccezione per le arteriole dei glomeruli. Tutte le vene renali sboccano in una unica vena, sinistra o destra, che a loro volta confluiscono nella vena cava inferiore. Data la posizione decentrata della vena cava, la vena renale sinistra è più lunga della destra e riceve la vena genitale (spermatICA o ovarica) sinistra (che invece a destra si getta direttamente nella cava). Parte della corticale viene però drenata da vasi venosi capsulari in altri distretti, costituendo così una via di possibile diffusione delle metastasi, oltre che un circolo collaterale di scarico alternativo in caso di occlusione del vaso principale.

I reni drenano la linfa ai linfonodi dell'ilo renale e qui a quelli lomboaortici (vicino alla vena cava inferiore ed all'arteria aorta). Il rene ha innervazione di tipo orto e parasimpatico.

**Anatomia microscopica del rene.**L'unità funzionale del rene è il nefrone: ogni rene ne contiene circa  $1,5 \times 10^6$ . Il nefrone è costituito dal corpuscolo renale di Malpighi e dal tubulo renale. Il corpuscolo renale è costituito da due elementi:

- 1) il glomerulo, un gomitolino di capillari sanguigni intercalano tra arteriola afferente ed efferente;
- 2) la capsula glomerulare di Bowman, cioè l'inizio dilatato a fondo cieco dei tubuli; tale capsula ha la forma di un doppio calice a doppia parete situato intorno al glomerulo; la porzione a ridosso del glomerulo, prende il nome di "polo vascolare", la parte che si continua con il sistema tubulare prende il nome di "polo urinario" (fig. 2).



**Figura 2:** Il nefrone.

Il glomerulo è costituito da tre tipi di cellule: le cellule endoteliali, il foglietto viscerale e le cellule mesangiali che funzionano da sostegno per le anse glomerulari ma possono avere attività fagocitaria.

Nel nefrone quindi si ha l'ultrafiltrazione glomerulare (cioè la formazione della preurina per filtrazione del plasma che passa nell'arteriola glomerulare), il riassorbimento e la secrezione tubulare (che permettono di recuperare gran parte dell'acqua e dei soluti, di concentrare le urine e di eliminare selettivamente alcune sostanze). Ne risultano circa 1500ml di urine, più spesso acide, prodotte ed escrete nelle 24 ore.

L'apparato iuxtaglomerulare è una struttura localizzata a livello del polo vascolare del corpuscolo renale, tra tubulo distale e arteriola afferente. Partecipa alla regolazione della pressione arteriosa mediante la secrezione di renina ed al controllo dell'emopoiesi, mediante la liberazione di eritropoietina. E' costituito da diversi tipi cellulari:

1) le cellule iuxtaglomerulari situate nella tonaca media dell'arteriola afferente prima che questa penetri nel corpuscolo renale; sono cellule mioepitelioidi a contatto con l'endotelio su un versante e con la macula densa sul versante opposto; contengono granuli di renina, un enzima che agisce sull'angiotensinogeno (prodotto dal fegato) e lo trasforma in angiotensina I. Le cellule iuxtaglomerulari funzionano quindi come pressocettori in grado di produrre renina in risposta ad una diminuzione pressoria; in questa sede verrebbe anche prodotto l'eritropoietina, ormone che stimola la produzione di globuli rossi;

2) le cellule della macula densa sono cellule epiteliali del tubulo distale situate in diretto rapporto col polo vascolare del corpuscolo, vicino all'arteriola afferente.

3) le cellule del mesangio extraglomerulare sono situate fra arteriola afferente ed efferente e fungono da mediatori tra i due gruppi precedenti.

L'apparato iuxtaglomerulare modifica quindi la sua attività in funzione della pressione arteriosa, della quantità di soluti e di liquidi nel tubulo contorto distale, sotto la regolazione dell'innervazione simpatica.

## **1.2 Anatomia dei calici e della pelvi renali**

Sono contenuti nel seno renale, circondati da tessuto adiposo, nervi e vasi. Inizialmente i calici sono in numero corrispondente alle papille (cioè alle piramidi) renali (calici minori), ma ben presto i gruppi superiore, medio e inferiore si uniscono a formare i calici maggiori. I calici minori sono 8-12 e sono dei piccoli condotti che, con una estremità slargata, si fissano alla base di ciascuna papilla renale raccogliendo l'urina che esce dai dotti papillari; l'altra estremità confluisce nei calici maggiori. I calici maggiori sono generalmente tre: superiore, medio e inferiore; per lo più si aprono separatamente nella pelvi renale imbutiforme; se sono lunghi, la pelvi viene chiamata "pelvi dendritica", se sono corti o mancanti si parla di "pelvi ampollare".

La pelvi renale è un imbuto schiacciato in senso antero-posteriore, con base in alto e all'esterno dove si aprono i calici maggiori; contenuta nel seno renale, sporge all'ilo con l'estremità più ristretta; ha una capacità media di 6-7ml. Anteriormente è in rapporto con l'arteria renale, posteriormente con il muscolo psoas. Anteriormente a destra è in rapporto anche con la parte discendente del duodeno, mentre a sinistra è in rapporto con il pancreas.

### **1.3 Anatomia dell'uretere**

E' un condotto pari e simmetrico che trasporta l'urina dalla pelvi alla vescica, di circa 28 cm nell'adulto. E' un organo retroperitoneale che si estende dalla regione lombare alla piccola pelvi, viene suddiviso in diverse porzioni: addominale, che attraversa le regioni lombare ed iliaca; pelvica, all'interno della piccola pelvi; intramurale, che attraversa lo spessore della parete vescicale. E' diretto verso il basso e verso l'interno: il decorso non è rettilineo, ma presenta alcune curvature fra cui un ginocchio (flessura marginale) fra la porzione addominale e quella pelvica. Il diametro del suo lume è di circa 10mm, tuttavia sono, in genere, presenti tre restringimenti fisiologici, uno alla giunzione pieloureterale (diametro 3mm), uno alla flessura marginale (4mm), e uno allo sbocco in vescica (3mm), in cui eventuali calcoli si possono indovare.

Nel suo decorso, l'uretere addominale contrae rapporto: posteriormente con il muscolo psoas (che quando ipertrofico può spostare l'uretere) e il nervo genito-femorale; lateralmente con il polo inferiore del rene e con il colon ascendente (a destra) e discendente (a sinistra); medialmente con la vena cava inferiore (il destro) e l'aorta (il sinistro); anteriormente con il duodeno discendente a destra e con la flessura duodeno-digiunale a sinistra, incrociato dai vasi genitali.

A livello della flessura marginale l'uretere destro scavalca l'arteria iliaca comune. Nella pelvi maschile, incrocia tra l'altro le arterie vescicali e, sul davanti, il dotto deferente. Nella pelvi femminile, delimita posteriormente la fossa ovarica e affianca medialmente e poi incrocia l'arteria uterina.

L'uretere è vascolarizzato da rami provenienti da vasi arteriosi che incontra nel suo lungo decorso: in sequenza, arteria renale, la spermatica interna, l'aorta, l'arteria iliaca interna e le arterie vescicali.

La mucosa è rivestita da epitelio di transizione ed è, generalmente, sollevata in pieghe longitudinali; la parete presenta uno strato di muscolatura liscia.

A livello della giunzione ureterovesicale, la muscolatura liscia presenterebbe un segnapassi che genererebbe onde antiperistaltiche.

#### **1.4 Anatomia della vescica**

La vescica è un organo cavo muscolo-membranoso che funge da serbatoio per l'urina; la sua capacità normale è di circa 350-450ml ma in condizioni patologiche può variare da 50-80ml a 1500 ml di urina.

La posizione della vescica cambia a seconda del suo grado di riempimento: quando è vuota è situata nella pelvi anteriore dietro alla sinfisi pubica, mentre, quando è piena, si estende in alto e in avanti nella regione ipogastrica (dove può essere palpata o individuata alla percussione: può arrivare a superare l'ombelico, globo vescicale). Si distinguono diverse porzioni: corpo vescicale (con pareti anteriore, laterali, fondo e cupola), e base vescicale (con il trigono); con il termine di "collo vescicale" si indica la regione di transizione tra vescica ed uretra.

Anteriormente prende rapporto con la faccia interna della parete anteriore dell'addome; superiormente e posteriormente prende rapporto nella femmina con l'utero e l'ileo, nel maschio con l'ileo ed il colon; posteriormente prende rapporto nella femmina con utero

e vagina (cavo vescico-uterino), nel maschio col retto (cavo retto-vescicale), i vasi deferenti e gli ureteri; nel maschio la zona corrispondente al trigono vescicale prende rapporto inferiormente con la prostata.

La vescica è contenuta nella loggia vescicale, delimitata anteriormente dal pube, superiormente dal peritoneo, posteriormente dal setto retto-vescicale (fascia prostatoperitoneale di Denonvilliers) nel maschio, e dal cavo retto-uterino nella femmina, lateralmente dai muscoli otturatori interni ed elevatore dell'ano, ed inferiormente dai legamenti pubo-vescicali e dalla base della prostata. E' circondata da connettivo lasso che contiene vasi e legamenti, suddivisibile in uno spazio prevescicale, uno retrovescicale e due spazi laterovescicali. Il peritoneo parietale la riveste solo parzialmente: quando è vuota, riveste la sua faccia superiore portandosi dalla parete addominale anteriore verso l'indietro; quando la vescica è piena, riveste cupola e fondo vescicali, formando posteriormente il cavo rettale (di Douglas).

Tra i mezzi di fissità della vescica si riscontrano, oltre al peritoneo, al connettivo circostante ed alla continuità con ureteri ed uretra, anche dei legamenti: anteriormente, in posizione mediana, il legamento ombelicale mediano, residuo dell'uraco; a lato di questo si trovano i legamenti ombelicali laterali (residuo obliterato dell'arteria ombelicale); inferiormente, pubovescicale e, nel maschio, quelli puboprostatici.

Vista dall'interno la vescica presenta una mucosa rosea che lascia trasparire le pieghe dovute alla presenza dei fasci muscolari lisci sottostanti. Alla base della vescica però la mucosa si presenta liscia e distesa: questa zona prende il nome di trigono vescicale, un'area triangolare i cui angoli posteriori sono costituiti da due orifizi ureterali e

l'angolo anteriore dall'orifizio ureterale interno. Nel maschio sotto il trigono si trova la prostata. Dietro al trigono, una banda muscolare sottostante alla mucosa unisce i due orifizi ureterali ed individua dietro di sé una piccola cavità, che può aumentare di dimensioni in caso di ipertrofia prostatica dato il sollevamento del trigono, causando ristagno di urina dopo la minzione.

La vescica è vascolarizzata dalle arterie vescicali (superiore, media ed inferiore), che originano dall'arteria iliaca interna. Ad esse si aggiungono rami provenienti dalle arterie otturatoria e glutea inferiore e, nella femmina, dalle arterie uterine e vaginali. Il sangue venoso viene drenato da un plesso venoso perivescicale posterolaterale che termina nelle vene iliache interne. Questo plesso comunica ampiamente nel maschio con il plesso periprostatico.

I vasi linfatici vescicali drenano la linfa nei linfonodi iliaci comuni, interni ed esterni.

L'innervazione ortosimpatica della vescica origina dai neuroni pregangliari situati tra T11 ed L2, che agiscono sui neuroni postgangliari situati nel plesso ipogastrico superiore, le cui fibre si uniscono a quelle del plesso pelvico. I neuroni pregangliari parasimpatici si trovano invece nel midollo spinale a livello di S1-S2: i loro assoni attraversano il plesso pelvico e terminano sui gangli intramurali, cioè della parete vescicale.

Il parasimpatico entra in azione all'atto della minzione, stimolando la contrazione del detrusore della vescica, mentre è inibito in fase di riempimento, quando l'ortosimpatico favorisce la contrazione della muscolatura del collo della vescica e dello sfintere liscio.

Fibre sensitive nella parete della vescica percepiscono lo stato di riempimento e innescano i riflessi di svuotamento sopra i 250-300 ml: condizioni vescicali di infezione con liberazione di sostanze che irritano le terminazioni nervose viscero-sensitive abbassano la soglia scatenante lo stimolo minzionale.

**Struttura.**La parete vescicale è costituita da una tonaca mucosa, da una tonaca muscolare e da una tonaca avventizia. La mucosa è rivestita da epitelio di transizione, un epitelio impermeabile e distensibile: a vescica vuota è costituito da 3-5 strati cellulari, che a vescica piena scivolano l'uno sull'altro e si riducono di numero.

La muscolatura liscia vescicale è suddivisa in detrusore e trigono. Il trigono comprende:

- a) fibre provenienti dall'uretere intramurale, che uniscono i due orifizi ureterali e costituiscono la parte più superficiale della muscolatura del trigono per poi entrare nell'uretra (nella prima parte di quella maschile e in tutta quella femminile);
- b) fibre più esterne longitudinali che, originate dallo stato più esterno dell'uretere, vengono a costituire la componente più profonda della muscolatura del trigono.

A livello del trigono la mucosa è strettamente aderente alla muscolatura liscia e si presenta liscia.

Il decorso delle fibre detrusoriali è organizzato in modo complicato: a livello del corpo e della cupola vescicale si possono individuare uno strato interno a rete, uno strato intermedio circolare ed uno strato esterno longitudinale; in realtà, i singoli fasci muscolari nel loro decorso passano da uno strato all'altro. In condizioni patologiche di

ostruzione al flusso dell'urina dalla vescica, i fasci muscolari lisci si ipertrofizzano e traspaiono attraverso la mucosa (vescica a colonne).

Superficialmente alla tonaca muscolare, l'avventizia è rivestita dal peritoneo parietale sulla superficie posteriore della vescica, mentre nelle parti restanti si perde nel connettivo pelvico.

### **1.5 Anatomia dell'uretra**

E' l'ultimo tratto delle vie escrettrici dell'apparato urinario,e si estende dal collo vescicale al meato uretrale esterno. Presenta notevoli differenze nei due sessi: nel maschio è assai lunga ed è in comune tra apparato urinario e genitale, nella femmina è piuttosto breve e ha la sola funzione di eliminare l'urina al momento della minzione.

- Uretra maschile: lunga circa 18cm, va dal meato uretrale interno (angolo anteriore del trigono vescicale) a quello esterno, a livello dell'estremità libera del pene. A seconda dei rapporti topografici è suddivisa in quattro porzioni: prostatica, membranosa, bulbare e perineale.
- L'uretra prostatica lunga circa 5 cm e del diametro di 1cm deve il suo nome al fatto che attraversa la ghiandola prostatica in prossimità della sua superficie anteriore. Sulla faccia interna della sua parete posteriore è presente una sporgenza detta "collicolo seminale",sulla quale sboccano i dotti eiaculatori e ai lati della quale si aprono i dotti prostatici.
- L'uretra membranosa: lunga circa 1 cm, del diametro di 0,6cm, attraversa il diaframma pelvico e il trigono urogenitale e al limite con l'uretra bulbare

presenta una curvatura a concavità anteriore. E' circondata da muscolatura striata, ovvero lo sfintere esterno volontario dell'uretra. A lato dell'uretra membranosa si trovano due ghiandole bulbouretrali, i cui dotti escretori terminano a livello del tratto iniziale dell'uretra peniena.

- La porzione bulbare: lunga 1cm, è il tratto di maggior calibro (1,5cm), contenuto nel bulbo del corpo cavernoso dell'uretra.
- La porzione peniena: la più lunga, è anche detta cavernosa o spongiosa in quanto decorre nel solco delimitato dai corpi cavernosi ed è contenuta nel corpo spongioso dell'uretra. La sua parte terminale a livello del glande presenta una modesta dilatazione (fossetta navicolare). In condizioni di flaccidità del pene, presenta una curvatura a concavità inferiore, che scompare in erezione. Il primo tratto dell'uretra è rivestito da epitelio di transizione, poi compaiono isolotti di epitelio colonnare pseudo-stratificato o stratificato. In prossimità del meato uretrale esterno compare un epitelio pavimentoso composto. La lamina propria è riccamente vascolarizzata ed erettile.
- Uretra femminile: lunga circa 4cm, con un diametro di 6mm, va dal meato uretrale interno a quello esterno, dirigendosi in basso e in avanti con una lieve curvatura anteriore e aderendo alla faccia anteriore della vagina. Attraversato il pavimento pelvico, sbocca a livello del meato uretrale esterno davanti alla vagina e circa 2,5cm dietro al clitoride. Vicino, si trovano diverse ghiandole mucose, che alcuni chiamano "prostata femminile". Il suo lume ha aspetto stellato in sezione. Ha una spessa parete muscolare liscia a strati, che nel suo

terzo medio è circondata dallo sfintere esterno striato volontario. Anche l'uretra femminile presenta un epitelio di rivestimento della mucosa inizialmente di transizione, poi pseudo-stratificato ed infine pluristratificato. La sottomucosa è molto vascolarizzata. E' maggiormente distensibile di quella maschile.

**Meccanismo sfinterico.** L'uretra maschile prostatomembranosa e tutta l'uretra femminile sono coinvolte nella continenza urinaria. Nel maschio, la muscolatura liscia longitudinale della parete dell'uretra prostatica, in continuità con quella longitudinale interna del detrusore e con il trigono e il collo vescicale, dove le fibre circolari del detrusore sono più concentrate, costituiscono lo sfintere prossimale dell'uretra. Lo sfintere uretrale distale comprende la muscolatura liscia dell'uretra distale e lo sfintere striato volontario. La componente striata intrinseca comprende una componente di fibre a contrazione lenta (non soggette a fatica muscolare) che mantengono il tono sfinterico; la componente striata estrinseca a fibre a contrazione rapida, per le "emergenze". Inoltre l'intera ghiandola prostatica contiene un contingente di muscolatura liscia che nell'insieme contribuisce allo "sfintere liscio involontario".

Nella femmina il terzo medio dell'uretra è circondato dallo sfintere striato con le stesse componenti intrinseca ed estrinseca del maschio.

Il muscolo elevatore dell'ano nella femmina agisce come terzo sfintere indiretto contribuendo con la sua forza occlusiva alla continenza.

## **1.6 Embriologia dell'apparato urinario**

Lo sviluppo del rene avviene attraverso tre fasi successive: il pronefro, il mesonefro e il metanefro. Il pronefro si forma durante la terza settimana di gestazione dalla porzione più craniale del mesoderma e regredisce intorno all'ottava settimana. Il dotto del pronefro rappresenta una via escrettrice primitiva e rudimentale che scompare cranialmente per continuarsi in posizione caudale con il dotto mesonefrico di Wolff. Questo sbocchetta nella cloaca, la porzione posteriore dell'intestino primitivo che diventerà il seno urogenitale. Nel maschio il dotto di Wolff persiste ed viene dotto deferente. Dall'estremità distale del dotto mesonefrico origina, per gemmazione, l'abbozzo dell'uretere o gemma ureterale. La regressione del mesonefro avviene dopo la formazione del dotto mesonefrico e del dotto paramesonefrico di Muller, posto medialmente rispetto al primo. Nelle donne, dal dotto paramesonefrico di Muller originano l'utero e la vagina; negli uomini, invece, persiste nell'utricolo prostatico (un piccolo tubulo a fondo cieco che si apre nell'uretra prostatica, a livello del collicolo seminale) e nell'appendice testicolare (formazione solida del polo superiore del testicolo che può andare incontro a torsione). Non appena giunge in contatto con il metanefro, la gemma ureterale si ramifica. Se la divisione dell'uretere avviene prima si forma il "doppio distretto renale". La porzione di mesoderma a contatto con la gemma ureterale prende il nome di blastema nefrogenico, la cui differenziazione in tubuli e dotti collettori avviene grazie ai segnali rilasciati dalla gemma ureterale stessa. Contemporaneamente alla formazione del sistema collettore si assiste allo sviluppo dei glomeruli renali, attraverso l'induzione dell'angiogenesi. I reni metanefrici si trovano nella pelvi, uno vicino all'altro.

Alla fine della nona settimana di gestazione raggiungono la posizione definitiva, migrando verso la parete laterale dell'addome. Durante la loro migrazione, subiscono una rotazione di 90 gradi per cui l'ilo, che all'inizio si trova in posizione ventrale, si rivolge medialmente.

## **Capitolo 2: Reflusso vescico- ureterale**

### **2.1 Definizione**

Il reflusso vescico- ureterale (RVU) è definito come il passaggio retrogrado permanente o intermittente di urina dalla vescica urinaria al tratto urinario superiore, in uno o entrambi gli ureteri, la pelvi renale, o entrambi. Quando il passaggio risulta permanente va considerato sempre un fenomeno patologico. Infatti ilRVU è un disordine anatomico e/o funzionale con conseguenze anche potenzialmente gravi, come cicatrici renali, ipertensione ed insufficienza renale [1,2]

A seconda della eziologia il RVU può essere primitivo o secondario e presentare diversi livelli di gravità. La maggior parte dei pazienti presenta formecongenite/primitive, con un basso grado di severità, in assenza di cicatrici renali o danni permanenti.

### **2.2 Eziologia**

In base all'eziologia il reflusso vescico-ureterale si distingue in RVU primario e secondario.

- **Il RVU Primario** nei bambini rappresenta un difetto congenito della struttura e del funzionamento dell'orifizio ureterale e della giunzione vescico-ureterale, derivante da alterazioni di sviluppo della gemma ureterale o della sua interazione con il mesenchima metanefrico, o entrambi.

Il reflusso avviene quindi nonostante il profilo pressorio di riempimento vescicale sia adeguatamente basso, e può essere attribuibile ai vari componenti della giunzione vescico-ureterale, come nel caso di un uretere intravescicale corto o del tutto assente, l'assenza di un adeguato sostegno del detrusore, il dislocamento laterale dell'orifizio ureterale, una configurazione anomala dell'orifizio ureterale ad esempio a "ferro di cavallo", a "buca da golf"; viene da sé che più severa sarà l'anomalia, più grave sarà il reflusso. Il RVU si realizza quando si ha uno squilibrio funzionale e/o anatomico dei diversi fattori che presiedono al corretto funzionamento anti-reflusso della giunzione vescico-ureterale. Questi fattori includono l'integrità funzionale dell'uretere, la composizione anatomica della giunzione vescico-ureterale e la compliance vescicale. L'uretere costituisce un condotto dinamico che grazie alla propagazione neuromuscolare di un'attività peristaltica anterograda consente l'apertura del lume ureterale distale, prevenendo il reflusso urinario; questa capacità è coadiuvata da una porzione di uretere che decorre attraverso il muscolo detrusore all'interno della parete vescicale. In questo modo l'uretere intramurale viene compresso passivamente dalla parete vescicale durante la fase di riempimento prevenendo l'ingresso retrogrado di urine in uretere.

Fondamentale per ottenere tale scopo è il rapporto tra la lunghezza del tunnel ureterale intramurale e il diametro del lume ureterale, infatti è stato dimostrato che nei bambini privi di RVU esso è di 5:1, contrariamente nei soggetti affetti da

tale anomalia risulta essere di 1.4:1.8. Quando la lunghezza del tratto intramurale dell'uretere è ridotta, o il rapporto tra questa e il calibro del meato ureterale è inferiore a 4 o, ancora, quando l'angolo di incidenza tra l'uretere e la vescica tende ad ampliarsi, realizzando così un allineamento delle due estremità, si determinano le condizioni di reflusso vescico – ureterale [1,3].

La stasi urinaria secondaria ad alterazioni del meccanismo antivalvolare, soprattutto in corrispondenza delle alte vie urinarie, favorisce la proliferazione batterica predisponendo i pazienti a ricorrenti infezioni delle vie urinarie (IVU).

Inoltre possono essere associate al reflusso primario anche le disfunzioni vescicali minzionali, come l'instabilità detrusoriale e l'incoordinazione tra detrusore e sfintere uretrale; la presenza di contrazioni vescicali non inibite è la più comune alterazione urodinamica associata a reflusso nei bambini neurologicamente normali.

Molti studi genetici sono stati fatti per la ricerca di geni che causano reflusso vescico-ureterale negli esseri umani e molti geni sono stati considerati responsabili della formazione della gemma ureterale e nella sua crescita.

Uno studio condotto nel 2000 ha concluso che un reflusso vescico-ureterale primario è geneticamente eterogeneo, con una probabile locus localizzato sul cromosoma 1.

- **Il RVU Secondario** riguarda invece patologie ostruttive della vescica che possono creare pressioni di riempimento e svuotamento così elevate tali da sopraffare anche un meccanismo valvolare intramurale antireflusso del tutto normale. Queste alterazioni possono essere sia funzionali che anatomiche. La

più comune ostruzione anatomica della vescica nella popolazione pediatrica è rappresentata dalle valvole dell'uretra posteriore (VUP). Il reflusso è presente in una percentuale compresa tra il 48% e il 70% dei pazienti con VUP. La risoluzione delle VUP può essere responsabile della scomparsa del reflusso in un terzo dei pazienti. Un'altra causa può essere l'ostruzione del collo vescicale. In realtà nelle bambine l'ostruzione anatomica del collo vescicale è rara. La più comune ostruzione strutturale è dovuta ad un ureterocele che prolassa nel collo vescicale. In questi casi il reflusso controlaterale all'ureterocele è riferibile alla conseguente ostruzione al flusso e spesso si risolve con la decompressione dell'ureterocele.

Altre cause anatomiche possono essere il doppio distretto renale completo o il diverticolo paraureterale di Hutch. Più in generale, se la risoluzione dell'ostruzione determina una rapida scomparsa del reflusso, il reflusso è probabilmente secondario.

In alternativa all'ostruzione anatomica, anche le cause neurofunzionali di elevate pressioni endovesicali predispongono al RVU. In particolare, una vescica neurogena associata a spina bifida è a rischio di sviluppare il reflusso, a causa di una alterata dinamica di riempimento/svuotamento del serbatoio vescicale, con elevate pressioni endovesicali: questa situazione è spesso secondaria a dissinergia detrusore-sfinteriale, che comporta elevati rischi di lesione dell'alto tratto urinario da RVU, e di conseguenza danno parenchimale renale.

### 2.3 Fisiopatologia

Come esposto in precedenza, l'ingresso obliquo dell'uretere in vescica e il lungo tunnel ureterale intramurale prevengono il reflusso. La proporzione tra la lunghezza del tunnel sottomucoso e il diametro ureterale è di 5:1 nelle giunzioni uretero-vescicali non refluenti, in quelle refluenti invece scende ad 1.4:1.8

I pazienti affetti da RVU non trattato possono sviluppare lesioni renali che portano ad un danno della funzione renale; quest'ultime sono spesso presenti già alla diagnosi iniziale, sviluppandosi generalmente durante il primo anno di vita. Il reflusso persistente a livello renale oltre che causare le *scars* del parenchima può portare ad eventuale nefropatia da reflusso con conseguente danno della funzione renale, ipertensione e proteinuria.

Il RVU comporta la risalita nel rene di urine, che possono entrare a livello delle papille renali: le urine possono essere infette o sterili. Il reflusso intrarenale di urine infette è ritenuto il principale responsabile del danno renale. La presenza di endotossine batteriche (liposaccaridi) attiva la risposta immunitaria dell'ospite ed il rilascio di radicali liberi dell'ossigeno, i quali, insieme agli enzimi proteolitici conducono reazione infiammatoria con successiva fibrosi e conseguente cicatrizzazione del parenchima renale colpito durante la fase di guarigione. Il reflusso intrarenale di urine sterili invece non è stato dimostrato che produca *scars* renali clinicamente significative. In accordo con ciò, il trattamento profilattico a lungo termine con basse dosi di antibiotico allo

scopo di mantenere le urine sterili sembra inibire la formazione di cicatrici nei bambini con RVU non complicato.

Le lesioni renali sembrano quindi svilupparsi solo nell'ambito del reflusso intrarenale associato ad infezioni delle vie urinarie (IVU). Un'eccezione a quanto esposto è rappresentata dal reflusso intrarenale di urine sterili nel contesto di pressioni detrusoriali estremamente elevate, le quali possono essere causate da una vescica neurogena o da una valvola uretrale posteriore. Da studi su modelli animali, infatti, si evince che anche il reflusso di urine sterili può produrre cicatrizzazione del parenchima renale, ma solo con alte pressioni endovesicali. Hodson et al hanno dimostrato che ostruendo completamente l'uretra di maialini Sinclair e creando artificialmente alte pressioni vescicali queste venivano trasmesse alla pelvi renale portando alla formazione di lesioni renali.

La lesione parenchimale renale, associata più frequentemente ai gradi elevati di reflusso, è una delle cause più comuni di ipertensione nell'infanzia. Infatti le *scars* pielonefritiche possono, con il tempo, causare ipertensione severa per l'attivazione del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone. Wallace et al. hanno riscontrato che l'ipertensione si sviluppa nel 10% dei bambini con *scars* unilaterali e nel 18.5% di quelli con *scars* bilaterali. Tra gli adulti con nefropatia da reflusso, il 34% alla fine sviluppa ipertensione. Approssimativamente il 4% dei bambini con RVU raggiunge l'insufficienza renale end-stage.

In ogni caso è importante sottolineare che la crescita delle singole unità renali è spesso inalterata con il reflusso di basso grado.

Tuttavia, in alcuni casi un RVU di grado modesto è associato primitivamente a reni di piccole dimensioni e con ridotta funzione (ipo-displasia renale primitiva). In altre situazioni, l'ostruzione vescicale al flusso uretrale che causa RVU può essere, oltre che su base neurogena, anche dovuta a disfunzioni minzionali acquisite come la vescica neurogena non-neurogena o Sindrome di Hinman che producono ostruzioni funzionali al flusso di urina, determinate da contrazioni involontarie dello sfintere uretrale esterno durante la minzione. Questi bambini generano pressioni endovesicali patologicamente elevate, vescica iperattiva con iperreflessia e/o instabilità del detrusore ed alto residuo urinario post-minzionale, andando quindi ad esacerbare un preesistente RVU o a causare un RVU secondario. Anche le disfunzioni gastrointestinali si inseriscono in questo contesto, le più comuni sono l'encopresi e la costipazione cronica sulla base di iperattività del pavimento pelvico.

## **2.4 Epidemiologia**

**Incidenza.** Il reflusso vescico-ureterale è stato tradizionalmente visto come un disordine raro che colpiva solo una bassa percentuale di bambini (circa l'1%). Questa nozione, tuttavia, si basava su studi risalenti al 1916 ed in seguito è stato messo in discussione con studi che considerano il RVU un disordine notevolmente più comune e che poteva colpire anche bambini sani.

Esiste infatti la possibilità di una sottostima della reale incidenza del RVU dovuta all'assenza di studi su ampio campione condotti al fine di ottenere un valore di incidenza della patologia quanto più vicino a quello effettivo; in aggiunta, va sottolineato che il reflusso viene di fatto identificato in un gruppo di pazienti già di per sé selezionati, in quanto ad esempio affetti da idroureteronefrosi, o da infezioni delle vie urinarie febbrili (IVU) oppure con familiarità per RVU. Tuttavia, la prevalenza di RVU nei bambini asintomatici è stata stimata 0,4-1,8%.

La prevalenza del RVU nei neonati è maggiore nei maschi, ma superato l'anno di vita la patologia risulta essere 5-6 volte più comune nelle femmine piuttosto che nei maschi; la sua incidenza inoltre viene a diminuire con l'aumentare dell'età del bambino e risulta 10 volte maggiore nei bambini di razza nera piuttosto che in quelli di razza bianca ed infine i bambini dai capelli rossi risultano ad aumentato rischio di sviluppare la patologia.

Tra i neonati in cui un'ecografia prenatale identificava idronefrosi e che sono stati sottoposti a screening per RVU, la prevalenza è del 16%.

All'interno della popolazione con IVU l'incidenza oscilla tra il 30% ed il 50% a seconda dell'età e del sesso, mentre nelle pielonefriti acute varia dal 20% al 40%.

Esiste inoltre una chiara correlazione tra RVU e disturbi del tratto urinario inferiore, infatti alcuni studi hanno descritto che la presenza di RVU in bambini con disfunzione dell'apparato urinario inferiore è di circa 40-60%. È possibile infatti che il RVU sia secondario a disturbi minzionali e che il trattamento di questi si tradurrà nella

correzione del RVU. Al contrario, un alto grado di RVU può influenzare le dinamiche della vescica, e successivamente causare disfunzioni minzionali.

All'incirca il 30-50% dei bambini con RVU sintomatico hanno evidenza radiologica di *scars* renali, cioè di lesioni parenchimali che possono essere il risultato di una displasia congenita e/o di un danno acquisito post-infettivo.

Il reflusso retrogrado di urina può manifestarsi in modo bilaterale nel 53% dei pazienti, mentre nel 29% predilige il lato sinistro e nel 18% il lato destro.

La Nefropatia da reflusso (NR) rappresenterebbe la più importante causa di Ipertensione Arteriosa nell'infanzia. Studi di follow-up hanno evidenziato che circa il 10-20% dei bambini con NR sviluppa Ipertensione Arteriosa o Insufficienza Renale end-stage.

Il RVU rappresenta la quinta causa di insufficienza renale cronica (IRC) nel bambino: infatti nei bambini affetti da insufficienza renale end-stage che necessitano di dialisi o di trapianto, la sua incidenza è all'incirca il 6%. All'interno di una recente popolazione di bambini sottoposti a trapianto, circa il 2-3% dei casi erano dovuti a pielonefriti croniche.

**Fattori di rischio, familiarità, genetica.** Si ritiene che il RVU abbia un forte componente familiare; alcuni studi su gemelli e famiglie affette da RVU hanno mostrato che i fratelli dei soggetti affetti da RVU hanno una prevalenza di reflusso di circa il 30%, con un rischio maggiore per i fratelli minori; inoltre i figli di genitori affetti da RVU sono soggetti ad un rischio di circa il 70% di sviluppare reflusso. Viene quindi

suggerito uno screening di routine nei fratelli e nei figli di soggetti affetti da RVU, anche se asintomatici.

Studi recenti hanno mostrato che il RVU possiede una sua componente genetica individuata nelle mutazioni del fattore di trascrizione renale PAX 2, localizzato sul cromosoma 10q., nei geni che codificano per il recettore 2 dell' Angiotensina (AGTR2) e per l'enzima di conversione dell'Angiotensina (ACE). Tuttavia, l'esatta modalità di trasmissione ereditaria della patologia non è ancora completamente chiarita, ma risulta in ogni caso evidente una trasmissione del reflusso nel 30% delle famiglie con una relazione predominante attraverso la linea materna. Attualmente, la tendenza degli studiosi è quella di attribuire al RVU un'ereditarietà dominante con penetranza variabile; infatti fino al 76% dei pazienti con RVU sviluppa la patologia in utero, e fino al 34% della popolazione di bambini con reflusso ha parenti affetti dalla medesima anomalia congenita dell'apparato urinario.

## **Capitolo 3: Management del reflusso vescico-ureterale**

### **3.1 Diagnosi clinica**

Molti bambini con RVU si presentano asintomatici e procedure diagnostiche invasive non vengono eseguite.

La presentazione clinica più comune ed importante del RVU in età pediatrica è costituita però dalle IVU. Il riscontro all'urinocoltura di più di 100.000 CFU (colonie formanti unità) è indice di infezione urinaria in atto; i pazienti con IVU febbrile dovrebbero essere sottoposti ad uretrocistografia minzionale per indagare la presenza del RVU, dato che risulta presente in circa il 30% delle bambine con IVU ed anche in una percentuale ancora maggiore nei bambini. Va però precisato che il reflusso favorisce, ma non causa le IVU; infatti, l'idrouretere o l'idronefrosi, associati a reflusso di alto grado, possono agire da serbatoio per reintroduzioni anterograde ripetute di patogeni in vescica. In letteratura alcuni autori si dichiarano contrari ad indagare il reflusso dopo il primo episodio di IVU. In ogni caso, dato l'alto tasso di reflusso in questi bambini, e considerati i benefici di una diagnosi precoce seguita dall'opportuno trattamento, l'importanza di una ricerca tempestiva non può essere sottovalutata. La diagnosi ed il trattamento precoci sono cruciali per prevenire gli episodi pielonefritici e le conseguenti *scars* renali [2,4]

La prima manifestazione del RVU può verificarsi nel periodo prenatale, più precisamente durante la fase finale della gestazione, ovvero dopo la 28esima settimana, quando una dilatazione transitoria delle vie urinarie superiori viene osservata durante lo

svuotamento vescicale. All'incirca nel 16% dei neonati con riscontro prenatale di idroureteronefrosi si avrà riconoscibile dopo la nascita la presenza di RVU e la sintomatologia clinica dei neonati affetti si differenzia da quella tipica delle IVU, manifestandosi con sintomi quali distress respiratorio, irritabilità, inappetenza, vomito, deficit di crescita, insufficienza renale, episodi iperpiretici e ascite urinaria.

Il work-up diagnostico dovrebbe mirare, in prima istanza a valutare la salute e lo stato di sviluppo del bambino, la presenza di IVU, la funzionalità renale, il livello di gravità del RVU e la funzione delle basse vie urinarie.

L'iter diagnostico inizia dunque con una dettagliata anamnesi (compresa quella familiare e di screening per disfunzioni minzionali), un esame fisico che comprenda la misurazione della pressione arteriosa, l'analisi chimico-fisica delle urine (valutazione per la proteinuria), l'urinocultura e la misurazione del livello di creatinina sierica.

### **3.2 Diagnosi strumentale**

I risultati degli studi di imaging sono utili invece per la diagnosi e la classificazione del RVU, da cui poi dipende l'eventuale scelta terapeutica [3].

I test di imaging standard includono:

- **Ecografia dei reni e delle vie urinarie:** esame di prima istanza per valutare l'apparato urinario. Fornisce informazioni sulla morfologia delle vie urinarie, la dilatazione calico-pielica ed identifica possibili asimmetrie parenchimali soprattutto in caso di pielonefrite dove può risultare alterata la differenziazione cortico – midollare;

- **cistouretrografia minzionale sequenziale (CUMS):** è il gold standard per la diagnosi e la classificazione del RVU. E' un esame radiografico eseguito tramite instillazione in vescica di mezzo di contrasto iodato tramite catetere vescicale, che permette la visualizzazione diretta della vescica, degli ureteri e della pelvi.

L'International Reflux Grading System suddivide il RVU in 5 gradi (fig. 3), a seconda del livello di riempimento retrogrado e della dilatazione della via escrettrice alla uretrocistografia minzionale, e classifica in:

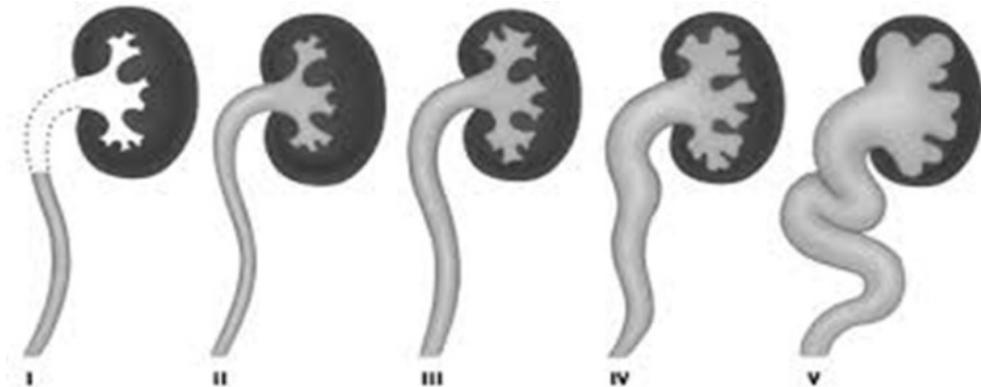
- *Grado I:* Le urine fluiscono indietro all'interno solo dell'uretere e la pelvi renale non è visualizzata alla cistografia.

- *Grado II:* Le urine fluiscono indietro all'interno dell'uretere, della pelvi renale e dei calici. La pelvi renale appare sana, priva di dilatazioni e con calici appuntiti.

- *Grado III:* Le urine fluiscono indietro all'interno dell'uretere, della pelvi renale e dei calici. L'uretere e la pelvi appaiono lievemente dilatate ed i calici minimamente smussati.

- *Grado IV:* Le urine fluiscono indietro all'interno dell'uretere, della pelvi renale e dei calici. L'uretere e la pelvi appaiono moderatamente dilatati ed i calici moderatamente corticalizzati.

- *Grado V:* Le urine fluiscono indietro all'interno dell'uretere, della pelvi renale e dei calici. La pelvi appare severamente dilatata, l'uretere tortuoso e i calici severamente appianati.



**Figura3:** Classificazione alla CUMS in base al grado del RVU.

In generale, la severità del grado di RVU è stata impiegata come fattore maggiormente determinante nella probabilità di risoluzione spontanea del reflusso e nel rischio di sviluppare danno renale. Il tasso di risoluzione spontaneo del RVU è maggiore nei bambini con un grado inferiore di reflusso (grado I-III), con RVU primario di età <1 anno al momento della presentazione ed in quelli che presentano una forma asintomatica associata ad una idronefrosi prenatale. I gradi più severi di RVU sono associati ad un minor tasso di risoluzione spontanea e ad una maggior prevalenza di scars renali. Altri fattori predittivi per la risoluzione spontanea sono l'età al momento della presentazione, il sesso, il grado, la lateralità, la modalità di presentazione clinica (storia di IVU), la presenza di scars renali e di disfunzioni minzionali.

- **Scintigrafia renale statica o dinamica:** la prima eseguita  $99^m$  Tc – DMSA (dimercaptosucinico) è un'indagine indicata per la visualizzazione morfologica della massa corticale renale e pertanto in grado di fornire delle informazioni sulle

malformazioni renali (ad es. ectopie), o sui danni parenchimali prodotti da processi infiammatori (precisamente sulle lesioni cicatriziali chiamati “scars” provocate dalle nefropatie da reflusso), e parallelamente fornisce informazioni sul parenchima funzionante residuo.

Quella dinamica, detta anche sequenziale, è indicata sia per lo studio della filtrazione glomerulare (utilizzando il tracciante  $^{99m}\text{Tc} - \text{DTPA}$  ) che per lo studio dell'estrazione tubulare, utilizzando il tracciante MAG3. Essa consente la valutazione quantitativa della funzione renale separata dai due reni (ed eventualmente degli emireni in caso di doppio distretto), oltre che della percentuale con cui ciascun rene contribuisce alla funzione globale ed al filtrato glomerulare.

Altre indagini di imaging che possono essere eseguite nell'iter diagnostico del RVU sono:

- **cistasonografia:** esame ultrasonografico che viene eseguito con l'instillazione in vescica, tramite catetere vescicale, di mezzo di contrasto ecografico. Esso fornisce informazioni sulla morfologia delle vie urinarie e sulla severità del RVU.
- **cistoscintigrafia diretta** viene eseguita con instillazione del radiofarmaco ( $^{99m}\text{Tc}$ ) in vescica attraverso il catetere. Esso permette di riconoscere la presenza di reflusso vescico-ureterale con una dose di radiazioni nettamente inferiore alla CUMS, ma rispetto a quest'ultima fornisce, però, immagini delle vie escrettrici con scarsa informazione morfologica e non permette di valutare l'uretra. Non viene quindi utilizzata nell'iter diagnostico iniziale.

- **urografia:** meno in uso rispetto ai decenni precedenti, denominata anche urografia discendente o urografia endovenosa. Consiste nell'esecuzione di radiogrammi dell'addome e dell'intero apparato urinario dopo iniezione di un mezzo di contrasto iniettato per via endovenosa e studiato con i raggi X durante la fase escretoria renale.
- **Uro-RMN:** unisce informazioni anatomiche e funzionali in un singolo esame, consentendo una valutazione globale del sistema escretore, del parenchima renale e dei tessuti adiacenti senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti. In casi particolari viene eseguito per una valutazione più accurata delle vie urinarie superiori.
- **studio urodinamico invasivo:** In caso di incontinenza o di persistenza di residuo post-minzionale può essere eseguito uno studio urodinamico che consente di evidenziare eventuali alterazioni funzionali delle basse vie escretrici. Questa valutazione riveste un ruolo particolarmente importante nei bambini con spina bifida o con persistenza della valvola uretrale posteriore, ma anche in bambini che in associazione al reflusso presentano disfunzioni minzionali. In particolare lo studio urodinamico non invasivo (flussometria + EMG perineale di superficie e studio ecografico del residuo post-minzionale) può fornire utili ragguagli sulla dinamica di svuotamento vescicale.
- **cistoscopia:** in passato la cistoscopia era considerata un esame fondamentale nell'inquadramento del reflusso; si riteneva infatti che la posizione e la forma dell'orifizio ureterale fossero correlate al grado ed alla prognosi del RVU. Studi successivi hanno dimostrato che la cistoscopia non è in grado di fornire dati rilevanti nella corretta gestione del paziente con RVU.

### 3.3 Trattamento del reflusso vescico- uretrale

L'obiettivo dell'intervento medico nel paziente con RVU è di favorire la fisiologica crescita renale, trattando e/o prevenendo le IVU e le pielonefriti, con il fine ultimo di impedire l'instaurarsi di insufficienza renale.

Il corretto approccio terapeutico al bambino con RVU resta ancora dibattuto ed in costante riorganizzazione; ciò nonostante, si possono identificare due principali modalità di gestione del trattamento.

La prima tendenza è quella di un **approccio conservativo** attraverso uno stretto follow-up dell'andamento della malattia. Lo scopo del trattamento conservativo è di mantenere le urine sterili nell'attesa di evidenziare la risoluzione spontanea del reflusso attraverso l'imaging di controllo.

Per raggiungere tale obiettivo, vengono utilizzate principalmente due modalità di trattamento, la profilassi antibiotica a lungo termine e il trattamento puntuale del singolo episodio di IVU (antibioticoterapia al bisogno). Il razionale dell'approccio conservativo risiede nel fatto che il RVU è in grado, con il tempo, di andare incontro a risoluzione spontanea, soprattutto nei pazienti con basso grado di reflusso (81% e 48% nei gradi I-II e III-IV, rispettivamente).

La corretta educazione minzionale ed uno stretto follow-up rappresentano tasselli fondamentali nella corretta impostazione di questo approccio clinico, ad esempio una grossa assunzione di liquidi ed uno svuotamento vescicale regolare e completo svolgono un ruolo chiave.

Viene da sè però che l'approccio osservazionale vada poi abbandonato in favore di un intervento terapeutico in tutti i casi di sviluppo di un infezione urinaria febbrile.

Si può quindi affermare che il follow-up conservativo è una opzione accettabile nei bambini con:

- RVU di grado I, II, III e IV, fatta eccezione però per il grado IV bilaterale;
- meno di 1 anno di età, perché possono avere, con alta probabilità, una spontanea risoluzione della malattia;
- RVU di grado V unilaterale e senza scars renali.

Il secondo approccio è rappresentato dalla **correzione attiva della patologia** attraverso l'esecuzione di interventi di chirurgia *open* o laparoscopico, o di procedure *mininvasive* come il trattamento endoscopico basato sulla iniezione sottomucosa di sostanze specifiche che agiscono come bulking agents.

### **3.4 Profilassi antibiotica**

Il principio di base della profilassi antibiotica a lungo termine assume che il RVU tende alla regressione spontanea in circa 3-10 anni. In attesa della risoluzione spontanea, le IVU vanno prevenute attraverso la somministrazione quotidiana di basse dosi di antibiotici, ovvero con il 30% o il 50% della dose terapeutica.

Molteplici studi hanno messo in dubbio la necessità della profilassi antibiotica, sottolineando che, in determinati pazienti, il rischio di sviluppare pielonefriti e danno renale, in assenza di trattamento antibiotico profilattico, è comunque basso.

Una percentuale di bambini affetti da un primo episodio di IVU, compresa tra il 30% e il 50%, avrà una ricorrenza di infezione. Spesso però si presuppone, errando, che il RVU sia responsabile di IVU, principalmente perché la diagnosi di reflusso il più delle volte segue la comparsa di una infezione urinaria. In realtà però, a meno che il reflusso non sia sufficientemente severo da indurre stasi urinaria, il RVU non predispone di per sé allo sviluppo di IVU.

Più spesso le infezioni sono il risultato di condizioni predisponenti, come una precedente storia di IVU, il sesso femminile in epoca scolare e adolescenziale, la costipazione, la minzione infrequente, l'incompleto svuotamento e le ridotte difese immunitarie.

La somministrazione di profilassi antibiotica per ridurre la probabilità di sviluppo di IVU è stata associata ad un aumento di circa 24 volte del rischio di comparsa di resistenza al trimetropim-sulfametossazolo da parte dell'*Escherichia coli*.

La profilassi antibatterica è stata inoltre messa in discussione anche sotto il profilo dell'efficacia nella prevenzione delle IVU.

Alcuni studiosi sostengono che l'antibiotico profilassi sia sicura ed efficace nella prevenzione delle infezioni urinarie e sia in grado di ridurre l'incidenza di pielonefriti nei bambini con RVU.

A causa della mancanza di prove di efficacia e della possibilità di eventi avversi dell'antibiotico profilassi, sono stati condotti molti studi al fine di valutare l'efficacia del trattamento profilattico nei bambini con reflusso, e di conseguenza la sua

necessità. In questi studi il campione di bambini con RVU veniva randomizzato ed incluso in due gruppi distinti, ad un gruppo veniva somministrata l'antibiotico profilassi, mentre l'altro gruppo veniva posto sotto osservazione.

In generale, questi studi non sono riusciti a dimostrare, nei bambini affetti da RVU e trattati con profilassi antibiotica, una riduzione significativa dell'incidenza di pielonefriti acute o di *scars* renali. In aggiunta, alcuni studi hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di IVU nei bambini in antibiotico profilassi, dovuto fondamentalmente allo sviluppo di antibiotico resistenza da parte dei batteri.

I bambini sottoposti a profilassi antibiotica per cinque anni hanno una probabilità di sviluppare IVU che può raggiungere il 42% e di questi il 22% sviluppa infezioni febbrili.

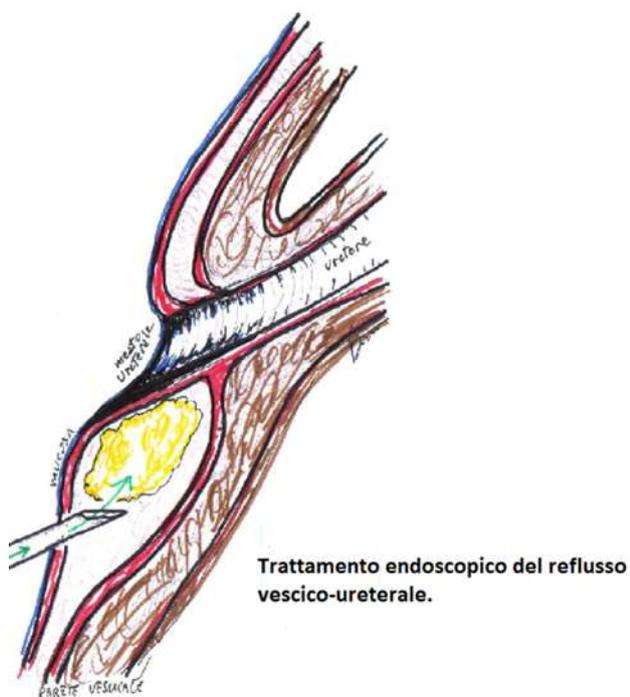
Inoltre, il RVU tende a scomparire lentamente nel tempo: dopo un anno di profilassi, il tasso di risoluzione della patologia è all'incirca del 37% nei bambini con reflusso di II grado, del 33% in quelli con III grado e vicino allo 0% in quelli con un grado IV.

In uno studio multicentrico dell'*International Reflux Study Group* il tasso di risoluzione spontanea del RVU nei bambini con grado III e IV era inferiore al 20% dopo 5 anni di profilassi, e all'incirca del 52% dopo 10 anni di profilassi antibiotica.

Va sottolineato, inoltre, che il trattamento conservativo prevede ripetute cistouretrografie, procedure associate ad un tasso di invasività non indifferente [10].

### 3.5 Trattamento endoscopico del reflusso vescico – ureterale

Il trattamento endoscopico del RVU è una metodica meno invasiva rispetto all'intervento tradizionale a cielo aperto ed in determinati casi risulta risolutiva. Essa consiste nell'iniezione, per via endoscopica, a livello della sottomucosa dell'orifizio ureterale, di una sostanza capace di creare un valido e/o accettabile supporto al di sotto dell'uretere intramurale (fig. 4).



**Figura4: *Trattamento endoscopico del RVU.***

La tecnica è di facile esecuzione e di durata inferiore al trattamento chirurgico tradizionale e il suo risultato dipende da una serie di fattori correlati quali: quantità di materiale, sito di iniezione, origine primitiva o secondaria del RVU [5,6]

Possibili materiali da utilizzare per un trattamento endoscopico del RVU sono:

- Il “politetrafluoroetilene” o meglio conosciuto come “pasta di Teflon”: sostanza costituita da una sospensione di materiale biologicamente inerte utilizzata come prima scelta nel trattamento di RVU endoscopico.
- Il “collagene bovino” : sostanza altamente purificata e utilizzata nel trattamento endoscopico sub – ureterale.
- Il “Deflux”, copolimero destranomero/acido ialuronico (Dx/HA)(Deflux®): un agente iniettabile che si compone di particelle sferiche di destranomero in un gel di acido ialuronico, lentamente biodegradabile, non immunogeno e non derivato da animali, di diffuso impiego e con una elevata percentuale di guarigione per RVU. Le dimensioni della particella di destranomero sono superiori rispetto a quelle del politetrafluoroetilene e dovrebbero quindi prevenire la complicità di una migrazione linfatica dimostrata in precedenza con l’utilizzo del politetrafluoroetilene. Esso rappresenta l’unico agente attualmente approvato dall’ *American Food and Drugs Administration* (FDA) per il trattamento del RVU primario.
- Il “Macropastique”, agente volumizzante dei tessuti molli.

Sebbene il trattamento endoscopico del reflusso non sia efficace quanto il reimpianto ureterale, offre però una correzione mininvasiva della patologia attraverso una procedura ambulatoriale o in ricovero breve associata a basso rischio di complicanze.

Inoltre nonostante apparentemente si presenti come una procedura di semplice esecuzione, molti studi hanno dimostrato che esiste una considerevole curva di apprendimento, con un miglioramento dei risultati ottenuti con l'aumentare dell'esperienza [6].

Sono stati identificati inoltre una serie di fattori che possono favorire il successo della correzione endoscopica, in particolare:

- RVU di basso grado;
- assenza di sintomi da disfunzione minzionale;
- grandi volumi di Dx/HA iniettato;
- aspetto “a vulcano” dello sbocco ureterale dopo l' iniezione;
- acquisita tecnica endoscopica da parte dell' operatore.

I risultati dei follow-up a breve termine effettuati per valutare la risoluzione del RVU a seguito di un singolo trattamento endoscopico con Dx/HA hanno mostrato un tasso di successo che oscilla tra il 59% e il 95% per uretere.

Una recente *review* sistematica mostra come il tasso di successo globale medio a 3 mesi dopo l'iniezione di Dx/HA sia pari al 77%, benché la percentuale di successo varia ampiamente tra i diversi studi pubblicati.

Se i pazienti vengono sottoposti ad una seconda procedura endoscopica per persistenza del RVU, il tasso di successo aumenta; va però sottolineato che diversi studi hanno dimostrato che una terza iniezione risulta solo raramente curativa e che la probabilità di successo di questa tecnica diminuisce proporzionalmente con l' aumentare del grado di RVU presente prima del trattamento.

L'efficacia a lungo termine delle correzione endoscopica del reflusso non è ben documentata.

In uno studio con un follow-up di durata maggiore, 49 pazienti sottoposti a trattamento endoscopico con Dx/HA mantenevano la risoluzione della patologia sia al controllo a 3 mesi che a quello a 12 mesi, ma dopo un tempo medio di 3 anni, il 13% mostrava ricorrenza del reflusso.

Solo un unico studio in letteratura presenta un follow-up a lungo termine del trattamento endoscopico nel RVU; in questo studio i pazienti sono seguiti in media per i successivi 14 anni dall'iniezione endoscopica di politetrafluoroetilene ed i risultati mostrano la persistenza dell' efficacia del trattamento nel 95% dei pazienti.

Nonostante questa importante mancanza di dati, negli ultimi anni l'uso del Dx/HA è drasticamente aumentato, tanto che alcuni autori ne consigliano l'impiego come trattamento di prima linea contro il RVU.

Il volume di Dx/HA iniettato e l'età del paziente, dopo averli "corretti" per il grado di RVU, invece, non risultano significativamente associati con la riuscita della procedura. In aggiunta, oltre al potenziale fallimento dell'iniezione delle diverse

sostanze utilizzate, sono stati riportati casi di calcificazione dell'impianto iniettato, ovviamente, anche in questo caso, sono necessarie maggiori evidenze e soprattutto follow-up a lungo termine più numerosi. Infine, la possibilità che si verifichi un'ostruzione a seguito dell'utilizzo di Dx/HA risulta invece essere pari allo 0.6%.

Il trattamento endoscopico sta diventando negli ultimi anni un'opzione sempre più importante nella gestione del paziente con reflusso vescico-ureterale, in quanto risulta meno invasiva della chirurgia "a cielo aperto" ed in grado di ridurre il tasso di pielonefriti febbrili, di scars renali e la necessità di somministrazione dell'antibiotico profilassi a lungo termine [6].

### **3.6 Trattamento chirurgico open del reflusso vescico- ureterale**

La correzione chirurgica del RVU consiste nello smontaggio della giunzione ureterovesicale (GUV) e nella sua ricostruzione mediante reimpianto dell'uretere in vescica [7,9].

Alcune indicazioni relative per una gestione chirurgica del paziente con RVU potrebbero includere:

- reflusso di grado V e di grado IV bilaterale;
- megauretere ostruttivo e refluyente;
- anomalie congenite come la presenza di un doppio distretto escretore o di un diverticolo paraureterale;
- RVU di grado V dopo il primo anno di età;

- RVU persistente nonostante trattamento medico per oltre tre anni;
- pielonefriti ed IVU febbrili in pazienti in trattamento con antibiotico profilassi;
- ridotta crescita renale;
- progressivo scarring renale in pazienti che assumono profilassi antibiotica;
- molteplici allergie a farmaci che precludono l'utilizzo di antibiotico profilassi;
- chiaro desiderio dei genitori di un trattamento definitivo.

Nonostante che le tecniche di reimpianto ureterale sono state perfezionate e siano molteplici, sommariamente possono essere classificate in due categorie [11,12]:

- **Approccio chirurgico intravesicale** nel quale la vescica viene incisa ed aperta e gli ureteri vengono dissecati per via endovesicale .
  - **La tecnica transvesicale di Politano-Leadbetter** prevede una incisione cutanea trasversale (sec. Pfannenstiel) e l'apertura franca della vescica. L'uretere intravesicale viene liberato dalle sue connessioni con la parete vescicale (fig. 5), "estratto" dalla vescica e reinserito in essa attraverso un'apertura creata nella parete vescicale superiormente al vecchio orifizio; a questo punto viene creato un tunnel sottomucoso in cui l'uretere rientra in vescica partendo da un punto più alto rispetto alla posizione naturale. La mucosa vescicale sopra l'uretere viene richiusa e viene ricostruito un nuovo orifizio ureterale nella posizione in cui era situato quello precedente. Questo intervento ha lo scopo di allungare il decorso intravesicale dell'uretere, elemento chiave per la prevenzione del reflusso [13].



**Figura5: Isolamento intravesicale degli ureteri.**

- **La tecnica transvescicale secondo Cohen** (proposta nel 1975), è la tecnica più utilizzata, e prevede la creazione di un nuovo tunnel sottomucoso dell'uretere in cui lo sbocco ureterale resta lo stesso e l'uretere viene reimpiantato attraverso un tunnel ureterale trans-trigonale, definito "*transtrigonal ureteroneocystostomy*". In casi di uretere notevolmente dilatato può essere necessario un modellamento dell'uretere prima del suo reimpianto in vescica. Un'altra manovra chirurgica di supporto in particolari situazioni è la cosiddetta "poas-hitch", cioè la sutura della vescica al muscolo poas, posto lateralmente e superiormente alla vescica. Tale tecnica serve a

guadagnare lunghezza quando l'uretere è corto ed inoltre garantisce una maggiore fissità della vescica.

A fine dell'intervento chirurgico viene generalmente posizionato un catetere vescicale/tubo vescicostomico, un tutore ureterale transcutaneo/stent ureterale JJ, un drenaggio perivescicale nello scavo pelvico ed un drenaggio sottocutaneo, che vengono rimossi nei primi giorni post-operatori secondo necessità (quantità e qualità del secreto).

- **Approccio chirurgico extravescicale** nel quale gli ureteri sono dissecati fuori dalla parete vescicale senza necessità di apertura della vescica [12].

- **La procedura extravescicale o tecnica Lich** (descritta nel 1961) prevede l'incisione della parete vescicale a partire dall'esterno con liberazione dell'uretere fino al suo sbocco in vescica. La parete vescicale (muscolo detrusore) situata al di sotto del normale decorso dell'uretere viene incisa per 3 cm circa e scollata dalla mucosa (strato più interno della parete vescicale) per formare una sorta di tragitto. L'uretere è posizionato in tale canale, o tragitto intravescicale, e la parete vescicale viene richiusa al di sopra di esso a formare un più lungo decorso intravescicale dell'uretere. Tale tecnica si basa sul presupposto che la creazione di un tunnel intravescicale, tale da consentire un più lungo decorso dell'uretere all'interno della parete vescicale, sia l'elemento fondamentale nella prevenzione del reflusso (fig. 6).



**Figura 6: Isolamento extravesicale dell'uretere.**

Sono stati pubblicati numerosi studi con grosse casistiche di pazienti sottoposti a intervento chirurgico endovesicale o extravesicale e dalla revisione dei risultati riportati si evince un tasso di successo superiore al 95% per il reimpianto ureterale *open*, tasso che si avvicina al 100% per i gradi più bassi di reflusso.

Queste procedure, ovviamente, si associano al rischio connesso all'anestesia e a possibili complicanze, che includono l'ostruzione ureterale, il reflusso persistente, le infezioni e il sanguinamento [14,15].

### **3.7 Trattamento mini-invasivo del reflusso vescico- ureterale**

Negli ultimi dieci anni, nell'ambito del trattamento chirurgico del reflusso vescico-ureterale sono state descritte tecniche mini-invasive quali la tecnica laparoscopica e la tecnica robotica, con entrambi gli approcci intra ed extravescicale [9] .

- **L'approccio extravescicale per via laparoscopica** (laparoscopic extravesical transperitoneal approach, LETA) rappresenta l'approccio laparoscopico più utilizzato.

Prima dell'intervento viene inserito sterilmente un catetere vescicale e nei bambini in cui si sospetta la presenza di un doppio sistema collettore, al fine di valutare gli orifizi ureterali e controllare l'anatomia della vescica, viene effettuata una cistoscopia diagnostica.

L'intervento viene realizzato con l'utilizzo di tre-quattro trocar: uno da 10 mm per l'ottica da 30° e altri tre da 3 mm per l'inserimento dello strumentario. Il chirurgo si posiziona alla testa del paziente con l'assistente a sinistra e l'infermiere a destra. Viene quindi inserita l'ottica tramite il trocar transombelicale e gli altri due posti rispettivamente a destra e a sinistra, inseriti sotto visione diretta al fine di evitare lesioni durante la loro introduzione [20].

La giunzione vescico- ureterale viene esposta tramite l'utilizzo di una trazione inserita attraverso la parete addominale e posta sulla cupola vescicale, che viene così trazionata verso la parete anteriore dell'addome. Successivamente, viene inciso il peritoneo per l'identificazione e l'isolamento dell'uretere distale che viene sezionato e trazionato fino

alla giunzione vescico-ureterale, per fornire una mobilità tale da consentire un reimpianto senza tensione.

Viene quindi re-inciso il peritoneo per esporre così la parete muscolare della vescica e creare un tunnel laterale con una lunghezza quattro volte maggiore la dimensione dell'uretere. A questo punto la vescica è riempita parzialmente con soluzione fisiologica in modo tale da esporre la mucosa ed evitare la sua perforazione durante l'incisione del muscolo detrusore e si prosegue con una delicata sezione delle fibre muscolari del muscolo detrusore. Dopo aver completato la dissezione e creato un nuovo tunnel nel piano muscolare, viene inserito un nuovo filo di sutura sempre per via trans-parietale e, dopo aver collocato l'uretere nel tunnel che è stato appena creato, si sutura lo stesso con 3 o 4 punti nel piano muscolare inciso, che viene chiuso al di sopra dell'uretere. Nella fase finale l'uretere viene fissato senza tensione per evitare stenosi o ischemia e il catetere vescicale viene rimosso.

L'approccio extravescicale laparoscopico può evitare gli svantaggi di apertura della vescica, ma essere causa di disfunzioni de novo dello svuotamento vescicale in circa il 10% dei pazienti e ad oggi non ha ancora raggiunto consenso popolare e non rappresenta una raccomandazione nelle linee guida internazionali per la difficoltà tecnica della dissezione e della sutura necessaria per creare un meccanismo valvolare efficace; tuttavia numerose casistiche di riparazione laparoscopica sono state descritte a partire dal 1994, anno in cui fu descritta la tecnica per la prima volta da Ehrlich et al., al fine di trovare un'alternativa alla chirurgia open tradizionale per ridurre la morbilità

perioperatoria e la lunga durata dell'ospedalizzazione. Pochi centri pediatrici hanno abbracciato sia la tecnica laparoscopica cross-trigonale extravesicale, sia la tecnica open, e le percentuali di successo sono stati paragonabili alla chirurgia open tradizionale [18,19].

Dall'analisi della letteratura è emerso che l'approccio laparoscopico con reimpianto extravesicale per il trattamento del RVU rappresenta una tecnica sicura ed efficace per il trattamento del RVU mono o bilaterale, con riduzione della durata dell'ospedalizzazione, un minore dolore post operatorio rispetto alla tecnica open tradizionale. Inoltre con la tecnica laparoscopica è possibile nei casi in cui il RVU è associato a doppio distretto urinario, ureterocele e deterioramento della funzione del polo renale superiore, eseguire una eminefrectomia con escissione dell'ureterocele e reimpianto ureterale in un unico intervento, minimizzando i rischi della tecnica open.

- La **tecnica di reimpianto intravesicale per via laparoscopica** consiste nel riprodurre in modo mini-invasivo la tecnica tradizionale di Politano. Essa necessita però della creazione di una pneumovesica e dell'utilizzo di tre trocar vescicali, posizionati sotto via cistoscopica: un trocar mediano per l'ottica 0° da 5 mme due trocar da 5 mm in triangolazione con l'ottica per gli strumenti. Dopo rimozione del cistoscopio si procede all'insufflazione della vescica con CO2 con una pressione di 8-12 mmHg e una portata di 2-3 l/min, e al posizionamento delle trazioni di monofilamento 5.0. Viene eseguita una incisione sull'orifizio ureterale con dissezione circonferenziale dell'uretere interessato, facendo attenzione a non danneggiare la vascolarizzazione ureterale con l'

elettrocauterizzazione. L'uretere da reimpiantare viene mobilizzato per un'adeguata lunghezza, e dopo la creazione di un tunnel sottomucoso vescicale, con foro di uscita controlaterale all'orifizio originario, l'uretere viene spostato in linea retta e superiormente all'orifizio originale. L' incisione del detrusore per la creazione del tunnel deve essere di circa 3-4 cm; infine viene eseguito uno spatolamento della parte terminale dell'uretere ed un'anastomosi ureterovesicale con sutura intracorporea in monofilamento 5-0, con tre o quattro punti per orifizio ureterale [12] .

I vantaggi della procedura laparoscopica intravesicale sono: assenza di passaggi "ciechi" con rischio di attorcigliamento o ostruzione ureterale, ridotto trauma della vescica, riduzione dell'ematuria e degli spasmi vescicali nel post-operatorio e una rapida ripresa, ma risulta tecnicamente impegnativa a causa della piccola capacità vescicale in età pediatrica, che rappresenta uno spazio limitato alle manovre chirurgiche.

Pur non essendo prive di svantaggi, complessivamente le percentuali di successo operatorio per gli approcci laparoscopici sono risultati paragonabili alle tecniche open ed i progressi nella mini-invasività hanno causato comunque uno sviluppo continuo di queste tecniche per il trattamento chirurgico del reflusso vescico- ureterale, così come quello che riguarda la tecnica robotica ricostruttiva, che pian piano sta acquistando un interesse crescente. In genere i costi della robotica sono molto maggiori, i tempi operatori sono più lunghi, ma la durata del ricovero e l'uso di antidolorifici sono ridotti rispetto alla tecnica open [16,17].

Diversi studi hanno documentato la sicurezza e l'efficacia del reimpianto extravescicale con tecnica robotica anche nei bambini, con tassi di successo paragonabili alla tecnica di reimpianto open, mentre altri autori hanno riportato tassi di guarigione più bassi (77-92,3%).

Per il reimpianto extravescicale con approccio robotico è stata riportata anche per questa tecnica un alto tasso di ritenzione vescicale postoperatoria transitoria, riducibile però con una micro-dissezione del plesso nervoso (nerve-sparing). Per il reimpianto intravescicale con tecnica robotica, invece, il suo utilizzo rimane molto limitato a causa della difficoltà tecnica, tra cui il mantenimento della pneumovesica, il posizionamento dei trocar e le difficoltà di utilizzo degli strumenti robotici nelle vesciche con piccola capacità come quelle in età pediatrica, per cui i vantaggi sembrano più evidenti nei bambini più grandi.

Tuttavia, i sostenitori di questo approccio intravescicale hanno fatto notare che il vantaggio di questa tecnica consiste nell'evitare un approccio extraperitoneale, escludendo quindi le potenziali complicanze connesse ad esso, e replicare il gold-standard della tecnica intravescicale open [17] .

Studi a lungo termine saranno necessari per dimostrare l'efficacia, i costi ed il miglioramento del decorso post-operatorio nella tecnica robotica e laparoscopica rispetto alla tecnica open [21,22].

### **3.8 Follow-up**

Riguardo i controlli da effettuare nei pazienti una volta intrapreso un iter terapeutico, sia esso di tipo conservativo o chirurgico, la modalità di follow-up è pressoché sovrapponibile e si avvale sia di controlli clinici-laboratoristici, sia di controlli strumentali. Per i pazienti sottoposti a trattamento conservativo (PAC o trattamento isolato delle IVU), l'intervallo temporale dei controlli clinici strumentali dipende dal quadro clinico (presenza di IVU), dalla possibilità di risoluzione spontanea della malattia (che rispecchia il grado del reflusso) e dalla presenza di disfunzioni vescicali/intestinali. Esso consiste nella valutazione clinica (peso, statura, pressione arteriosa esame fisico, esame chimico-fisico delle urine, urinocoltura) e in esami strumentali quali ecografia renale e cistouretrografia minzionale. Lì dove il paziente presenti episodi di IVU ricorrenti in corso di trattamento conservativo è opportuno inoltre integrare il follow-up con Scintigrafia al DMSA, che rappresenta il gold standard per lo studio degli scars renali.

Nel caso dei pazienti sottoposti a terapia chirurgica, il follow-up consiste in:

#### **Controlli clinici-laboratoristici**

- Valutazione clinica annuale: peso, statura, pressione arteriosa;
- Esame chimico fisico delle urine ed urinocoltura per la presenza di batteriuria ogni anno ed in caso di febbre, irritabilità, inappetenza, irrequietezza, dolori addominali, vomito.

### **Esami strumentali**

- Ecografia reni e vie urinarie ad un mese dal trattamento chirurgico;
- CUMS a 6 mesi dal trattamento chirurgico;
- Ecografia reni e vie urinarie ogni 12 mesi + controllo clinico;
- SCINTIGRAFIA RENALE nei casi con ecografia patologica, IVU ricorrenti, RVU di III-V grado, ridotto funzione renale preoperatoria, filtrato glomerulare.

È consigliato inoltre ripetere scintigrafia renale in caso di nuovi episodi di infezioni febbrili.

## **Capitolo 4**

### **4.1 Scopo dello studio**

Lo scopo di questo studio è quello di confrontare i risultati di 3 tecniche chirurgiche differenti attualmente in uso per la correzione del RVU: la tecnica open tradizionale (secondo Cohen), la procedura endoscopica (subureteric transurethral injection, STING) e la tecnica di reimpianto ureterale extravescicale per via laparoscopica secondo Lich Gregoir (Laparoscopic extravesical ureteral reimplantation, LEVUR).

### **4.2 Materiali e metodi**

Abbiamo analizzato una casistica di 90 pazienti operati in due centri europei di chirurgia pediatrica nel periodo compreso tra Gennaio 2012 e Giugno 2016 per RVU primario.

Trenta (30) pazienti presentavano un reflusso bilaterale e per questo motivo sono stati trattati un totale di 120 unità ureterali. I criteri di esclusione sono stati: RVU di I grado, RVU di V grado con megauretere che richiede un modellamento ureterale, RVU secondario e pazienti già operati per RVU. Sono stati esclusi anche pazienti con anomalie anatomiche concomitanti significative (ad esempio, grandi diverticoli para-ureterali, ureteri ectopici, doppi distretti renali), che avrebbero potuto modificare l'indicazione dell'intervento chirurgico come anche le percentuali di successo.

Sono stati inclusi pazienti con RVU da II a V grado che non richiedono modellamento ureterale.

Per quanto riguarda i 90 pazienti, 50 erano femmine e 40 maschi, con un'età media di 4,86 anni (range 11 mesi-12 anni) ed un peso medio di 18,5 kg (range 6-59 Kg). Sono stati arruolati con metodo retrospettivo 30 pazienti per ogni gruppo: 30 pazienti operati con la tecnica intravesicale secondo Cohen a cielo aperto, 30 utilizzando LEVUR e 30 con la tecnica STING.

Nel gruppo STING, il 50% dei pazienti presentava un RVU di II grado e solo il 6,7% presentava un RVU di V grado, mentre nel gruppo della tecnica open secondo Cohen il 60% dei pazienti aveva un RVU di V grado e 0% di II grado; nel gruppo LEVUR la maggior parte dei pazienti aveva un RVU di III- IV grado.

Le procedure sono state eseguite da tre chirurghi esperti in due istituti diversi.

### **Tecnica chirurgica**

Tutti i pazienti sono stati operati in anestesia generale. I pazienti che sono stati sottoposti a tecnica STING e LEVUR monolaterali non hanno mantenuto catetere vescicale, stent ureterali o drenaggi durante il periodo post-operatorio, mentre abbiamo preferito mantenere un catetere vescicale per le prime 24 ore dopo l'intervento chirurgico in pazienti sottoposti a riparazioni LEVUR bilaterali e per un tempo variabile nei pazienti sottoposti a Cohen [19,23] .

In laparoscopia abbiamo utilizzato un'ottica da 10 mm 30 ° e due trocars da 3 mm. La vescica è stata sospesa alla parete addominale con un punto trans-parietale per esporre meglio la giunzione vescico-ureterale (GUV). L'uretere distale è stato isolato e sezionato verso la GUV. Il peritoneo è stato inciso per esporre la parete muscolare della vescica e creare un tunnel laterale. L'uretere è stata poi posto nel tunnel appena creato ed il muscolo detrusore è stato riavvicinato con punti di sutura staccati.

Per quanto riguarda la procedura endoscopica, abbiamo adottato in tutti i pazienti il metodo di iniezione sub-ureterale (STING). Abbiamo usato un cistoscopio operativo di 9,5 millimetri di diametro. Sotto visione diretta un ago è stato introdotto sotto la mucosa della vescica, circa 2-3 mm sotto l'orifizio ureterale interessato, alle ore 6. L'ago è stato poi avanzato nella lamina propria nella parte sottomucosa dell'uretere e il bulking agent è stato iniettato. Abbiamo usato il destranomero/copolimero di acido ialuronico (Dx/HA) come bulking agent. Questo agente è stato preferito in quanto risulta facile da iniettare, è biodegradabile, presenta un volume di impianto stabile ed è attualmente la prima scelta nel trattamento endoscopico del RVU per la sua sicurezza ed efficacia [6].

Per quanto riguarda la procedura open secondo Cohen, tutti i pazienti hanno ricevuto una classica incisione Pfannestiel ed è stata effettuata una apertura della vescica. Un tunnel cross-trigonale è stato effettuato per portare l'uretere al lato controlaterale e alla fine dell'intervento sono stati posizionati un catetere vescicale, un drenaggio nello spazio pre-vescicale, stent ureterali e un tubo vescicostomico. Abbiamo preferito lasciare sia un catetere vescicale sia un vescicostomia nel gruppo di pazienti trattati per

via open, perché nella nostra esperienza i cateteri vescicali a causa di ematuria post-operatoria, vanno spesso incontro ad ostruzione. Al fine di evitare la formazione di coaguli di sangue nelle urine, abbiamo effettuato anche il lavaggio della vescica con soluzione fisiologica attraverso la vescicostomia soprattutto nel primo periodo post-operatorio [23,24].

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando lo Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), versione 13.0. La significatività è stata definita come  $p < 0,05$ . Le variabili categoriche sono state confrontate con il test  $\chi^2$  Person e il test di Fisher. Le variabili ordinali sono state confrontate con il test  $t$  Student a due code. I dati sono stati presentati come media deviazione +/- standard (SD). La valutazione del follow-up (in media 2,6 anni) ha incluso l'esame clinico, l'ecografia renale e la cistouretrografia minzionale (CUMS), praticata in tutti i casi trattati 6 mesi dopo l'intervento chirurgico.

I gruppi sono stati confrontati per quanto riguarda: il tempo operatorio, la durata del ricovero ospedaliero, la durata di ematuria, il dolore ed il disagio postoperatorio, la richiesta di analgesici, la persistenza del RVU, le complicanze intra e post-operatorie ed i costi di ospedalizzazione.

### 4.3 Risultati

Sessanta pazienti hanno ricevuto un trattamento del reflusso unilaterale (18 pazienti sottoposti a STING, 22 sottoposti a LEVUR e 20 sottoposti a reimpianto secondo Cohen); mentre trenta pazienti hanno ricevuto un trattamento bilaterale (12 sottoposti a STING, 8 sottoposti a LEVUR e 10 sottoposti a reimpianto secondo Cohen).

Per quanto riguarda le indicazioni chirurgiche, 71 pazienti (78.8%) hanno mostrato infezioni febbrili ricorrenti del tratto urinario prima dell'intervento chirurgico (minimo un episodio, massimo 11 episodi, 3.11 mediana  $\pm$  SD 2.601); 58 pazienti (81.7%) hanno presentato infezioni del tratto urinario nonostante la somministrazione di profilassi antibiotica continua (PAC), mentre 13 pazienti (18,3%) hanno presentato IVU subito dopo l'interruzione della PAC. I rimanenti 19 pazienti hanno mostrato nuovi scars renali e/o una marcata diminuzione della funzione renale ( $> 20\%$  rispetto alla funzione del rene controlaterale) alla valutazione di routine con scansione DMSA renale ed erano candidati per la correzione chirurgica di RVU. Una disfunzione minzionale è stata diagnosticata in 7 pz (4 sottoposti a STING, 1 pz sottoposto a LEVUR e 2 pz sottoposti a reimpianto secondo Cohen): questi pazienti erano tipici ritenzionisti con un numero medio di 3 minzioni al giorno e dopo l'intervento chirurgico sono stati istruiti a praticare frequenti svuotamenti vescicali da praticare ogni 2 ore.

I dati demografici di base di tutti i pazienti sono riportati in Tabella 1.

	STING (n=30)	LEVUR (n=30)	Cohen (n=30)
<b>II grado di RVU</b>	15 (50%)	5 (16.6%)	0
<b>III grado di RVU</b>	7 (23.3%)	8 (26.6%)	2 (6.7%)
<b>IV grado di RVU</b>	6 (20%)	13 (43.4%)	10 (33.3%)
<b>V grado di RVU</b>	2 (6.7%)	4 (13.4%)	18 (60%)
<b>Riparazione monolaterale</b>	18	22	20
<b>Riparazione bilaterale</b>	12	8	10
<b>Disfunzione vescicale</b>	4	1	2
<b>Media follow-up (anni)</b>	2.7	2.9	3.1
<b>Indicazioni chirurgiche</b>			
<b>IVU ricorrenti nonostante PAC</b>	22	17	19
<b>IVU ricorrenti senza PAC</b>	4	5	4
<b>Presenza di scarring renale alla scintigrafia</b>	4	8	7

**Tabella 1: Dati demografici.**

Tutte le procedure sono state completate senza complicanze intraoperatorie e nessuna conversione ad un altro tipo di procedura è stata effettuata.

Il follow-up variava tra 1 e 5 anni (media 2,7 anni nel gruppo di STING, 2,9 anni nel gruppo LEVUR e 3,1 anni nel gruppo Cohen).

Il tempo operatorio è risultato più breve in maniera statisticamente significativa utilizzando STING rispetto alle altre tecniche, sia per il trattamento monolaterale ( $16,50 \pm SD 2.013$  minuti [STING] vs  $95,50 \pm DS 33.59$  minuti [LEVUR] vs  $109.35 \pm DS 17.73$  minuti [Cohen];  $p = 0.001$ ), sia per le correzioni bilaterali ( $26.39 \pm SD 5.013$  minuti [STING] vs  $128.60 \pm DS 36.58$  minuti [LEVUR] vs  $149.15 \pm DS 28.75$  minuti [Cohen];  $p = 0.001$ ).

Il ricovero in ospedale è risultato statisticamente più breve nella tecnica STING e LEVUR rispetto alla Cohen ( $1,11$  giorni  $\pm SD 0,567$  [STING] vs  $2,41$  giorni  $\pm SD 0,867$  [LEVUR] vs  $12,58$  giorni  $\pm SD 4.263$  [Cohen];  $p = 0.001$ ) (Tabella 2).

	<b>STING</b>	<b>LEVUR</b>	<b>Cohen</b>	<b>STING vs LEVUR (p value)</b>	<b>STING vs Cohen (p value)</b>	<b>LEVUR vs Cohen (p value)</b>
<b>Catetere vesc.</b>	0	8(26.6%)	27(90%)	0.001	0.001	0.001
<b>Vescicostomia</b>	0	0	23(76.6%)	0.001	0.001	0.001
<b>Anticoliergici</b>	0	0	2(6.66%)	ns	ns	ns
<b>Richiesta analgesici (giorni)</b>	1.00±0.29	1.30±0.59	4.83±2.87	ns	0.001	0.001
<b>Tempo operatorio nel RVU monolat (minuti)</b>	16.50±2.013	95.50±33.59	109.35±17.73	0.001	0.001	0.049
<b>Tempo operatorio nel RVU bilaterale (minuti)</b>	26.39±5.013	128.60±36.58	149.15±28.75	0.001	0.001	0.049
<b>Ospedalizzazione (giorni)</b>	1.11±0.567	2.41±0.867	12.58±4.263	0.001	0.001	0.030

**Tabella 2: Management post-operatorio per ciascun gruppo.**

Nessuno dei pazienti sottoposto a STING e a procedura LEVUR monolaterale avevano ricevuto il posizionamento di un catetere vescicale durante il periodo post-operatorio, mentre gli 8 pazienti sottoposti riparazione bilaterale con tecnica LEVUR avevano ricevuto un catetere vescicale per le prime 24 ore dopo l'intervento, rispetto ai 27 pazienti operati con la tecnica Cohen ( $p= 0,001$ ). La richiesta di analgesici (paracetamolo 15 mg /kg; tramadolo 2 mg /kg) è risultata maggiore dopo reimpianto Cohen rispetto a STING e LEVUR (4,83 giorni  $\pm$  deviazione standard 2.87 vs 1.00 giorni  $\pm$  deviazione standard 0,29 vs 1,30 giorni  $\pm$  SD 0.59;  $p = 0.001$ ) (Tabella 2).

Nel gruppo Cohen abbiamo rimosso i drenaggi a partire dal 6<sup>o</sup>/7<sup>o</sup> giorno post-operatorio. Sono stati rimossi prima i tutori trans- ureterali, quindi il catetere vescicale il tubo vescicostomico ed infine il drenaggio nello spazio pre-vescicale. Prima di rimuovere i tutori ureterali è stato iniettato del colorante blu di metilene nel tutore stesso, che è stato clampato al fine di verificare l'assenza di edema ureterale, osservando il passaggio del colorante blu nella vescica. In alcuni casi questo test con il colorante è stato ripetuto 2-3 volte prima di rimuovere i tutori a causa dell'edema dell'uretere reimpiantato. Questo potrebbe anche spiegare la lunga durata dell'ospedalizzazione del paziente sottoposto a procedura open secondo Cohen, anche se il fabbisogno medio di analgesici è stato solo 4,8 giorni.

Abbiamo valutato il comfort post-operatorio e il dolore in tutti i pazienti di ogni gruppo nel corso della prima giornata post-operatoria attraverso la scala del dolore VAS [24]e

abbiamo creato tre categorie di comfort: molto buono (punteggio VAS 0-3), buono (punteggio VAS 3-7) e male (punteggio VAS 7-10). I punteggi oggettivi del dolore e del discomfort sono risultati peggiori dopo procedura Cohen ( $p = 0,001$ ) (Tabella 3).

	STING	LEVUR	Cohen
<b>Very good</b> (VAS score 0-3)	28 (93.3%)	30 (100%)	0
<b>Good</b> (VAS score 3-7)	1 (1.11%)	0	6 (20%)
<b>Bad</b> (VAS score 7-10)	1 (1.11%)	0	24 (80%)

**Tabella 3:** *Dolore e comfort post-operatorio per ciascun gruppo di pazienti utilizzando la scala VAS.*

Per quanto riguarda le complicanze post-operatorie, la tecnica Cohen ha presentato un numero maggiore di complicanze rispetto alla tecnica LEVUR e Sting [11 (36,6%) vs 2 (6,7%);  $p = 0,001$ ] [26,28].

Tutte le complicanze ad eccezione di un caso sono state classificate come di II grado in base al sistema di classificazione Clavien-Dindo [25]; infatti, queste si sono risolte spontaneamente o dopo terapia medica, senza la necessità di un nuovo intervento chirurgico. Solo un paziente è stato sottoposto a Cohen è stato nuovamente operato a

causa di una ostruzione ureterale acuta nel periodo post-operatorio (III giorno post-operatorio) [grado III-B] [27].

Per quanto riguarda le infezioni urinarie post-operatorie, solo 4 pazienti (4,4%) hanno mostrato a lungo termine IVU ricorrenti e sono stati trattati con CAP, senza differenze significative tra ogni gruppo. Ematuria e stranguria si sono verificati solo dopo il reimpianto intravesicale ( $p= 0,001$ ). La persistenza di reflusso era più alta dopo la puntura endoscopica rispetto alle tecniche LEVUR e Cohen (10 casi vs 5 Cohen e 4 LEVUR,  $p = 0.001$ ) (Tabella 4).

Inoltre, abbiamo analizzato i costi intraoperatori (materiali, manodopera, tempo) e costi di ospedalizzazione per tutte le procedure e i risultati mostrano che i costi intraoperatori sono stati significativamente più alti utilizzando la tecnica STING rispetto alle altre tecniche ( $p= 0.001$ ) e questa differenza era principalmente legata ai costi di bulking agent utilizzato. I costi di ospedalizzazione erano significativamente più alti dopo la procedura di Cohen ( $p = 0,001$ ) (Tabella 4).

	<b>STING</b>	<b>LEVUR</b>	<b>Cohen</b>	<b>STING vs LEVUR (p value)</b>	<b>STING vs Cohen (p value)</b>	<b>LEVUR vs Cohen (p value)</b>
<b>All complications</b>	2(6.66%)	2(6.66%)	11(36.6%)	ns	0.001	0.001
<b>Fever</b>	0	0	0	ns	ns	ns
<b>UTIs</b>	1(3.33%)	1(3.33%)	2(6.66%)	ns	ns	ns
<b>Bleeding</b>	0	0	0	ns	ns	ns
<b>Urinoma</b>	0	0	1(3.33%)	ns	ns	ns
<b>Wound dehiscence</b>	0	0	1(3.33%)	ns	ns	ns
<b>Recurrent abdominal pain</b>	0	0	1(3.33%)	ns	ns	ns
<b>Urinary retention</b>	0	0	1(3.33%)	ns	ns	ns
<b>Nausea/vomiting</b>	1(3.33%)	0	4(13.3%)	ns	ns	0.035
<b>Re-operation</b>	0	0	1(3.33%)	ns	ns	ns
<b>Acute ureteral obstruction</b>	0	0	1(3.33%)	ns	ns	ns
<b>Stranguria</b>	0	0	3(10%)	ns	ns	ns
<b>Hematuria</b>	0	0	28(93.3%)	ns	0.001	0.001
<b>Reflux persistence</b>	10(33.3%)	4(13.3%)	5(16.6%)	0.001	0.001	ns
<b>Intraoperative costs (Eur)</b>	2.226	1.357	1.248	0.001	0.001	ns
<b>Post-operative hospitalization costs (Eur)</b>	1.057	1.854	6.953	ns	0.001	0.001

**Tabella 4: Complicanze post-operatorie e outcome per ciascun gruppo**

#### **4.4 Discussione**

Negli ultimi 30 anni l'approccio terapeutico ai bambini con RVU ha subito una drammatica evoluzione: da un intervento principalmente chirurgico verso un approccio conservativo con profilassi antibiotica continua fino ad un approccio mini-invasivo utilizzando la tecnica endoscopica o laparoscopica o ad un sorveglianza attiva senza profilassi in pazienti asintomatici e senza infezioni delle vie urinarie [3,9].

Analizzando la letteratura internazionale è evidente che la scelta del trattamento del RVU nel bambino è un processo individualizzato [3]. Per quanto riguarda gli approcci chirurgici attualmente disponibili, questi consistono nel classico approccio open che prevede l'utilizzo della tecnica di reimpianto ureterale secondo Cohen o Politano-Leadbetter [7], l'approccio endoscopico utilizzando bulking agent [18] e l'approccio laparoscopico con reimpianto extravesicale secondo Lich Gregoir [23,26] o reimpianto laparoscopico intravesicale descritto da Yeung e Valla [20].

Considerando che ci sono scarse relazioni comparative nella letteratura internazionale, e considerando che nei nostri centri eseguiamo i 3 approcci differenti (chirurgia open, endoscopica e laparoscopica), abbiamo deciso di creare questo studio al fine di confrontare i risultati delle 3 tecniche diverse e fornire criteri più oggettivi quando c'è un'indicazione alla correzione chirurgica.

I criteri di esclusione di questo studio sono stati: RVU di I° per il quale non vi è alcuna indicazione al trattamento chirurgico e RVU di V° con megauretere, in cui è necessario un rimodellamento ureterale, impegnativo da eseguire con approccio laparoscopico.

Inoltre, abbiamo escluso i pazienti già operati per RVU e i pazienti con anomalie anatomiche concomitanti significative (ad esempio, grandi diverticoli para-ureterali, ureteri ectopici, doppi distretti), che avrebbero potuto modificare l'indicazione all'intervento chirurgico, come anche le percentuali di successo [28].

In questo studio abbiamo deciso di analizzare diversi parametri: tasso di successo, decorso post-operatorio, durata del ricovero, complicanze post-operatorie ed i costi, poichè abbiamo notato, nella nostra esperienza, che vi è una differenza profonda nel periodo post-operatorio per quanto riguarda il dolore, il disagio e la necessità di farmaci analgesici tra le diverse tecniche adottate. Il primo e più impressionante risultato del nostro studio è la differenza nella durata del periodo post-operatorio. Infatti, i pazienti sottoposti a tecnica endoscopica e LEVUR hanno avuto un decorso post-operatorio più rapido, manifestato meno dolore e periodi di richiesta di analgesici più brevi rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia open.

I pazienti che sono stati sottoposti ad iniezione endoscopica e LEVUR non sono stati sottoposti nel post-operatorio al mantenimento di cateteri vescicali, stent ureterali o drenaggi, non presentando ematuria e spasmi vescicali, rispetto al lungo e doloroso decorso post-operatorio dei pazienti sottoposti a chirurgia a cielo aperto. Al contrario, il catetere vescicale nelle prime 24 ore dopo l'intervento chirurgico è stato sempre mantenuto nei pazienti sottoposti a reimpianti bilaterali per via laparoscopica, al fine di evitare il rischio post-operatorio di ritenzione urinaria post-operatorio riportato nelle riparazioni bilaterali. Infatti, nella nostra serie abbiamo avuto solo 1 paziente che ha

presentato difficoltà di svuotamento vescicale nel post-operatorio, che era stato sottoposto a reimpianto bilaterale secondo Cohen e che ha richiesto il cateterismo uretrale temporaneo dopo l'intervento. I casi trattati con LEVUR non sono stati associati a disfunzione vescicale come nella chirurgia open, anche quelli sottoposti a procedure bilaterali [27].

La procedura secondo Cohen ha presentato complicanze significativamente più elevate in termine di morbidità rispetto alle procedure LEVUR e STING. In particolare, i pazienti sottoposti a tecnica Cohen hanno presentato ematuria, spasmi vescicali importanti con conseguente dolore e perdite urinarie perivescicali, tale da necessitare di un drenaggio nello scavo pelvico per drenare la raccolta. Inoltre, in alcuni casi si sono presentati occlusioni di tutori o stent a causa dell'importante ematuria. Tuttavia, la maggior parte delle complicanze registrate nella nostra casistica sono state classificate come di II° grado, in base al sistema di classificazione Clavien-Dindo [25]; infatti, queste complicanze hanno mostrato risoluzione spontanea o dopo terapia medica, senza la necessità di reintervento chirurgico. Solo un paziente, sottoposto a tecnica Cohen, è stato nuovamente operato a causa di una ostruzione ureterale acuta [grado III-B].

I dati che riguardano l'ospedalizzazione e la morbidità post-operatoria erano tutti significativamente migliori dopo tecnica STING e LEVUR, rispetto alla procedura Cohen.

Questi dati sono stati confermati anche dall'analisi dei dati infermieristici; infatti, per i pazienti operati con la tecnica open, gli infermieri sono stati chiamati per problemi o

dolore più volte al giorno rispetto all'assistenza richiesta dai pazienti sottoposti a LEVUR e STING. Inoltre, i punteggi registrati utilizzando la scala del dolore VAS erano peggiori dopo tecnica Cohen [24].

Per quanto riguarda la durata dell'intervento chirurgico, l'endoscopia è stata statisticamente più rapida rispetto alla chirurgia open e laparoscopica, sia per le correzioni monolaterali, sia per le bilaterali.

Per quanto riguarda il punto di vista tecnico, sembra che la tecnica LEVUR sia tecnicamente più difficile per i chirurghi, in quanto richiede un team qualificato in tecnica laparoscopica e la sua curva di apprendimento è più lunga rispetto alle altre due tecniche. Per questo motivo è necessario iniziare un training operatorio per LEVUR al fine di ben dominare tutti i dettagli della tecnica [27]. Nella nostra esperienza con la tecnica LEVUR, la curva di apprendimento e il tempo operativo si è ridotto drasticamente dopo 5-6 casi. Abbiamo effettuato una registrazione video di tutte le nostre procedure, per permettere ai chirurghi di essere critici nei riguardi della loro tecnica e consentendo così un ulteriore miglioramento. Inoltre, queste procedure laparoscopiche avanzate hanno una pessima ergonomia per i chirurghi e in un recente articolo Esposito et al [28] dimostrano che dopo questo tipo di procedure, i chirurghi ricorrono spesso all'assunzione di farmaci anti-infiammatori per curare dolori alla spalla, alla schiena o al polso. Analizzando la letteratura internazionale, l'endoscopia sembra essere la tecnica più costosa rispetto alla chirurgia open e alla LEVUR e questo aspetto è legato agli alti costi degli bulking agents utilizzati [29].

La gestione responsabile delle risorse limitate dovrebbe essere un fattore importante nella scelta tra le diverse tecniche disponibili. Per questo motivo abbiamo deciso di analizzare i costi intraoperatori (materiali, manodopera, tempo) e i costi di ospedalizzazione per ciascuna procedura e il risultato ha mostrato che i costi intraoperatori sono statisticamente superiori utilizzando STING rispetto alle altre tecniche e questa differenza è da riferire all'elevato costo dei bulking agents. I costi di ospedalizzazione, invece, sono significativamente più elevati dopo la procedura di Cohen ed in questo caso la differenza è legata alla maggiore degenza ospedaliera.

La persistenza del reflusso, come già riportato nella letteratura internazionale, è stata maggiore dopo puntura endoscopica rispetto a LEVUR e Cohen [26]. Analizzando la letteratura internazionale, infatti il tasso di successo utilizzando la tecnica open secondo Cohen e LEVUR è superiore al 95%, mentre il tasso di successo della tecnica endoscopica dopo la prima iniezione è di circa il 75-80% [30]. Questo è un fattore molto importante da considerare nella scelta della tecnica da utilizzare, in quanto i genitori chiedono al chirurgo la risoluzione della patologia più che altri punti della tecnica [31].

Abbiamo riportato un tasso di successo del 67% con procedura di iniezione endoscopica. Ci sono molti fattori che possono influenzare il successo della procedura: variabile preoperatoria (selezione dei pazienti), intraoperatoria (tecnica di iniezione) e variabili postoperatorie che hanno dimostrato una chiara correlazione con il risultato del trattamento, come la presenza di un vulcano nella sottomucosa ureterale dopo iniezione, il volume iniettato della sostanza utilizzata, il grado di RVU e l'esperienza del chirurgo.

Noi crediamo che la maggior parte dei fallimenti della tecnica siano dovuti ad errori tecnici che possono essere evitati durante l'intervento. La tecnica di iniezione (intra-ureterale, sottomucosa) e il sito di iniezione (la creazione di una catena montuosa piuttosto che un cumulo) possono essere i più importanti tra questi fattori che influenzano l'efficacia del trattamento. Dopo l'intervento le complicanze invece possono derivare dal dislocamento del bulking agent (il più delle volte la migrazione dell'impianto è caudale rispetto al sito di iniezione), la rottura (perdita di materiale attraverso una lesione della mucosa) o la dissoluzione dell'agente (diminuzione del volume dell'impianto). Mentre un errore tecnico può essere evitato, queste ultime tre complicanze possono invece essere inevitabili.

Abbiamo esaminato le cartelle dei pazienti in cui il trattamento endoscopico era fallito ed abbiamo notato come in tutti i pazienti non risultava identificabile l'impianto di Dx/HA all'ecografia eseguita durante il follow-up. Accanto all'iniezione sottomucosa, molti altri metodi di iniezione endoscopica sono stati descritti negli ultimi anni: la Hydrodistention Implantation Technique (HIT), e poi la sua modifica, la doppia HIT, descritta da Kirsch nel 2008, in cui sono realizzate due iniezioni nel tunnel intraluminale dell'uretere [32]. Quest'ultimo metodo consente di iniettare volumi relativamente più elevati di Dx/HA (1,5 cc/per uretere, a seconda del grado di idrodistensione ureterale)rispetto alla nostra tecnica che prevede un volume iniettato medio di 0,5 cc/ per uretere. Nel 2012, Kalisvaart et al hanno riferito che la doppia iniezione porta ad un tasso di successo del 93% a livello radiografico e del 93% a livello

clinico [33]. Nella nostra serie abbiamo incluso solo trattamenti endoscopici eseguiti con procedura di STING. A nostro parere, l'alto tasso di persistenza del RVU dopo procedura STING è causata dai limiti tecnici di questa metodica di iniezione, in accordo con altri studi della recente letteratura [34].

I nostri risultati hanno dimostrato che il grado del reflusso svolge un ruolo chiave nella scelta della tecnica chirurgica; infatti, nel gruppo dei pazienti sottoposti a STING, il 50% dei pazienti presentava un RVU di II grado e solo il 6,7% presentava un RVU di V grado, mentre nel gruppo dei pazienti sottoposti a Cohen il 60% dei pazienti presentava un V grado e 0% un RVU di II grado. Da questo punto di vista, la LEVUR sembra essere più maneggevole, in quanto risulta applicabile a tutti i gradi di RVU [35]. Dobbiamo anche riconoscere che un limite del nostro studio è rappresentato dal fatto che i risultati possono essere falsati dal fatto che il grado di RVU era IV o V nel 93% dei pazienti trattati con tecnica Cohen rispetto al 27% dei pazienti trattati con tecnica endoscopica e al 57% trattati con LEVUR.

I risultati del nostro studio hanno dimostrato che nei bambini affetti da RVU, la tecnica open secondo Cohen e quella laparoscopica presentano un alto tasso di successo, migliore di quello mostrato dalla tecnica endoscopica e questo dato si trova in accordo con la letteratura corrente. Confrontando le 3 tecniche sembra che la tecnica LEVUR sia superiore alle altre tecniche in termini di successo (vs iniezione endoscopica) e morbilità post-operatoria (vs Cohen reimpianto), con un periodo post-operatorio indolore e senza ematuria. Inoltre la tecnica laparoscopica offre una buona scelta in

termini di costi intraoperatori e postoperatori, a causa del breve ricovero ospedaliero e dell'utilizzo di strumentazione riutilizzabile, evitando i costi elevati connessi all'uso dei bulking agents.

A nostro parere può essere una buona opzione per un team chirurgico conoscere ed applicare le 3 tecniche, in modo da personalizzare il trattamento a ciascun paziente, con la possibilità di associare, in caso di RVU bilaterali, una procedura endoscopica sul lato con basso grado di reflusso e una procedura LEVUR sul lato con un grado di reflusso superiore [35] .

## Referenze

1. Lich R, Howerton LW, Davis LA. Recurrent urosepsis in children. *J Urol* 1961; 86(5):554–558.
2. Olbing I, Claesson I, Ebel KD, Seppanen U, Smellie JM, Tamminen-Mobius T, et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European Branch). *J Urol* 1992; 148:1653–1656.
3. Elder JS, Peters CA, Arant Jr BS, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines. Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157(5):1846–185.
4. Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: Congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol* 2010; 184:265-273.
5. Austin JC, Cooper CS. Vesicoureteral reflux: surgical approaches. *Urol Clin N Am* 2004; 31:543–557.
6. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC. The modified STING-procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* 2004; 171:2413–2416.
7. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1958;79:932–941.

8. Atala A, Kavoussi L, Goldstein D, Retik A, Peters C. Laparoscopic correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1993;150:748-751.
9. Heidenreich A, Ozgur E, Becker T, Haupt G. Surgical management of vesicoureteral reflux in pediatric patients. *World J Urol* 2004; 22: 96-106.
10. Arlen AM, Cooper CS. Controversies in the Management of Vesicoureteral Reflux. *Curr Urol Rep* 2015;16(9): 538.
11. Gregoir W. Le traitement chirurgical du reflux vesicoureteral congenital. *Acta Chir Belg* 1964; 63:431–439.
12. Lopez M, Varlet F. Laparoscopic extravesical transperitoneal approach following the Lich-Gregoir technique in the treatment of vesicoureteral reflux in children. *J Pediatr Surg* 2010; 45(4): 806-810.
13. Ellsworth PI, Merguerian PA. Detrusorraphy for the repair of vesicoureteral reflux: comparison with the Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy. *J Pediatr Surg* 1995; 30:600-603.
14. King LR. The development of the management of vesicoureteral reflux in the USA. *BJU Int* 2003; 92(Suppl.1): 4–6
15. Gillies D, Lane L, Murrell D, Cohen R. Bladder spasm in children after surgery for ureteric reimplantation. *Pediatr Surg Int* 2003; 19:733–736.
16. Duong DT, Parekh DJ, Pope JCIV, Adams MC, Brock III JW. Ureteroneocystostomy without urethral catheterization shortens hospital stay without compromising postoperative success. *J Urol* 2003; 170:1570–1573.

17. Minevich E, Aronoff D, Wacksman J, Sheldon CA. Voiding dysfunction after bilateral extravesical detrusorraphy. *J Urol* 1998; 160:1004–1006.
18. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol* 2006;175:716-722.
19. Chertin B, Colhoun E, Velayudham M, Puri P. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11 to 17 years of follow up. *J Urol* 2002; 167:1443-1446.
20. Riquelme M, Aranda A, Rodriguez C. Laparoscopic extravesical transvesical approach for vesicoureteral reflux. *J Laparoscopic Adv Surg Tech* 2006; 16: 312-316.
21. Hayn MH, Smaldone M, Ost MC, et al. Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux. *Urol Clin N Am* 2008;35: 477-488.
22. Castillo OA, Zubieta R, Yañez R. Laparoscopic surgery of vesicoureteral reflux: an experience in 42 patients with the Lich-Gregoir extravesical technique. *Actas Urol Esp* 2013; 37(10): 630-633.
23. Palmer SJ. Extravesical ureteral reimplantation: an outpatient procedure. *J Urol* 2008; 180: 1828-1831.
24. Çelebioğlu A, Küçüköğlü S, Odabaşoğlu E. Turkish Nurses' Use of Nonpharmacological Methods for Relieving Children's Postoperative Pain. *Altern Ther Health Med* 2015; 21(5):30-35.

25. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications. A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery* 2004; 240: 205-213.
26. Kirsch AJ. Outpatient surgery for vesicoureteral reflux: endoscopic injection vs extravesical ureteral reimplantation. *J Urol* 2011; 186(5): 1764-1765.
27. Delarue A, Guys JM, Louis-Borrione C, Simeoni J, Esposito C. Pediatric endoscopic surgery: pride and prejudice. *Eur J Pediatr Surg* 1994; 4: 323-326.
28. Esposito C, El Ghoneimi A, Yamataka A, Rothenberg S, Bailez M, Ferro M, Gamba P, et al. Work-related upper limb musculoskeletal disorders in paediatric laparoscopic surgery. A multicenter survey. *J Pediatr Surg* 2013;48(8): 1750-1756.
29. Kobelt G, Canning DA, Hensle TW, Lackgren G. The cost-effectiveness of endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2003; 169(4): 1480-1484.
30. Dogan HS, Altan M, Citamak B, Bozaci AC, Koni A, Tekgul S. Factors affecting the success of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux and comparison of two dextranomer based bulking agents: does bulking substance matter? *J Pediatr Urol* 2015; 11(2): 90.e1-5.
31. Callaghan K, Gray E, Caldamone A, et al. Factors involved in parental decision making for surgical correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 2008; 180:701-705.

32. Cerwinka WH, Scherz HC, Kirsch AJ. Dynamic hydrodistention classification of the ureter and the double hit method to correct vesicoureteral reflux. *Arch Esp Urol* 2008; 61(8):882-887.
33. Kalisvaart JF, Scherz HC, Cuda S, Kaye JD, Kirsch AJ. Intermediate to long-term follow-up indicates low risk of recurrence after double HIT endoscopic treatment for primary vesico-ureteral reflux. *J Pediatr Urol* 2012; 8:359-365.
34. Moliterno JA, Scherz HC, Kirsch AJ. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using dextranomer hyaluronic acid copolymer. *J Pediatr Urol* 2008; 4(3):221-228.
35. Esposito C, Mattioli G, Monguzzi GL, Montinaro L, Riccipetiotoni G, Aceti R, Messina M, Pintus C, Settini A, Esposito G, Jasonni V. Complications and conversions of pediatric videosurgery: the Italian multicentric experience on 1689 procedures. *Surg Endosc* 2002;16(5):795-798.