

IL REFLUSSO VESCICO-URETERALE NELL'ADULTO

Cristiana Rollino¹, Leonardo D'Urso², Giulietta Beltrame¹, Michela Ferro¹, Giacomo Quattrocchio¹, Francesco Quarello¹

¹Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Giovanni Bosco, Torino

²Divisione di Urologia, Ospedale S. Giovanni Bosco, Torino

Vesicoureteral reflux in adults

Vesicoureteral reflux (VUR) may be congenital or acquired. The most frequent form of congenital VUR is primary VUR. Its prevalence in adults is not exactly known, but it is higher in women, whose greater propensity for urinary tract infections increases the likelihood of an instrumental examination leading to the diagnosis of less severe cases. In men, even severe VUR may go undiagnosed for a long time.

Primary VUR is due to a defect in the valve mechanism of the ureterovesical junction. In physiological conditions, the terminal ureter enters the bladder wall obliquely and bladder contraction leads to compression of this intravesical portion. Abnormal length of the intravesical portion of the ureter due to a genetic mutation (whose location is yet to be established) leads to VUR.

In its less severe forms VUR may be asymptomatic, but in 50-70% of cases it manifests with recurrent cystitis or pyelonephritis. The manifestations leading to a diagnosis of VUR in adults, besides urinary tract infections, are proteinuria, renal failure and hypertension. The gold-standard diagnostic examination is a micturating cystourethrogram.

Reflux nephropathy develops as a result of a pathogenetic mechanism unrelated to high cavity pressure or urinary tract infections but due to reduced formation of the normal renal parenchyma (hypoplasia or dysplasia). Abnormal renal parenchyma development is attributable to the same genes that control the development of the ureters and ureterovesical junction. VUR is considered only a marker of this abnormal development, playing no role in scar formation. There is no conclusive evidence regarding the indications for VUR correction. However, the risk that VUR leads to recurrent pyelonephritis and reflux nephropathy must be kept in mind. VUR certainly has to be corrected in women who contemplate pregnancy.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Renal scars,
Surgery,
Renal failure,
Pyelonephritis,
Vesico-ureteral
reflux

PAROLE CHIAVE:

Cicatrici
corticali,
Correzione
reflusso,
Insufficienza
renale,
Pielonefrite,
Reflusso
vescico-ureterale

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Cristiana Rollino
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Ospedale S. Giovanni Bosco
Piazza Donatore di Sangue 3
10154 Torino
e-mail: cristiana.rollino@libero.it

INTRODUZIONE

Il reflusso vescico-ureterale (RVU) è una patologia di riscontro frequente nei bambini caucasici (1-2%) e molto più rara nell'età adulta. Può essere congenito o acquisito.

Il RVU congenito si può osservare in caso di ectopia ureterale, con sede del meato ureterale al di fuori del trigono vescicale, in caso di duplicazione ureterale completa (uno dei due ureteri può presentare uno strato muscolare più sottile e un decorso intravesicale più breve dell'altro) e in corso di sindrome "Prune-belly",

una malattia rara caratterizzata da un anomalo sviluppo dei muscoli addominali inferiori associato a malformazioni dell'apparato uro-genitale.

La forma più comune di RVU congenito è il RVU "primario", termine che identifica una disfunzione della giunzione vescico-ureterale, in assenza di un'altra patologia vescicale, con il passaggio di urina contro-corrente. Il RVU primario tende a risolversi in modo spontaneo con l'accrescimento, grazie all'allungamento della porzione intravesicale dell'uretere e al miglioramento della funzionalità dei meccanismi anti-

reflusso. Nell'adulto, il RVU persiste nel tempo.

Il RVU acquisito o secondario è dovuto allo sviluppo di elevate pressioni intravesicali durante la contrazione vescicale, in seguito a un'ostruzione cervico-uretrale anatomica o funzionale. L'ostruzione del collo vescicale si verifica in caso di valvole uretrali, neoplasia vescicale e ipertrofia prostatica, che determinano un indebolimento della muscolatura della giunzione vescico-ureterale. Una cistite può essere causa di RVU temporaneo per edema dei tessuti vescicali con coinvolgimento della giunzione uretero-vescicale.

Tra le forme funzionali si annoverano quelle dovute a vescica neurologica, ad anomalie dello svuotamento vescicale e a una precedente manovra chirurgica. In caso di vescica neurologica, concorrono a determinare il reflusso l'ipertrofia del muscolo detrusore, le infezioni ricorrenti, i calcoli e la frequente coesistenza di diverticoli vescicali.

La severità del RVU sembra essere correlata con la probabilità di sviluppo di complicanze, tra cui nefropatia da reflusso (NR) e danno renale anatomico e funzionale. Se la diagnosi di NR è effettuata quando il rene compromesso è ancora funzionante, è importante valutare la possibilità di recupero e stabilire quale sia la funzionalità renale residua e l'opportunità di correzione, anche chirurgica, del reflusso.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza di RVU "primario" oscilla dall'1% nel neonato al 30-45% nei bambini con infezioni urinarie (IU) (1). Nei bambini di razza bianca, la frequenza è tre volte superiore a quella nei bambini di razza nera (1).

La frequenza del RVU nell'adulto non è nota. Poiché la letteratura urologica affronta la tematica del RVU soprattutto nel bambino, Lipsky e Chisholm (2) ipotizzano che l'incidenza del RVU nell'adulto possa essere maggiore di quanto riportato in letteratura. Altri Autori (3-5) riportano frequenze del 4-25%.

Estes e Brooks (6), in 903 cistografie di soggetti adulti, evidenziarono RVU nel 5% dei casi. Vivile (7) riscontrò RVU nell'8% degli adulti con IU.

In una casistica di 86 donne giovani che avevano presentato pielonefriti non complicate studiate con cistografia, solo due (2.3%) presentavano RVU (8).

Nella nostra esperienza (9), in 43 donne sottoposte a cistografia per pielonefrite acuta ricorrente, il RVU è stato riscontrato in 9 (20.9%).

Il RVU è più frequente nel sesso femminile, con un rapporto uomini/donne variabile da 1:5 a 1:18 (10), malgrado il fatto che l'anomalia sia ereditata in ugual modo nei due sessi.

La maggiore frequenza di RVU nelle donne potreb-

be dipendere dalla loro maggiore predisposizione alle IU (nello studio di Kohler (10) il 70% delle donne e solo il 25% degli uomini presentava IU), che aumenta la probabilità dell'effettuazione di un'indagine strumentale con il riscontro anche dei casi meno severi di RVU. È, quindi, possibile che, negli uomini, i casi di RVU anche severo rimangano non diagnosticati molto a lungo.

La frequenza di RVU secondario aumenta a partire dall'età di 60-70 anni.

FISIOPATOLOGIA

In condizioni fisiologiche, il segmento terminale dell'uretere penetra nella vescica obliquamente e decorre per un tratto in sede sottomucosa. La contrazione della muscolatura vescicale determina una compressione di questa porzione intravesicale dell'uretere, mantenendola in sede posteriore.

Questa disposizione anatomico-funzionale produce un effetto a valvola che previene l'apertura ureterale durante la raccolta e lo svuotamento dell'urina.

Nei pazienti affetti da RVU primario, questo meccanismo è difettoso con un reflusso retrogrado di urina.

Nei casi in cui la diagnosi di RVU primario viene effettuata nell'adulto, l'anomalia anatomica è, in genere, meno grave.

Basi anatomo-funzionali

Stephens (11) e Gil-Vernet (12) dimostrarono l'esistenza di una muscolatura ureterale distale intrinseca che, non escludendo il meccanismo passivo, svolgerebbe un ruolo attivo importante nel mantenimento della competenza della giunzione uretero-vescicale. L'uretere, composto da tre strati muscolari (longitudinale interno, circolare intermedio, longitudinale esterno), decorre nel retroperitoneo per poi penetrare distalmente nella parete vescicale.

In condizioni normali, l'uretere è fissato alla parete vescicale lungo l'intero decorso transmurale. Lo strato longitudinale interno dell'uretere prosegue nella vescica, dove le fibre si sfoccano a ventaglio: quelle a decorso mediale si fondono con le fibre dell'uretere controlaterale e inferiormente con il collo della vescica. L'estensione longitudinale di questo strato muscolare interno costituisce il trigono superficiale. In un modo simile, lo strato avventiziale dell'uretere (anche conosciuto come "Guaina di Waldeyer") continua infero-medialmente dall'orifizio ureterale ed è in continuità con il trigono profondo. Questo rappresenta la base anatomica del meccanismo passivo antireflusso che si basa sul principio del *flap*. L'elevazione della pressione vescicale è trasmessa all'uretere terminale, a decorso sottomucoso, e ne comprime il lume contro

il trigono vescicale. Le variabili che influenzano l'efficienza del meccanismo passivo antireflusso includono la presenza di un *tunnel* di lunghezza adeguata, di un supporto posteriore appropriato con un buon tono muscolare trigonale e di una bassa pressione del serbatoio. Il rapporto adeguato tra la lunghezza dell'uretere intravescicale e il suo lume è, comunque, la variabile più importante che determina il successo del meccanismo valvolare. Paquin (13) ha individuato come ottimale un rapporto di 5:1 tra la lunghezza dell'uretere e il diametro ureterale. Il ripristino di tale rapporto deve essere l'obiettivo di tutte le tecniche chirurgiche *open* per trattamento del RVU.

Naturalmente, ciò non esclude l'elasticità dell'uretere e la presenza di un adeguato supporto muscolare nel determinare un meccanismo valvolare efficace.

Genetica

Mentre, nel RVU secondario, le cause sono spesso facilmente individuabili, non è ancora definito con certezza il *primum movens* del RVU primario, che risiede in un difetto della maturazione del mesoderma mesonefrico.

Alcune osservazioni cliniche e, in particolare, la ricorrenza familiare (la frequenza di RVU è del 30-35% nel contesto familiare (14), dell'80% nei gemelli omozigoti e del 35% nei gemelli dizigoti (15)) suggeriscono la possibilità di un importante ruolo genetico nella formazione di RVU.

L'anomalia genetica potrebbe influenzare la lunghezza dell'uretere intravescicale, critica per lo sviluppo di RVU.

I *loci* genici in cui si situa l'anomalia, così come il tipo di trasmissione ereditaria, sono sconosciuti.

È stato proposto che geni che codificano per la proteina SLIT2 e il suo recettore ROBN2 possano giocare un ruolo nella formazione degli ureteri (16).

La prima grande analisi di associazione genomica ("*genome-wide linkage*") per il RVU produsse risultati preliminari di evidenza di un locus sul cromosoma 1 e di eterogeneità genetica (17). Kelly (18) esaminò il genoma di 609 individui (283 affetti in 129 famiglie) e rilevò sei-sette regioni con associazione genomica, una delle quali nel cromosoma 2q37. Recentemente, è stato identificato un locus sul cromosoma 12p11-q13, che ha suggerito una possibile trasmissione di tipo recessivo (19), sebbene l'elevata incidenza nella prole di individui affetti sia compatibile con un'ereditarietà autosomica dominante, a penetranza incompleta.

Potrebbero non esistere *loci* maggiori per questa malformazione nella popolazione europea ed è possibile che, in funzione delle caratteristiche demografiche della popolazione, siano responsabili di RVU geni diversi (20).

Ricerca nei familiari

Sulla base dell'elevata ricorrenza familiare del RVU, è lecito chiedersi quale sia l'approccio corretto per la ricerca di RVU tra i parenti di un soggetto affetto.

Un approccio conservativo (1) si basa sull'età del familiare da indagare e sulla sua precedente storia di episodi febbrili inspiegati o di IU:

- in un bambino di età <2 anni senza storia di febbri inspiegate o di IU si suggeriscono un'ecotomografia (ETG) all'età di 3 mesi e una cistografia radioisotopica (CRI) a 6 mesi o all'età della diagnosi del familiare affetto;
- in un bambino tra i 2 e i 4 anni di età senza storia di febbre o IU è opportuna una CRI;
- in bambini di età superiore ai 6 anni, l'opzione migliore potrebbe essere un approfondimento in tempi più tardivi.

Un altro possibile approccio è quello di effettuare un'ETG vescicale ai fratelli più giovani e una CRI solo in caso di riscontro di anomalie (1).

MANIFESTAZIONI CLINICHE NELL'ADULTO (TAB. I)

Il RVU primario nell'adulto si manifesta tra la seconda e la terza decade di vita (10). In molti casi, rimane misconosciuto fino all'età adulta in assenza di IU e soprattutto nell'uomo, con un ritardo diagnostico anche di 1-30 anni (10).

Il riscontro di RVU può, quindi, essere occasionale, nel corso dell'esecuzione di esami strumentali, oppure successivo alla comparsa di segni di NR, quali ipertensione o proteinuria.

Nella forma più lieve, il RVU può essere asintomatico ma, nel 50-70% dei casi, si manifesta con cistiti recidivanti o pielonefriti (10).

In un'analisi retrospettiva di 115 pazienti (10) di 16-60 anni di età, le manifestazioni che hanno condotto alla diagnosi di RVU sono state: IU 64% dei casi, proteinuria 14%, batteriuria asintomatica 13% (riscontrata occasionalmente, in gravidanza o nel corso di accertamenti per altri problemi clinici), insufficienza renale 10%, ipertensione 10% e dolore lombare 10%. Il 13% dei pazienti di questa casistica non presentava IU. Un'IU come sintomo di esordio era più comune nelle donne (70%) che negli uomini (25%) ($p < 0.01$). Tra i pazienti con IU, l'85% aveva meno di un'infezione all'anno (10).

La proteinuria era più frequente negli uomini (37%) che nelle donne (10%) ($p < 0.02$), come anche l'insufficienza renale (31% vs 7%), mentre l'ipertensione era presente nel 34% dei casi.

Ematuria, nefrolitiasi, dolore lombare minzionale e precedente storia di litiasi rappresentavano altre manifestazioni inusuali.

TABELLA I - PRINCIPALI MODALITÀ DI PRESENTAZIONE DI RVU IN ADULTI (10)

	Donne (%)	Uomini (%)	P
Infezione urinaria	70	25	<0.01
Batteriuria asintomatica	14	6	Ns
Proteinuria	10	37	<0.02
Insufficienza renale	7	31	<0.02
Ipertensione	9	13	Ns
Dolore lombare	9	13	Ns

Nelle donne affette da pielonefrite acuta, la ricorrenza della patologia infettiva rappresentava una possibile spia di RVU (9).

DIAGNOSI

Nei bambini di età >6 anni, negli adolescenti e nei giovani adulti con IU febbrili o ricorrenti, l'ecografia è utile come *screening* iniziale per rilevare cicatrici corticali significative o anomalie urinarie che possano predisporre alle IU.

Altri accertamenti sono la cistografia minzionale retrograda (CR), la cistografia radioisotopica (CRI), la scintigrafia renale con acido dimercaptosuccinico (^{99m}TcDMSA), l'urografia, la Tomografia Assiale Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN).

È stato molto discusso su quale sia il migliore esame strumentale per giungere alla diagnosi: per ora, il *gold standard* rimane la CR (21).

Ecotomografia

L'ETG rileva facilmente anomalie di dimensioni e di morfologia dei reni.

Una dilatazione del sistema escretore e cicatrici corticali predicono il reflusso con una sensibilità del 93% (22).

L'ecografia minzionale può essere condotta attraverso l'infusione in vescica di una sospensione di galattosio (21).

Cistografia minzionale retrograda (CR)

È la metodica più utilizzata per la ricerca di RVU nella popolazione adulta (Fig. 1).

Il limite di questa tecnica risiede nell'incostante presenza di RVU, che rende possibile la sua mancata evidenza nel momento dell'effettuazione dell'esame.

L'esame viene effettuato con iniezione intravescicale di mezzo di contrasto radioopaco tramite cateterizzazione e successiva radiografia durante la fase minzionale.

Tra le diverse classificazioni del RVU, la più utiliz-



Fig. 1 - Cistografia retrograda: multipli piccoli diverticoli e pseudodiverticoli per vescica da sforzo. Durante la manovra di Valsalva si osserva un reflusso vescico-ureterale di III grado a sinistra e di I grado a destra.

zata è quella dell'*International Grading System* (22):

- Grado I: l'urina refluisce solo nell'uretere;
- Grado II: l'urina refluisce nell'uretere, nella pelvi e nei calici, che appaiono morfologicamente normali;
- Grado III: l'urina refluisce nel sistema collettore; l'uretere appare moderatamente dilatato e c'è evidenza di un iniziale arrotondamento dei calici;
- Grado IV: l'urina refluisce nel sistema collettore; l'uretere appare moderatamente dilatato e i calici appaiono arrotondati;
- Grado V: l'urina refluisce nel sistema collettore; la pelvi appare gravemente dilatata e i calici deformati a clava; l'uretere appare molto dilatato e ha un decorso tortuoso.

Cistografia radioisotopica (CRI)

La CRI diretta viene eseguita tramite infusione di soluzione salina contenente un colloide marcato con ^{99m}Tc tramite cateterismo vescicale. Il paziente urina sotto visualizzazione diretta della gammacamera. Ogni nuclide che appare negli ureteri o nel rene è anormale e, quindi, diagnostico di RVU. L'esame è più sensibile della cistografia convenzionale e ha il vantaggio di offrire un *imaging* continuo.

Il limite di questa metodica è la difficoltà di determinare il grado del RVU.

Per la CRI indiretta viene effettuato un nefrogramma *standard*; dopo 20 minuti è chiesto al paziente di urinare di fronte alla gammacamera.

La cistografia è effettuabile anche con RMN: non è sensibile come le altre tecniche, ma può essere presa in considerazione se è importante limitare il rischio di radiazione.

Urografia perfusionale

È sempre meno utilizzata per la diagnosi di RVU, perché può rivelare alcune delle alterazioni secondarie al RVU, ma non fornisce una visione dinamica. Le

modificazioni indotte dal RVU includono cicatrici corticali, deformazione a clava dei calici e dilatazione ureterale.

Tomografia Assiale Computerizzata (TC) (Fig. 2)

La TC con ricostruzioni multiformato può dimostrare la morfologia delle vie urinarie e le modificazioni secondarie al RVU. In particolare, sono ben evidenziabili le cicatrici corticali e le aree di pielonefrite.

Questo esame è superiore sia all'ecografia sia all'urografia nel rilevare anomalie parenchimali, ascessi perirenali o raccolte fluide e nel definire l'estensione della malattia. Sottopone, però, il paziente a un maggior numero di radiazioni e non viene usato come esame di routine per l'accertamento diagnostico.

Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)

È utile per definire le anomalie anatomiche delle vie urinarie e le cicatrici corticali.

Scintigrafia renale statica con acido dimercaptosuccinico (DMSA)

Questo esame è considerato attualmente il *gold-standard* per evidenziare cicatrici renali acquisite (23). Non è, tuttavia, chiaro il ruolo di questa scintigrafia nella valutazione della prima infezione urinaria nei bambini (24).

EVOLUZIONE DEL REFLUSSO VESCICO-URETERALE

La storia naturale del RVU consiste nella tendenza alla scomparsa spontanea con l'accrescimento. L'incidenza del RVU è, infatti, del 49% sotto l'anno di età, del 26% sotto i 12 anni e solo del 4% nella popolazione adulta (25, 26).

Nel 1966, Baker (27) suggeriva che la remissione spontanea avvenisse nell'80% dei casi.

La scomparsa del RVU è dovuta all'allungamento dell'uretere intravescicale e allo sviluppo della muscolatura della giunzione uretero-vescicale (28).

Cannon (29) ha rivalutato 1.761 bambini con diagnosi di RVU dopo un *follow-up* minimo di 2 anni. L'analisi multivariata ha mostrato che un miglioramento del grado di RVU in un qualunque momento nel corso del *follow-up* rappresentava un fattore indipendente di risoluzione del RVU stesso.

Nefropatia da reflusso (NR)

Per NR si intende un insieme di anomalie morfologiche che includono calici deformati a clava e grossolane e focali cicatrici corticali (30) adiacenti a un calice deformato a clava, con retrazione del profilo renale o ridotto spessore corticale (28).



Fig. 2 - TC: margini renali marcatamente irregolari, caratterizzati da profonde cicatrici.

In una metaanalisi di Faust (31) l'occorrenza di cicatrici corticali in corso di RVU (ricerca effettuata con i termini "Renal scarring", "Renal fibrosis", "Kidney scarring" e "Pyelonephritis") variava dal 26.5% al 49.0% dei casi.

I pazienti con cicatrici corticali in presenza di RVU sono a rischio per lo sviluppo di ipertensione, proteinuria, glomerulosclerosi focale e segmentaria e, in caso di RVU bilaterale, di insufficienza renale (32, 33).

Fisiopatologia della nefropatia da reflusso

I meccanismi che conducono allo sviluppo della NR sono complessi e non del tutto chiari.

Alcuni pazienti con cicatrici corticali non hanno RVU; una pielonefrite acuta in presenza di RVU può condurre a una nuova cicatrizzazione, sebbene pazienti con RVU abbiano cicatrici indipendentemente dal fatto che abbiano o meno avuto IU; alcuni pazienti con diagnosi alla nascita di RVU hanno cicatrici corticali (34, 35).

In modelli animali, l'ostacolo al flusso urinario determina anomalie multiple: arresto della maturazione glomerulare, glomerulosclerosi, ischemia, necrosi o apoptosi di cellule tubulari o di cellule dei tubuli collettori, infiammazione, proliferazione e fibrosi interstiziali, dilatazione tubulare e atrofia (36). La formazione di cicatrici corticali è, quindi, stata attribuita alle elevate pressioni intracavitarie (37) o al reflusso nel parenchima renale, soprattutto se di urine infette (38). Infatti, cicatrici corticali sono state riportate nel 30-60% dei pazienti con RVU di grado IV e V (39) e la severità della cicatrizzazione è correlata con il grado di RVU. Inoltre, sia negli animali che nell'uomo, le cicatrici si formano in corrispondenza di papille in cui è presente un reflusso intrarenale (40).

Il fermo convincimento che è stato alla base della teoria dello sviluppo della NR è stato, però, messo in discussione (41) ed è stato proposto lo sviluppo della

NR per un meccanismo patogenetico svincolato dalle elevate pressioni intracavitarie o dalle IU e legato, invece, alla ridotta formazione di parenchima renale normale (cicatrizzazione primaria), dovuta a uno sviluppo anormale (per es. ipoplasia, pochi nefroni, o displasia, differenziazione incompleta) (42). L'anormale sviluppo del parenchima renale sarebbe dovuto agli stessi geni che controllano la formazione degli ureteri e della giunzione uretero-vescicale. Il RVU sarebbe solo un marcatore dell'anomalo sviluppo e non giocherebbe nessun ruolo nella formazione delle cicatrici corticali (39).

Alla base di questa teoria ci sono alcune osservazioni cliniche.

Uno studio che paragonava l'effetto della somministrazione di antibiotici a quello della strategia chirurgica associata ha dimostrato una riduzione delle IU ma non delle cicatrici corticali dopo 6 anni (43). Inoltre, la frequenza di insufficienza renale associata al RVU non è cambiata nel tempo in Australia e in Nuova Zelanda, malgrado la maggiore precocità della diagnosi e il maggiore impiego del trattamento antibiotico e chirurgico (44).

Dati di un registro italiano pediatrico suggeriscono che le cause primarie di insufficienza renale nei bambini con RVU siano un'ipo- o una displasia congenite (45).

La correzione del RVU non previene completamente la formazione di nuove cicatrici (46).

Iperensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa compare con una frequenza dell'1.5-34% come conseguenza di una NR, anche prima dell'insorgenza di insufficienza renale (IR) (47).

L'ipertensione arteriosa è cinque volte più frequente nei pazienti con RVU bilaterale che in quelli con RVU monolaterale.

Jacobson (32), in 30 pazienti seguiti per 27 anni con cicatrici corticali e storia di IU, rilevò la comparsa di ipertensione in 7 di essi.

Nella casistica di Kohler, considerando solo i pazienti di età >45 anni, il 90% aveva ipertensione (10).

Proteinuria

L'albuminuria è stata riportata nel 21% dei casi, più frequentemente negli uomini che nelle donne (45% vs 17%) (10) e nei pazienti con RVU di IV-V grado rispetto a pazienti con RVU di I, II o III grado (1).

Nella casistica di Lahdes-Vasama (33), la proteinuria era presente nel 9% dei soggetti e l'albuminuria nel 24%; la proteinuria era maggiore nei soggetti con cicatrici bilaterali.

Insufficienza renale cronica (IR) (Tab. II)

La NR si complica con IR in caso di RVU bilaterale (33). Il RVU è responsabile di IR terminale nell'8-16% dei

TABELLA II - COMPARSA DI INSUFFICIENZA RENALE IN PAZIENTI AFFETTI DA RVU

Autore	Insufficienza renale terminale (frequenza)	Insufficienza renale di vario grado (frequenza)	Adulti	Bambini
Kincaid-Smith (25)	8%		sì	
Stewart (48)	16%		sì	
Pistor (50)	25%			sì
Jacobson (32)	10%	100%		
Neild (52)	46%		sì	
Lahdes-Vasama (33)	3%	4%	sì	
Nakashima (56)	3.1%	35%	sì	

casi nella popolazione adulta (25, 48, 49) e nel 25% nei bambini (50). Nella popolazione pediatrica americana, il RVU è riportato come la quarta causa di uremia (in particolare il 3.5% dei pazienti in dialisi ha una diagnosi di RVU) (51).

Jacobson (32), in 30 pazienti con cicatrici corticali e storia di IU seguiti per 27 anni, rilevò la comparsa di IR terminale in 3 e di declino funzionale di vario grado in tutti gli altri.

Nello studio di Neild (52), di 78 pazienti rivalutati dopo 5-27 anni con reni irregolari e asimmetrici come conseguenza di RVU primario o di una displasia renale, 36 (46%) svilupparono IR terminale, ma nessuno dei 19 con rapporto proteinuria/creatininuria <50 mg/mmol e solo 2 di 18 con filtrato glomerulare stimato >50 mL/min.

Lahdes-Vasama (33) esaminò 127 pazienti (113 donne e 14 uomini di età media 41 anni) con RVU di ogni grado diagnosticato nell'infanzia dopo 27-48 anni. Il 42% dei pazienti non aveva cicatrici corticali, il 35% aveva cicatrici corticali monolaterali e il 24% aveva cicatrici corticali bilaterali. Il 10% dei pazienti aveva persistenza di RVU. Il 4.5% dei pazienti era deceduto per cause correlate alla malattia renale, il 3% era giunto all'uremia terminale (appartenente solo al gruppo con cicatrici bilaterali) e vari gradi di IR furono rilevati nel 4% dei pazienti (tutti con cicatrici corticali).

Il principale fattore di progressione dell'IR è rappresentato dalla proteinuria (53), mentre l'età alla diagnosi non sembra associata a un rischio aumentato di progressione verso l'insufficienza renale (54).

Il grado di cicatrizzazione non predice la funzionalità renale in un *follow-up* a breve termine (55).

Nell'analisi di Nakashima (56), di 95 pazienti con cicatrici e RVU di grado III o maggiore, solo 3 svilupparono IR terminale e il 35% sviluppò un deterioramento funzionale. In questa casistica, la presenza

di cicatrici bilaterali, una proteinuria >300 mg/24 h, l'ipertensione diastolica e un filtrato glomerulare ridotto erano associati a un rischio aumentato di contrazione funzionale.

L'ipotesi che il RVU primario non giochi un ruolo causale nello sviluppo di malattia renale cronica ma sia un mero marcatore di anormale sviluppo renale conduce a ritenere che sia lo stesso sconvolgimento dello sviluppo renale a determinare una ridotta formazione di parenchima normale e un aumentato rischio di evoluzione sfavorevole (1).

Ichino (57) ha recentemente pubblicato che i livelli di N-GAL (*neutrophil-gelatinase associated lipocalin*) erano più elevati nei pazienti con RVU con evidenza radiologica di cicatrici corticali rispetto ai controlli ed è stato proposto da questi Autori che N-GAL possa, in futuro, rappresentare un marcatore diagnostico e prognostico non invasivo per l'evidenza di cicatrici corticali.

TRATTAMENTO MEDICO

Trattamento del RVU

Obiettivo del trattamento del RVU è quello di conservare la funzione renale, di evitare le infezioni dell'alto apparato urinario e di prevenire lo sviluppo di NR.

In caso di RVU secondario, il trattamento sarà diretto alla rimozione del fattore eziologico.

Il trattamento del RVU "primario" è sia medico che chirurgico.

Dal punto di vista della terapia medica, l'indicazione all'antibioticoterapia è indiscutibile durante gli episodi infettivi acuti (53), mentre il trattamento antibiotico preventivo a lungo termine sembra essere scarsamente efficace (1).

Nei pazienti con RVU III grado non ci sono evidenze che supportino l'uso quotidiano di un antibiotico profilassi per prevenire le IU o le cicatrici corticali. Ai pazienti con RVU III-IV grado non ci sono evidenze che l'approccio chirurgico prevenga la formazione di nuove cicatrici rispetto alla profilassi antibiotica quotidiana.

Nei pazienti con alto rischio di progressione verso l'IR, come quelli con RVU di grado IV e V, cicatrici significative e filtrato glomerulare già ridotto, dovrebbero essere consigliate sia la correzione chirurgica del RVU sia la terapia antibiotica quotidiana (53).

A partire dall'età di 40-50 anni, la correzione del RVU dovrebbe avvenire per via endoscopica. La correzione endoscopica del RVU sembrerebbe ridurre la frequenza degli episodi di pielonefrite: otto su nove pazienti con pielonefrite acuta e RVU non hanno più presentato episodi acuti dopo la correzione del RVU (58).

Trattamento della nefropatia da reflusso

Quando è ormai in atto una NR l'obiettivo della terapia è quello di rallentarne la progressione con le norme che vengono applicate anche ad altre nefropatie. In particolare, sono importanti, come in ogni nefropatia, la regolarizzazione dei valori pressori, l'adozione di uno stile di vita igienico (astensione dal fumo, eliminazione del sovrappeso, attività fisica aerobica), la correzione di un'eventuale dislipemia e la riduzione dell'eventuale proteinuria.

Nei pazienti che abbiano sviluppato proteinuria, cosa che sottintende che una glomerulosclerosi focale e segmentaria abbia complicato la nefropatia da reflusso, è opportuno utilizzare un ACE-inibitore, il cui beneficio aumenta con il tempo (52). Nella popolazione pediatrica, non c'è, invece, alcuna evidenza del fatto che l'ACE-inibitore sia efficace nel rallentare la progressione della malattia renale cronica (59).

REFLUSSO VESCICO-URETERALE E GRAVIDANZA

Nella maggior parte dei casi, il RVU è scomparso all'epoca in cui le donne affette programmano una gravidanza e la gravidanza si svolge, quindi, regolarmente. IU, ipertensione arteriosa e insufficienza renale rappresentano, comunque, possibili complicanze.

L'ipertensione arteriosa si sviluppa più spesso nelle donne con cicatrici corticali, particolarmente se presentano proteinuria già all'inizio della gravidanza.

L'argomento è stato affrontato poco dalla letteratura. Il problema è stato analizzato in modo sistematico da Jungers nel 1996 (60). Questo Autore ha esaminato una casistica di 375 gravidanze in 158 donne affette da NR, definita come presenza di cicatrici corticali in uno o in entrambi i reni in concomitanza o meno con un RVU.

Il RVU persisteva nel 43% delle pazienti. La NR fu diagnosticata nel corso della gravidanza nel 32% delle pazienti, era nota da prima della gravidanza nel 44% e nel 24% fu identificata a posteriori. Le manifestazioni di esordio dei casi diagnosticati nel corso della gravidanza furono IU nel 57% dei casi, ipertensione nel 26%, proteinuria nel 14% e IR nel 3% dei casi.

La gravidanza fu complicata da IU delle basse vie urinarie nel 13% dei casi, delle alte vie urinarie nel 9.3%, da ipertensione arteriosa in fase precoce nel 9.1% dei casi e in fase tardiva nel 5%, da preeclampsia nel 10.4% dei casi e da un peggioramento della funzionalità renale nell'8% dei casi, irreversibile nell'1.1%.

Per quanto riguarda l'esito fetale si verificarono aborti spontanei nel 5.8% dei casi, indotti nel 6.4%, nati morti nell'1.9%, morti fetali nel 7.7%, nati vivi nel

92.3% e nati pretermine nel 21%; peso medio alla nascita 3120 ± 530 g.

Questi parametri erano diversi nelle pazienti con creatininemia >1.25 mg/dL prima della gravidanza: aborti spontanei 10%, indotti 3.2%, nati morti 26.7%, morti fetali 36.7%, nati vivi 63.3% e nati pretermine 79%; peso medio alla nascita 2310 ± 510 .

Gli Autori osservarono un'incidenza tre volte maggiore di IU ascendente, inclusa la pielonefrite, nelle donne in cui il RVU era ancora presente all'epoca del concepimento.

È, quindi, raccomandata la correzione del RVU prima della gravidanza, almeno nelle donne con episodi ricorrenti di pielonefrite.

Il rischio di un decorso accelerato della malattia renale è, comunque, da discutere nell'ambito di un *counselling* preliminare. Le donne con NR dovrebbero essere incoraggiate ad avviare una gravidanza finché la loro funzionalità renale è conservata o modicamente alterata.

In ogni caso, un controllo efficace dell'ipertensione arteriosa e un *follow-up* congiunto da parte di Nefrologi e Ginecologi migliorano l'*outcome* fetale e sono i prerequisiti per una gravidanza con esito favorevole, specialmente in presenza di ipertensione arteriosa o di alterata funzione renale.

REFLUSSO VESCICO-URETERALE: CORREZIONE

Le tecniche chirurgiche richiedono la costituzione di un uretere intramurale con un sufficiente sostegno muscolare per fornire un'adeguata chiusura dell'orifizio ureterale nel momento del riempimento e della contrazione della vescica, in modo tale che venga impedito il flusso retrogrado di urina. Il ripristino del rapporto ottimale di 5:1 tra la lunghezza dell'uretere e il diametro ureterale deve essere l'obiettivo di tutte le tecniche chirurgiche *open* per il trattamento del RVU.

La strategia terapeutica è condizionata dal grado del RVU e i trattamenti finalizzati al ripristino del meccanismo antireflusso della UVJ sono riservati alle forme di grado $\geq 3^\circ$, perché non è ipotizzabile, nell'età adulta, la risoluzione spontanea del RVU. L'intervento prevede una percentuale di successo del 98%, se effettuato per via tradizionale a cielo aperto, e dell'80% se effettuato per via endoscopica.

Naturalmente, nelle forme di RVU secondarie a uropatie ostruttive e a vescica neurologica la strategia terapeutica deve essere mirata al trattamento della patologia di base.

Il trattamento endoscopico - STING transuretrale

Risale al 1981 il primo utilizzo della pasta di teflon per il trattamento del RVU (61). Sette anni più tardi,

O'Donnell e Puri (62) pubblicarono uno studio sperimentale sul maiale e, da allora, sono state proposte varie altre sostanze con la stessa tecnica.

Il trattamento endoscopico ha lo scopo di creare una valvola mucosa formata dal tetto del meato ureterale che si adagia sul trigono vescicale. I risultati di tale trattamento, qualunque sia il materiale utilizzato (Teflon, *macropastique*, collagene, Deflux), non sono soddisfacenti quanto quelli ottenuti con il trattamento chirurgico. Le indicazioni del trattamento chirurgico ed endoscopico sono le medesime: persistenza di RVU responsabile di IVU recidivanti nonostante l'antibiototerapia.

Nell'adulto, il trattamento endoscopico è più semplice e la profondità della puntura deve essere maggiore. Naturalmente, in caso di assenza del tratto sottomucoso, si preferisce il trattamento chirurgico.

In pazienti con doppio distretto completo, la brevità del tratto sottomucoso che interessa l'uretere drenante il distretto inferiore spiega gli scarsi risultati ottenuti con il trattamento endoscopico.

Il trattamento endoscopico può essere ripetuto dopo un insuccesso. In caso di utilizzo del teflon, la percentuale di successo è del 75-95% nei diversi studi riportati in letteratura.

Materiale per l'iniezione

Il successo della correzione endoscopica del RVU è legato alla tecnica e, in gran parte, alla proprietà del materiale iniettato.

Le sostanze iniettabili possono essere classificate come non autologhe o autologhe.

Materiale non autologo

- *Politetrafluoroetilene* (Teflon, Polytef): è una pasta pronta iniettabile mescolata con glicerina. Questo materiale sembra mantenere un volume sufficiente nel lungo termine e causa una reazione granulomatosa da corpo estraneo e fibrosi. Nella tecnica sviluppata da O'Donnell e Puri (62) con la pasta di Teflon, piccole quantità (<0.2 mL) venivano iniettate per via transuretrale in sede perimeatale, creando una configurazione a vulcano. Questa tecnica si associa a un tasso di successo globale dell'89%. Chertin et al. (63), in una *review* retrospettiva su 258 pazienti, hanno riportato un tasso di correzione del RVU del 95%. Tuttavia, l'entusiasmo iniziale è stato attenuato dalla tendenza delle particelle alla migrazione sistemica (linfonodi, polmone, cervello, ecc.).
- *Polidimetilsilossano (Macropastique)*: è un copolimero bifasico polimerizzato e vulcanizzato di polidimetilsilossano al 30%. Dopo l'iniezione, il materiale viene completamente incapsulato a seguito di una reazione locale da corpo estraneo.

Herz et al. (64) riportano un tasso di successo dell'81% dopo una singola iniezione e del 90% dopo la seconda. La correzione chirurgica è stata richiesta solo nel 4% dei casi e, in nessun caso, fu dimostrata la migrazione al di fuori del sito di iniezione. Tuttavia, sulla base delle dimensioni variabili delle particelle da 35 a 540 µm, esiste il rischio teorico di migrazione delle particelle.

- Dextranmero polisaccaride: disponibile come microsfele legate a ialuronato di sodio (Deflux). Dopo l'iniezione, l'acido ialuronico è metabolizzato e sostituito da collagene e fibroblasti, che circondano le particelle di dextranmero. Studi animali hanno dimostrato l'assenza di linfadenopatia, migrazione e mutagenicità (65). Lackgren et al. (66), in un *follow-up* di 17 anni, hanno riportato un tasso di successo del 75%; nel 12% dei casi era necessaria la correzione chirurgica per persistenza del RVU. O'Donnell e Puri (62), in 166 ureteri in pazienti con RVU, hanno riportato un tasso di correzione dell'86% a 3 mesi senza complicanze.
- Collagene (Contigen™): viene ottenuto dalla reazione del collagene bovino con la pepsina, che separa il telopeptide della molecola elicoidale, riducendo il rischio di rigetto dello stesso collagene. Più del 95% di questo materiale è collagene di tipo I e il 5% è collagene di tipo III. Dopo l'iniezione, il collagene viene invaso dai fibroblasti, che, a loro volta, depositano altro collagene. Il 3% dei pazienti presenta una reazione di ipersensibilità al collagene bovino. È necessario eseguire prima una prova di allergia mediante l'iniezione sottocutanea. Non sono stati segnalati casi di migrazioni o mutazioni, ma il riassorbimento e la perdita di volume dell'impianto sono risultati comuni. Frey (67), nella sua casistica di iniezione endoscopica di collagene, ha riportato un tasso di guarigione del 62%.
- Coaptite: è composta da sfere di idrossiapatite di calcio. Il tasso di correzione del RVU è del 75% (42.5% dopo una seconda iniezione), garantendo comunque un miglioramento nell'84% dei casi. La coaptite è biocompatibile, non mutagenica e non antigenica. A oggi, non sono state riportate complicanze (68).

Materiale autologo

Condrociti: il gruppo di Atala (69) per primo ha dimostrato, nel modello animale, la possibilità di prelevare condrociti autologhi e di ottenere un materiale impiegabile per la correzione endoscopica del RVU. Caldamone e Diamond (70) per primi lo applicarono al modello umano. La produzione di condrociti au-

tologhi richiede il prelievo di cartilagine auricolare dal paziente. La cartilagine viene sottoposta a un processo di digestione enzimatica, è posta in terreno di coltura per 6 settimane ed è, infine, impiegabile per l'impianto. Tale materiale dovrebbe fornire un supporto per la formazione di cartilagine nel sito di impianto. Caldamone e Diamond (70) hanno presentato un tasso di correzione del RVU del 70% a 1 anno. Non sono riportate complicanze.

Il trattamento endoscopico è utilizzato anche nelle forme di RVU secondarie alla vescica neurologica. Il tasso di correzione endoscopica è del 50% per i gradi I-II, del 76% per il grado III e del 47% per i gradi IV-V.

Trattamento chirurgico del reflusso vescico-ureterale

La terapia chirurgica consiste nel modificare chirurgicamente il decorso intravesicale degli ureteri in modo da ripristinare il fisiologico meccanismo antireflusso. Con l'intervento chirurgico si hanno ottimi risultati. È quasi impossibile ricostruire esattamente il meccanismo antireflusso della giunzione uretero-vescicale. Tuttavia, un valido meccanismo deve rispettare i seguenti principi:

- 1) l'uretere deve decorrere in un *tunnel* sottomucoso, anche se alcune tecniche chirurgiche (Leduc e Camey (71), Fielding (72)) ritengono sia sufficiente un semplice solco sottomucoso con pari efficacia;
- 2) è necessario mobilitare una lunghezza adeguata dell'uretere per consentire l'impianto senza angolatura o tensione. Il *tunnel*, secondo la regola di Paquin (13), deve avere una lunghezza pari a 5 volte il diametro dell'uretere;
- 3) l'uretere deve avere un buon piano d'appoggio ed essere fissato al trigono vescicale;
- 4) la dissezione dell'uretere deve rispettare la sua vascolarizzazione. L'accuratezza della manovra deve essere maggiore in presenza di un doppio distretto pielo-ureterale completo in cui i due ureteri devono essere isolati *en bloc*;
- 5) è auspicabile preservare la mucosa vescicale perimeatale, per quanto possibile, per facilitare la successiva anastomosi;
- 6) nelle tecniche sopraietali, il punto di ingresso vescicale deve essere scelto in modo da prevenire la creazione di angolature di significato ostruttivo con il riempimento vescicale.

Qualunque sia la tecnica utilizzata, è necessario escludere la presenza di infezioni urinarie e tumori vescicali o una possibile ostruzione cervico-uretrale.

La via d'accesso può essere mediana sottombelica, Pfannenstiel, o, nel caso di reimpianto monolaterale, laterale retroperitoneale.

Le diverse tecniche chirurgiche possono essere classificate in tecniche "soprameatali" e "inframeatali".

Le tecniche "soprameatali" non rispettano il punto di ingresso dell'uretere in vescica, ma creano un nuovo iato ureterale di ingresso e un nuovo tragitto sottomucoso:

- tecnica di Hutch (73): abbandonata per recidiva precoce del reflusso nel 25-30% dei casi e per elevato rischio di stenosi ureterale;
- tecnica di Mathisen (74): l'Autore riferisce l'82% di risultati positivi; anche se poco utilizzata oggi, è stata fonte di ispirazione per altri Autori per tecniche più recenti;
- tecnica di Politano-Leadbetter (75): può essere eseguita quali che siano la qualità della parete vescicale e la dimensione del trigono; il calibro dell'uretere non è un fattore limitante, purché si rispetti la legge di Paquin (76);
- tecnica di Paquin (13);
- tecnica di Lich-Gregoir (extravesicale) (76, 77).

Queste tecniche, poco impiegate nel trattamento del reflusso primitivo idiopatico, sono molto utili in caso di megauretere o nei trapianti di rene.

Le tecniche "inframeatali" rispettano il punto di ingresso dell'uretere in vescica e allungano il tragitto sottomucoso dell'uretere creando un nuovo tragitto:

- tecnica di Glenn-Anderson (78);
- tecnica di Cohen (79);
- tecnica di Gil-Vernet (12).

Tecniche chirurgiche

Prima della correzione chirurgica bisogna eseguire una cistoscopia, che permette di escludere una cistite acuta o che può identificare patologie non riconosciute dalle metodiche di *imaging*, come, per esempio, una duplicità pielo-ureterale completa. Dopo la cistoscopia, può essere utile riempire la vescica per facilitarne la dissezione chirurgica. Solitamente, si opta per un'incisione cutanea trasversale sovrapubica secondo Pfannenstiel. A seconda delle preferenze del chirurgo, la fascia del retto può essere incisa trasversalmente o verticalmente e i muscoli retti sono successivamente separati sulla linea mediana. Nelle procedure endovesicali si esegue una cistotomia mediana anteriore e, successivamente, un divaricatore Denis Browne viene utilizzato per l'esposizione del trigono.

- Tecnica di Politano-Leadbetter

La tecnica di Politano-Leadbetter (75), descritta nel 1958, rimane uno dei metodi più comuni per la correzione del RVU. I tassi di complicanze variano notevolmente, dimostrando che questa tecnica richiede una meticolosa attenzione ai dettagli. Inizialmente descritta come procedura transvescicale, può essere transvescicale combinata e la fase extravesicale consente un ulteriore isolamento dell'uretere. In questa

tecnica, l'uretere viene liberato dal meato ureterale e viene creato un neomeato superiormente e medialmente al meato originale. Questo metodo permette la creazione di un *tunnel* sottomucoso lungo e consente il posizionamento del neomeato in un sito accessibile per via endoscopica.

Nel 1967, Glenn e Anderson (78) hanno descritto la loro tecnica di reimpianto. Questa procedura comporta la liberazione dell'uretere nel tratto intramurale e il reimpianto attraverso un *tunnel* sottomucoso verso il collo vescicale. Uno svantaggio è la difficoltà tecnica nell'esecuzione dell'anastomosi ureterale in prossimità del collo vescicale per realizzare un *tunnel* di lunghezza adeguata.

Nel 1975, Cohen (79) ha superato uno dei limiti della tecnica di Glenn-Anderson, ossia lo spazio limitato per il reimpianto ureterale a livello del collo vescicale, portando gli ureteri attraverso il trigono alla parete vescicale controlaterale e raggiungendo, così, un *tunnel* di lunghezza adeguata. Questo passaggio consente di eseguire le anastomosi ureterali con facilità con l'utilizzo del meato originale. I tassi di successo raggiungono il 99%. Uno svantaggio è che l'orifizio ureterale reimpiantato diventa relativamente inaccessibile alla strumentazione endoscopica successiva.

- Tecnica di Gil-Vernet

Nel 1984, Gil-Vernet (12) descrisse una tecnica chirurgica per il trattamento del RVU primitivo, che consiste nell'allungare il segmento intramurale dell'uretere terminale. Tale tecnica si basa sugli studi anatomici effettuati da Gil-Vernet, che hanno dimostrato l'esistenza di fibre muscolari intrinseche dell'uretere trasmurale che svolgono un'azione sfinterica antireflusso. I vantaggi sono la semplicità e rapidità di realizzazione, preservando la muscolatura intrinseca dell'uretere.

- Reimpianto extravesicale dell'uretere

La tecnica di reimpianto dell'uretere extravesicale è stata descritta separatamente da Lich et al. (77) e da Gregoir et al. (76) nel 1960. Questo approccio è l'unico metodo di reimpianto per il reflusso primario che non comporta interruzioni della mucosa alla UVJ. La tecnica può essere adatta per trattare un megauretere o condizioni patologiche in cui è meglio evitare la cistotomia.

CONCLUSIONI

Il RVU può essere congenito o acquisito. Tra le forme congenite, il RVU "primario" è geneticamente determinato, anche se non esistono ancora chiare evidenze sulla locazione dell'anomalia genica e sulla possibilità di uno *screening* prenatale.

La NR non sembrerebbe svilupparsi come conseguenza delle elevate pressioni intracavitarie o delle

IU ma sembrerebbe dovuta a una ridotta formazione di parenchima renale normale (cicattrizzazione primaria) per uno sviluppo anormale. Il danno del parenchima renale si verificherebbe a causa degli stessi geni che controllano lo sviluppo degli ureteri e della giunzione uretero-vescicale e il RVU sarebbe solo un marcatore dell'anomalo sviluppo, senza giocare alcun ruolo nella formazione delle cicatrici corticali.

Non esistono evidenze conclusive sull'indicazione a interventi terapeutici. Il trattamento dovrebbe essere indicato nei pazienti con reflusso e infezioni ricorrenti dell'alto apparato urinario. È sconosciuta la storia naturale del reflusso vescico-uretrale non trattato. Il RVU va considerato come un fattore di rischio per pielonefriti recidivanti e sviluppo di nefropatia da reflusso e va certamente corretto nelle donne che potranno andare incontro a gravidanza.

Non è chiaro quale sia il metodo ottimale per trattare il reflusso. L'iniezione endoscopica è un approccio minimamente invasivo con un buon rapporto costo/beneficio. Il ruolo delle tecniche di reimpianto laparoscopiche e robotiche si sta evolvendo e, probabilmente, potrebbe offrire alcuni vantaggi rispetto al reimpianto chirurgico open in età adulta ma, attualmente, l'esperienza rimane limitata.

RIASSUNTO

Il reflusso vescico-ureterale (RVU) può essere congenito (la cui forma più frequente è il RVU "primario") o acquisito.

La frequenza negli adulti del RVU "primario" non è nota, sebbene sia maggiore nelle donne, perché la maggiore predisposizione alle infezioni urinarie aumenta la probabilità che venga effettuata un'indagine strumentale con riscontro anche dei casi meno severi di RVU. Negli uomini, i casi di RVU anche severo possono rimanere non diagnosticati molto a lungo.

Il RVU "primario" si sviluppa per un difetto del meccanismo a valvola della giunzione uretero-vescicale. In condizioni fisiologiche, il segmento terminale dell'uretere penetra nella vescica obliquamente e decorre per un tratto in sede sottomucosa. La contrazione della muscolatura vescicale determina una compressione di questa porzione intravescicale dell'uretere, mantenendola in sede posteriore. Il RVU comparirebbe per un'anormale

lunghezza della porzione intravescicale dell'uretere, determinata da un'anomalia genica, la cui locazione non è ancora chiara.

Nella forma più lieve, il RVU può essere asintomatico ma, nel 50-70% dei casi, si manifesta con cistiti recidivanti o pielonefriti. Le manifestazioni che conducono alla diagnosi di RVU nell'adulto, oltre alle infezioni urinarie, sono nefrolitiasi, proteinuria, insufficienza renale e ipertensione.

Il gold standard per la diagnosi rimane la cistografia retrograda.

Per nefropatia da reflusso (NR) si intende un insieme di anomalie morfologiche che includono calici deformati a clava e grossolane e focali cicatrici corticali adiacenti a un calice deformato a clava, con retrazione del profilo renale o ridotto spessore corticale. È stato suggerito che la NR si sviluppa per un meccanismo indipendente dalle elevate pressioni intracavitarie o dalle infezioni urinarie e legato, invece, alla ridotta formazione di parenchima renale normale per anormale sviluppo (ipoplasia o displasia). L'anormale sviluppo del parenchima renale sarebbe dovuto agli stessi geni che controllano la formazione degli ureteri e della giunzione uretero-vescicale. Il RVU sarebbe solo un marcatore dell'anomalo sviluppo e non giocherebbe alcun ruolo nella formazione delle cicatrici corticali.

Non esistono evidenze conclusive sull'indicazione a interventi terapeutici, ma il RVU va considerato come un fattore di rischio per pielonefriti recidivanti e sviluppo di NR e va certamente corretto nelle donne che potranno andare incontro a gravidanza.

Il trattamento endoscopico ha lo scopo di creare una valvola mucosa formata dal tetto del meato ureterale che si adagia sul trigono vescicale. I risultati di tale trattamento, qualunque sia il materiale utilizzato, non sono soddisfacenti quanto quelli ottenuti con il trattamento chirurgico. Le tecniche chirurgiche richiedono la costituzione di un uretere intramurale con un sufficiente sostegno muscolare, per fornire un'adeguata chiusura dell'orifizio ureterale nel momento del riempimento e della contrazione della vescica, in modo tale che venga impedito il flusso retrogrado di urina.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Mc Lorie G, Baskin LS, et al. Management of vesicoureteral reflux. Up-to-date January 2010.
2. Lipsky H, Chisholm GD. Primary vesico ureteral refflux in adults. *Br J Urol* 1971; 43: 277-83.
3. Valadka B, Cottrell T, Lloyd FA. Significance of vesico-ureteral reflux. Analysis of cystograms in paraplegics. *Am J Surg* 1960; 100: 527-31.
4. Dodge EA. Vesico-ureteric reflux: Diagnosis with iodine-131 sodium ortho-iodohippurate. *Lancet* 1963; 1: 303-8.
5. Ross JC. Vesico-ureteric reflux in the neurogenic bladder. *Br J Surg* 1965; 52: 164-7.
6. Estes RC, Brooks RT. Vesico-ureteral reflux in adults. *J. Urol* 1970; 103: 603-5.
7. Viville C. [Primary vesico-renal reflux in adults. Observations apropos of 19 cases]. *J Urol Nephrol* 1977; 83 Suppl. 2: 481-6.
8. Choi YD, Yang WD, Do SH, et al. Vesicoureteral reflux in adult women with uncomplicated acute pyelonephritis. *Urology* 2005; 66: 55-6.
9. Rollino C, Boero R, Ferro M, et al. Acute pyelonephritis: analysis of 52 cases. *Ren Fail* 2002; 24: 601-8.
10. Kohler J, Tencer J, Thysell H, et al. Vesicoureteral reflux diagnosed in adulthood. Incidence of urinary tract infections, hypertension, proteinuria, back pain and renal calculi. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2580-7.
11. Stephens FD. Urologic aspects of recurrent urinary tract infection in children. *J Pediatr* 1972; 80: 725-37.
12. Gil-Vernet JM. A new technique for surgical correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1984; 131: 456-60.
13. Paquin AJ Jr, Zinner NR, Arbuckle LD. Mechanical factors influencing the demonstrability of vesicoureteral reflux. *Am J Surg* 1964; 107: 492-6.
14. Chertin B, Puri P. Familial vesicoureteral reflux. *J Urol* 2003; 169: 1804-8.
15. Kaefer M, Curran M, Treves ST, et al. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics* 2000; 105: 800-4.
16. Bertoli-Avella AM, Conte ML, Punzo F, et al. ROBO2 gene variants are associated with familial vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 825-30.
17. Feather SA, Malcolm S, Woolf AS, et al. Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogenous, with a locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1420-5.
18. Kelly H, Molony C, Darlow JM, et al. A genome-wide scan for genes involved in primary vesicoureteric reflux. *J Med Genet* 2007; 44: 710-7.
19. Weng PL, Sanna-Cherchi S, Hensle T, et al. A recessive gene for primary vesicoureteral reflux maps to chromosome 12p11-q13. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1633-40.
20. Carvas F, Silva A, Nguyen HT. The genetics of primary non syndromic vesico-ureteral reflux. *Curr Opin Urol* 2010; 20: 336-42.
21. O'Buckley MB, Georghean T, O'Brien J, et al. Vesicoureteric reflux in the adult. *The British Journal of Radiology* 2007; 80: 392-400.
22. Valentini AL, De Gaetano AM, Minordi LM, et al. Contrast-enhanced voiding US for grading of reflux in adult patients prior to antireflux ureteral implantation. *Radiology* 2004; 233: 35-9.
23. Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol* 2010; 184: 265-73.
24. Clinical Practice Guidelines. American Academy of Pediatrics: practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103: 843-52.
25. Kincaid-Smith PS. Natural history and treatment of reflux In: Robinson RR, ed. *Nephrology*. Springer- vesicoureteral reflux. Verlag, New York, NY: 1984: 959-79.
26. Chand DH, Thoades T, Poe SA, et al. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 2003; 170: 1548-50.
27. Baker R, Maxted W, McCrystal H, et al. Unpredictable results associated with treatment of 133 children with ureterorenal reflux. *J Urol* 1965; 94: 362-75.
28. Dounis A, Dunn M, Smith PJB. Ureteric reimplantation for vesico-ureteric reflux in adult. *Br J Urol* 1978; 50: 233-8.
29. Cannon GM Jr, Arahna AA, Graham DA, et al. Improvement in vesicoureteral reflux grade on serial imaging predicts resolution. *J Urol* 2010; 183: 709-13.
30. Hodson CJ. The radiological diagnosis of pyelonephritis. *Proc R Soc Med* 1959; 52: 669-72.
31. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *J Urol* 2009; 181: 290-7.
32. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, et al. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow-up. *BMJ* 1989; 299: 703-6.
33. Lahdes-Vasama T, Niskanen K, Ronnholm K. Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2491-9.
34. McLroy PJ, Abbott GD, Anderson NG, Turner JG, Mogridge N, Wells JE. Outcome of primary vesicoureteric reflux detected following fetal renal pelvic dilatation. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 569-73.
35. Assael BM, Guez S, Marra G, et al. Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *BJU* 1998; 82: 252-7.
36. Cachat F, Lange-Sperandio B, Chang AY, et al. Ureteral obstruction in neonatal mice elicits segment-specific tubular cell responses leading to nephron loss. *Kidney Int* 2003; 63: 564-5.
37. Crevy CD. Vesico-ureteral reflux in children. A brief review. *Minn Med* 1967; 50: 757-60.
38. Moreau JF, Grenier P, Grunfeld JP. Segmental cortico-papillary atrophies in adults. Relation with vesico-renal reflux. *J Urol Nephrol* 1977; 83 (Suppl. 2): 478-81.
39. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, et al. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. *J Pediatr* 2006; 148 (2): 222-7.
40. Olbing H. Vesico-uretero-renal reflux and the kidney. *Pediatr Nephrol* 1987; 4: 638-46.
41. O'Donnell B. Reflections on reflux. *J Urol* 2004; 172: 1635-7.
42. Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, et al. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 847-62.
43. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, et al. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136: 30-6.
44. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, et al. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003; 88: 688-90.
45. Marra G, Opezzo C, Ardissino G, et al. Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from the Italkid Project. *J Pediatr* 2004; 144: 677-81.
46. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 785-92.
47. Heritier P, Zingg E. Vesico-renal reflux in adults. *J Urol Nephrol* 1975; 81: 497-514.
48. Stewart JH, Hodson EM. Age-related differences in susceptibility to end-stage reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1995; 43: 165-8.

49. Bailey RR, Lynn KL, Robson RA. End-stage reflux nephropathy. *Ren Fail* 1994; 16: 27-35.
50. Pistor K, Schärer K, Olbing H, et al. Children with chronic renal failure in the Federal Republic of Germany: II. primary renal diseases, age and intervals from early renal to renal death. *Clin Nephrol* 1985; 23: 278-84.
51. NAPRTCS Annual Report, North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, Boston, Mass, USA, 2008. <http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf>
52. Neild GH. What do we know about chronic renal failure in young adults? II. Adult outcome of pediatric renal disease. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1921-8.
53. Brakeman P. Vesicoureteral Reflux, Reflux Nephropathy, and End-Stage Renal Disease. *Adv Urol* 2008: 508949.
54. Ardissino G, Dacc V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 2003; 111: 382-7.
55. Yiee JH, DiSandro M, Wang MH, et al. Does severity of renal scarring on DMSA scan predict abnormalities in creatinine clearance? *Urology* 2010; 76: 204-8.
56. Nakashima Y, Matsuoka H, Oshima K, Sakamoto K. [Progression of renal disease in patients with reflux nephropathy: follow-up study]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1997; 88: 557-65.
57. Ichino M, Kusaka M, Kuroyanagi Y, et al. Urinary neutrophil-gelatinase associated lipocalin is a potential noninvasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2010; 183: 2001-7.
58. Okeke Z, Fromer D, Katz MH, et al. Endoscopic management of vesicoureteral reflux in women presenting with pyelonephritis. *Urol* 2006; 176: 2219-21.
59. Ardissino G, Viganò S, Testa S, et al. No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy report from the ItalKid Project database. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2525-30.
60. Jungers P, Houillier P, Chaveau D, et al. Pregnancy in women with reflux nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 593-9.
61. Matouschek E. [Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection (author's transl)]. *Urologe A* 1981; 20: 263-4.
62. O'Donnell B, Puri P. Technical refinements in endoscopic correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1988; 140: 1101-2.
63. Chertin B, Colhoun E, Velayudham M, et al. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11 to 17 years of followup. *J Urol* 2002; 167: 1443-6.
64. Herz D, Hafez A, Bagli D, et al. Efficacy of endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a North American clinical report. *J Urol* 2001; 166: 1880-6.
65. Stenberg A, Läckgren G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results. *J Urol* 1995; 154: 800-3.
66. Läckgren G, Wählin N, Sköldenberg E, et al. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid copolymer is effective in either double ureters or a small kidney. *J Urol* 2003; 170: 1551-5.
67. Frey P, Lutz N, Jenny P, et al. Endoscopic subureteral collagen injection for the treatment of vesicoureteral reflux in infants and children. *J Urol* 1995; 154: 804-7.
68. Merrot T, Ouedraogo I, Hery G, et al. Preliminary results of endoscopic treatment of vesicoureteric reflux in children. Prospective comparative study of DeFlux vs. Coaptite. *Prog Urol* 2005; 15 (6): 1114-9.
69. Kershen RT, Fefer SD, Atala A. Tissue-engineered therapies for the treatment of urinary incontinence and vesicoureteral reflux. *World J Urol* 2000; 18: 51-5.
70. Caldamone AA, Diamond DA. Long-term results of the endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes. *J Urol* 2001; 165: 2224-7.
71. Le Duc A, Camey M. A procedure for avoiding reflux in uretero-ileal implantations during enterocystoplasty. *J Urol Nephrol* 1979; 85: 449-54.
72. Fielding IM, Sutton AP, Newman HR. Ureteroneocystostomy: the mucosal through technique. *J Urol* 1970; 103: 740-5.
73. Hutch JA. Vesico-ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. *J Urol* 1952; 68: 47-67.
74. Mathisen W. Vesicoureteral reflux and its surgical correction. *Surg Gynecol Obstet* 1964; 118: 965-71.
75. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1958; 79: 932-41.
76. Gregoir W, Van Regermorter G. Le reflux vesico-ureteral congenital. *Urology International* 1964; 18: 122-35.
77. Lich R Jr, Howerton LW, Davis LA. Ureteral reflux, its significance and correction. *South Med J* 1962; 55: 633-5.
78. Glenn JF, Anderson EE. Distal tunnel ureteral reimplantation. *J Urol* 1967; 97: 623-35.
79. Cohen SJ. The Cohen reimplantation technique. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1977; 13: 391-5.