



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

DIPARTIMENTO DI
SCIENZA NEUROLOGICHE, NEUROPSICOLOGICHE, MORFOLOGICHE E
MOTORIE

DOTTORATO DI RICERCA IN
IMAGING MULTIMODALE IN BIOMEDICINA

CICLO XXIV

APPLICAZIONE DELL'ELASTOSONOGRAFIA
NEL FOLLOW UP DEL PAZIENTE CON
UROPATIA MALFORMATIVA

S.S.D. PEDIATRIA GENERALE E SPECIALISTICA

Coordinatore: Prof. ANDREA SBARBATI

Tutor: Prof. ATTILIO BONER

Dottorando: Dott.ssa MILENA BRUGNARA

A Enrico, Stefania, Anna

ABSTRACT

Virtual Touch Tissue Quantification: a new approach to assess renal stiffness in children with vesicoureteral reflux

Vesicoureteral reflux (VUR) is the backup of urine from the bladder into the ureters frequently associated with congenital or acquired renal damage. The preferred method for visualizing functioning renal parenchyma is ⁹⁹Tc-DMSA renal scintigraphy. Virtual Touch tissue quantification is an implementation of ultrasound Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging that provides numerical measurements (wave velocity values) of tissue stiffness and the degree of renal fibrosis.

The aim of the present preliminary study was to assess renal fibrosis by Virtual Touch tissue quantification in a group of 28 children (17 males, 11 females; age 12 ± 3 years) with primary (n° 18) or secondary VUR (n°10) and history of urinary tract infection. The data obtained in our children were compared with data obtained on 16 healthy children matched for sex and age.

The wave velocity values of pathological kidneys were significantly more elevated than values of non affected kidneys (176 ± 45 versus 94 ± 2 ; $p < 0.001$). Is very interesting that in cases of unilateral VUR we found wave velocity values, either in the affected kidney (152 ± 40 ; $p < 0.001$) or in the controlateral 'healthy' kidney (124 ± 16 ; $p < 0.05$), higher than values in healthy controls. Moreover we found a significant correlation between the elastosonographic measures and the plasmatic cystatin C ($r = 0,434$; $P < 0.05$). The present preliminary study suggests that Virtual Touch tissue quantification might be an innovative and promising technique to assess tissue stiffness and fibrosis in children with VUR and chronic renal disease. A long-term follow-up might aid to monitor the evolution of renal damage.

INDICE

| | |
|--|----|
| INTRODUZIONE..... | 1 |
| NEFRO-UROPATIE e INSUFFICIENZA RENALE CRONICA | 1 |
| CLASSIFICAZIONE DELLE NEFRO-UROPATIE MALFORMATIVE..... | 3 |
| REFLUSSO VESCICO-URETERALE..... | 4 |
| IL DANNO RENALE CRONICO..... | 11 |
| MATERIALI E METODI | 26 |
| POPOLAZIONE..... | 26 |
| VALUTAZIONE CLINICA..... | 32 |
| ESAMI STRUMENTALI..... | 33 |
| ECOGRAFIA..... | 33 |
| SCINTIGRAFIA RENALE DMSA..... | 36 |
| ELASTOSONOGRAFIA | 42 |
| STATISTICA | 43 |
| RISULTATI | 44 |
| DISCUSSIONE | 56 |
| BIBLIOGRAFIA | 60 |

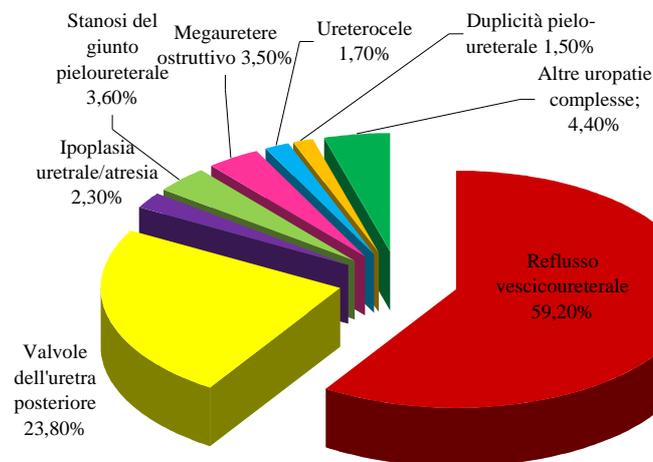
Introduzione

Nefrouropatie malformative e insufficienza renale cronica

Nel 1990, in Italia, è stato costituito un registro prospettico di popolazione (*the ItalKid Project*) con l'obiettivo principale di sviluppare un protocollo standard per la sorveglianza dei bambini con insufficienza renale cronica e di descrivere la storia naturale della malattia e dei fattori che ne influenzano il decorso (1). Nello studio è emerso che l'ipodisplasia, associata o meno ad uropatie malformative, è responsabile del 57,5% di tutti i casi di CRF, mentre la malattia glomerulare è una causa molto meno importante (6,8%) rispetto agli studi eseguiti in precedenza.

Le malformazioni delle vie urinarie che sono state associate all'ipodisplasia sono descritte nella Figura 1. L'ipodisplasia associata al reflusso vescico-ureterale (VUR) risultò la causa principale di insufficienza renale cronica nell'infanzia e adolescenza.

FIGURA 1: MALFORMAZIONI DELLE VIE URINARIE ASSOCIATE A IPODISPLASIA NEI BAMBINI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (INCLUDENDO AGENESIA RENALE, NEFRECTOMIA, RENE MULTICISTICO).



Anche da altri studi emerge che l'ipodisplasia associata a reflusso vescico-ureterale è la principale causa di insufficienza renale cronica (CRF) nell'infanzia (25,8%).

Considerando che l'età di diagnosi di reflusso nella popolazione interessata da insufficienza renale cronica è molto precoce (l'età media di diagnosi è di 3 mesi) (2) (3), è stato ipotizzato che l'insufficienza renale sia più probabilmente congenita piuttosto che acquisita da infezioni ricorrenti delle vie urinarie. Questo è supportato anche dall'osservazione che il rapporto maschi-femmine (1:4) nella popolazione di pazienti con reflusso vescico-ureterale senza CRF (4) è opposto a quello osservato nello studio dell'ItalKid Project (3,2:1); il danno renale secondario ad infezioni ricorrenti delle vie urinarie è infatti più frequente nelle bambine ma in questi casi, è meno probabile l'evoluzione verso l'insufficienza renale cronica. L'insufficienza renale cronica invece è per lo più riscontrata nei soggetti con displasia renale congenita, condizione più frequente nei maschi.

Circa il 70% dei pazienti con insufficienza renale cronica raggiungono l'insufficienza renale terminale entro i 20 anni di età è un problema rilevante per quanto riguarda la pianificazione dell'assistenza sanitaria. La pubertà sembra essere un'età critica per i pazienti con funzione renale compromessa, in quanto molti dei pazienti adolescenti mostrano una brusco peggioramento. Si può ipotizzare che tale rapida progressione, che può essere osservata anche in altre patologie croniche, sia dovuta a meccanismi fisiopatologici specifici della pubertà, probabilmente correlati agli ormoni sessuali e/o allo squilibrio tra la massa residua dei nefroni e la rapida crescita delle dimensioni corporee (1).

In conclusione, è molto importante che bambini con anomalie delle vie urinarie, continuino il follow-up clinico durante giovinezza ed in particolare nell'età adulta (con la necessaria cooperazione del nefrologo dell'adulto) allo scopo di monitorare eventuali variazioni della funzione renale, comparsa di proteinuria ed ipertensione, per attuare le dovute contromisure terapeutiche (1).

Classificazione delle Nefro-Uropatie Malformative

Si calcola che un bambino ogni 200 nasca con una malformazione renale o del tratto urinario clinicamente significativa, che può essere frequentemente associata con altri tipi di anomalie. Sono infatti oltre 250 le sindromi ed i disordini riportati in letteratura che presentano un aumentato rischio di malformazioni nefro-urologiche (6).

Molti passi in avanti nell'identificazione di queste patologie sono stati fatti grazie ad un'accurata diagnosi prenatale, che si avvale prevalentemente dell'uso dell'ecografia. Lo screening fetale con l'ecografia è attualmente una pratica routinaria nel mondo occidentale. Tale metodica è in grado di evidenziare precocemente durante la gravidanza un oligoidramnios e anomalie morfologiche renali.

Nell'ambito delle nefro-uropatie malformative si distinguono condizioni che interessano prevalentemente il parenchima renale ed altre che coinvolgono soprattutto le vie urinarie. Tra le prime si includono l'agenesia renale, l'ipodisplasia, le malattie cistiche e le anomalie di forma e posizione. Tra le malformazioni delle vie urinarie le principali sono: le condizioni associate ad ostruzioni e quelle associate al reflusso vescico-ureterale. Le alterazioni che interessano le vie urinarie rappresentano una problematica di notevole rilevanza clinica per il pediatra e spesso vengono evidenziate in epoca prenatale come pielectasie, riconoscibili fin dal secondo trimestre (7). Studi, nei quali la pielectasia al secondo trimestre era definita come diametro AP maggiore di 4 mm o 5 mm, avevano riportato un'incidenza di pielectasia nei feti che variava tra lo 0,6% e il 4,5% (8) (9). Su 5643 feti con pielectasia definita con questi criteri, 213 (1,5%) avevano un'importante uropatia, di questi, 6 (2,5%) richiesero un intervento chirurgico correttivo (9).

Utilizzando nel terzo trimestre un diametro AP > 75 mm, la sensibilità e la specificità per l'identificazione di uropatie sono rispettivamente del 97,9% e del 40,6% (10).

Reflusso Vescico-ureterale

Il reflusso vescico-ureterale si definisce come un flusso retrogrado di urina dalla vescica nell'uretere e nella pelvi renale.

L'uretere normalmente si connette alla vescica in direzione obliqua, perforando il muscolo detrusore lateralmente e proseguendo tra la mucosa vescicale e il muscolo detrusore, in modo da creare un meccanismo a valvola (lembo valvolare) che previene il reflusso. Il reflusso si verifica quando il tunnel sottomucoso tra la mucosa e il muscolo detrusore è breve o assente ed esso è di solito congenito, familiare e interessa l'1% circa dei bambini. Per questo, nel primo anno di vita del bambino si parla di reflusso transitorio, in quanto dovuto ad una brevità del segmento intramurale dell'uretere che si risolverà spontaneamente con la crescita (14).

Il reflusso vescico-ureterale fu riconosciuto già al tempo di Galeno nel primo secolo (15). Questa patologia assunse poca importanza all'interno dell'urologia pediatrica fino al 1952, quando Hutch descrisse la relazione causale tra reflusso e pielonefrite nei paraplegici (16). Nel 1960, Hodson e Edwards mostrarono cicatrici renali in pazienti, alcuni dei quali non avevano storia di infezioni delle vie urinarie ed attribuirono la causa delle cicatrici direttamente alla pressione urodinamica ("water hammer" o "colpo d'ariete") effetto del reflusso vescico-ureterale (17).

Nei successivi esperimenti sui maiali (con morfologia renale simile a quella dell'uomo) fu dimostrato che il reflusso intra-renale si verifica precisamente nelle aree con cicatrice. La cicatrice si verificava in assenza di infezione, ma era più rapida quando era presente l'infezione (18).

Nel 1978, Ransley e Risdon mostrarono che sia il reflusso vescico-ureterale che l'infezione erano prerequisiti essenziali per lo sviluppo di cicatrici renali in un sistema con normale pressione (19). Notarono anche che, solo quando la pressione vescicale era

sufficientemente alta da causare scompenso vescicale e dilatazione del tratto urinario superiore, il reflusso con urina sterile causava scar renali. In presenza di un sistema a pressione normale, reflusso vescico-ureterale e infezione causavano scar in 1-2 settimane (20). Quando l'uretra era ostruita, causando un sistema ad alta pressione, le cicatrici erano più rapide e estese. (in questi esperimenti fu utilizzato un anello ureterale per creare un sistema ad elevata pressione) (7).

Nella maggior parte dei casi, il reflusso vescico-ureterale viene diagnosticato dopo l'insorgenza di un'infezione alle vie urinarie (UTI) (21). Nei bambini che sviluppano un'infezione alle vie urinarie, la frequenza di reflusso varia dal 25% al 40% (22). Per questo motivo le linee guida considerano lo screening per reflusso vescico-ureterale nel follow up dei bambini con storia di infezioni urinarie ricorrenti (23).

Al 50-90% dei bambini con infezioni febbrili delle vie urinarie vengono diagnosticate alterazioni alla scintigrafia renale corticale indicative di pielonefrite acuta (APN) (24) e questa percentuale aumenta fino al 79-86% in presenza di reflusso (24). Sebbene queste statistiche evidenzino che il reflusso vescico-ureterale sia un fattore precipitante la pielonefrite acuta, Ditchfield et al. (25) dimostrarono che il 61% dei reni con evidenza di pielonefrite alla scintigrafia non aveva reflusso vescico-ureterale, e il 53% dei reni refluenti non aveva nessun alterazione scintigrafica. Quindi, si affermò che il reflusso vescico-ureterale e le pielonefriti si possono verificare indipendentemente l'uno dall'altro (25) (26).

Circa il 38-57% dei bambini con diagnosi scintigrafica di pielonefrite sviluppa cicatrici renali permanenti (27) (28). Uno studio recente di Oh et al. (29) ha dimostrato la correlazione tra gravità del reflusso e sviluppo di pielonefrite; tuttavia, la probabilità che una pielonefrite determini l'insorgenza di scarring renale permanente era indipendente dal grado del reflusso vescico-ureterale (30).

I maschi hanno maggiore probabilità di avere reflusso di alto grado (31) mentre la diagnosi di reflusso vescico-ureterale resta più frequente nelle bambine perché sono più soggette a sviluppare infezioni delle vie urinarie (32).

La diffusione dell'utilizzo dell'ecografia gestazionale ha permesso un aumento dell'identificazione dell'idronefrosi prenatale; quando vengono studiati, approssimativamente il 10-20% di questi bambini ha reflusso vescico-ureterale (33) (34) (8). I pazienti che hanno un reflusso vescico-ureterale identificato in età fetale hanno generalmente un grado più elevato di reflusso rispetto ai bambini il cui reflusso viene diagnosticato dopo un'infezione delle vie urinarie. Inoltre, a un significativo numero di pazienti con reflusso prenatale, dal 30% all'80%, vengono identificate alterazioni corticali alla DMSA renale (2) (35) (36).

Approssimativamente, l'80% dei neonati con diagnosi perinatale di reflusso sono maschi. Questi bambini, probabilmente per la predominanza maschile, hanno un rischio minore di sviluppare infezioni delle vie urinarie rispetto ai bambini il cui reflusso vescico-ureterale è stato diagnosticato dopo un'infezione urinaria (37) (38).

Il reflusso è più frequente in presenza di malformazioni associate: duplicità pielo-ureterale, anomalie della giunzione pielo-ureterale, agenesia renale multicistica, agenesia renale unilaterale (33) (39) (56).

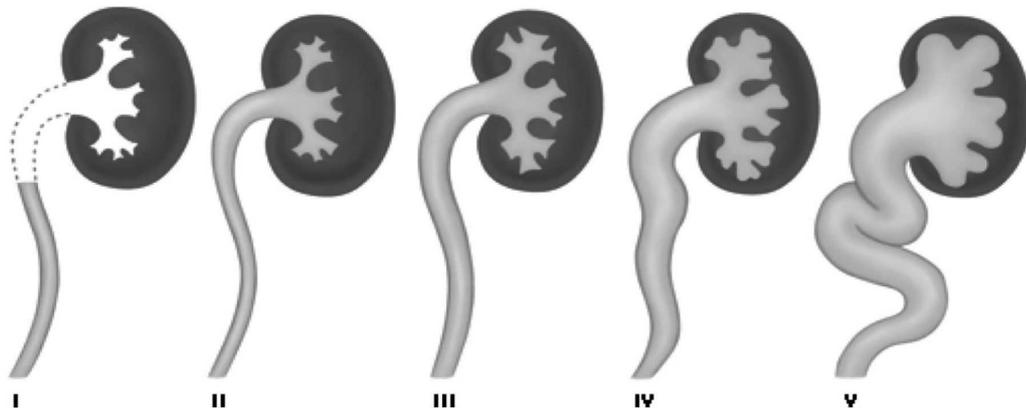
In questi casi si trova spesso familiarità; alcuni studi suggeriscono la presenza di un'eredità autosomica dominante con penetranza variabile, tuttavia non sono stati ancora definiti specifici loci genetici responsabili (40). Questa conclusione è fortemente sostenuta dall'alta incidenza di reflusso nei fratelli (circa il 35%) e nella prole (circa il 50%) di pazienti che hanno reflusso (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49).

Classificazione Internazionale del Reflusso Vescico-Ureterale

La gravità del reflusso è classificata dal I al V grado in base all'aspetto che assumono le vie urinarie alla cistouretrografia minzionale con mezzo di contrasto (50) (Figura 2):

- *Grado I: reflusso in uretere non dilatato.*
- *Grado II: reflusso nel sistema collettore superiore senza dilatazione.*
- *Grado III: reflusso in uretere dilatato e/o appiattimento dei fornici caliciali.*
- *Grado IV: moderata dilatazione dell'uretere, pelvi renale e calici. Completa oblitterazione dell'angolo acuto dei fornici ma mantenimento dell'impronta papillare nella maggior parte dei calici.*
- *Grado V: reflusso massivo, con significativa dilatazione ureterale e tortuosità e perdita dell'impressione papillare nella maggior parte dei calici. (38)*

FIGURA 2 GRADI DEL REFLUSSO VESCICO-URETERALE DELL'INTERNATIONAL REFLUX STUDY.



Da un punto di vista eziologico, il reflusso viene distinto in:

- **VUR PRIMARIO**, causato da un'anomalia di disposizione anatomica della giunzione vescicoureterale (generalmente brevità del tratto intramurale) (Figura 3).
- **VUR SECONDARIO** si manifesta quando l'alta pressione nella vescica causa un'alterazione dei normali meccanismi anti-reflusso a livello della giunzione vescico-ureterale; ciò si può verificare nei bambini con un'ostruzione uretrale (più spesso valvole), con una malformazione della giunzione vescico-ureterale (diverticolo, duplicità ureterale), con turbe della funzione vescicale (immaturità vescicale, dissinergia vescico-sfinteriale) o con vescica neurologica (38).

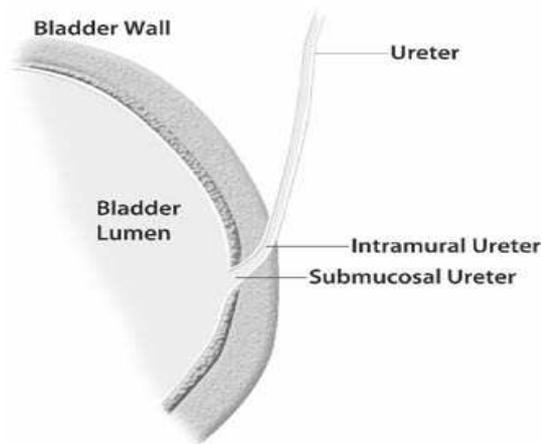
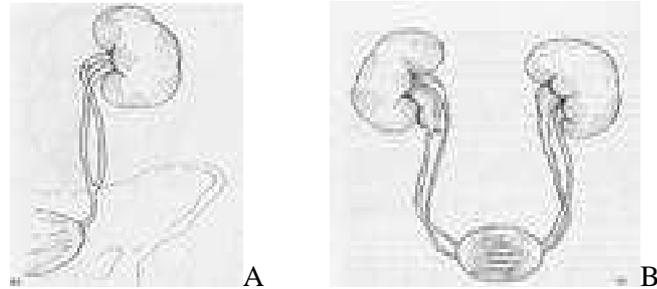


FIGURA 3 LA FIGURA MOSTRA LA FISIOPATOLOGIA DEL REFLUSSO. UN SEGMENTO INTRAMURALE-SUBMUCOSALE DELL'URETERE DISTALE PIÙ CORTO AUMENTA LA PROBABILITÀ DI REFLUSSO.

Nel reflusso secondario circa un bambino su 125 presenta una **duplicità pieloureterale**, la quale descrive una condizione in cui il rene è diviso in due sistemi pielocaliceali separati, con parziale o completa duplicazione degli ureteri (52). Nella duplicazione parziale, gli ureteri si uniscono al di sopra della vescica ed è presente un solo orifizio ureterale. In presenza di una duplicazione completa, l'uretere del polo superiore è ectopico e sbocca in vescica in un punto inferiore rispetto all'uretere che drena il polo inferiore. Di conseguenza, è più probabile ritrovare un'ostruzione, con o senza ureterocele (dilatazione cistica della porzione intramurale dell'uretere distale), a

livello della giunzione vescico-ureterale alla fine dell'uretere del polo superiore, mentre il reflusso è più frequente nell'uretere del polo inferiore (Figura 4).

FIGURA 4: DISTRETTO PIELO-URETERALE INCOMPLETO (A) E COMPLETO (B).



Per fare diagnosi di duplicità pielo-ureterale sono necessari alcuni criteri ecografici: due pelvi renali separate non comunicanti, ureteri dilatati, strutture cistiche entro un polo, cisti ecogene nella vescica che rappresentano un ureterocele (53).

La maggior parte delle duplicità pielo-ureterali sono asintomatiche e non richiedono nessun trattamento.

Un reflusso è presente alla nascita nel 25% dei pazienti con *vescica neurologica*, come avviene nel mielomeningocele, nell'agenesia sacrale e in molti bambini con ano imperforato alto.

Un reflusso si può riscontrare anche nei pazienti con vescica neurologica non neurologica (sindrome di Hinman). I bambini con questa sindrome, detta anche *dissinergia detrusore-sfinterica*, presentano di solito un mitto irregolare (a getti improvvisi), infezioni delle vie urinarie ricorrenti, stipsi, oltre a bagnarsi di giorno e di notte. La valutazione dei bambini affetti rivela spesso un reflusso vescico-ureterale, vescica con trabecolatura parietale e un ridotto tasso di flusso urinario con pattern intermittente. Nei casi gravi si possono verificare idronefrosi, insufficienza renale e anche nefropatia terminale. Si ritiene che la patogenesi di questa sindrome comprenda l'acquisizione di abitudini minzionali anormali durante la fase di educazione degli sfinteri. Sono indicati studi urodinamici e la risonanza magnetica della colonna vertebrale per escludere una causa neurologica della disfunzione vescicale. Il trattamento è

soprattutto medico e comportamentale. Questi bambini richiedono un trattamento a lungo termine e un attento follow-up (5).

Un reflusso vescico-ureterale si può osservare nel 50% dei maschi con *valvole uretrali posteriori*. Clinicamente, un reflusso con aumento della pressione intravesicale (come nella dissinergia sfintero-detrusoriale o ostruzione dell'efflusso vescicale) può portare a danno renale anche in assenza di infezione (5).

Il reflusso vescico-ureterale si risolve spontaneamente nella maggior parte dei pazienti (58); ciò è probabilmente dovuto ad un aumento della lunghezza del tratto intramurale dell'uretere che si ha durante crescita. Il grado del reflusso è il fattore predittivo più importante per la risoluzione del reflusso: più alto è il grado del reflusso minore è la probabilità che si risolva (58). Inoltre, gradi più elevati sono associati con un'aumentata prevalenza di scars renali (59) (60).

Per i gradi I e II, il reflusso cessa nell'80% degli ureteri affetti, con un tasso di risoluzione che va dal 10% al 25% per anno (31) (58) (61). Il reflusso di III grado si risolve in più del 50% dei casi, il IV grado si risolve in circa il 30% dei casi (61) (62). Il reflusso di V grado è improbabile che si risolva in maniera spontanea (63) (64).

Il reflusso vescico-ureterale bilaterale ha una probabilità minore di risolversi rispetto al reflusso monolaterale (65). La probabilità di risoluzione del reflusso è più bassa nei bambini con scars renali (58) o con duplicità ureterale (31).

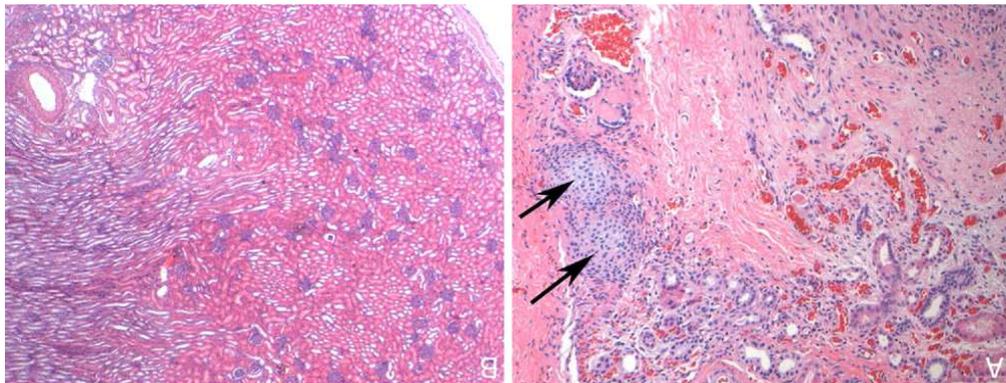
Il Danno Renale Cronico

La patogenesi del danno renale associato a reflusso vescico-ureterale rimane controversa, in parte perché la maggior parte dei danni renali o delle cicatrici nei bambini con reflusso si è già sviluppata al momento della prima valutazione iniziale. In ogni caso è sempre più chiaro che il danno renale associato al reflusso vescico-ureterale può essere congenito o acquisito e che i rispettivi meccanismi fisiopatologici sono verosimilmente differenti (74). La nefropatia congenita è una condizione di compromissione della funzione e dello sviluppo renale, di cui la displasia renale è la forma più severa ma non l'unica.

La **displasia renale** è tecnicamente una diagnosi istologica (75) in cui tessuto renale primitivo è trovato in associazione con fibrosi midollare e aree di tessuto anomalo, non renale, come la cartilagine. La condizione può interessare il rene intero o solo una parte. Se sono presenti cisti, la condizione è denominata displasia cistica. Se tutto il rene è displasico con una preponderanza di cisti, si parla di **rene displasico multicistico**. La displasia renale si trova comunemente associata a malformazioni urologiche come le valvole dell'uretra posteriore, ostruzioni delle vie urinarie superiori, duplicità pieloureterale (47) (76). La displasia è il risultato di vari meccanismi fisiopatologici, uno dei quali può verificarsi in corso di reflusso vescico-ureterale fetale ad alta pressione che porta ad uno sviluppo renale anomalo (74).

Inizialmente si riteneva che i danni renali focali in pazienti con grave ipertensione fossero lesioni secondarie a episodi di pielonefrite (74) (77). Tuttavia, studi più recenti hanno dimostrato che le 'cicatrici' possono essere congenite e presentarsi come aree di focale displasia o ipoplasia, risultanti da anomalie nella nefrogenesi (60). Talvolta, nei reni rimossi per ridotto funzionamento, da reflusso o altre condizioni come le valvole dell'uretra posteriore, la displasia è decisamente evidente (78), focale e adiacente a tessuto renale normale (74).

La displasia embrionale precoce che si verifica nel periodo di iniziale formazione del nefrone ed è dovuta ad un'anomala interazione tra la gemma ureterale e il mesenchima metanefrico, più frequentemente coinvolge tutto l'organo, come nel rene ipoplasico e nel rene displasico multicistico. Tuttavia, se in alcune aree renali si verifica un normale sviluppo del nefrone, la lesione si può formare in concomitanza con lo sviluppo normale, esitando in un processo focale, simile pertanto alle cicatrici renali da pielonefrite (74). Alla base ci sarebbe una precoce focale interruzione della normale formazione dei nefroni. Questo probabilmente richiede un'ostruzione delle vie urinarie o un reflusso ad alta pressione e la capacità di forze meccaniche di alterare lo sviluppo renale in ogni sua parte: vascolare, glomerulare, tubulo interstiziale (74), (60) (79).



Nelle patologie ostruttive delle vie urinarie, forze di tipo meccanico alterano i segnali di differenziazione, crescita e apoptosi tra le cellule (80); le alterazioni che si sviluppano possono essere più o meno significative e sono associate ad una riduzione della massa tubulare (81). Infatti, stress meccanici determinano l'attivazione di canali ionici a livello delle cellule tubulari, con il conseguente aumento dei livelli di calcio intracellulare e la morte cellulare per apoptosi. Molto probabilmente gli effetti meccanici del reflusso vescico-ureterale associato ad anomalie della dinamica vescicale agiscono in maniera

simile sullo sviluppo renale. L'entità del danno renale è probabilmente dovuta alla severità degli effetti meccanici, i quali riflettono la compromissione vescicale durante la gestazione e l'età postnatale.

Evidenze cliniche e sperimentali mostrano che animali immaturi, tipicamente maschi, sviluppano anomalie della funzione vescicale dovute ad un incompleto rilassamento dello sfintere, in ogni caso i meccanismi non sono stati ancora bene studiati. Nei modelli di reflusso fetale, questa condizione sembra sparire nel momento in cui si risolve il reflusso, tuttavia la causa è ancora sconosciuta (74).

I neonati maschi presentano alterazioni nello svuotamento vescicale che sembrano essere dovute a problemi di maturazione, dato che si risolvono spontaneamente. Spesso è presente un reflusso vescico-ureterale associato ma non si sa ancora se questi fattori siano indipendenti o no tra loro. Il reflusso potrebbe essere secondario ad una anomalia nella coordinazione dello sfintere vescicale, oppure l'anomala maturazione dello sfintere potrebbe essere secondaria al reflusso vescico-ureterale (74).

Un'elevata pressione di svuotamento vescicale è difficile da determinare durante la gestazione, ma è stata chiaramente dimostrata in età neonatale, in particolare nei maschi e soprattutto in quelli con reflusso. Diversi studi clinici dimostrano un'alterata funzione vescicale, includendo ipertono e dissinergia tra detrusore e sfintere, in neonati maschi con reflusso (82) (83) (84). Alla base ci potrebbe essere uno sviluppo parafisiologico eccessivo, che porta i maschi a svuotare ad una pressione più alta rispetto alle femmine (74).

La nefropatia congenita si manifesta per lo più in associazione ad un elevato grado di reflusso vescico-ureterale e principalmente nei maschi (85).

Il reflusso vescico-ureterale può essere associato ad un malfunzionamento renale anche nel caso in cui i reni mostrino anomalie istologiche solo segmentali. Il parenchima renale rimanente, apparentemente normale, può presentare comunque alterazioni funzionali. Al contrario, in alcuni casi, reni con diagnosi prenatale di reflusso di alto grado appaiono normali alla scintigrafia DMSA e senza anomalie funzionali apparenti

(74). Anche con una normale captazione scintigrafica, ci potrebbe essere comunque la compromissione di uno o più dei molti aspetti della funzione renale che non sono valutati dalla scintigrafia, come per esempio la capacità di concentrazione delle urine, il controllo acido-base, l'omeostasi del sodio e dell'acqua (86). La presenza di questi difetti è supportata dall'osservazione che i biomarcatori di danno tubulare renale possono risultare aumentati in assenza di infezione (74) (87). Quindi la funzione renale può essere alterata anche in assenza di displasia franca e può essere tale da determinare una compromissione funzionale a lungo termine (74).

La gestione del paziente affetto da nefropatia congenita associata a uropatie deve comprendere lo studio delle alterazioni della dinamica vescicale e dell'alvo (stipsi). In particolare, in pazienti con reflusso di grado elevato, oltre ad una diminuita potenzialità di regressione spontanea del reflusso, vi può essere anche la progressione del danno renale dovuta ad un reflusso sterile ad alta pressione. I maschi con alterazioni della dinamica vescicale sono coloro che hanno i maggiori rischi di danno renale. Lo studio uroflussometrico e urodinamico del bambino e adolescente affetto da nefro-uropatia refluyente può essere integrato con altre tecniche non invasive, come l'ecografia che valuta lo spessore della parete vescicale e lo svuotamento vescicale (88), e la DMSA che fornisce una valutazione delle anomalie di sviluppo renale preesistenti (74).

L'importanza di capire i meccanismi fisiopatologici alla base della nefropatia congenita ostruttiva o da reflusso, sta nell'aumentato interesse e nella consapevolezza della possibilità che ci sia un'incessante compromissione della funzione renale dovuta ad un alterato sviluppo renale, da reflusso sterile ad alta pressione, in un particolare sottogruppo di pazienti con reflusso. Questi pazienti ad alto rischio, sono anche a rischio di sviluppare danni renali acquisiti e un approccio aggressivo, medico e comportamentale per la risoluzione del problema riguardante la dinamica vescicale, e chirurgico per la risoluzione del reflusso o dell'ostruzione, può infine risultare clinicamente utile (74).

Lo scarring renale acquisito è il secondo meccanismo di danno renale; è stato documentato per lo più nelle bambine affette da reflusso vescico-ureterale lieve/moderato e infezioni ricorrenti delle vie urinarie.

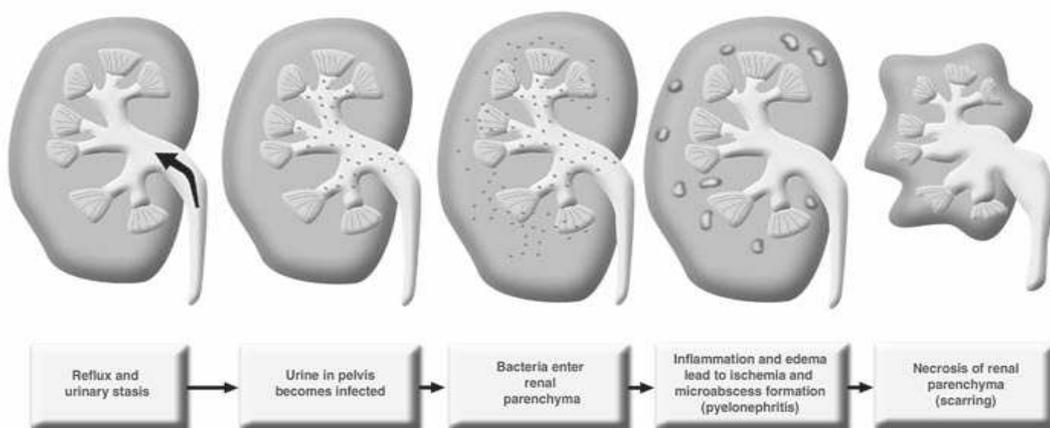
Le sequele cliniche tardive dello scarring renale sono state ben identificate e includono un aumentato rischio di ipertensione, ipostenuria, proteinuria e, nei casi più gravi, insufficienza renale cronica. Il rischio sembra essere più elevato nei pazienti con scarring renale multifocale e/o globale. Come mostrato negli studi a lungo termine, l'insorgenza di queste complicanze può non verificarsi fino alla seconda o terza decade di vita (89) (90). Questa significativa, potenziale morbilità ha motivato l'interesse nella diagnosi precoce ed accurata di infezioni delle vie urinarie, nell'immediato trattamento antibiotico e nel precoce studio delle vie urinarie nei neonati e nei bambini con infezione. Tuttavia, nonostante l'ampia indagine condotta sul reflusso associato a scarring renale, l'attuale rischio di sequele cliniche tardive da danno renale rimane poco definito (74).

Studi clinici e sperimentali hanno rivelato che il danno renale associato al reflusso e acquisito in età postnatale, è il risultato di una reazione infiammatoria acuta dovuta all'infezione batterica del parenchima renale. Lo sviluppo di un'infezione batterica quasi sempre si verifica in seguito al passaggio retrogrado di batteri che originano dalla flora fecale; questi passano dal perineo all'uretra e alla fine raggiungono la vescica.

La vulnerabilità individuale di un bambino a questo processo è multifattoriale e correlata sia alla virulenza del battere che alla suscettibilità dell'ospite. Per esempio, le molecole batteriche di adesione, in particolare le P-fimbrie, promuovono la colonizzazione batterica dell'urotelio delle vie urinarie superiori e sono un importante fattore contribuente alla patogenesi della pielonefrite acuta, soprattutto nel caso di pielonefriti in assenza di reflusso (91). Le difese dell'ospite vanno da fattori anatomici a risposte infiammatorie geneticamente determinate. Normalmente, le papille semplici e composte del rene hanno un meccanismo antireflusso che previene l'entrata dell'urina presente nella pelvi renale nei tubuli collettori. Tuttavia, alcune papille composte, in particolare nei poli superiore e inferiore del rene, permettono il reflusso intrarenale, dalla

pelvi verso i dotti collettori, influenzando il rischio di infezione parenchimale. (92). Altri fattori di difesa dell'ospite, come i recettori Toll-like, modulano la risposta infiammatoria dell'ospite verso l'invasione batterica (74) (93). Il reflusso vescico-ureterale è uno dei principali fattori dell'ospite che promuovono un'infezione ascendente (94).

A prescindere dai fattori di rischio, una volta avvenuta l'infezione del parenchima renale segue una cascata di eventi fisiopatologici (95) che provoca un danno tissutale dovuto all'ischemia focale e all'effetto diretto di citochine e di metaboliti tossici rilasciati (95). La risposta infiammatoria suscita la migrazione verso la sede di infezione dei granulociti, i quali determinano il riempimento e l'ostruzione delle arteriole e dei capillari peritubulari con la successiva compromissione del microcircolo. L'edema interstiziale che accompagna l'infiammazione causa la compressione dei capillari peritubulari dei glomeruli e delle arteriole della midollare, contribuendo allo sviluppo di aree focali di ischemia e di danno tubulare (95). Altri meccanismi di danno tubulare sono: la produzione di superossidi durante la riperfusione del tessuto e il rilascio di lisozima da parte dei granulociti durante la fagocitosi dei batteri. I radicali liberi dell'ossigeno, che originano dai superossidi, e gli enzimi tossici, rilasciati dai granulociti, sono sostanze distruttive che eliminano i batteri ma anche che danneggiano l'epitelio tubulare (95) (96). La cellula tubulare morta rilascia nell'interstizio sostanze infiammatorie che perpetuano il danno in corso. Come risultato finale si può avere una lesione permanente del parenchima renale e la formazione di cicatrici (95).



La capacità di ottenere immagini precise riguardanti l'infiammazione da pielonefrite acuta e le cicatrici renali permanenti, ha permesso di approfondire la patogenesi del danno renale acquisito e dei fattori di rischio. Studi sperimentali che confrontano i risultati della scintigrafia renale all'esame istologico, in modelli animali con reflusso, hanno dimostrato che la scintigrafia statica DMSA è molto sensibile e affidabile nell'identificazione dell'infiammazione acuta del parenchima associata a pielonefrite (24) (74) (97).

Studi clinici prospettici su neonati e bambini con infezione delle vie urinarie, hanno dimostrato che il 42-80% dei pazienti con infezione febbrile aveva evidenze di pielonefrite alla scintigrafia renale (Figura 5) (98) (99) (100). Il reflusso vescico-ureterale era presente in solo il 29-42% dei pazienti. Questo ha confermato che nella maggior parte dei casi la pielonefrite acuta si sviluppa in assenza di reflusso. Tuttavia, ciò non toglie che il reflusso vescico-ureterale sia uno dei più importanti fattori di rischio per pielonefrite acuta, dato che, in questi studi, quasi tutti i pazienti con reflusso di III-V grado avevano alterazioni acute alla DMSA quando valutati in seguito ad un'infezione delle vie urinarie. Al contrario, la percentuale di alterazioni acute alla scintigrafia DMSA nei pazienti con reflusso vescico-ureterale di I-II grado non era significativamente più alta rispetto a quelli senza reflusso (74).

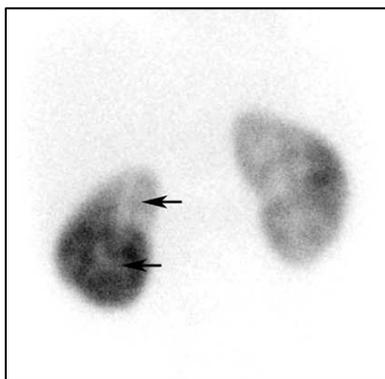


FIGURA 5: PIELONEFRITE ACUTA EVIDENZIATA PER LA PRESENZA DI UN'AREA CON RIDOTTA CAPTAZIONE DEL RADIOFARMACO, ALLA SCINTIGRAFIA DMSA.

La scintigrafia renale è considerata l'attuale gold standard nella diagnostica delle scars renali acquisite (101) (102). Studi clinici prospettici mostrano che, dopo

un'infezione urinaria febbrile, le alterazioni acute identificate dalla DMSA persistono nel 36-56% dei reni colpiti, con recupero completo nei restanti (24) (99). Le lesioni acute possono impiegare fino a 5 mesi dopo l'infezione acuta per risolversi (103). Nel caso in cui non si risolvano, i siti di insorgenza delle scar renali corrispondono ai siti in cui, alla scintigrafia renale DMSA, si era sviluppata una pielonefrite acuta, confermando il ruolo primario del processo infiammatorio acuto nell'eziologia del danno renale acquisito e

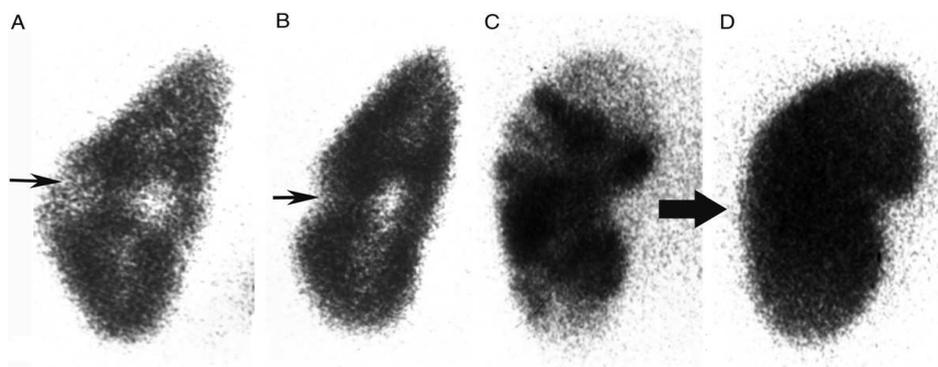


FIGURA 6: SCINTIGRAFIA DMSA. **A:** AREA FOCALE DI PIELONEFRITE (FRECCIA) NEL RENE SINISTRO. **B:** NELLO STESSO PUNTO, EVOLUZIONE IN SCARRING 9 MESI DOPO, CON CONTRAZIONE DELLA CORTICALE RENALE. **C:** GRAVE PIELONEFRITE ACUTA MULTIFOCALE CON RIDUZIONE DELLA CAPTAZIONE DEL RADIOFARMACO, MA CONTORNO RENALE NORMALE. **D:** DOPO 6 MESI, COMPLETA RISOLUZIONE DELLE ALTERAZIONI DOVUTE AL PROCESSO INFIAMMATORIO ACUTO.

irreversibile (Figura 6) (24) (74) (99) (104).

Studi clinici evidenziano che pazienti con reflusso vescico-ureterale di alto grado hanno un rischio significativamente più elevato di sviluppare scar renali dopo un episodio di pielonefrite dimostrato alla scintigrafia DMSA; le scars infatti interessano circa l'89% dei pazienti con reflusso di IV-V grado (105). Una recente meta-analisi di 27 studi clinici, nei quali con la DMSA si valutavano lo stadio acuto e il follow-up in bambini con infezioni febbrili delle vie urinarie, ha dimostrato un rischio aumentato di scarring renale acquisito nei bambini e nelle unità renali con reflusso rispetto a quelle senza (OR di 2,8 e 3,7, rispettivamente) (106). Studi sperimentali su modelli animali con reflusso hanno rivelato che il rischio di sviluppare scars renali corrisponde alla gravità delle lesioni acute

(107). In uno studio clinico il rischio che le cicatrici renali coinvolgano più del 25% del parenchima renale era significativamente più alto nei pazienti con reflusso vescico-ureterale di grado III-IV rispetto ai pazienti con reflusso di I-II grado o a quelli senza reflusso (40% verso il 14 % e il 6%, rispettivamente) (74) (104).

Altri fattori sono stati analizzati per determinare se sono associati o meno ad un aumentato rischio di scars renali acquisite post-pielonefrite. Swerkersson et al. valutarono la correlazione tra il numero di infezioni delle vie urinarie e il rischio di scar renali in 302 bambini con meno di 2 anni che si presentavano con infezione sintomatica; di questi l'82% era febbrile (105). Durante il follow-up, la percentuale di pazienti con alterazioni alla scintigrafia DMSA era significativamente più alta nei bambini con 2 o più infezioni delle vie urinarie, rispetto a quelli con 1 o nessuna ricorrenza (80% verso solo il 38% e il 26%, rispettivamente). I pazienti con reflusso e alterazioni preesistenti alla scintigrafia avevano un rischio significativamente più elevato di sviluppare infezioni delle vie urinarie, reflusso persistente e altre scars rispetto agli altri (108). Tuttavia, in uno studio prospettico, infezioni sintomatiche in bambini con reflusso vescico-ureterale erano associate ad un rischio relativamente basso, 15%, di danno renale di nuova insorgenza documentato con la scintigrafia (74) (109).

Evidenze cliniche sostanziali supportano la relazione tra disfunzione nello svuotamento intestinale e ritardo nella risoluzione del reflusso vescico-ureterale, e aumento del tasso di infezioni nei pazienti con reflusso (110) (111). In uno studio con 82 bambini con reflusso vescico-ureterale di III-IV-V grado, Yeung et al. hanno dimostrato un rischio significativamente aumentato di danno renale acquisito nei pazienti con disfunzione nello svuotamento intestinale (74) (111).

Non è ancora ben chiaro perché in alcuni pazienti le alterazioni renali infiammatorie acute guariscono mentre in altri evolvano in scarring renale permanente. Allo stesso modo, il rischio di sviluppare sequele a lungo termine, come l'ipertensione o l'insufficienza renale, in pazienti con danno renale acquisito secondario a pielonefrite, non è stato ancora ben stabilito.

E' chiaro che non tutti i reflussi e non tutti i bambini sono uguali, e così come vengono migliorati gli algoritmi per il trattamento del reflusso vescico-ureterale grazie ai progressi della tecnologia, allora c'è anche l'obbligo di migliorare i criteri di selezione di quei pazienti che richiedono una valutazione e un trattamento (74).

Iperfiltrazione e conservazione del danno renale

Nell'uomo il numero complessivo di nefroni varia tra 617.000 e 1.075.000 (una media di 850.000 nefroni). Variazioni nel numero di nefroni sono state associate a diverse condizioni cliniche: adulti ipertesi hanno una media di 702.000 nefroni, più bassa di quella dei soggetti normotensivi, che hanno una media di 1.429.000 (112).

Le caratteristiche fisiopatologiche delle malattie associate ad un numero ridotto di glomeruli sono collegate ad una cascata di eventi che alla fine si traduce in un'ipertrofia compensatoria dei nefroni. Un basso numero di nefroni è associato a una globale riduzione del volume renale (tuttavia c'è un compensatorio aumento del volume glomerulare in ogni singolo nefrone), a una riduzione della superficie di filtrazione, alla compromissione della funzione tubulare e ad alterazioni della permeabilità dei vasi.

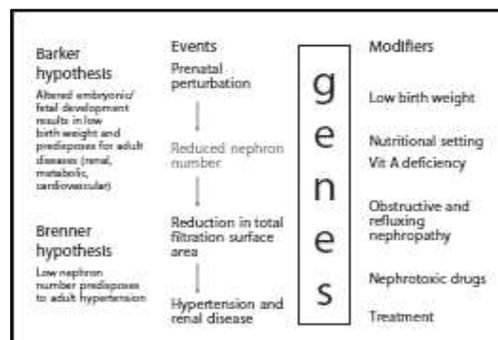
Nel 1982 Brenner propose la teoria dell'iperfiltrazione dei nefroni, secondo la quale la perdita di una massa critica di unità nefroniche funzionanti, in associazione ad un carico escretorio invariato, comporta un aumento del flusso e della pressione capillare glomerulare e conseguentemente un'iperfiltrazione attraverso i glomeruli residui. Tale meccanismo, a lungo andare, diventa lesivo e conduce ad un'alterazione delle cellule strutturali del glomerulo (cellule mesangiali) con conseguente espansione e fibrosi del tessuto periglomerulare, in un circolo vizioso che conduce ad ulteriore riduzione dei nefroni funzionanti (113). Quindi un progressivo deterioramento della funzione renale, dovuto all'aumentato carico di lavoro, può determinare proteinuria, glomerulo sclerosi, infiammazione tubulo-interstiziale e fibrosi (114) (115).

Le cause sottostanti a un ridotto numero di nefroni sono sia genetiche che ambientali. Fattori ambientali e genetici interagiscono nella programmazione renale perinatale; inoltre, una continua interazione tra geni e ambiente, dall'età prenatale all'età adulta, contribuisce allo sviluppo del potenziale renale di un individuo. Molecole di segnale e fattori di trascrizione sono implicati nel determinare l'identità segmentale del nefrone e la sua differenziazione funzionale.

Diversi fattori ambientali possono agire sulla specifica programmazione genetica di un ridotto numero di nefroni (Figura 7). Alterazioni del disegno genetico durante lo sviluppo fetale dipendono dal tempo, dalla durata e dalla severità dell'insulto renale. In particolare, il momento in cui un fattore avverso interferisce con la nefrogenesi, prima che questa si sia completata, può compromettere la crescita e lo sviluppo renale (116). Fattori di rischio per un accelerato deterioramento della funzione renale sono: anamnesi positiva per basso peso alla nascita e per ritardo di crescita intrauterino, deficit di vitamina A, malformazioni delle vie urinarie, così come le uropatie ostruttive e le infezioni, somministrazione di farmaci nefrotossici (soprattutto antibiotici e anti-infiammatori non steroidei, FANS) alla madre e al neonato (117) (118).

L'oligonefronia, associata o meno ad un basso peso alla nascita, dovrebbe essere aggiunta alla crescente lista dei fattori di rischio per malattia renale progressiva. L'iperfiltrazione conseguente ad un ridotto numero di glomeruli potrebbe anche essere responsabile della microalbuminuria, un marker precoce di malattia renale e ipertensione (119). Inoltre, la marcata riduzione del numero di nefroni, che caratterizza l'ipoplasia/displasia, porta a un progressivo declino della funzione renale e determina lo sviluppo di insufficienza renale cronica durante l'infanzia (120).

FIGURA 7: STRESS AMBIENTALI E PROGRAMMAZIONE GENETICA ALLA BASE DI UN RIDOTTO NUMERO DI NEFRONI.



Nella Figura 7 è riassunta, oltre alla teoria di Brenner, anche quella di Barker, secondo il quale molte delle malattie croniche dell'età adulta sono probabilmente programmate in utero e nei primi anni di vita; in particolare Baker dimostrò che coloro i quali avevano un basso peso alla nascita avevano un rischio aumentato di sviluppare patologie croniche in età adulta.

L'uropatia ostruttiva e il reflusso vescico-ureterale durante il periodo perinatale sono tra le cause principali di riduzione del numero di nefroni. Alla base ci sarebbe uno stress meccanico che causa alterazioni a livello delle cellule tubulari e successivamente ne determinerebbe la morte per apoptosi.

La patologia ostruttiva o refluyente primitiva unilaterale e la riduzione del numero di nefroni sono state studiate nei modelli neonatali di ratto. Si è visto che in presenza di una patologia monolaterale la crescita del rene era compromessa, il numero di glomeruli ridotto, e il tasso di filtrazione glomerulare diminuito. Il principale danno renale osservato interessava i tubuli, con apoptosi cellulare e atrofia tubulare (121). In presenza di un'uropatia monolaterale, il rene controlaterale mostrava una crescita compensatoria significativa.

Tuttavia, la sclerosi glomerulare, globale o focale-segmentale, l'atrofia tubulare, l'infiltrazione macrofagica e la fibrosi interstiziale erano aumentate in maniera significativa, non solo nel rene patologico, ma anche in quello controlaterale. In differenti studi è stato dimostrato che nei neonati con patologia ostruttiva monolaterale, il rene affetto presentava una prognosi negativa nonostante l'intervento terapeutico fosse eseguito precocemente; questo è dovuto al fatto che i reni continuano a sviluppare atrofia tubulare e fibrosi interstiziale (vedi ipotesi di Brenner) (122) (123). Il volume e la crescita persistentemente ridotte del rene patologico suggerivano una riduzione nel numero totale di nefroni successivo all'apoptosi e/o all'inibizione della glomerulogenesi. Il rene controlaterale, non patologico, presentava un volume aumentato per compensare alla persistente ridotta funzione del rene affetto da patologia (124) (125) (126). In uno studio condotto da Tada et al. è stato documentato il danno glomerulare in pazienti affetti da reflusso vescico-ureterale (Figura 8). Le biopsie dimostrarono la presenza di diverse

alterazioni istopatologiche nei giovani pazienti con reflusso. Le alterazioni erano secondarie allo stress meccanico indotto dal reflusso ma anche ai meccanismi di iperfiltrazione a cui erano sottoposti i nefroni residui. Infatti, in accordo con gli studi condotti precedentemente, i glomeruli apparivano aumentati di volume e, l'aumentato carico di lavoro a cui erano sottoposti per compensare la perdita di nefroni, li portava progressivamente a sviluppare una glomerulosclerosi focale-segmentale o globale (Fig 9) (127).

FIGURA 8: GLOMERULI DI PAZIENTI CON REFLUSSO VESCICO-URETERALE E DI SOGGETTI DI CONTROLLO; **A**: CONTROLLO; **B**: PAZIENTE CON REFLUSSO E ALTERAZIONI ANATOMOPATOLOGICHE LIEVI A CARICO DEL GLOMERULO; **C**: PAZIENTE CON GRAVI DANNI GLOMERULARI SECONDARI AL REFLUSSO.

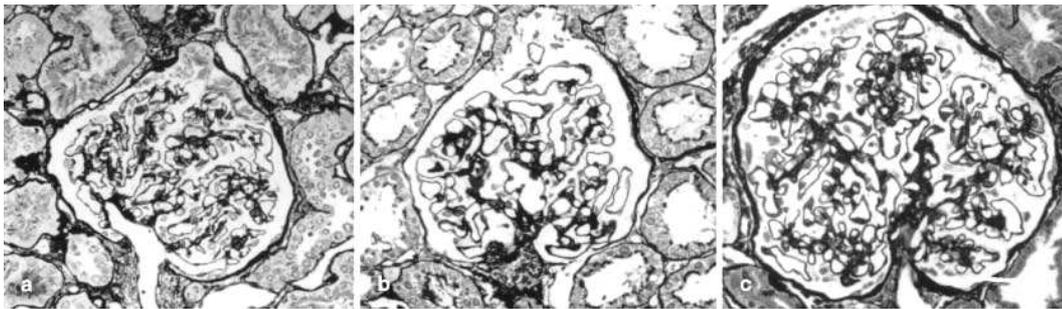
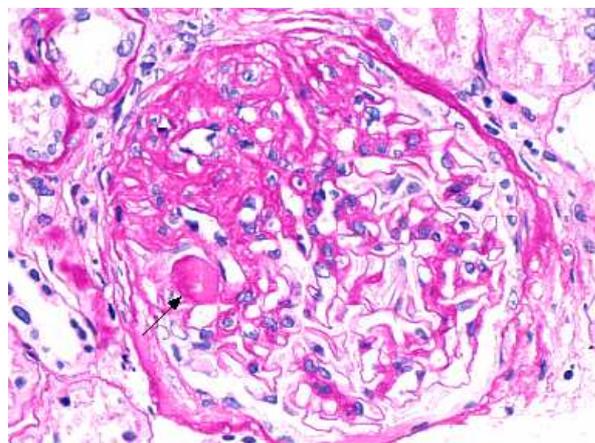


Figura 9

FIGURA 9: GLOMERULOSCLEROSI FOCALE-SEGMENTALE; AREA DI SCLEROSI E CAPILLARI COLLASSATI NEL POLO SUPERIORE SINISTRO DEL GLOMERULO, IL SEGMENTO IN BASSO A DESTRA E RELATIVAMENTE NORMALE. LA FRECCIA INDICA LE PRESENZA DI MATERIALE IALINO.



La perdita di nefroni porta a meccanismi di compensazione a carico dei nefroni rimanenti e del rene controlaterale che, nel caso di malattia monolaterale, non è direttamente interessato dalla patologia primitiva; i glomeruli vanno quindi incontro a ipertensione, iperfiltrazione, ipertrofia e ciò aumenta la vulnerabilità dei nefroni residui a qualsiasi altro insulto; inoltre, la proteinuria secondaria al danno glomerulare determina infiammazione e successiva fibrosi tubulo-interstiziale, responsabili dell'ulteriore deterioramento della funzione renale (114).

Le potenziali conseguenze a lungo termine delle lesioni del parenchima renale includono: ipertensione, perdita della funzione renale e anche malattia renale allo stadio finale, effetti sulla crescita somatica, rischio di infezioni delle vie urinarie e potenziali effetti sulla gravidanza (47).

Il danno renale associato a reflusso è considerato essere una delle condizioni patologiche più comuni alla base dell'ipertensione durante l'infanzia e poi in età adulta (128). Si pensa che l'ipertensione sia mediata dall'attivazione del sistema renina-angiotensina; in molti studi sono stati riportati livelli più elevati di renina nel siero di pazienti con lesioni renali (47) (129).

L'ipertensione può variare con gli anni, età di presentazione, entità del danno parenchimale, unilateralità o bilateralità del danno, e durata del follow-up. Studi retrospettivi che hanno seguito bambini con reflusso vescico-ureterale e scarring renale, dimostrano un tasso variabile di ipertensione tra il 15% e il 20%. Studi a lungo termine sugli adulti mostrano che l'incidenza di ipertensione nei pazienti con storia di nefropatia da reflusso è del 30-40% (128). Il rischio di ipertensione sembra aumentare con l'età ed è più comune nei pazienti con lesioni parenchimali gravi e bilaterali (130). Inoltre, il deterioramento delle funzioni renali, documentato valutando i livelli di creatinina nel siero, è stato dimostrato per lo più nei pazienti con scarring bilaterale o scarring in rene solitario, ed è associato a ipertensione nel 92% dei casi (47) (131).

Data la chiara associazione tra sviluppo di ipertensione e lesioni renali in pazienti con reflusso primitivo o secondario ad ostruzioni, sarebbe ragionevole raccomandare ai pazienti con danni renali e storia di reflusso, il controllo annuale della pressione arteriosa (47).

Il Registro Pediatrico Italiano dell'Insufficienza Renale ha pubblicato che l'incidenza dei bambini con malattia renale allo stadio terminale, tra quelli con storia di reflusso vescico-ureterale, è del 25% (132). Non ci sono significativi cambiamenti di incidenza della malattia renale allo stadio terminale, secondaria alla nefropatia da reflusso, nel corso degli ultimi 40 anni, nonostante un'augmentata sensibilità al problema e un più precoce management. Ciò significa che un considerevole numero di pazienti con reflusso ha, in realtà, una malattia renale intrinseca (displasia) alla base, e non migliorerà con il tempo né risponderà ad un eventuale trattamento.

La correlazione tra l'entità del danno renale e la riduzione della funzione renale non è stata completamente capita; in ogni caso, si è visto che la proteinuria è un marcatore molto affidabile di progressione dell'insufficienza renale cronica e quindi dovrebbe essere valutata periodicamente per monitorare i pazienti con lesioni renali (47).

Il danno renale associato al reflusso può causare vari gradi di insufficienza renale che possono influenzare la crescita e lo sviluppo del bambino; per cui, pazienti con significative lesioni renali, specialmente bilaterali, dovrebbero essere strettamente monitorati. Il monitoraggio dei pazienti con lesioni renali dovrebbe essere eseguito per tutta la vita e dovrebbe includere la valutazione del peso, dell'altezza, della pressione arteriosa, così come il periodico monitoraggio della funzione renale basata sugli esami del sangue e delle urine (47).

Materiali e Metodi

Soggetti

Tra ottobre 2009 e settembre 2010 sono stati arruolati 28 pazienti con diagnosi pregressa o attuale di reflusso vescico-ureterale, seguiti presso il Servizio di Nefrologia Pediatrica.

I criteri di inclusione nello studio sono basati soprattutto sull'età e sulla gravità del reflusso vescico-ureterale: i pazienti arruolati avevano una età > 9 anni ed avevano un reflusso vescico-ureterale \geq II grado.

Il reflusso era stato diagnosticato mediante cistouretrografia minzionale (CUM) e la gravità del reflusso era stata classificata in accordo con la stadiazione dell'International Reflux Study Committee (50).

I 28 pazienti arruolati nello studio avevano un'età media di 12,1 anni \pm 3,2 (range: 8-21); di questi, 17 erano maschi, il 61%, e 11 erano femmine, il 39%. L'età e i parametri antropometrici dei pazienti oggetto di studio sono descritti in (Tabella II).

TABELLA II: PARAMETRI ANTROPOMETRICI DEL CAMPIONE DI PAZIENTI INCLUSI NELLO STUDIO E AFFETTI DA PATOLOGIA NEFRO-UROLOGICA.

| | <i>N°</i> | <i>Media</i> | <i>Dev. St.</i> | <i>Min-Max</i> |
|-------------------------------------|-----------|--------------|-----------------|----------------|
| SESSO Maschi/Femmine | 17/11 | | | |
| ETA' (anni) | 28 | 12,1 | 3,2 | 8-21 |
| PESO (kg) | 28 | 45,3 | 15,3 | 23,4-71,8 |
| ALTEZZA (cm) | 28 | 153,4 | 16,6 | 126,5-183,5 |
| BSA Dubois Dubois (m ²) | 28 | 1,39 | 0,31 | 0,92-1,93 |

La Tabella III mostra la suddivisione dei pazienti in base alla modalità di riscontro del reflusso vescico-ureterale: prenatale, post-infettiva e in corso di accertamenti per disfunzioni minzionali. Si è visto che, nella maggior parte dei casi, il reflusso è stato diagnosticato nel corso di indagini in seguito allo sviluppo di infezioni delle vie urinarie. In un gruppo di pazienti, il reflusso è stato diagnosticato durante gli accertamenti eseguiti in neonati con alterazioni all'ecografia prenatale (pielectasia, idroureteronefrosi, nefropatie malformative). In altri bambini, il reflusso vescico-ureterale è stato dimostrato nel corso di una valutazione per disfunzione minzionale.

TABELLA III: SUDDIVISIONE DEI PAZIENTI IN BASE ALLA MODALITÀ DI RISCONTRO DEL REFLUSSO.

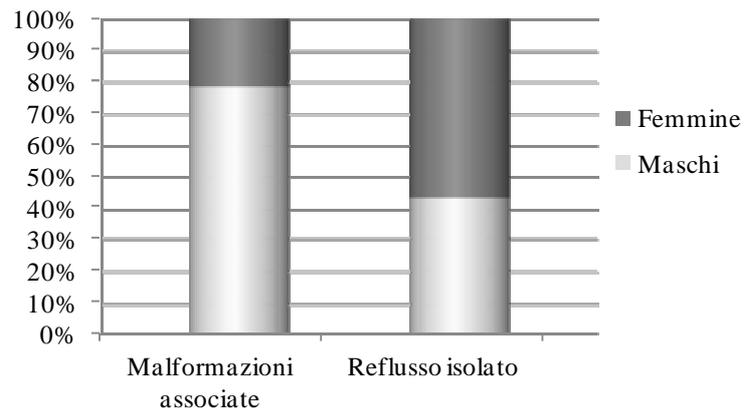
| <i>Diagnosi</i> | N° tot | % tot | N° ♂ | % ♂ | N° ♀ | % ♀ |
|-------------------------------|--------|-------|------|-----|------|-----|
| <i>Post infezione</i> | 19 | 68 | 10 | 53 | 9 | 47 |
| <i>Alterazioni prenatali</i> | 7 | 25 | 5 | 71 | 2 | 29 |
| <i>Disfunzione minzionale</i> | 2 | 7 | 2 | 100 | 0 | 0 |

Nella nostra casistica, sia nei maschi che nelle femmine, la diagnosi di reflusso era stata fatta, nella maggioranza dei casi, dopo un'infezione delle vie urinarie. Tuttavia, la percentuale di bambine con diagnosi di reflusso dopo un'infezione è più alta rispetto alla percentuale dei maschi (82% e 59% rispettivamente). Nei maschi è più frequente, rispetto alle femmine, la diagnosi di reflusso nel corso di indagini svolte per anomalie riscontrate durante l'età fetale (29% dei maschi rispetto al 18% delle femmine). In 2 ragazzi la diagnosi di reflusso era stata eseguita nel corso di accertamenti per disturbi minzionali (enuresi notturna, dissinergia detrusore-sfinterica).

Il 46% dei pazienti arruolati nello studio (13 pazienti, di cui 10 maschi e 3 femmine) presentava, alla diagnosi, alterazioni nefro-urinarie associate al reflusso vescico-ureterale;

di questi, il 77% sono maschi e il 23% sono femmine. **Errore. L'autoriferimento non è valido per un segnalibro..**

FIGURA 10: PERCENTUALE DIVISA PER SESSO DI PAZIENTI CON REFLUSSO VESCICO-URETERALE ISOLATO O MALFORMAZIONI ASSOCIATE.



Le nefro-uropatie malformative diagnosticate nei nostri pazienti sono: *doppio distretto pielo-ureterale, valvole dell'uretra posteriore, diverticolo paraureterale, megauretere, stenosi ureterale, ipoplasia renale* (Figura 11). In alcuni casi le alterazioni erano associate tra loro.

Il doppio distretto pielo-ureterale (DPU) è stato identificato in 4 pazienti (2 maschi e 2 femmine) e quindi costituisce il 31% di tutte le anomalie diagnosticate nei pazienti del nostro studio. In 2 casi su 4, nelle 2 femmine, il DPU è bilaterale; nei 2 maschi il DPU è monolaterale. In un caso il DPU è associato a ureterocele. Le valvole dell'uretra posteriore sono state riscontrate in 3 pazienti dello studio, e quindi nel 23% degli individui con malformazioni nefro-urinarie (il 30% dei maschi con anomalie associate al reflusso).

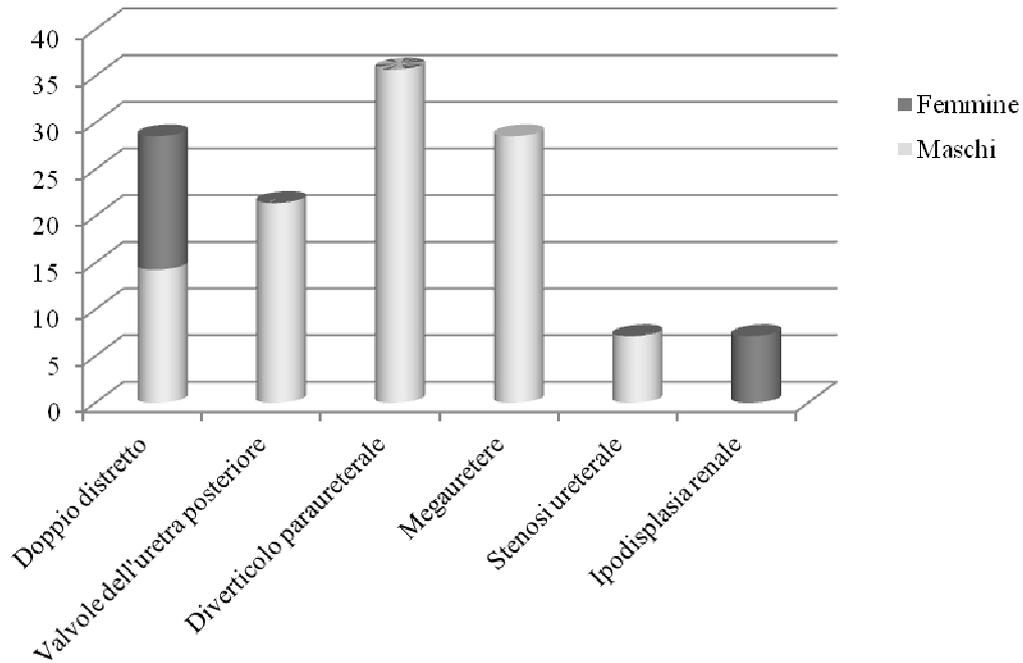


FIGURA 11: IL GRAFICO MOSTRA LA PERCENTUALE DI MASCHI E FEMMINE PER OGNI NEFRO-UROPATIA MALFORMATIVA ASSOCIATA A REFLUSSO, IN TUTTI I PAZIENTI CON MALFORMAZIONI ASSOCIATE.

In 5 pazienti, il 38%, tutti maschi, è stato diagnosticato un diverticolo paraureterale. In 1 caso su 5 il diverticolo era bilaterale. La diagnosi di megauretere è avvenuta in 4 pazienti maschi; 2 di questi avevano un megauretere bilaterale e 1 tra i 2 era associato a valvole dell'uretra. Uno dei 2 megaureteri monolaterali si sviluppava su una duplicità pielo-ureterale completa, l'altro era associato a diverticolo paraureterale. Nella nostra casistica, il megauretere costituisce il 31% delle malformazioni nefro-urinarie associate al reflusso. Un paziente maschio presentava una stenosi uretrale associata ad un reflusso vescico-ureterale bilaterale lieve (8% tra tutte le nefro-uropatie malformative). In una paziente la diagnosi di reflusso si è accompagnata a quella di ipodisplasia congenita, con frequenza del 8% tra tutte le malformazioni riscontrate. Inoltre, è importante sottolineare che 6 bambini su 28 mostravano segni di vescica da sforzo alla cistoscopia, il 21% della popolazione totale.

Reflusso primitivo e secondario

Nel nostro studio abbiamo diviso la popolazione studiata in 2 sottopopolazioni: quelli che presentavano una patologia refluyente primitiva e quelli che presentavano una patologia ostruttiva. 18 pazienti su 28 presentavano un reflusso primitivo, il 64%, 10 pazienti una patologia ostruttiva, il 36% (Tabella IV).

Abbiamo considerato affetti da patologia ostruttiva i pazienti con diagnosi di: *valvole dell'uretra posteriore, diverticolo paraureterale, stenosi ureterale.*

Patologia monolaterale e bilaterale

Dei pazienti in studi, 12 presentavano una patologia monolaterale, 16 una patologia che interessava entrambi i reni; rispettivamente il 43% e il 57% (Tabella IV).

TABELLA IV: NUMEROSITÀ DEI PAZIENTI SUDDIVISI PER TIPOLOGIA DELLA PATOLOGIA NEFRO-UROLOGICA.

| <i>PATOLOGIA</i> | <i>N°</i> | <i>Sesso</i> | | <i>Mono-Bilateralità</i> | | |
|---------------------|-----------|--------------|----------|--------------------------|------------|--------------|
| | | <i>M</i> | <i>F</i> | <i>Dx</i> | <i>Sin</i> | <i>Bilat</i> |
| REFLUENTE PRIMITIVA | 18 | 7 | 11 | 3 | 4 | 11 |
| OSTRUTTIVA | 10 | 10 | 0 | 4 | 1 | 5 |
| <i>TOTALE</i> | 28 | 17 | 11 | 7 | 5 | 16 |

I pazienti del nostro studio sono stati suddivisi in varie sottopopolazioni. Nel gruppo 'Rene Patologico' sono inserite le unità renali, 28 in totale, danneggiate da un reflusso vescico-ureterale primitivo o secondario a patologia ostruttiva. Questo gruppo è stato successivamente suddiviso in 5 sottopopolazioni; la prima comprende tutti i reni patologici affetti da patologia refluyente primitiva, monolaterale o bilaterale, 18 in tutto. Di

Soggetti e Metodi

questi, 7 presentano un reflusso vescico-ureterale primitivo che è monolaterale. Le unità renali affette da patologia ostruttiva, monolaterale o bilaterale, sono 10; di queste, 5 hanno una patologia ostruttiva monolaterale.

Nel gruppo 'Rene Controlaterale' sono state inserite le unità renali controlaterali al rene patologico. 18 di tali unità renali sono controlaterali a reni con reflusso primitivo; di questi, 7 hanno un reflusso primitivo monolaterale. 10 unità renali sono controlaterali a reni con patologia ostruttiva, 5 dei quali hanno una patologia ostruttiva monolaterale. Quindi, in 12 pazienti su 28 la patologia è monolaterale e interessa solo il 'Rene Patologico'. Invece, 16 pazienti sui 28 totali presentano una patologia bilaterale; in questo caso si è considerato patologico il rene maggiormente compromesso tra i due; l'altro è stato inserito nel gruppo 'Rene Controlaterale'. Nella patologia bilaterale, si considera 'rene controlaterale' quello meno compromesso dalla patologia sulla base dei dati anamnestici e dei dati ottenuti mediante l'esame scintigrafico.

Valutazione clinica

I pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica, misurazione dei parametri di crescita e della pressione arteriosa. Tutti i dati clinici sono stati raccolti su un database elettronico (Microsoft Office Excel 2007).

I pazienti reclutati nello studio hanno eseguito esami ematochimici e urinari. Sono stati misurati anche la creatinina, gli elettroliti del sangue (calcio, sodio, potassio, cloro), l'azotemia, l'equilibrio acido-base (pH, bicarbonato, eccesso di basi), il paratormone, la vitamina D, la cistatina C.

Sulle urine sono stati valutati il pH, il peso specifico, le proteine, la creatinina, l'eventuale presenza di micro-macroematuria e di sedimento urinario.

Il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) è stato stimato secondo la formula di Schwartz (145), riportata qui di seguito:

$$\text{GFR} = 39,1 \times (\text{altezza}/\text{P-Creatinina})^{0,516} \times (1,8/\text{Cistatina C})^{0,294} \times (30/\text{Azotemia})^{0,169} \times (\text{altezza}/1,4)^{0,188} \times (1,099)^{\text{♂}}$$

Esami Strumentali

Ecografia Renale

L'ecografia renale è una tecnica non invasiva che sfrutta le onde meccaniche sottoforma di ultrasuoni. E' generalmente accettata come metodo di imaging di prima scelta nello studio del reflusso vescico-ureterale, per la valutazione dei reni, per la determinazione di un'eventuale dilatazione pelvica e caliceale. L'ecografia può essere utilizzata per studiare la vescica e come essa si svuota, anche se offre poche informazioni anatomiche per quanto riguarda gli ureteri e l'uretra.

Una crescita normale dei reni ne attesta il buono stato di salute. I dati disponibili confermano l'ipotesi che le dimensioni del rene corrispondano abbastanza fedelmente alla sua funzionalità. Nell'insufficienza renale cronica e nell'ipoplasia è presente una riduzione delle dimensioni e anche i reni con scarring tendono ad essere più piccoli del normale (160). La valutazione delle dimensioni renali è fondamentale per il follow-up a lungo termine.

Una misurazione ecografica semplice, abbastanza facilmente rilevabile e quindi riproducibile, è quella del diametro longitudinale (Figura 12).

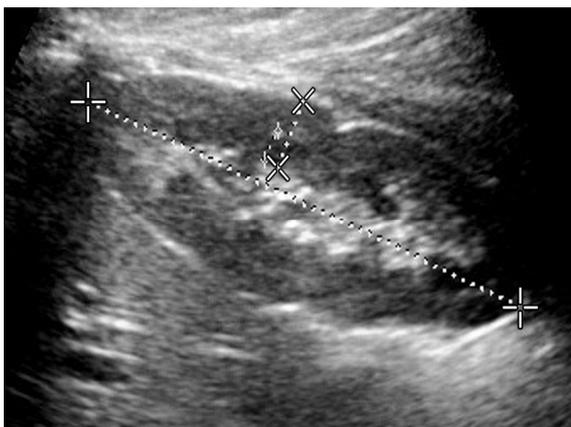


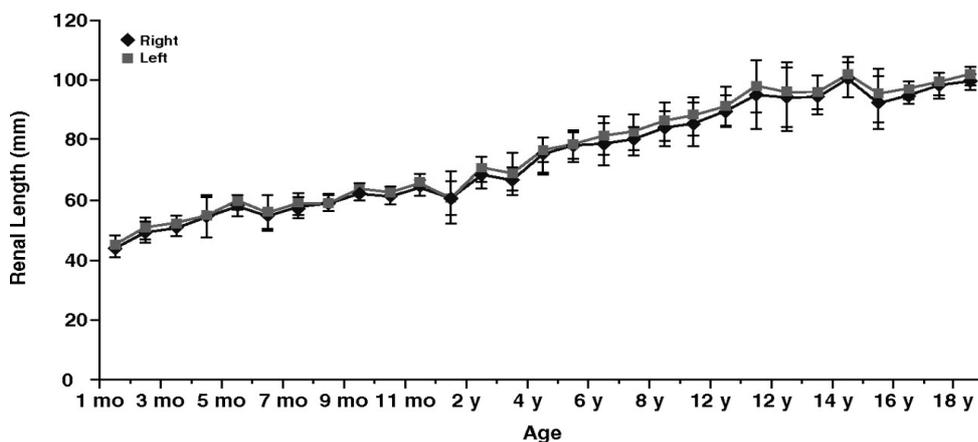
FIGURA 12: IMMAGINE ECOGRAFICA SAGITTALE DEL RENE DI UNA BAMBINA DI 11 ANNI. SI OSSERVANO FACILMENTE: LA LUNGHEZZA DEL RENE (91,8 MM), LO SPESSORE DELLE PIRAMIDI MIDOLLARI (5,6 MM) E LO SPESSORE DEL PARENCHIMA (12,6 MM).

Il diametro longitudinale va confrontato con le curve di accrescimento renale (Tabella V) il rilievo di misure vicine o sotto il 5°-3° percentile deve essere ritenuto un elemento molto suggestivo di un danno parenchimale rilevante; l'unico rischio di errore deriva da una misurazione ecografica imprecisa, operatore-dipendente. Al contrario, misure di accrescimento renale vicino alla media ci danno la certezza che il rene è poco o per nulla compromesso funzionalmente. E' sempre utile valutare le dimensioni del rene controlaterale, sapendo bene che, se non è compromesso, tende a sviluppare un'ipertrofia compensatoria (Figura 13).

TABELLA V: PERCENTILI DI RIFERIMENTO DELLE DIMENSIONI RENALI (IN CM) NEI PRIMI 12 MESI.

| Età (mesi) | Percentili | | |
|------------|------------|-----|-----|
| | 3° | 50° | 97° |
| 0-3 | 3,8 | 4,8 | 6,0 |
| 3-6 | 5,0 | 5,7 | 6,5 |
| 6-9 | 5,1 | 5,8 | 6,7 |
| 9-12 | 5,0 | 6,1 | 6,9 |

FIGURA 13: IL GRAFICO MOSTRA LA LUNGHEZZA DEI RENI IN TUTTI I GRUPPI DI ETÀ.



Anche la valutazione dell'ecogenicità è importante. Il parenchima renale normale è ipoecogeno nei bambini e iperecogeno nei neonati (fino a 3 mesi di vita); invece, normalmente, le papille sono ipoecogene (161). Una chiara differenziazione cortico-midollare ci dovrebbe essere tra la corteccia e le piramidi.

Un aumento dell'ecogenicità è un importante segno di malattia renale e reni ecogeni sono visualizzati soprattutto in presenza di insufficienza renale cronica, anche se l'aspetto non è specifico e non è correlato alla severità della patologia. Come progredisce l'insufficienza renale cronica, allora generalmente si ha una graduale perdita della differenziazione cortico-midollare (160). Il tessuto displasico è ecogeno e caratterizzato da una ridotta o assente differenziazione cortico-midollare. E' importante determinare l'estensione dell'area displasica poiché la displasia focale può indicare la presenza di tessuto renale normale (160).

Una valutazione renale con Doppler è essenziale, come parte di un esame ecografico globale. La vascolarizzazione renale è un indice importante della sua funzionalità e si riduce con l'evoluzione di un danno renale cronico. E' possibile monitorare anche l'indice resistivo, il quale correla con i livelli di creatinina ed è un fattore di rischio indipendente per la progressione dell'insufficienza renale cronica (162) (160). L'indice resistivo (IR) è un indice della resistenza del parenchima al flusso ematico ed è diffusamente utilizzato per supportare procedure diagnostiche e terapeutiche. Il valore medio di indice resistivo identificato come normale è $0,6 \pm 0,1$. L'indice resistivo viene calcolato come (variazione di frequenza del picco sistolico – variazione di frequenza del picco diastolico) / variazione di frequenza del picco sistolico (163).

Per quanto riguarda il reflusso vescico-ureterale, varie caratteristiche ecografiche delle vie urinarie, in modo particolare nei neonati, sono state associate a tale patologia. Queste includono: la dilatazione dell'uretere e/o dei calici e della pelvi, assottigliamento della parete della pelvi o dell'uretere, assenza di differenziazione cortico-midollare, segni di displasia renale (rene piccolo, iperecogenicità corticale, assottigliamento corticale). In ogni caso, un'ecografia normale non esclude un reflusso. Un importante studio condotto

da Blane e colleghi (164), mostrò che il 74% dei reni, in pazienti con reflusso vescico-ureterale, erano normali all'ecografia. Segni indiretti, quali una dilatazione della pelvi renale, possono però aumentare la sensibilità dell'indagine fino all'85%.

All'ecografia la sensibilità è modesta se finalizzata alla ricerca del reflusso; essa è più elevata per i reflussi di grado elevato (superiore al III grado): questi, quasi sempre, sono caratterizzati da una dilatazione persistente, anche caliceale, oltre che, spesso, ureterale.

Una valutazione attenta del rene è importante per identificare scars nel contesto di una malattia da reflusso o di infezioni delle vie urinarie. E' necessario l'utilizzo di una sonda ad alta frequenza per studiare accuratamente la corteccia. Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato come l'ecografia non sia altamente specifica per la diagnosi di scars, con una percentuale di cicatrici evidenziate nelle unità renali refluenti del 42% rispetto alla scintigrafia; quindi una scintigrafia DMSA dovrebbe essere eseguita per valutare in modo approfondito il parenchima renale (160).

Si è pertanto affermato che l'ecografia renale convenzionale non è un esame utile per la diagnosi di reflusso, ma può servire come test di screening nella ricerca di anomalie sia renali che vescicali e di condizioni acquisite (160).

Scintigrafia Renale DMSA

La scintigrafia renale statica con DMSA è stata eseguita presso il reparto di Medicina Nucleare dell'Ospedale Maggiore di Borgo Trento. La scintigrafia renale con DMSA è da molti anni la metodica di riferimento per lo studio del reflusso vescico-ureterale e degli esiti della pielonefrite acuta. Questa procedura utilizza una dose di radiazioni relativamente bassa ed è generalmente ben tollerata. La scintigrafia sfrutta la somministrazione di radiofarmaco, il quale si fissa ai tubuli renali prossimali e ci permette di visualizzare in modo dettagliato i reni e di stimare il parenchima funzionante.

E' un esame che non dà informazioni riguardo i sistemi collettori, gli ureteri, la vescica. L'indagine fornisce la mappa della distribuzione del radiofarmaco nel parenchima renale evidenziando il grado di funzionalità regionale per mezzo di variazioni cromatiche proporzionali alla radioattività captata dal rene. Risulta molto sensibile nella ricerca di tessuto renale funzionante. Può fornire un valore di funzionalità renale relativa, ossia la funzionalità di ogni rene preso singolarmente non quantificata in ml/min, ma in termini percentuali rispetto alla funzionalità renale totale (Figura 14).

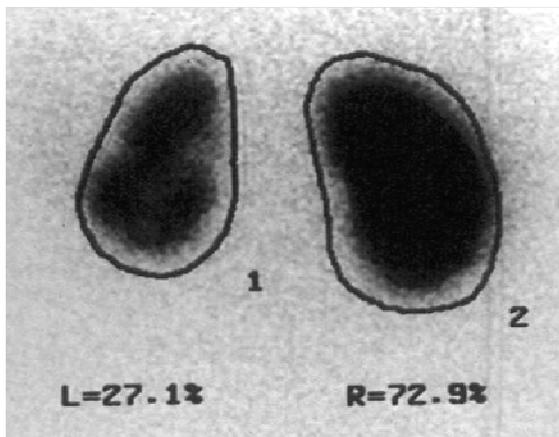


FIGURA 14: IMMAGINE SCINTIGRAFICA DEI RENI DI UN PAZIENTE CON DIFFUSA NEFROPATIA DA REFLUSSO CHE COINVOLGE IL RENE SINISTRO.

Il valore percentuale fornito dalla scintigrafia ci ha permesso di calcolare il tasso di filtrazione glomerulare relativo di ogni rene, per tutti i pazienti arruolati nel nostro studio. In questo modo abbiamo potuto confrontare il valore elastosonografico di ogni rene con il suo rispettivo tasso di filtrazione glomerulare. Nel nostro studio, la scintigrafia è stata eseguita anche per confermare la presenza del danno renale nei pazienti arruolati.

Attualmente, il radiofarmaco di gran lunga più utilizzato in scintigrafia renale statica è il Technetium-99m dimercapto-succinic acid (DMSA), che è un agente chelante usato, in passato, per la terapia negli avvelenamenti da metalli pesanti. Dopo iniezione e.v., il 90% si lega alle proteine plasmatiche, il che ne impedisce l'eliminazione per filtrazione glomerulare. Presenta una frazione di escrezione renale del 5% circa ad ogni passaggio. Un'ora dopo la somministrazione, il 50% della dose somministrata è fissata

Soggetti e Metodi

nei tubuli contorti prossimali, con un rapporto di fissazione tra corticale e midollare di 22:1. Dopo 24 ore dalla somministrazione, il 50% della dose iniettata è ancora legato ai tubuli. Oltre alla captazione renale, si osserva una captazione epatica di entità modesta e inversamente proporzionale alla funzione renale (68).

La dose da somministrare viene calcolata facendo riferimento al D. Lgs. 187-25 maggio 2000. Viene considerata una dose standard per l'adulto di 160 Mbq, che viene opportunamente ridotta nel bambino in base al peso corporeo, secondo la tabella riportata (Tabella VI):

TABELLA VI: DOSE DI RADIOFARMACO ADATTATE AL PESO.

| Massa corporea Kg | % di attività somministrata all'adulto | Massa corporea Kg | % di attività somministrata all'adulto |
|------------------------------|---|------------------------------|---|
| 3 | 10 | 22 | 50 |
| 4 | 14 | 24 | 53 |
| 6 | 19 | 26 | 56 |
| 8 | 23 | 28 | 58 |
| 10 | 27 | 30 | 62 |
| 12 | 32 | 32 | 65 |
| 14 | 36 | 34 | 68 |
| 16 | 40 | 36 | 71 |
| 18 | 44 | 38 | 73 |
| 20 | 48 | 40 | 76 |

Una volta iniettato il radio farmaco è necessario attendere da 3 a 4 ore per consentirne la fissazione e lo svuotamento delle vie escrettrici. In questo intervallo una buona idratazione è importante per facilitare l'eliminazione del radio farmaco non fissato alla corticale renale. In tale misura si riduce l'esposizione del bambino alle radiazioni ionizzanti e si ottengono immagini non falsate dal riempimento delle vie escrettrici. In caso di funzione renale compromessa o di ritardo nel deflusso da calici o bacinetto, può essere necessario un tempo di attesa più lungo.

La gamma camera deve essere equipaggiata con un collimatore a fori paralleli ad alta risoluzione o con un collimatore pin-hole. E' possibile l'acquisizione di immagini planari o di immagini tomo scintigrafiche (SPET). Lo studio tomografico può aumentare il contenuto informativo delle immagini planari, specie quando si ricerchino lesioni piccole o in profondità. Sfruttando le capacità di calcolo dei computer più moderni, è inoltre possibile elaborare gli esami SPET in modo da ottenere ricostruzioni tridimensionali (3D) dei reni, rendendo facilmente riconoscibile, anche ad osservatori non esperti, l'eventuale presenza di lesioni parenchimali. Le immagini potranno essere ottimizzate (mediante sottrazione di fondo, normalizzazione, ecc.), per la visualizzazione, che dovrebbe consentire di apprezzare la differenza di captazione abitualmente presente tra corticale e midollare.

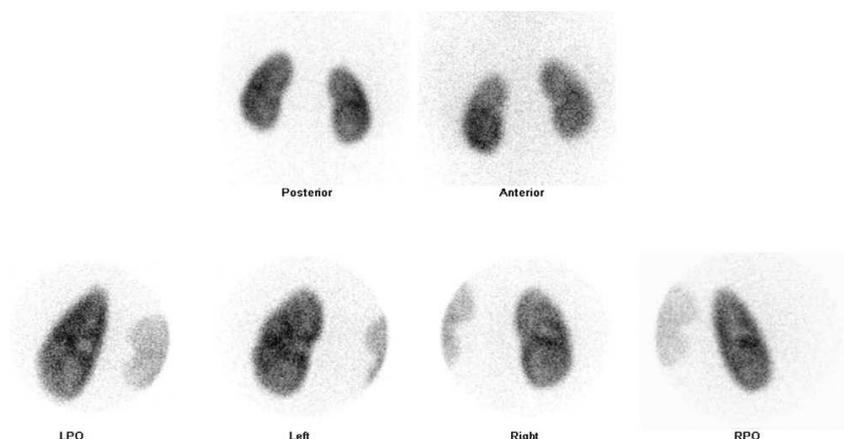


FIGURA 15: SCINTIGRAFIA NORMALE CON PROIEZIONI PLANARI ANTERIORI E POSTERIORI . UNA DMSA NORMALE MOSTRA UNA CAPTAZIONE DI RADIOFARMACO UNIFORME A LIVELLO DELLA CORTECCIA RENALE E CAPTAZIONE RIDOTTA A LIVELLO DELLA MIDOLLARE E DEI DOTTI COLLETTORI.

E' preferibile utilizzare la scala di grigi e non una scala a colori. In caso di studio planare, la proiezione posteriore è indispensabile per valutarla funzionalità renale relativa, altre proiezioni possibili sono le oblique posteriori ed anteriori, le laterali e l'anteriore (Figura 15).

La sedazione del paziente dovrebbe essere necessaria solo in un'esigua minoranza di casi, concentrati soprattutto nella fascia di età fra i 12 e i 36 mesi.

Il riscontro scintigrafico tipico della cicatrice corticale è un'incisura netta, francamente ipoattiva, più o meno approfondita, che solitamente modifica il profilo del rene. Nei casi di maggiore gravità, specialmente quando siano interessati i poli, la distorsione del profilo renale può alterare notevolmente l'immagine scintigrafica dell'organo. Infine, l'associazione di lesioni ipocaptanti multiple e di rallentata crescita del rene conduce al caratteristico quadro del piccolo rene a margini frastagliati, con ridotta funzionalità percentuale.

I problemi interpretativi si pongono non tanto per i quadri appena descritti, quanto per le lesioni di minor entità, che possono venire confuse con alcune varianti del quadro normale. In particolare non deve essere attribuito un significato patologico all'appiattimento del profilo renale, specie nella metà superiore del rene sinistro (impronta splenica). Anche un rene affusolato, con un diametro trasversale ridotto, non deve essere considerato patologico, perché corrisponde, il più delle volte, ad una lieve rotazione del viscere sull'asse verticale. Ancora, le piccole variazioni dei diametri polari (rene a pera) sono di solito prive di significato, come pure l'ipoattività di un polo che sovrasti una colonna del Bertin un po' più evidente delle altre.

Disponendo di indagini seriate l'interpretazione potrà essere ulteriormente facilitata dal confronto tra esami successivi. In questi casi il giudizio sull'evoluitività del quadro si baserà sia sull'andamento delle singole lesioni ipoattive, sia sul raffronto delle percentuali di captazione, che esprimono la funzionalità renale separata.

I dati ottenuti sono assolutamente affidabili se vengono rispettate alcune condizioni, soprattutto per non ridurre in maniera significativa la specificità dell'indagine.

In primo luogo la ricerca delle cicatrici deve essere effettuata almeno 3 mesi dopo il fatto acuto. Questo intervallo è necessario affinché la maggior parte dei fenomeni di riparazione tissutale si sia conclusa. Esistono peraltro dati sperimentali e clinici che suggeriscono il persistere di questi processi riparativi fino a 6 mesi dall'infezione acuta; per questo motivo il gruppo di lavoro per la pediatria dell'EANM raccomanda un intervallo di almeno 6 mesi nelle linee guida recentemente messe a punto. E' opportuno inoltre ricordare che il calcolo della funzionalità separata e, meno frequentemente, il riconoscimento delle cicatrici corticali possono essere ostacolati dalla stasi urinaria dovuta ad un'idronefrosi. In questo caso infatti i conteggi renali non corrispondono più alla fissazione del radio farmaco nel parenchima renale funzionante, ma semplicemente al mancato deflusso dell'urina radioattiva delle vie escrettrici dilatate. Nella maggior parte dei casi è tuttavia sufficiente idratare il paziente ed acquisire immagini almeno 4 ore dopo l'iniezione del radio farmaco, per eliminare l'interferenza della stasi urinaria. Queste semplici misure, accompagnate eventualmente dalla somministrazione di un diuretico (furosemide e.v. agli abituali dosaggi), si sono rivelate efficaci nella pratica clinica, anche in presenza di idronefrosi con diametro pelvico antero-posteriore di 30-35 mm (165).

Le informazioni fornite dalla scintigrafia renale statica DMSA appaiono allo stato attuale insostituibili. Le dosi di radiazioni assorbite sono minime, a fronte di un importante risultato diagnostico. In particolare non è possibile ottenere con altre indagini, neppure combinandole, una stima numerica della funzionalità renale separata, unitamente all'identificazione delle cicatrici parenchimali, che costituiscono uno dei fattori di rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa e insufficienza renale cronica.

Elastosonografia

L'imaging basato sulla forza d'impulso delle radiofrequenze (Acoustic radiation force impulse, ARFI) è una modalità di imaging emergente che dipende dalla rigidità del tessuto e fornisce informazioni sulle sue proprietà elastiche (166) (167) (168).

Negli ultimi vent'anni, la valutazione delle proprietà elastiche dei tessuti, analizzando gli impulsi di radiofrequenza provenienti da una struttura in risposta ad una compressione esterna, ha dato risultati promettenti soprattutto nello studio della fibrosi del fegato (169), del tessuto miocardico (170), delle strutture vascolari (171) (172), dei linfonodi (173), della prostata (174), della tiroide (175).

La tecnica ARFI genera onde di taglio attraverso una regione "target" di interesse (Figura 16) (166) (176), aggiungendo informazioni quantitativamente e qualitativamente complementari all'ecografia tradizionale (177). La risposta è monitorata dall'ecografia, si basa sulla forza delle radiofrequenze, sulla generazione e propagazione delle onde di taglio, ed è funzione dei moduli di elasticità di Young (166) (176).

La risposta ci dà informazioni riguardo alle proprietà elastiche del tessuto ed è proporzionale alla rigidità del tessuto (178). In un tessuto solido, più rigido è il tessuto, più veloce sarà l'onda di taglio.

L'imaging basato sull'ARFI, e la sua nuova implementazione definita quantificazione tissutale Virtual Touch™, permettono la valutazione dei tessuti profondi senza la necessità di una compressione esterna (178).

La quantificazione tissutale Virtual Touch™ fornisce valori numerici (misurazioni della velocità dell'onda di taglio, m/s) della rigidità del tessuto in una precisa area anatomica (179).

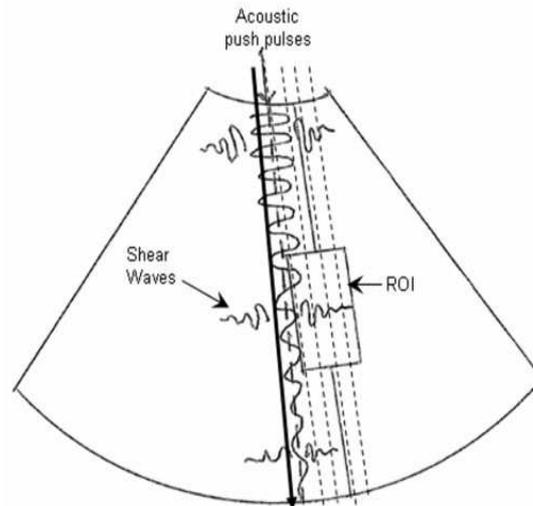


FIGURA 16: LA QUANTIFICAZIONE TISSUTALE VIRTUAL TOUCH™ CONSISTE DI 3 STEPS. **1:** SU UN'IMMAGINE ECOGRAFICA TRADIZIONALE VIENE SELEZIONATA UN'AREA ANATOMICA CHE VIENE INDIVIDUATA ALL'INTERNO DI UNA REGIONE DI INTERESSE, DETTA BOX (CON DIMENSIONI FISSE DI 1,0X0,5 CM). **2:** SI TRASMETTE UN IMPULSO DI RADIOFREQUENZA ATTRAVERSO IL TESSUTO CHE INDUCE ONDE DI TAGLIO ATTRAVERSO LA REGIONE DI INTERESSE. **3:** VIENE RIPORTATO UN VALORE NUMERICO PROPORZIONALE ALLA RIGIDITÀ DEL TESSUTO E CHE ESPRIME LA VELOCITÀ DELL'ONDA SONORA (MISURATA IN M/S).

STATISTICA

I dati anamnestici, clinici e strumentali sono stati raccolti ed inseriti in un archivio cartaceo, poi gli elementi essenziali sono stati trasportati in un database elettronico (Microsoft Office Excel 2007).

L'elaborazione statistica è stata effettuata con SPSS software v 17,0 per Windows (SPSS INC, Chicago, IL, USA). I test parametrici sono stati usati per la statistica descrittiva. E' stato utilizzato il Test-T per campioni indipendenti e appaiati. I dati sono stati riportati come media e deviazione standard (intervallo di confidenza del 95%). Il test di correlazione di Pearson è stato usato per valutare le correlazioni tra le variabili. Un valore di P inferiore a 0,05 è stato considerato di significatività statistica.

Risultati

Nella Tabella VII sono ricapitolati i valori dei principali esami di laboratorio eseguiti durante l'espletamento dello studio. Alcuni di questi, creatinina, azoto, cistatina C, sono stati utilizzati per estrapolare il tasso di filtrazione glomerulare totale e parziali, per il rene destro e il sinistro, secondo la formula di Schwartz (vedi Metodi).

TABELLA VII: PARAMETRI DI FUNZIONE RENALE NEL GRUPPO DI PAZIENTI STUDIATI PER PATOLOGIA NEFRO-UROLOGICA.

| | | <i>Media</i> | <i>Dev. St.</i> | <i>Min-Max</i> |
|---------------|----------------------|--------------|-----------------|----------------|
| SANGUE | CREATININA (mg/dl) | 0,67 | 0,16 | 0,47-1,09 |
| | AZOTO UREICO (mg/dl) | 15,15 | 3,19 | 10,7-24,9 |
| | CISTATINA C (mg/l) | 0,77 | 0,16 | 0,63-1,33 |
| | PARATORMONE (pg/ml) | 61,50 | 17,43 | 35-106 |
| | VITAMINA D (ng/ml) | 21,44 | 12,42 | 4,6-50,6 |
| | CALCIO (mg/dl) | 9,39 | 0,25 | 8,91-10,01 |
| | CLORO (mmol/l) | 105,71 | 1,90 | 103-111 |
| | POTASSIO (mmol/l) | 3,97 | 0,33 | 3-5 |
| | SODIO (mmol/l) | 139,89 | 1,83 | 136-144 |
| URINE | PROTEINE (mg/dl) | 11,79 | 6,11 | 3-26 |
| | PROT/U-CREAT (mg/mg) | 0,11 | 0,05 | 0,04-0,26 |

Nella Tabella VIII sono state riportate le analisi statistiche relative ai valori elastosonografici del rene affetto da patologia nefro-urologica, primitiva e/o secondaria, confrontati con quelli del rene controlaterale, sano o affetto in misura minore (nel caso di patologia bilaterale), e dei controlli non affetti da patologia nefro-urologica mono o bilaterale.

L'analisi statistica ha evidenziato un valore elastosonografico significativamente più elevato a carico del rene patologico rispetto al rene controlaterale, sano o affetto in misura minore (nel caso di patologia bilaterale). Tuttavia, entrambi i reni, patologico e controlaterale sano o affetto in misura minore (nella patologia bilaterale), hanno mostrato valori elastosonografici significativamente più elevati rispetto a quelli dei controlli sani.

Anche suddivisi per sottocategorie di patologia (refluente primitiva monolaterale o bilaterale, e ostruttiva monolaterale o bilaterale) il valore elastosonografico medio del rene patologico è risultato maggiore, sebbene non in modo statisticamente significativo, rispetto a quello del rene controlaterale. Nel caso di patologia bilaterale, il rene maggiormente affetto ha mostrato valori elastosonografici significativamente più elevati ($p < 0,05$) rispetto al controlaterale, affetto da patologia nefro-urologica più lieve.

TABELLA VIII: CORRELAZIONE DEL VALORE ELASTOSONOGRAFICO OTTENUTO DAL RENE AFFETTO DA PATOLOGIA UROLOGICA, RISPETTO AL CONTROLATERALE NON AFFETTO O

| | | P-VALUE | | | | | CONTROLLI | |
|---|-----------|---|--------------------------------------|----------------------|--|-------------------------------|------------------|-------------------|
| | | RENE CONTROLATERALE | | | | | | |
| | | Patologia refluyente primaria monolaterale \$ | Patologia ostruttiva monolaterale \$ | Patologia bilaterale | Patologia refluyente primaria (tot) \$ | Patologia ostruttiva (tot) \$ | | |
| | N° | Elasto (Min-Max) | 132,2 ± 47,6 (81-331) | | | | | 93,9 ± 1,8 |
| | | | 124,3 ± 16,1 | 123,2 ± 36,8 | 138,4 ± 59,3 | 132,2 ± 53,3 | 132,2 ± 37,9 | |
| RENE PATOLOGICO | 28 | 176,3 ± 45,2 (96-262) | 0,017 | | | | | < 0,001 |
| Patologia refluyente primaria monolaterale \$ | 7 | 152,1 ± 40,1 | 0,316 | | | | | < 0,001 |
| Patologia ostruttiva monolaterale \$ | 5 | 190,8 ± 65,8 | | 0,406 | | | | < 0,001 |
| Patologia bilaterale | 16 | 182,3 ± 38,7 | | | 0,033 | | | < 0,001 |
| Patologia refluyente primaria (tot) \$ | 18 | 168,9 ± 42,5 | | | | 0,060 | | < 0,001 |
| Patologia ostruttiva (tot) \$ | 10 | 189,5 ± 49,1 | | | | | 0,123 | < 0,001 |
| CONTROLLI | 16 | 93,9 ± 1,8 | 0,04 | | | | | |
| | | | 0,022 | 0,000 | 0,000 | 0,001 | 0,02 | |
| RENI CONTROLAT. e CONTROLLI | 44 | 118,3 ± 42,1 (81-331) | | | | | | |

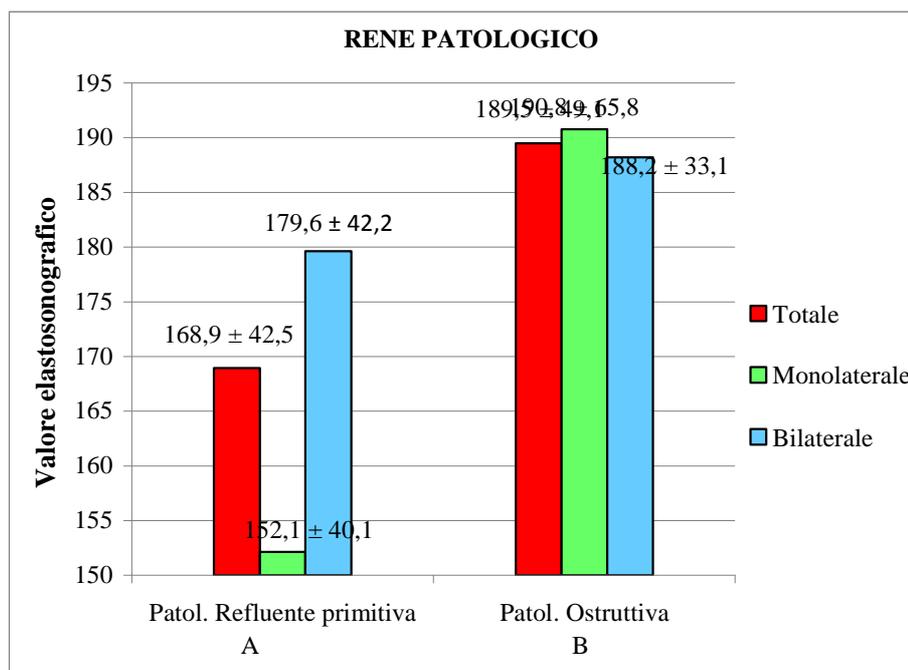
AFFETTO IN MISURA MINORE, TRA GRUPPI DI PAZIENTI.

§: il confronto tra sottocategorie di reni patologici non è risultato statisticamente significativo. Nemmeno il confronto tra sottocategorie di reni controlaterali, sani o affetti in misura minore, è risultato statisticamente significativo.

Nella Figura 17 è riportata la media e la deviazione standard delle misure elastosonografiche dei reni affetti da patologia refluyente primitiva e ostruttiva. La colonna rossa riporta la media e la deviazione standard dei valori elastosonografici dei reni di tutti i pazienti con reflusso primitivo (A) e di tutti quelli con patologia ostruttiva (B). La colonna verde mostra media e deviazione standard dei valori elastosonografici dei reni di pazienti con reflusso primitivo monolaterale e patologia ostruttiva monolaterale. La colonna azzurra mostra media e deviazione standard dei valori elastosonografici dei reni maggiormente danneggiati in pazienti con patologia bilaterale.

I valori elastosonografici medi sono risultati maggiori nella patologia ostruttiva, sia monolaterale che bilaterale, rispetto a quelli ritrovati nei reni affetti da patologia refluyente primitiva, sia monolaterale che bilaterale. La patologia refluyente primitiva bilaterale ha dato valori elastosonografici renali medi superiori rispetto a quelli riscontrati nella patologia renale refluyente primitiva monolaterale.

FIGURA 17: VALORE ELASTOSONOGRAFICO MEDIO E DEVIAZIONE STANDARD NEI RENI AFFETTI DA REFLUSSO VESCICOURETERALE PRIMITIVO, MONOLATERALE, BILATERALE E IL TOTALE, E PATOLOGIA OSTRUTTIVA, MONOLATERALE, BILATERALE E IL TOTALE.

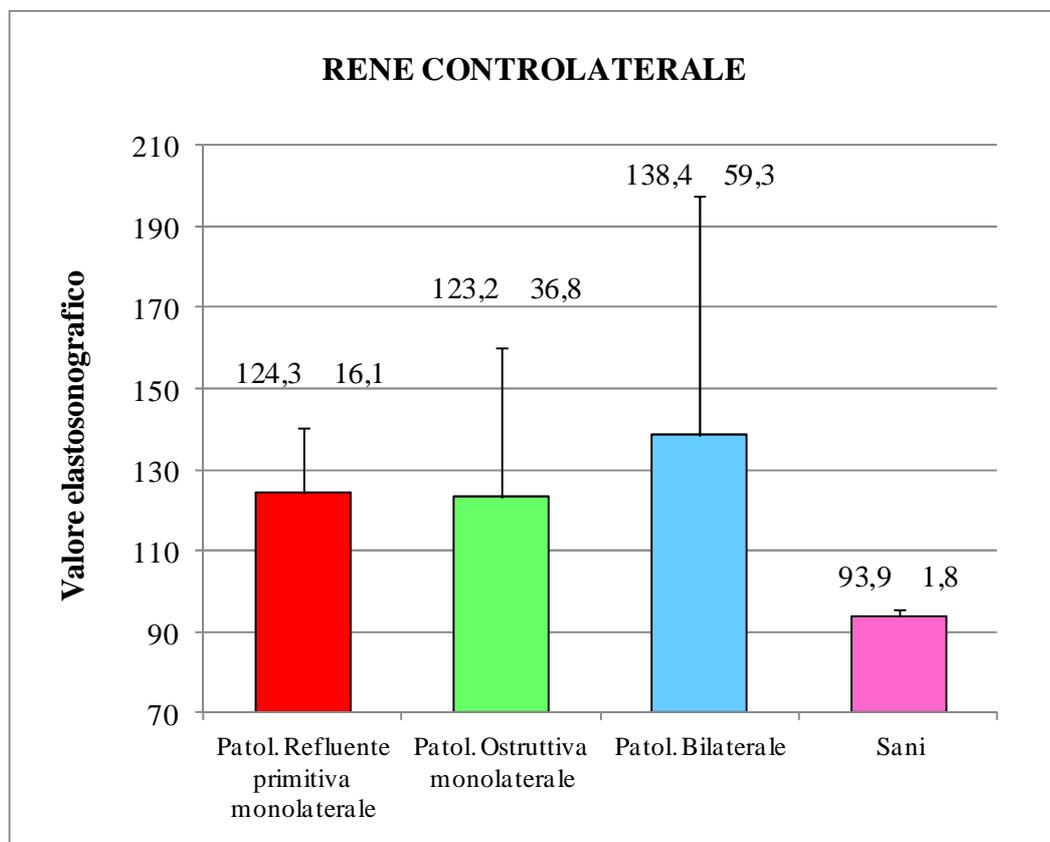


Il grafico mostra la media e la deviazione standard del valore elastosonografico del rene controlaterale al rene considerato patologico, in pazienti con patologia

Risultati

monolaterale, sia refluyente primitiva che ostruttiva, e in pazienti con patologia bilaterale. Nei pazienti con patologia bilaterale abbiamo considerato rene controlaterale quello affetto in misura minore dalla patologia urologica, sulla base della storia anamnestica, entità del reflusso, e dei valori forniti dalla scintigrafia renale. La figura mostra anche la media e la deviazione standard del valore elastosonografico nei controlli sani. I valori elastosonografici medi dei reni controlaterali “sani” sono risultati maggiori in tutte le categorie di patologia urologica (refluyente primitiva, ostruttiva, sia mono che bilaterale) rispetto ai reni dei controlli sani.

FIGURA 18: VALORE ELASTOSONOGRAFICO MEDIO E DEVIAZIONE STANDARD NEI RENI CONTROLATERALI A RENI CON REFLUSSO VESCICO-URETERALE/OSTRUZIONE, NEI RENI CON PATOLOGIA BILATERALE, NEI RENI SANI.



Nella tabella IX sono mostrate le correlazioni statistiche esistenti tra valore elastosonografico del rene affetto dalla patologia urologica e del suo controlaterale, sano o affetto in minor misura, con i principali parametri laboratoristici di funzione renale e l'indice resistivo (vedi Metodi).

I valori elastosonografici del rene affetto e del suo controlaterale correlavano in modo statisticamente significativo con i valori di cistatina C plasmatica. Invece, il valore elastosonografico non è risultato statisticamente correlabile con il tasso di filtrazione glomerulare stimato secondo Schwartz, sia totale che parziale, per rene patologico e rene controlaterale, sano o affetto in minor misura dalla patologia nefro-urologica.

L'indice resistivo del rene patologico è risultato significativamente più elevato nei pazienti affetti da patologia ostruttiva rispetto ai pazienti con patologia refluyente primitiva. Il valore elastosonografico del rene controlaterale, sano o affetto in minor misura da patologia nefro-urologica, correlava in modo statisticamente significativo con l'indice resistivo del rene patologico.

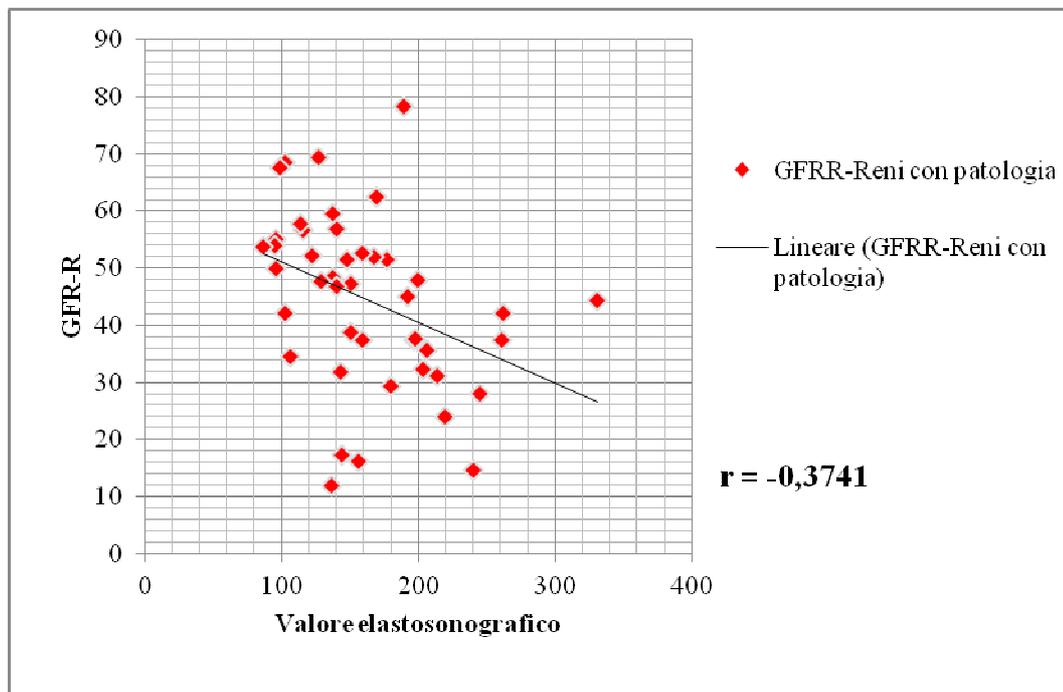
Tabella IX: Correlazione tre valore elastosonografico nei reni affetti da patologia e reni controlaterali con i valori di funzione renale.

| | N° | MEDIA ± SD | SIG. | ELASTO-RC | ELASTO-RP |
|---|----|-----------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | | | | Correlazione di Pearson (P-value) | Correlazione di Pearson (P-value) |
| P-CREATININA mg/dl | 28 | 0,67 ± 0,16 | | | |
| Patologia refluyente primaria | 18 | 0,61 ± 0,12 | 0,157 | 0,298 (0,124) | 0,328 (0,088) |
| Patologia ostruttiva | 10 | 0,77 ± 0,17 | | | |
| S-CISTATINA C mg/dl | 28 | 0,77± 0,16 | | | |
| Patologia refluyente primaria | 18 | 0,75 ± 0,16 | 0,749 | 0,678 (0,000) | 0,434 (0,021) |
| Patologia ostruttiva | 10 | 0,81 ± 0,15 | | | |
| GFR (ml/min*1,73m²) \$ | 28 | 95,82 ± 13,61 | | -0,319 (0,097) | -0,237 (0,225) |
| GFRR-RP (ml/min*1,73m²) £ | 28 | 37,19 ± 12,64 | | | |
| Patologia refluyente primaria | 18 | 39,14 ± 11,51 | 0,329 | -0,154 (0,433) | -0,267 (0,169) |
| Patologia ostruttiva | 10 | 33,69 ± 14,40 | | | |
| GFRR-RC (ml/min*1,73m²) £ | 28 | 58,53 ± 10,96 | | | |
| Patologia refluyente primaria | 18 | 56,99 ± 11,40 | 0,891 | -0,220 (0,260) | -0,003 (0,986) |
| Patologia ostruttiva | 10 | 61,30 ± 10,09 | | | |
| IR-RP | 28 | 0,6271 ± 0,0816 | | | |
| Patologia refluyente primaria | 18 | 0,6222 ± 0,0609 | 0,023 | 0,583 (0,001) | 0,308 (0,111) |
| Patologia ostruttiva | 10 | 0,6360 ± 0,1133 | | | |
| IR-RC | 28 | 0,6025 ± 0,0549 | | | |
| Patologia refluyente primaria | 18 | 0,6106 ± 0,0576 | 0,617 | 0,108 (0,585) | 0,043 (0,826) |
| Patologia ostruttiva | 10 | 0,5880 ± 0,0489 | | | |

RC: rene controlaterale, sano o affetto in minor misura dalla patologia nefro-urologica; RP: rene patologico o maggiormente affetto (nel caso di bilateralità) dalla patologia nefro-urologica; IR = indice resistivo; \$: formula di Schwartz calcolata mediante valori di azoto-creatinina-cistatina c plasmatici; £: tasso di filtrazione glomerulare relativo del rene patologico e del rene contro laterale.

La Figura 19 mostra la correlazione tra i valori elastosonografici di tutte le unità renali affette da patologia, refluyente primitiva e ostruttiva, monolaterale e bilaterale, ed il loro tasso di filtrazione glomerulare parziale, calcolato sulla base della funzione renale scintigrafica. Le misure elastosonografiche sono risultate maggiori nei reni con ridotto tasso di filtrazione glomerulare relativo, sebbene non in maniera statisticamente significativa.

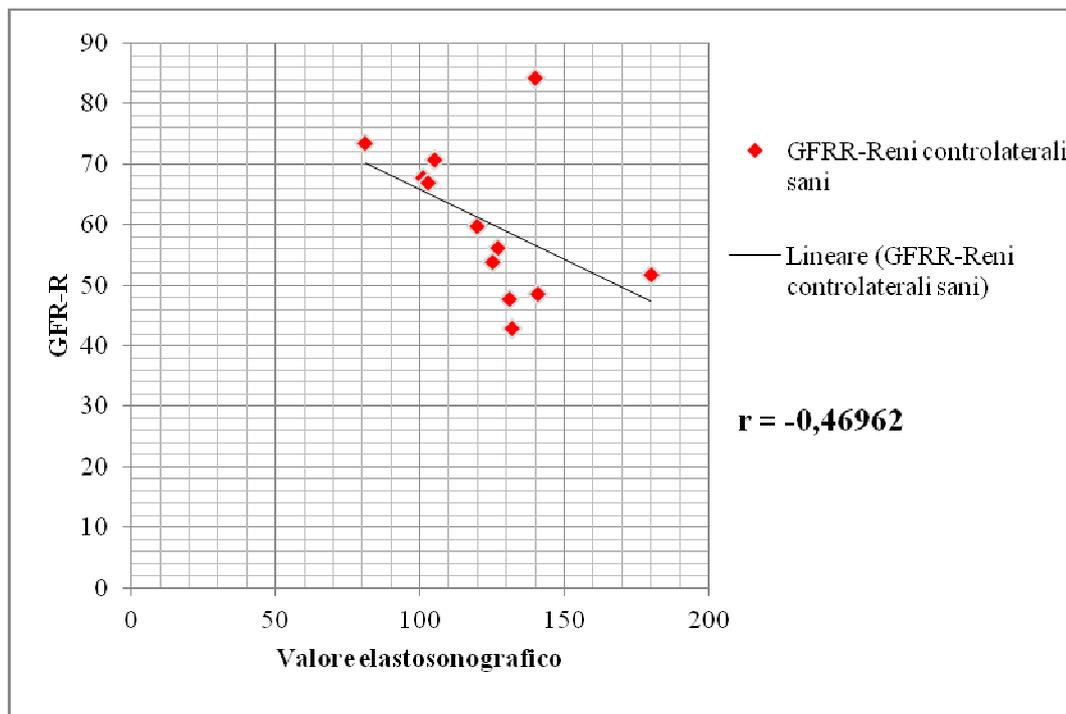
FIGURA 19: CORRELAZIONE TRA VALORI ELASTOSONOGRAFICI E GFR RELATIVO NEI RENI AFFETTI DA PATOLOGIA REFLUENTE PRIMITIVA O OSTRUTTIVA.



r: correlazione di Pearson.

La Figura 20 mostra la correlazione tra misure elastosonografiche dei reni controlaterali in pazienti con patologia monolaterale, sia refluyente primitiva che ostruttiva, ed il lo rispettivo tasso di filtrazione glomerulare parziale, calcolato sulla base della funzione renale scintigrafica. Le misure elastosonografiche sono risultate maggiori nei reni con ridotto tasso di filtrazione glomerulare relativo, sebbene non in maniera statisticamente significativa.

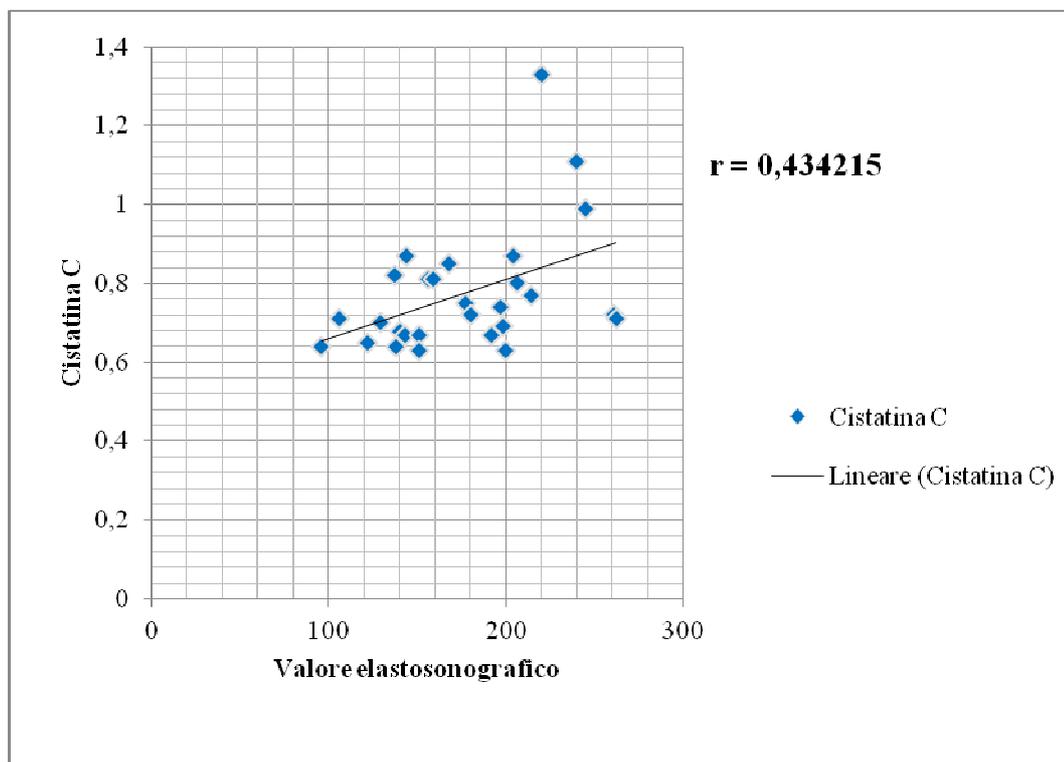
FIGURA 20: CORRELAZIONE TRA VALORI ELASTOSONOGRAFICI DEI RENI CONTROLATERALI “SANI” IN PAZIENTI CON PATOLOGIA MONOLATERALE.



r: correlazione di Pearson.

La Figura 21 mostra la correlazione tra il livello di Cistatina-C, misurato in ogni paziente, e il valore elastosonografico dei reni con patologia, ostruttiva o refluyente primitiva. Con l'aumentare dei valori della Cistatina-C plasmatica corrispondeva un aumento del valore elastosonografico, in modo statisticamente significativo.

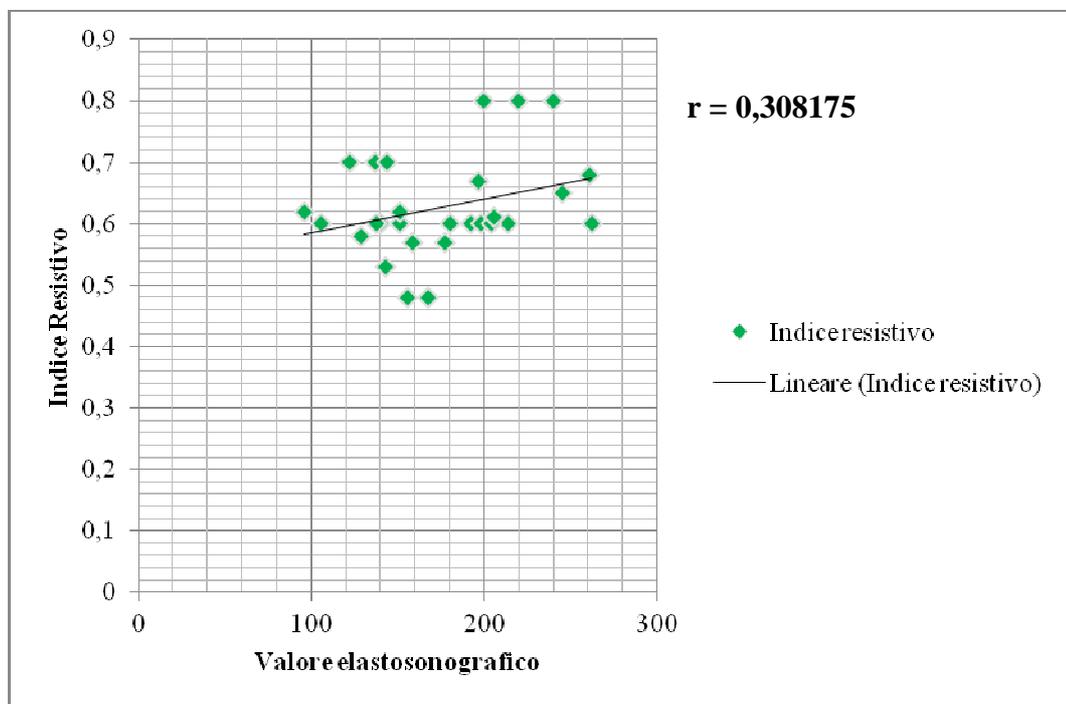
FIGURA 21: CORRELAZIONE TRA VALORI ELASTOSONOGRAFICI E CISTATINA C NEI RENI CON PATOLOGIA REFLUENTE PRIMITIVA E OSTRUTTIVA.



r: correlazione di Pearson.

La Figura 22 mostra la correlazione tra il valore elastosonografico del rene patologico, ostruttivo e refluyente primitivo, ed il corrispettivo indice resistivo. All'aumentare dei valori di indice resistivo corrispondeva un aumento della misura elastosonografica, sebbene non in maniera statisticamente significativa.

FIGURA 22: CORRELAZIONE TRA VALORI ELASTOSONOGRAFICI E INDICE RESISTIVO NEI RENI CON PATOLOGIA REFLUENTE PRIMITIVA E OSTRUTTIVA.



r: correlazione di Pearson.

Discussione

Nella popolazione da noi studiata si conferma una prevalenza maschile di pazienti con reflusso vescico-ureterale di grado moderato/severo. Nel 46% dei casi il reflusso era associato ad altre malformazioni urologiche. Nel 64% dei casi si trattava di un reflusso primitivo, nel 36% invece di un reflusso secondario a patologia ostruttiva.

La maggior parte di questi soggetti non presentava insufficienza renale cronica, mostrando un valore medio di Cr di 0,67 mg/dL e di cistatina C 0,77 mg/L ed aveva normale pressione arteriosa. Nel 42% dei casi l'uropatia era monolaterale e questo contribuisce a spiegare il dato precedente.

Lo scopo di questo studio era valutare quali accertamenti strumentali fossero più sensibili nell'identificazione precoce di danno renale, prima della comparsa cioè di alterazioni clinico-laboratoristiche.

Quando si verifica la riduzione della filtrazione renale glomerulare, calcolabile in base all'aumento della creatinina o della cistatina C, il danno renale è già in uno stadio avanzato con significativa riduzione dei nefroni funzionanti.

La scintigrafia renale è una metodica di corrente utilizzo per studiare la funzione renale. In particolare, la scintigrafia renale statica DMSA riesce a dimostrare la presenza di cicatrici renali acquisite o congenite (74), che si manifestano come un'area di ipocaptazione del radionuclide all'interno del parenchima renale, e/o la riduzione della funzione renale globale (rene ipoplastico o displasico) (24) (97).

Dal punto di vista anatomico patologico il danno renale cronico può presentarsi come sclerosi glomerulare, atrofia tubulare, infiltrazione macrofagica, fibrosi interstiziale (122), sia in quadri di patologia ostruttiva sia di patologia refluenta (121).

La progressione del danno renale è poi un processo spesso secondario ai meccanismi di compenso messi in atto dai nefroni ancora illesi, che devono sostenere un carico escretorio invariato (126). Nei nefroni residui si verifica infatti un aumento del flusso e della pressione capillare che causa iperfiltrazione glomerulare (113) (114). Nel

tempo, tali meccanismi compensatori provocano un'alterazione delle cellule dei nefroni che porta alla glomerulo-sclerosi (115) (127). Questo circolo vizioso porta ad una progressiva perdita della funzione renale e, in alcuni casi, all'insufficienza renale cronica (113).

Nei casi in cui la malformazione interessa uno solo dei due organi, anche il rene controlaterale sano subisce le modificazioni indotte dallo stato di iperfiltrazione per compensare la ridotta funzionalità dell'altro rene (124) (125) (126).

L'elastasonografia è una nuova metodica ecografica che fornisce informazioni oggettive riguardanti le caratteristiche elastiche e le proprietà meccaniche dei tessuti analizzati (166) (167) (178). In tal senso l'elastasonografia potrebbe essere utilizzata per valutare eventuali lesioni della struttura di un organo quando è sottoposto a stress e alla presenza di insulti cronici, intrinseci (come le uropatie refluenti o ostruttive) o estrinseci (come le infezioni delle vie urinarie, e soprattutto le pielonefriti) (179).

Nel presente studio, l'elastasonografia ha fornito per la prima volta delle misure quantitative riproducibili su reni affetti da patologia cronica. Tali misure sono risultate diverse e superiori rispetto a quelle di soggetti sani non affetti da malattia renale. Questo a dimostrazione del fatto che il rene dei nostri pazienti è soggetto a stress e insulti cronici, e che è andato incontro a possibili modificazioni anatomiche (fibrosi interstiziale, sclerosi glomerulare e atrofia tubulare) (122) (115) che hanno alterato la capacità di trasmissione dell'onda sonora generata dall'elastasonografia. Infatti, la misura elastasonografica esprime la velocità dell'onda sonora attraverso una determinata area di tessuto, e risulta aumentata quando il tessuto diventa più rigido e fibroso (166) (178) (179).

Questo valore è inoltre decisamente più elevato nei reni affetti da patologia ostruttiva rispetto a quelli con patologia refluenta, ed in entrambi le misure sono risultate superiori rispetto a quelle dei reni di soggetti sani.

Verosimilmente nella patologia ostruttiva i meccanismi di danno renale sono diversi rispetto a quelli della refluenta primitiva. Nella patologia ostruttiva la pressione intrarenale che si sviluppa è più grave anche se spesso si tratta di una situazione

temporanea, che viene trattata chirurgicamente in età precoce; invece nella patologia refluyente primitiva il processo è più lento, ma la pressione è più lieve e non raggiunge picchi elevati, per cui si ha un'attivazione meno importante dei meccanismi fibrotici di danno. In particolare, nella patologia refluyente potrebbe essere coinvolto il meccanismo dell'iperfiltrazione secondario ad un ridotto numero di nefroni; nella patologia ostruttiva, oltre a quest'ultimo, potrebbe giocare un ruolo addizionale un aumento delle resistenze dei capillari glomerulari, mediato dal sistema renina-angiotensina e dalla stimolazione della cascata del TGF-beta, come testimoniato da un aumentato indice resistivo nei reni affetti da patologia ostruttiva rispetto a quelli refluenti primitivi.

E' molto interessante il fatto che anche il rene controlaterale abbia mostrato valori elastosonografici superiori rispetto ai controlli sani; in particolare, il valore elastosonografico del rene controlaterale "sano" risultava essere intermedio tra quello dei reni patologici e quello dei reni di controlli sani.

Ciò potrebbe suggerire che anche il rene controlaterale "sano" va incontro ad alterazioni morfologiche, verosimilmente secondarie ad un danno da iperfiltrazione, che hanno aumentato la misura elastosonografica.

Tra i parametri di laboratorio, solo la cistatina-C plasmatica correlava significativamente con i valori elastosonografici. La cistatina-C è un indicatore precoce di danno renale e la sua concentrazione nel siero è strettamente correlata al tasso di filtrazione glomerulare secondo Schwartz (145) (147) (159). In particolare, nel nostro studio è stata dimostrata una correlazione significativa positiva tra livelli di cistatina-C plasmatica ed i valori elastosonografici. I soggetti che mostravano aumentati livelli plasmatici di cistatina-C presentavano una misura elastosonografica più elevata.

L'indice resistivo del rene affetto da patologia ostruttiva è risultato più elevato, in maniera statisticamente significativa, rispetto a quello del rene affetto da patologia refluyente primitiva. Inoltre, il valore dell'indice resistivo nel rene patologico correlava in maniera statisticamente significativa con i valori elastosonografici del rene controlaterale "sano". Quindi, l'indice resistivo del rene patologico (refluyente primitivo o ostruttivo)

potrebbe essere considerato un parametro predittivo di danno renale a carico del rene controlaterale, sano o affetto in misura minore, che verosimilmente potrebbe essere mediato da fattori bioumorali, quali il sistema renina-angiotensina.

Uno dei limiti di questo studio preliminare è la scarsa numerosità del campione, che limita il potere delle analisi statistiche.

Tuttavia i nostri dati preliminari suggeriscono che i valori elastosonografici potrebbero diventare un utile parametro non radiologico di valutazione del danno renale cronico. Nel lungo periodo potrebbero essere utilizzati per valutare la progressione o la stabilità del danno renale durante il follow-up post-chirurgico o per decidere un eventuale intervento correttivo del reflusso.

Da questo punto di vista l'elastosonografia potrebbe proporsi come una nuova metodica non invasiva per la valutazione del danno renale ed essere inserita in protocolli diagnostici e di follow-up. Tuttavia questa applicazione ecografica deve essere pienamente validata e sono necessari nuovi trial clinici, possibilmente eseguiti in doppio cieco, che studino un campione più numeroso di soggetti e che mettano a confronto tutti i valori ottenuti con quelli di controlli sani.

In CONCLUSIONE, nel nostro studio la misura elastosonografica è risultata un parametro correlabile con i valori di cistatina-C plasmatica, un noto marker precoce e sensibile di riduzione della funzione renale. I valori elastosonografici sono risultati elevati nei reni affetti da patologia ostruttiva, meno in reni affetti da patologia refluyente, sebbene entrambi superiori a quelli dei loro corrispettivi reni controlaterali "sani". Sorprendentemente, i reni dei controlli sani hanno presentato valori elastosonografici minori rispetto a quelli dei reni controlaterali "sani" (di quelli affetti da patologia nefrourologica), testimoniando un possibile processo patologico a carico di questi ultimi. Tale ipotesi è corroborata dal fatto che un aumentato indice resistivo a carico del rene affetto da patologia correlava significativamente con il valore elastosonografico del rene

controlaterale “sano”, probabilmente mediato dall’attivazione compensatoria del sistema renina-angiotensina.

BIBLIOGRAFIA

1. **Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F.** Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid Project. *Pediatrics*. 2003, 111, p. 382-387.
2. **Marra G, Barbieri G, Dall'Agnola CA, et al.** Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 70, 1994, F147.
3. **Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, et al.** Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomized trial. *Lancet*. 2001, 357, p. 1329-1333.
4. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics*. 67, p. 392-399.
5. **Nelson, Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton.** *Pediatrics di Nelson*. s.l. : Casa editrice Elsevier, 2009. p. 2279. Vol. II.
6. **Guarino N, Tadini B, Camardi P, et al.** The incidence of associated urological abnormalities in children with renal ectopia. *J Urol*. 2004, 172, p. 1757-1759.
7. **Blumenthal, I.** Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad Med J*. 2006, 82, p. 31-35.
8. **Jaswon MS, Dibble L, Puri S, et al.** Prospective study of outcome in antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1999, 80(2), p. 135-8.
9. **Ismaili K, Avni FE, Wissing M, et al. On behalf of the Brussels Free University Perinatal Study Group.** Long-term clinical outcome of infants with mild and moderate fetal pyelectasis: validation of neonatal ultrasound as a screening tool to detect significant nephrouropathies. *J Pediatr*. 2004, 144, p. 759-65.
10. **Bouzada MCF, Oliveira EA, Pereira AK, et al.** Diagnostic accuracy of fetal renal pelvis anteroposterior diameter as a predictor of uropathy: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynaecol*. 2004, 24, p. 745-9.
11. **Cacciari, et al.** *Principi e pratica di pediatria*. [a cura di] F. Panizon. 4° edizione. s.l. : Monduzzi editore, 2005. p. 231.
12. **Morris RK, Kilby MD.** An overview of the literature on congenital lower urinary tract obstruction and introduction to the PLUTO trial: Percutaneous shunting in lower urinary tract obstruction. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009, 49, p. 6-10.
13. **Robyr R, Benachi A, Ikha-Dahmane F, Martinovich J, Dumez Y, Ville Y.** Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005, 25, p. 478-482.

-
14. **Ottolenghi, A.** *L'essenziale in chirurgia pediatrica*. s.l. : Edizioni Libreria Cortina Verona, 2000. p. 199-205.
 15. **Polk, HC Jr.** Notes on Galenic urology. *Urol Surv.* 1965, 15, p. 2-6.
 16. **Hutch, JA.** Vesico-ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. *J Urol.* 1952, 68, p. 457-69.
 17. **Hodson CJ, Edwards D.** Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflux. *Clin Radiol.* 1960, 11, p. 219-231.
 18. **Hodson CJ, Maling TMJ, McManaman PJ, et al.** The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol.* 1975, 13(suppl), p. 1-26.
 19. **Ransley PG, Risdon RA.** Reflux and scarring. *Br J Radiol.* 1978, 14(suppl), p. 1-35.
 20. **Ransley PG, Risdon RA.** Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int.* 1981, 20, p. 733-42.
 21. **Greenfield SP, Ng M, Wan J.** Experience with vesicoureteral reflux in children: clinical characteristics. *J Urol.* 1997, 158, p. 574-7.
 22. **Cleper R, Krause I, Eisenstein B, Davidovits M.** Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2004, 43, p. 619-25.
 23. **American Accademy of Pediatrics.** Practicer parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics.* 1999, 103(4), p. 843-52.
 24. **Rushton HG, Majd M.** Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol.* 1992, 148, p. 1726-1732.
 25. **Ditchfield MR, De Campo JF, Cook DJ, et al.** Vesicoureteral reflux: an accurate predictor of acute pyelonephritis in childhood urinary tract infection? *Radiology.* 1994, 190, p. 413-415.
 26. **Sastre JB, Aparicio AR, Cotallo GD, Colomer BF, Hernandez MC.** Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol.* 2007, 22, p. 1735-1741.
 27. **Lin KY, Chiu NT, Chen MJ, et al.** Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2003, 18, p. 362-365.
 28. **Zaki M, Badawi M, Al Mutari G, Ramadan D, Adul Rahman M.** Acute pyelonephritis and renal scarring in Kuwaiti children: follow-up study using 99mTc DMSA renal scintigraphy. *Pediatr Nephrol.* 2005, 20, p. 1116-1119.
 29. **Oh MM, Jin MH, Bae JH, Park HS, Lee JG, Moon du G.** The role of vesicoureteral reflux in acute renal cortical scintigraphic lesion and ultimate scar formation. *J Urol.* 2008, 180, p. 2167-2170.
 30. **Ruth, Lim.** Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: evolving practices and current controversies in pediatric imaging. *AJR.* 2009, 192, p. 1197-1208.

-
31. **Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, et al.** Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998, 152(9), p. 879-83.
 32. **Hansson S, Martinelli J, Stokland E, et al.** The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am.* 1997, 11(3), p. 499-512.
 33. **Farhat W, McLorie G, Geary D, et al.** The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol.* 2000, 164(3 Pt 2), p. 1057-60.
 34. **Zerin JM, Ritchey ML, Change AC.** Incident vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology.* 1993, 187(1), p. 157-60.
 35. **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, p. 30-34.
 36. **Burge D, Griffiths M, Malone P, et al.** Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative postnatal management. *J Urol.* 1992, 148, p. 1743-1745.
 37. **Ramage IJ, Schuckett B, McLorie GA, et al.** Primary vesicoureteral reflux diagnosed in the first month of life. *Pediatr Nephrol.* 1999, 13(8), p. 716-7.
 38. **Greenbaum LA, Mesrobian HG.** Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Ame.* June 2006, 53(3), p. 413-27.
 39. **Steele BT, De Maria J.** A new prospective on the natural history of vesicoureteral reflux. *Pediatrics.* 1992, 90(1 Pt 1), p. 30-2.
 40. **Devriendt K, Groenen P, Van Esch H, et al.** Vesicoureteral reflux: a genetic condition? *Eur J Pediatr.* 1998, 157(4), p. 265-71.
 41. **Van den Abbeele AD, Treves ST, Lebowitz RL, et al.** Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patients with known reflux: redionuclide cystography. *Pediatrics.* 1987, 79, p. 147-153.
 42. **Ataei N, Mdani A, Esfahani ST, et al.** Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. *Pediatr Nephrol.* 2004, 19, p. 1127-1131.
 43. **Jerkins GR, Noe HN.** Familial vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol.* 1982, 128(4), p. 774-8.
 44. **Noe HN, Wyatt RJ, Peeden Jr JN, et al.** The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol.* 1992, 148(6), p. 1869-71.
 45. **Ferrer FA, McKenna PH, Hochman HI, Herndon A.** Results of vesicoureteral reflux practice pattern survey among American Academy of Pediatrics, Section on Pediatric Urology members. *J Urol.* 1998, 160, p. 1031-1037.
 46. **MacNeily AE, Afshar K.** Screening asymptomatic siblings for vesicoureteral reflux: sound science or religious rhetoric? *Can J Urol.* 2006, 13, p. 3309-3316.
 47. **Cendron, Marc.** Reflux Nephropathy. *Journal of Pediatric Urology.* Dec 2008, 4(6), p. 414-421.

-
48. **Report of a meeting of physicians at the Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London.** Vesicoureteric reflux: all in the genes? *Lancet*. 1992, 348, p. 725-8.
49. **West W, Venugopal S.** The low frequency of reflux in Jamaican children. *Pediatr Radiol*. 1993, 23, p. 591-3.
50. **Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, et al.** International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International reflux study in children. *Pediatr Radiol*. 1985, 15(2), p. 105-9.
51. **Cussen, LJ.** Dimensions of the normal ureter in infancy and childhood. *Invest Urol*. 1967, 5, p. 164-178.
52. **Whitten SM, Wilcox DT.** Duplex systems. *Prenat Diagn*. 2001, 21(11), p. 952-7.
53. **Abuhamad AZ, Horton Jr CE, Horton SH, Evans AT.** Renal duplication anomalies in the fetus: clues for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996, 7(3), p. 174-3.
54. **Edmondson JD, Maizels M, Alpert SA, et al.** Multi-institutional experience with PCI cystography-Incidence of occult vesicoureteral reflux in children with febrile urinary tract infections. *Urology*. 2006, 67, p. 608-611.
55. **Ismaili K, Hall M, Piepsz A, et al.** Primary vesicoureteral reflux detached in neonates with a history of renal renal pelvis dilation: a prospective clinical and imaging study. *J Pediatr*. 2006, 148, p. 222-227.
56. **Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, et al.** The characteristics of primary vesicoureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol*. 1997, 80, p. 319-27.
57. **Corruzolo G, Gallo F.** La CUM in età pediatrica: stato dell'arte e metodologia tecnica. *Radiologia Pediatrica*. 2001, 44, p. 24-29.
58. **Edwards D, Normand IC, Prescod N, et al.** Disappearance of vesicoureteric reflux during longterm prophylaxis of urinary tract infection in children. *BMJ*. 1977, 2(6082), p. 285-8.
59. **Schwab CW, et al.** Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year prospective. *J Urol*. 2002, 168, p. 2594-2599.
60. **Cooper, Christopher S.** Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat. Rev. Urol*. 2009, 6, p. 481-489.
61. **Arant, BS Jr.** Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: follow up studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Urol*. 1992, 148(5 pt 2), p. 1683-7.
62. **Birmingham Reflux Study Group.** Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years observation. *BMJ*. 1987, 295(6592), p. 237-41.

-
63. **Huang FY, Tsai TC.** Resolution of vesicoureteral reflux during medical management in children. *Pediatr Nephrol.* 1995, 9(6), p. 715-7.
64. **McLorie GA, McKenna PH, Jumper BM, et al.** High grade vesicoureteral reflux: analysis of observation therapy. *J Urol.* 1990, 144(2 pt 2), p. 537-40.
65. **Tamminen-Mobius T, Brunier E, Ebel KD, et al.** Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment: the International Reflux Study in Children. *J Urol.* 1992, 148(5 pt 2), p. 1662-6.
66. **Larcombe, J.** Urinary tract infection in children. *Clin Evid.* 2004, Jun(11), p. 509-523.
67. **Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, et al.** Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2005, 5, p. 2.
68. **Temiz Y, Tartan T, Onol FF.** The efficacy of Tc-DMSA and ultrasonography in detecting renal scars in children with primary VUR. *International Urology and Nephrology.* 2006, 38, p. 149-152.
69. **Je Mo Yoo, Jun Sung Koh, Chang Hee Han, Su Lim Lee, U-Syn Ha, Sung Hak Kang, Yun Seok Jung, Yong Seok Lee.** Diagnosing acute pyelonephritis with CT, DMSA SPECT and Doppler Ultrasound: a comparative study. *Korean J Urol.* 2010, 51, p. 260-265.
70. **Stunnel H, Buckley O, Feeney J, Geoghegan T, Browne RF, Torreggiani WC.** Imaging of acute pyelonephritis in the adult. *Eur Rad.* 2007, 17, p. 1820-8.
71. **Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, et al.** Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics.* 2005, 116, p. 644-648.
72. **Shah G, Upadhyay J.** Controversies in the diagnosis and management of urinary tract infections in children. *Paediatr Drugs.* 2005, 7, p. 339-346.
73. **Merck, coll.** *Infezioni delle vie urinarie nei bambini.* In *Manuale Merck di diagnosi e terapia.* 18th. s.l. : Ed. Merck Sharp e Dohne, 2006.
74. **Peters C, Rushton HG.** Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol.* July 2010, 184, p. 265-273.
75. **Bernstein, J.** Developmental abnormalities of the renal parenchyma-renal hypoplasia and dysplasia. *Pathol Annu.* 1968, 3, p. 213.
76. **Matsell, DG.** Renal dysplasia: new approaches to an old problem. *Am J Kidney Dis.* 1998, 32, p. 535-543.
77. **Arant BS Jr, Sotelo-Avila C, Bernstein J.** Segmental Hypoplasia of the kidney (Ask-Upmark). *J Pediatr.* 1979, 95, p. 931.
78. **Risdon RA, Yeung CK, Ransley PG.** Reflux nephropathy in children submitted to unilateral nephrectomy: a clinicopathological study. *Clin Nephrol.* 1993, 40, p. 308.
79. **Bailey RR, Lynn KL, Smith AH.** Long term follow up of infants with gross vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1992, 148, p. 1709-1711.

-
80. **Hsieh MH, Nguyen HT.** Molecular mechanism of apoptosis induced by mechanical forces. *Int Rev Cytol.* 2005, 245, p. 45.
81. **Huang WY, Peters CA, Zurakowski D, et al.** Renal biopsy in congenital ureteropelvic junction obstruction: evidence for parenchymal maldevelopment. *Kidney Int.* 2006, 69, p. 137.
82. **Sillen U, Bachelard M, Hansson S, et al.** Video cystometric recording of dilating reflux in infancy. *J Urol.* 1996, 155, p. 1711.
83. **Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, et al.** Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux. *Br J Urol.* 1998, 81, p. 461.
84. **Chandra M, Maddix H.** Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. *J Pediatr.* 2000, 136, p. 754.
85. **Marra G, Oppezzo 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, p. 677.
86. **Everaert K, Van Laecke E, Dekuyper P, et al.** Impact of urinary tract infection and detrusor pressure on renal tubular function in patients with vesicoureteral reflux. *Eur Urol.* 2001, 39, p. 337.
87. **Konda R, Kakizaki H, Nakai H, et al.** Urinary concentration of alpha-1-microglobulin and albumin in patients with reflux nephropathy before and after puberty. *Nephron.* 2002, 92, p. 812.
88. **Yeung CK, Sreedhar B, Leung YF, et al.** Correlation between ultrasonographic bladder measurements and urodynamic findings in children with recurrent urinary tract infection. *BJU Int.* 2007, 99, p. 651.
89. **Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, et al.** Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet.* 2001, 357, p. 1329.
90. **Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, et al.** Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow-up. *BJM.* 1989, 299, p. 703.
91. **Kallenius G, Mollby R, Svenson SB, et al.** Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infection. *Lancet.* 1981, 2, p. 1369.
92. **Ransley PG, Risdon RA.** Renal papillary morphology in infants and young children. *Urol Res.* 1975, 3, p. 111-13.
93. **Mannhardt W, Putzer M, Zepp F, et al.** Host defense within the urinary tract. II. Signal transducing events activate the uroepithelial defense. *Pediatr Nephrol.* 1996, 10, p. 573.
94. **Polito C, Rambaldi PF, Signorello G, et al.** Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol.* 2006, 21, p. 521-526.

-
95. **Smith, Edwin A.** Pyelonephritis, renal scarring and reflux nephropathy: a pediatric urologist's prospective. *Pediatr Radiol.* 2008, 38(Suppl 1), p. S76-S82.
96. **Roberts, JA.** Pathogenesis of pyelonephritis. *J Urol.* 1983, 129, p. 1102-1106.
97. **Parkhouse HF, Godley ML, Cooper J, et al.** Renal imaging with ⁹⁹Tcm-labelled DMSA in the detection of acute pyelonephritis: an experimental study in the pig. *Nucl Med Commun.* 1989, 10, p. 63.
98. **Rushton, HG.** The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium ^{99m}-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future direction. *Pediatr Nephrol.* 1997, 11, p. 108.
99. **Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, et al.** Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics.* 2007, 120, p. e922.
100. **Preda I, Jodal U, Sixt R, et al.** Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr.* 2007, 151, p. 581.
101. **Merrick MV, Uttley WS, Wild SR.** The detection of pyelonephritic scarring in children by radioisotope imaging. *Br J Radiol.* 1980, 53, p. 544.
102. **Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH.** Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol.* 1989, 3, p. 1.
103. **Jakobsson B, Svensson L.** Transient pyelonephritic changes on ^{99m}Technetium-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection. *Acta Paediatr.* 1997, 86, p. 803.
104. **Gonzalez E, Papazyan JP, Girardin E.** Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesions after an episode of acute pyelonephritis. *J Urol.* 2005, 173, p. 571.
105. **Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, et al.** Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol.* 2007, 178, p. 647.
106. **Faust WC, Diaz M, Pohl HG.** Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercaptosuccinic acid literature. *J Urol.* 2009, 181, p. 290.
107. **Risdon RA, Godley ML, Gordon I, et al.** Renal pathology and the ^{99m}Tc-DMSA image before and after treatment of the evolving pyelonephritic scar: an experimental study. *J Urol.* 1994, 152, p. 1260.
108. **Mingin GC, Nguyen HT, Baskin LS, et al.** Abnormal dimercapto-succinic acid scans predict an increased risk of breakthrough infection in children with vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2004, 172, p. 1075.
109. **Szlyk GR, Williams SB, Majd M, et al.** Incidence of new renal parenchymal inflammatory changes following breakthrough urinary tract infection in patients with vesicoureteral reflux treated with antibiotic prophylaxis: evaluation by ^{99m}Technetium dimercapto-succinic acid renal scan. *J Urol.* 2003, 170, p. 1566.

-
110. **Chen JJ, Mao W, Homayoon K, et al.** A multivariate analysis of dysfunctional elimination syndrome, and its relationships with gender, urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 2004, 171, p. 1907.
111. **Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, et al.** Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 2006, 176, p. 1152.
112. **Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K.** Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med.* 2003, 348, p. 101-108.
113. **Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH.** Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. *N Engl J Med.* 1982, 307, p. 652-659.
114. **Kriz W, LeHir M.** Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases - insights from animal models. *Kidney Int.* 2005, 67, p. 404-419.
115. **Ingelfinger, JR.** Is a microanatomy destiny? *N Engl Med.* 2003, 348, p. 99-100.
116. **Hotoura F, Argyropoulou M, Papadopoulou F, Giapros V, Drougia A, Nikolopoulos P, Andronikou S.** Kidney development in the first year of life in small-for-gestational-age preterm infants. *Pediatr Radiol.* 2005, 35, p. 991-994.
117. **Amann K, Plank C, Dotsch J.** Low nephron number - a new cardiovascular risk factor in children? *Pediatr Nephrol.* 2004, 19, p. 1319-1323.
118. **Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, Amman K.** Nephron number, hypertension, renal disease and renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2005, 16, p. 2557-2564.
119. **SG, Rostand.** Oligonephronia, primary hypertension and renal disease: 'is the child father to the man?'. *Nephrol Dial Transplant.* 2003, 18, p. 1434-1438.
120. **Woolf AS, Price KL, Scambler PJ, Winyard PJ.** Evolving concepts in human renal dysplasia. *J Am Soc Nephrol.* 2004, 2004, p. 998-1007.
121. **Chevalier, RL.** Pathogenesis of renal injury in obstructive uropathy. *Curr Opin Pediatr.* 2006, 18, p. 153-160.
122. **Stock JA, Krous HF, Heffernan J, Packer M, Kaplan GW.** Correlation of renal biopsy and radionuclide renal scan differential function in patients with unilateral ureteropelvic junction obstruction. *J Urol.* 1995, 154, p. 716-718.
123. **Murer L, Benetti F, Centi S, Della Vella M, Artifoni L, Capizza A, Zucchetta P, Del Prete D, Carasi C, Montini G, Rigamonti W, Zacchello G.** Clinical and molecular markers of chronic interstitial nephropathy in congenital unilateral ureteropelvic junction obstruction. *J Urol.* 2006, 176, p. 2668-2673.
124. **Boubaker A, Meyrat B, Frey P, Bischof Delaloye A.** Unilateral urinary flow impairment at the pelviureteral junction: outcome of renal function with respect to the therapeutic strategy. *Urology.* 2003, 61, p. 1224-1228.

-
125. **Zaffanello M, Cecchetto M, Brugnara M, Martone E, Zuffante M, Fedrizzi M, Fanos V.** Pelvic-ureteric junction obstruction and renal function after pyeloplasty: a retrospective study in 29 children. *Minerva Urol Nephrol.* 2008, 60, p. 1-6.
126. **Puddu M, Fanos V, Podda F, Zaffanello M.** The kidney from prenatal to adult life: perinatal programming and reduction of number of nephrons during development. *Am J Nephrol.* 2009, 30, p. 162-170.
127. **Tada M, Jimi S, Hisano S, Sasatomi Y, Oshima K, Matsuoka H, Takebayashi S.** Histopathological evidence of poor prognosis in patients with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* Jun 2001, 16(6), p. 482-7.
128. **Farnham SB, Adams MC, Brock JW, Pope JC.** Pediatric urological causes of hypertension. *J Urol.* 2005, 173, p. 697-704.
129. **Dillon MJ, Smellie JM.** Peripheral plasma renin activity, hypertension and renal scarring in children. *Contrib Nephrol.* 1984, 39, p. 68-80.
130. **Zhang Y, Bailey RR.** A long-term follow-up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J.* 1995, 108, p. 142-4.
131. **Kohler J, Tencer J, Thysell H, et al.** VUR diagnosed in adulthood. Incidence of urinary tract infections, hypertension, proteinuria, back pain and renal calculi. *Nephrol Dial Transplant.* 1997, 12, p. 2580-7.
132. **Ardissino G, Avolio L, Dacco V, et al.** Long-term outcome of VUR associated chronic renal failure in children. Data from the ItalKid Project. *J Urol.* 2004, 172, p. 305.
133. **American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection.** Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics.* 1999, 103, p. 843-852.
134. **Ross JH, Kay R.** Pediatric urinary tract infection and reflux. *Am Fam Physician.* 1999, 59, p. 1472-1478, 1485-1486.
135. **Riccabona M, Avni FE, Blickman JG.** Imaging recommendations in paediatric urology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography, and voiding cystourethrography. *Pediatr Radiol.* June 2007 2008, 38, p. 138-145.
136. **Nikibakhsh AA, Yekta Z, Mahmoodzadeh H, Karamiyar M, Fazel M.** Technetium tc 99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy in diagnosis of urinary tract infections in children with negative culture. *Urol J.* 2006, 3, p. 139-144.
137. **Hardy RD, Austin JC.** DMSA renal scans and the top-down approach to urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008, 27, p. 476-477.
138. **Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al.** Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics.* 1999, 104, p. 79.
139. **Fernandez-Menendez JM, Malaga S, Matesanz JL, et al.** Risk factors in the development of early technetium-99m dimercapto-succinic acid renal scintigraphy lesions during first urinary tract infection in children. *Acta Paediatr.* 2003, 92, p. 21.

-
140. **Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L.** Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006, 117, p. 626-632.
141. **Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al.** Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008, 121, p. 1489-1494.
142. **Jodal U, Hansson S, Hjalmas K.** Medical or surgical management for children with vesicoureteral reflux? *Acta Paediatrica*. 1999, Suppl. 431, p. 53-61.
143. **DuBois D, DuBois EF.** A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916, 17, p. 863-71.
144. **Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson L-O.** Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min for plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004, 64, p. 25-30.
145. **Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al.** New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009, 20, p. 269-37.
146. **Sokol JP, Schiemann WP.** Cystatin C antagonizes transforming growth factor beta signalling in normal and cell cancer. *Mol Cancer Res*. 2004, 2, p. 183-195.
147. **Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Giordani R.** Cystatin C, beta 2-microglobulin, and retinol binding-protein as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J Pharma Biomed Anal*. 2001, 24, p. 835-842.
148. **Bokenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B.** Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta 2-microglobulin concentrations. *Clin Chem*. 2002, 48, p. 1123-1124.
149. **Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG.** Correlation of plasma concentration of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem*. 1998, 44, p. 1334-1338.
150. **Filler G, Priem F, Vollmer I, Gellermann J, Jung K.** Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol*. 1999, 13, p. 501-505.
151. **Lankisch P, Wessalowski R, Maisonneuve P, Haghgu M, Hermsen D, Kramm CM.** Serum Cystatin C is a suitable marker for routine monitoring of renal function in pediatric cancer patients, especially of very young age. *Pediatr Blood Cancer*. 2006, 46, p. 767-772.
152. **Pavicevi S, Peco-Antic A.** Cystatin C: our experience. *Pediatr Nephrol*. 2005, 20, p. 842-843.
153. **Filler G, Foster J, Acker A, Lepage N, Akbari A, Ehrich JH.** The Cockcroft-Gault formula should not be used in children. *Kidney Int*. 2005, 48, p. 2298.

-
154. **Nolte S, Mueller B, Pringshiem W.** Serum alfa 1-microglobulin and beta 2-microglobulin for the estimation of fetal glomerular renal function. *Pediatr Nephrol.* 1991, 5, p. 573-577.
155. **Cataldi L, Mussap M, Bertelli L, Ruzzante N, Fanos V, Plebani M.** Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. *Am J Perinatol.* 1999, 16, p. 287-295.
156. **Corrao Am, Lisi G, Di Pasqua G, Guizzardi M, Marino N, Ballone E, Chiesa PL.** Serum cystatin C as a reliable marker of changes in glomerular filtration rate in children with urinary tract malformations. *J Urol.* 2006, 175, p. 303-309.
157. **Muller F, Dreux S, Audibert F, Chabaud JJ, Rousseau T, D'Herve D, Dumez Y, Ngo S, Gubler MC, Dommergues M.** Foetal serum beta 2-microglobulin and cystatin C in the prediction of post-natal renal function in bilateral hypoplasia and hyperechogenic enlarged kidneys. *Prenat Diagn.* 2004, 24, p. 327-332.
158. **Wasiewska A, Zoch-Zwierz W, Jadeszko I, Porowski T, Biernacka A, Niewiarowska A, Korzeniecka-Kozerska A.** Assessment of serum cystatin C in children with congenital solitary kidney. *Pediatr Nephrol.* 2006, 21, p. 688-693.
159. **Zaffanello M, Franchini M, Fanos V.** Is serum cystatin C a suitable marker of renal function in children? *Annals of Clinical and Laboratory science.* 2007, Vol. 37, 3, p. 233-240.
160. **Carmichael J, Easty M.** Imaging chronic renal disease and renal transplant in children. *Pediatr Radiol.* 2010, 40, p. 963-974.
161. **Bruyn, R.** Pediatric ultrasound: how, why and when. *Churchill Livingstone.* 2005.
162. **Parolini C, Noce A, Staffolani E, et al.** Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology.* 2009, 252(3), p. 888-896.
163. **Yildirim H, Gungor S, Cihangiroglu MM, Aygun AD.** Doppler studies in normal kidneys of preterm and term neonates changes in relation to gestational age and birth weight. *J Ultrasound Med.* 2005, 24, p. 623-7.
164. **Blane Ce, Di Pietro M, Zerlin JM, Sedman A, Bloom A.** Renal sonography is not a reliable screening examination for VUR. *J Urol.* 1993, 150, p. 752-755.
165. **Bui F, Zucchetto P.** La scintigrafia renale statica nelle infezioni delle alte vie urinarie. *Università degli Studi di Padova.* 2000, dal sito nucmed@unipd.it.
166. **Nightingale K, Soo MS.** Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol.* 2002, 28, p. 227-235.
167. **Melodelima D, Bamber JC.** Transient elastography using impulsive ultrasound radiation force: a preliminary comparison with surface palpation elastography. *Ultrasound Med Biol.* 2007, 33, p. 959-969.
168. **Garra, BS.** Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q.* 2007, 23, p. 255-268.

-
169. **Talwalkar JA, Kurtz DM.** Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: sistematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007, 5, p. 1214-1220.
170. **Hsu SJ, Bouchard SS.** In vivo assessment of myocardial stiffness with acoustic radiation force impulse imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2007, 33, p. 1709-1719.
171. **Dumont D, Behler RH.** ARFI imagin for noninvasive material characterization of atherosclerosis. *Ultrasound Med Biol.* 2006, 32, p. 1703-1711.
172. **Rubin JM, Aglyamov SR.** Clinical application of sonographic elasticity imaging for aging of deep venous thrombosis: preliminary findings. *J Ultrasound Med.* 2003, 22, p. 443-448.
173. **Lyshchik A, Higashi T.** Cervical lymph node metastases: diagnosis atsonoelastography. Initial experience. *Radiology.* 2007, 243, p. 258-267.
174. **Pallwien L, Mitterberger M.** Sonoelastography of the prostate: comparison with systematic biopsy findings in 492 patients. *Eur J Radiol.* 2007.
175. **Lyshchik A, Higashi T.** Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology.* 2005, 237, p. 202-211.
176. **McAleavey SA, Menon M, Orszulak J.** Shear-modulus estimation by application of spatially-modulated impulsive acoustic radiation force. *Ultrasound imaging.* 29(2), p. 87-104.
177. **Fahey BJ, Nelson RC, Bradway DP, Hsu SJ, Dumont DM, Trahey GE.** In vivo visualization of abdominal malignancies with acoustic radiation force elastography. *Phys Med Biol.* 2008, 53(1), p. 279-293.
178. **Nightingale KR, Benteley R, Trahey G.** Observations of tissue response to acoustic radiation force: opportunities for imaging. *Ultrasound Imaging.* 2002, 24(3), p. 129-138.
179. **D'Onofrio M, Gallotti A, Martone E, Pozzi Mucelli R.** Solid appearance of pancreatic serous cystadenoma diagnosed as cystic at Ultrasound Acoustic Radiation Force Impulse Imaging. *J Pancreas Online.* 2009, 10(5), p. 543-546.