



1222 • 2022
800
ANNI

Università degli Studi di Padova
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino
Direttore: Giorgio Perilongo

TESI DI LAUREA

GRADING ECOGRAFICO POSTNATALE DELLE
DILATAZIONI DELLE VIE URINARIE E OUTCOME
CLINICO: STUDIO RETROSPETTIVO
MONOCENTRICO

Relatore: Prof.ssa Liviana Da Dalt

Correlatore: Dott. Davide Meneghesso

Laureando: Piernicola Rosucci

a.a 2021/2022

INDICE

ABSTRACT IN ITALIANO.....	1
ABSTRACT IN INGLESE.....	3
1. INTRODUZIONE.....	5
1.1 EMBRIOLOGIA DEL RENE E DELLE VIE URINARIE.....	6
1.1.1 Sviluppo dei reni.....	6
1.1.2 Sviluppo degli ureteri, della vescica e dell'uretra.....	8
1.1.3 Basi molecolari dell'embriogenesi del rene e delle vie urinarie.....	9
1.2 ANATOMIA DEL RENE E DELLE VIE URINARIE.....	10
1.2.1 Il rene.....	10
Anatomia macroscopica.....	10
Anatomia microscopica.....	12
Vascolarizzazione e innervazione del rene.....	15
1.2.2 Gli ureteri.....	16
1.2.3 La vescica.....	17
1.2.4 L'uretra.....	17
1.3 CENNI DI FISIOLOGIA DEL RENE.....	18
1.3.1. Funzioni del rene.....	18
1.3.2 Valutazione della funzionalità renale.....	19
Esame delle urine.....	19
Esami ematochimici.....	20
1.4 LE MALFORMAZIONI DEL RENE E DELLE VIE URINARIE.....	22
1.4.1 Basi genetiche.....	22
1.4.2 Copy number variants.....	24
1.4.3 Meccanismi epigenetici.....	24
1.4.4 Fattori ambientali.....	25
1.4.5 I fenotipi CAKUT.....	25
1.5 LA DILATAZIONE DELLE VIE URINARIE.....	28
1.5.1 Eziologia.....	28
Ostruzione del giunto pielo-ureterale.....	28
Reflusso vescico-ureterale.....	29
Megauretere primario non refluyente.....	30
Malattia renale displastica multicistica.....	31
Valvole dell'uretra posteriore.....	31

Altre cause.....	32
1.5.2 Esami diagnostici.....	32
Ecografia.....	32
Cisto-uretrografia minzionale.....	38
Scintigrafia renale dinamica.....	39
Risonanza magnetica.....	40
1.5.3 Complicanze: infezioni delle vie urinarie.....	40
1.5.4 Management.....	41
Management diagnosi prenatale.....	41
Management diagnosi postnatale.....	43
2. OBIETTIVI.....	45
3. MATERIALI E METODI.....	46
3.1 Criteri di inclusione ed esclusione.....	46
3.2 Dati raccolti.....	47
3.3 Diagnosi di infezione delle vie urinarie.....	49
3.4 Metodi di analisi statistica.....	49
4. RISULTATI.....	50
4.1 Caratteristiche epidemiologiche.....	50
4.2 Analisi statistica.....	64
5. DISCUSSIONE.....	68
6. CONCLUSIONI.....	72
BIBLIOGRAFIA	

ABSTRACT IN ITALIANO

Background: La dilatazione delle vie urinarie è presente nell'1-2% delle gravidanze. Nella maggior parte dei casi essa ha carattere transiente e non ha alcun impatto clinico, in altri casi tuttavia può associarsi a malformazioni del rene e delle vie urinarie che comportano un aumentato rischio di comorbidità nefro-urologiche. Esistono due principali sistemi classificativi per queste condizioni: il primo è quello proposto dalla Society of Fetal Urology nel 1993, l'altro è il sistema UTD, proposto da un consensus multidisciplinare tenutosi nel 2014.

Scopo dello studio: descrivere le caratteristiche epidemiologiche dei pazienti con diagnosi postnatale di dilatazione delle vie urinarie e confrontare i gradi di dilatazione delle vie urinarie con l'outcome clinico valutato ai tre anni di vita, inteso come rischio di sviluppo di infezioni urinarie e necessità di intervento chirurgico. Infine ci siamo proposti di confrontare le due classificazioni utilizzate sull'accuratezza di correlare con la prognosi.

Materiali e metodi: Sono stati analizzati 66 bambini con diagnosi post-natale di dilatazione del tratto urinario (UTD) afferenti alla UOC di Nefrologia Pediatrica, Dialisi e Trapianto del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Università di Padova nel periodo 2015-2021. Tutti i bambini sono stati classificati secondo i sistemi di grading SFU (5 gradi) e UTD (4 gradi). Sono stati raccolti i seguenti dati per ciascun paziente: dati anagrafici, anamnesi pre- e perinatale, dati dell'ecografia al III trimestre di gravidanza, dati alla nascita, dati dell'ecografia a un mese di vita, approfondimenti specialistici eseguiti, dati dell'ecografia a 3 anni di vita e complicanze a 3 anni di vita. Per valutare la correlazione tra il grado di dilatazione del tratto urinario e gli endpoints sono stati costruiti modelli logistici univariati. I risultati sono stati riportati in termini di Odds Ratio (OR) con intervallo di confidenza al 95% e p-value.

Risultati: Sono stati inclusi nello studio 66 pazienti che hanno completato il follow up di 3 anni. Per quanto riguarda l'endpoint "necessità di intervento chirurgico", SFU ha mostrato i seguenti valori di OR: 1.83 (p-value = 0.64) per grado 1, 0.50 (p-value = 0.64) per grado 2, 9.78 (p-value = 0.048) per i gradi 3/4. Per lo stesso

parametro UTD ha mostrato il seguente valore di OR: 9.21 (p-value = 0.007) per i gradi P2/P3. Per lo sviluppo di infezione urinaria SFU ha mostrato i valori di OR: 0.23 per grado 1 (p-value = 0.23), 0.63 per grado 2 (p-value = 0.59), 0.19 per i gradi 3/4 (p-value = 0.17). Per lo stesso parametro UTD ha mostrato il valore di OR: 0.60 (p-value = 0.49). Per lo sviluppo di infezione o intervento chirurgico SFU ha mostrato i valori di OR: 0.82 per grado 1 (p-value = 0.83), 0.83 per grado 2 (p-value = 0.83), 3.7 per i gradi 3/4 (p-value = 0.14). Per lo stesso parametro UTD ha mostrato il valore di OR: 3.48 ((p-value = 0.028).

Discussione e conclusioni: E' stata ritrovata correlazione fra entrambi i sistemi di grading e il rischio di necessità di intervento e fra il grado secondo il sistema UTD e il rischio di sviluppare una delle due complicanze considerate (intervento o infezione). Entrambi i sistemi non hanno mostrato correlazione significativa con lo sviluppo di infezioni. Come in accordo con la letteratura, il sistema UTD sembra essere più sensibile nell'individuare il rischio di sviluppare complicanze.

ABSTRACT IN INGLESE

Background: Urinary dilation occurs in 1-2% of pregnancies. In most cases it is transient in nature and has no clinical impact; in other cases, however, it may be associated with malformations of the kidney and urinary tract resulting in an increased risk of nephro-urologic comorbidities. There are two main classification systems for these conditions: the first is the one proposed by the Society of Fetal Urology in 1993; the other is the UTD system, proposed by a multidisciplinary consensus held in 2014.

Objective: to describe the epidemiological characteristics of patients diagnosed prenatally with urinary dilation and to compare the degrees of urinary dilation with the clinical outcome assessed at three years of age, intended as risk of development of urinary infections and need for surgery. Finally, we aimed to compare the two classifications in use on the accuracy of correlation with prognosis.

Materials and methods: Sixty-six children with a postnatal diagnosis of urinary tract dilation (UTD) afferent to the UOC of Pediatric Nephrology, Dialysis and Transplantation of the Department of Women's and Children's Health of the University of Padua during 2015-2021 were analyzed. All children were classified according to the SFU (5 grades) and UTD (4 grades) classification systems. The following data were collected for each patient: biographical data, pre- and perinatal history, ultrasound data at the 3rd trimester of pregnancy, data at birth, ultrasound data at 1 month of life, specialized investigations performed, ultrasound data at 3 years of life, and complications at 3 years of life. Univariate logistic models were constructed to assess the correlation between the degree of urinary dilatation and the endpoints. Results were reported in terms of Odds Ratio (OR) with 95% confidence interval and p-value.

Results: Sixty-six patients who completed the 3-year follow-up were included in the study. For the endpoint "need for surgery," the UF showed the following OR values: 1.83 (p-value = 0.64) for grade 1, 0.50 (p-value = 0.64) for grade 2, 9.78 (p-value = 0.048) for grades 3/4. For the same parameter, the UTD showed the following OR value: 9.21 (p-value = 0.007) for grades P2/P3. For the endpoint

“development of urinary infection” the UTD showed the OR values: 0.23 for grade 1 (p-value = 0.23), 0.63 for grade 2 (p-value = 0.59), 0.19 for grades 3/4 (p-value = 0.17). For the same parameter, UTD showed an OR value of 0.60 (p-value = 0.49). For the endpoint “development of infection or surgery”, the UTD showed the OR values: 0.82 for grade 1 (p-value = 0.83), 0.83 for grade 2 (p-value = 0.83), 3.7 for grades 3/4 (p-value = 0.14). For the same parameter, the UTD showed the OR value: 3.48 ((p-value = 0.028).

Discussion and conclusions: A correlation was found between both grading systems and the risk of surgery and between the grade according to the UTD system and the risk of developing one of the two considered complications (intervention or infection). Both systems did not show a significant correlation with the development of infection. In agreement with the literature, the UTD system seems to be more sensitive in detecting the risk of developing complications.

1. INTRODUZIONE

Le anomalie congenite del rene e delle vie urinarie si presentano nello 0.5-1% dei neonati e costituiscono il 20-30% di tutte le malformazioni congenite. Tali condizioni si associano a diverse comorbidità nell'età pediatrica e rappresentano la più comune causa di insufficienza renale cronica nei bambini [1].

Le anomalie congenite del rene e delle vie urinarie sono in realtà uno spettro di patologie, la più comune fra queste è l'ostruzione del giunto pielo-ureterale (circa il 20%); altri fenotipi includono: l'agenesia renale, la displasia renale multicistica, la displasia renale, l'ipoplasia renale, il reflusso vescico-ureterale, il megauretere, l'uretere ectopico, il rene a ferro di cavallo, il doppio distretto renale e le valvole dell'uretra posteriore. Alcune di esse si possono presentare nello stesso individuo, come ad esempio il reflusso vescico ureterale e il doppio distretto [2].

Il razionale alla base dell'indagine ecografica prenatale sta nell'individuazione dei pazienti a rischio di sviluppare complicanze. Nella maggior parte dei casi la dilatazione è transiente o fisiologica, priva di significato clinico; in altri casi rappresenta invece la prima manifestazione clinica di una patologia refluenta o ostruttiva del tratto urinario a prognosi potenzialmente negativa, come le valvole dell'uretra posteriore (VUP). In molti casi non si riesce ad individuare l'eziologia della dilatazione prima della nascita, pertanto in epoca post-natale ci si avvale di metodiche di indagine aggiuntive, quali l'ecografia renale vescicale, la cistouretrografia minzionale e le indagini scintigrafiche statiche o dinamiche [3].

1.1 EMBRIOLOGIA DEL RENE E DELLE VIE URINARIE

1.1.1 Sviluppo dei reni

Dal mesoderma intermedio situato bilateralmente alla linea mediana si sviluppano due cordoni di cellule denominate *corde nefrogene* che rappresentano i precursori più primitivi dei reni e decorrono in senso antero-posteriore. Da queste si sviluppano tre diversi sistemi renali che si susseguono sia temporalmente che nello spazio, in senso cranio-caudale:

- **pronefro**
- **mesonefro**
- **metanefro**

I primi due rappresentano strutture transitorie ma essenziali per la formazione dei reni definitivi.

All'inizio della quarta settimana ciascuna corda nefrogena si frammenta e nella sua porzione più craniale si formano da 5 a 7 *nefrotomi*, ai quali si associa un dotto longitudinale denominato *dotto pronefrico* il quale si estende caudalmente in direzione della cloaca (Figura 1).

I nefrotomi sono strutture che degenerano rapidamente, mentre alla fine della quarta settimana ciascun dotto pronefrico dà origine al *dotto mesonefrico o di Wolff*, il quale si apre nella cloaca.

Il mesenchima della corda nefrogenica sottostante al pronefro e adiacente al dotto di Wolff viene successivamente indotto alla formazione di una serie di *tubuli mesonefrici*. I segnali di induzione provenienti dal dotto mesonefrico fanno in modo che da ciascun nefrotomo della corda nefrogenica si formi una vescicola, la quale allungandosi darà poi origine al *tubulo mesonefrico*. Le due estremità di tale tubulo, dorsale e ventrale, seguono due percorsi distinti: la prima si apre nel dotto di Wolff, mentre la seconda va a circondare un gomito di capillare di derivazione dall'aorta dorsale, andando a formare la capsula di Bowman.

La struttura composta dal dotto di Wolff e dai tubuli mesonefrici viene denominata *mesonefro*. Esso non svolge alcun ruolo fisiologico, ma è fondamentale per la formazione del metanefro e per lo sviluppo degli organi genitali interni maschili. I tubuli mesonefrici nella loro parte più craniale daranno origine ai condottini efferenti, mentre dai dotti di Wolff origineranno epididimi, dotti deferenti, dotti

eiaculatori e vescichette seminali. Nelle femmine invece entrambe le strutture degenerano e dopo aver dato origine agli ureteri, come si vedrà nel paragrafo successivo, andranno incontro ad apoptosi.

I *metanefri* cominciano a differenziarsi all'inizio della quinta settimana, quando ciascuna *gemma ureterica*, formatasi dalla porzione caudale del dotto di Wolff penetra nel *blastema metanefrico*, originato dal mesoderma intermedio delle corde nefrogene della regione sacrale. La prima porzione di ciascuna gemma aumenta di diametro andando così a formare la *pelvi renale*. Dalle ramificazioni di ciascuna gemma si formano in seguito delle strutture denominate *dotti collettori*. Questi ultimi, fondendosi nelle loro prime generazioni, formano i *calici maggiori*, i quali a loro volta formano nuove generazioni di dotti che fondendosi formano i *calici minori*. Con l'aumento delle ramificazioni si formano numerosi dotti collettori.

Ogni estremità di questi dotti viene circondata in seguito da gruppi di cellule mesenchimali del blastema metanefrico, i quali mediante una transizione mesenchima-epitelio (TME), formano i tubuli dei nefroni (tubulo contorto distale, ansa di Henle, tubulo contorto prossimale e capsula di Bowman). Questo sistema viene denominato *sistema escretore*.

Si sottolinea quindi come il sistema escretore (nefrone) e quello collettore abbiano due origini embriologiche diverse, il primo dal blastema metanefrico, il secondo dalla gemma ureterale.

L'abbozzo dei reni si trova nella pelvi, in posizione dorso-mediale rispetto all'estremità caudale del mesonefro. Essi migrano poi verso la parete posteriore della cavità addominale e gli ureteri subiscono quindi un allungamento. Al termine del 2° mese i reni si trovano a livello delle prime quattro vertebre lombari al di sotto delle ghiandole surrenali. Mentre ascende il rene ruota medialmente quasi di 90° in modo tale che l'ilo da ventrale diviene antero-mediale [6].

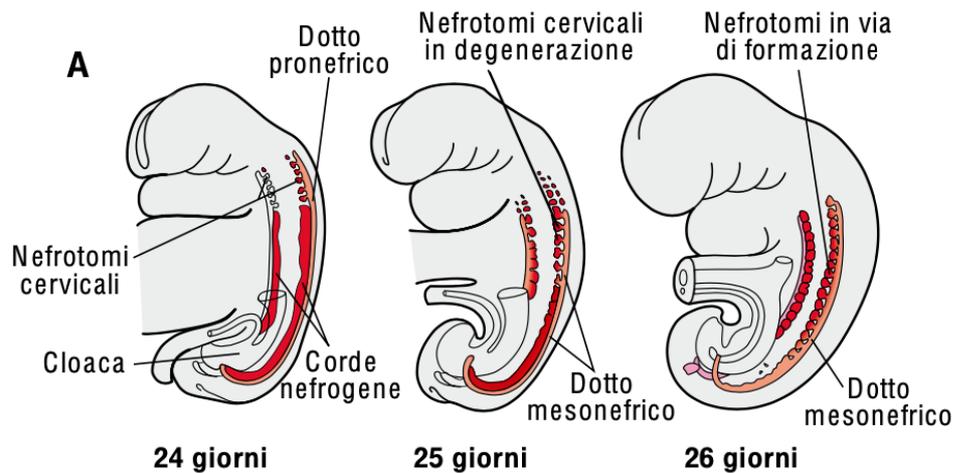


Figura 1. I nefrotomi si sviluppano nella regione lombare lateralmente a ciascun dotto longitudinale (dotto mesonefrico o di Wolff). Embriologia Umana 3a ed. De Felici- Boitani - Bouchè - Canipari -Dolfi - Filippini - Musarò - Papaccio - Salustri

1.1.2 Sviluppo degli ureteri, della vescica e dell'uretra

Gli *ureteri* si formano dalla gemma ureterale, la quale origina dal dotto di Wolff e si allunga verso la cloaca, aprendosi all'inizio negli stessi dotti mesonefrici.

La *vescica* deriva dalla porzione superiore del seno urogenitale, che corrisponde alla porzione anteriore della cloaca, quella posteriore darà invece origine al canale ano-rettale e le due porzioni sono separate dal *setto urorettale*.

Nel maschio l'*uretra prostatica* deriva dalla porzione inferiore del seno urogenitale e si continua con l'*uretra peniena*, la quale origina invece da pieghe ureterali di origine ectodermica.

Quando la cloaca si divide e avviene la formazione del seno urogenitale, sulla parete posteriore endodermica di questo avviene incorporazione di tessuto mesodermico denominata *trigono vescicale*. Il trigono deriva dall'allargamento della parte caudale dei dotti di Wolff nel punto in cui si aprono nella vescica. Quindi gli orifizi degli ureteri si aprono cranialmente e direttamente nella parte posteriore della vescica (non più nei dotti di Wolff), quindi separatamente dai dotti di Wolff. Questi ultimi nel maschio diventeranno dotti eiaculatori. L'epitelio mesodermico del trigono viene successivamente sostituito da epitelio di derivazione dall'endoderma circostante [6].

1.1.3 Basi molecolari dell'embriogenesi del rene e delle vie urinarie

La formazione della *gemma ureterica* dai dotti di Wolff, evento cruciale per la formazione dei reni definitivi, avviene grazie al rilascio, da parte del blastema metanefrico, del fattore di crescita *GDNF* (glial derived neurotrophic factor). Questo si lega ad un complesso recettoriale presente sulle cellule epiteliali del dotto di Wolff, denominato RET-GFR 1 (receptor tyrosine kinase-GDNF-family receptor 1). Il legame del fattore GDNF con il suo recettore induce le cellule del dotto a proliferare e a dare origine ai dotti e alle loro ramificazioni. La secrezione di GDNF avviene a seguito dell'attivazione del fattore di secrezione Wt1 (Wilms tumor 1) ed è regolata da vari fattori tra cui i fattori di trascrizione PAX2 (pair boxed2) e HOX11 (homebox 11) e alcuni segnali extracellulari. Tra i fattori extracellulari si ricordano il fattore di crescita WNT11, prodotto dalle cellule della gemma ureterale che agisce con sistema a feedback positivo e alcune molecole di adesione importanti nella transizione epitelio mesenchima (TEM) tra cui: integrina $\alpha 8 \beta 1$ espressa dalle cellule mesenchimali e Nefronectina espressa dalle cellule epiteliali.

Le cellule epiteliali del sistema collettore sono induttrici di *nefrogenesesi* del blastema indifferenziato. Dopo WNT11 infatti, le cellule della gemma ureterale producono i fattori di crescita BMP7 (bone morphogenetic factor 7) e FGF2 (fibroblast growth factor 2). Questi fattori sostengono la produzione di WT1 e inibiscono l'apoptosi nelle cellule mesenchimali, oltre a favorirne la condensazione. In seguito, altri fattori non identificati provenienti dalle cellule delle estremità dei dotti collettori inducono l'espressione del gene Wnt4 dalle cellule mesenchimali adiacenti. La conseguente secrezione di WNT4 è alla base della transizione mesenchima-epitelio (TME), che consente la formazione dei tubuli dei nefroni. Il tubulo iniziale si piega poi a S e forma i diversi segmenti del nefrone (tubuli contorti e ansa di Henle) [6].

1.2 ANATOMIA DEL RENE E DELLE VIE URINARIE

Il sistema urinario comprende i *reni* e gli *ureteri*, organi pari e simmetrici e la *vescica* e l'*uretra*, organi impari e mediani. I reni e gli ureteri sono due organi retroperitoneali, mentre la vescica è contenuta nella parte anteriore della pelvi ed è un organo sottoperitoneale.

1.2.1 Il rene

Anatomia macroscopica

Il rene è un organo retroperitoneale che presenta due facce, una anteriore lievemente convessa e una posteriore piana e quattro margini: superiore (arrotondato), mediale (concavo), laterale (convesso), inferiore.

Negli adulti il rene misura 10-12 cm di lunghezza, 6.5 cm di larghezza, e circa 3 cm di spessore e il suo peso medio è di 150-160g.

L'organo è rivestito da una capsula fibrosa costituita da una membrana connettivale sottile dalla quale si dipartono tralci che penetrano nel parenchima renale per un breve tratto. A livello dell'ilo renale la capsula riveste le pareti del seno renale, fondendosi con la tonaca avventizia dei calici e dei vasi sanguigni. Macroscopicamente il rene può essere suddiviso in due zone funzionalmente distinte: *zona midollare*, profonda e disposta intorno al seno renale e *zona corticale*, più superficiale e avvolgente la prima (Figura 2).

La *zona corticale* è situata fra le basi delle piramidi e la superficie dell'organo, ma si approfonda anche fra le piramidi andando a costituire le *colonne renali di Bertin* che a livello del seno renale determinano le *sporgenze interpapillari*. La zona corticale può essere a sua volta suddivisa in due parti, la *parte radiata* e la *parte convoluta*.

La parte radiata è costituita da strutture allungate, sottili e coniche denominate *raggi midollari (di Ferrein)* che originano dalla base delle piramidi renali e percorrono la corticale, diventando progressivamente più sottili e terminando a breve distanza dalla superficie renale. Ciascun raggio è formato da tubuli rettilinei e ciò conferisce ad esso un aspetto striato.

La parte convoluta è situata fra i raggi midollari e forma le colonne renali. La porzione di essa che forma la sottile fascia di sostanza corticale posta fra i raggi midollari e la superficie del rene prende il nome di *cortex corticis*. La parte convoluta ha inoltre un aspetto granuloso, poichè contiene i *corpuscoli renali (di Malpighi)* e i *tubuli convoluti*.

La *zona midollare* è organizzata nelle *piramidi renali* ed è costituita da due tipologie di tubuli strettamente ravvicinati: le *anse di Henle* e i *dotti collettori*, ai quali si associano i *vasa recta*. Gli apici delle piramidi renali rappresentano le *papille renali* e spesso due o più papille sono fuse insieme, in tal caso la papilla rappresenta l'apice di più piramidi e viene detta *cresta renale*. L'estremità libera delle papille presenta 15-30 piccoli fori, i *forami papillari*, che costituiscono lo sbocco dei *dotti papillari*, i quali insieme ai dotti collettori conferiscono alla midollare il tipico aspetto striato.

Infine in ciascun rene il parenchima renale può essere suddiviso in *lobi* e *lobuli*. Il *lobo* è composto da una piramide midollare e da una porzione corticale ad essa annessa. Il *lobulo* riguarda invece la sola parte corticale ed è formato da un raggio midollare e dalla parte convoluta circostante.

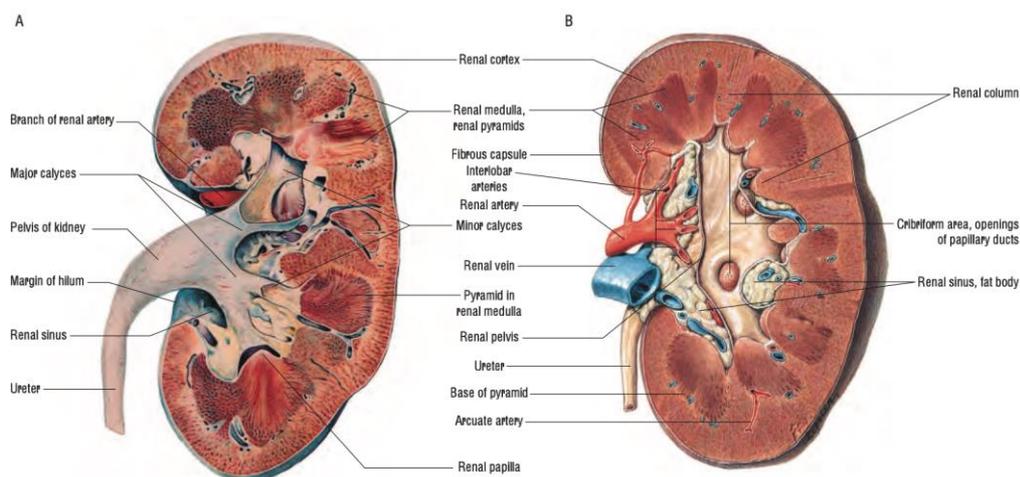


Figura 2. Emisezione del rene di sinistra. Anatomia del Gray 41ed Susan Standring MBE, PhD, DSc, FKC, Hon FAS, Hon FRCS Emeritus Professor of Anatomy, King's College London, UK

Anatomia microscopica

A livello microscopico il rene è costituito da due unità morfofunzionali: il *nefrone* e il *sistema collettore*. Il primo produce la pre-urina, il secondo la modifica e produce urina. Tutti i processi sono sostenuti da un complesso *sistema vascolare*.

Nefrone

Il *nefrone* è costituito da un *corpuscolo renale* e da un *tubulo renale*. Un rene umano contiene da 0.6 a 1.2 milioni di nefroni.

- Il *corpuscolo renale* è responsabile dell'ultrafiltrazione del plasma ed è a sua volta suddiviso in *capsula di Bowman* e *glomerulo*. La prima è formata da un unico strato di cellule appiattite che poggiano su una membrana basale, il glomerulo è invece formato da una rete di capillari anastomizzati ricoperta dal foglietto viscerale della capsula di Bowman, costituito da cellule specializzate chiamate *podociti*. Il foglietto viscerale si continua con il foglietto parietale nel punto in cui i vasi penetrano nel corpuscolo renale. Lo spazio fra i due foglietti è detto *spazio urinario* ed è in continuità con il lume dei tubuli. Il foglietto parietale si continua con l'epitelio dei tubuli. L'endotelio capillare, lo strato dei podociti e la membrana basale interposta fra essi e detta *membrana basale glomerulare* costituiscono la barriera di filtrazione glomerulare che produce l'ultrafiltrato. L'*arteriola afferente* e quella *efferente* entrano a livello del polo vascolare, il quale è opposto al polo urinario, dove inizia il tubulo renale.
- Il *tubulo renale* si estende dal polo urinario del corpuscolo renale all'inizio del dotto collettore ed è costituito da un singolo strato di cellule. Ha come funzioni principali il riassorbimento di acqua e ioni e la secrezione di alcuni ioni inorganici. Esso è a sua volta suddiviso in tre porzioni distinte: il tubulo prossimale, il tubulo intermedio e il tubulo distale.

Il *tubulo prossimale* è la parte più lunga e convoluta, è rivestita da epitelio cubico ed è responsabile del riassorbimento di più del 65% di acqua e ioni dall'ultrafiltrato. E' suddivisibile in tre parti: *zona del colletto*, *tubulo contorto prossimale* e *pars recta del tubulo contorto prossimale* che costituisce il *segmento discendente spesso dell'ansa di Henle*.

Il *tubulo intermedio* è suddiviso in due porzioni: *segmento discendente sottile dell'ansa di Henle* e *segmento ascendente sottile dell'ansa di Henle*. Questo tratto è costituito da epitelio di tipo squamoso. La lunghezza dell'ansa varia a seconda di dove si trova il corpuscolo nella corticale. I corpuscoli dei *nefroni ad ansa corta* si trovano prevalentemente nella parte intermedia e superficiale della corticale e le anse di questi si estendono poco al di sotto della giunzione cortico-midollare (midollare esterna). I corpuscoli dei *nefroni ad ansa lunga* si trovano nella regione iuxtamidollare (detti anche nefroni iuxtamidollari) e le loro anse si approfondano nella midollare (midollare interna). I segmenti sottili delle anse di Henle sono strettamente associate ai *vasa recta*, i quali discendono nella midollare e poi risalgono drenando nelle vene arcuate a livello della giunzione cortico-midollare. Le anse di Henle sono responsabili dell'elevata pressione osmotica del fluido extracellulare della piramide midollare che aumenta progressivamente discendendo nella midollare, questo è alla base del *sistema di moltiplicazione controcorrente*, responsabile del mantenimento del gradiente osmotico necessario per gli scambi ionici.

Il *tubulo distale* è costituito da due segmenti: la *pars recta del tubulo distale* e il *tubulo contorto distale*. La prima è anche detta *segmento ascendente spesso dell'ansa di Henle*, per il suo rivestimento di cellule cubiche. Il tubulo contorto distale è più breve e meno convoluto di quello prossimale ed è responsabile del riassorbimento di acqua e sodio a seguito della stimolazione degli ormoni ADH e Aldosterone, rispettivamente (con prevalente azione dell'aldosterone). A seguire il tubulo contorto distale vi è il *tubulo collettore*, appartenente appunto al sistema collettore. La *pars recta del tubulo distale* e il *tubulo contorto distale* sono contenuti nella corticale renale.

Sistema collettore

Il sistema collettore comprende l'insieme di tubuli e dotti che trasportando la pre-urina verso la papilla renale, la trasforma in urina.

La prima parte del sistema è costituita dal *tubulo collettore*, in continuità con il tubulo contorto distale e più tubuli aprono nel *dotto collettore*.

I dotti collettori discendendo nella corticale formano dei fasci paralleli chiamati *raggi midollari* che convergendo nella midollare formano i *dotti papillari*. Questi ultimi, aprendosi all'apice della papilla, riversano l'urina nel sistema pelvicaliceale.

Anche i tubuli e i dotti collettori sono sensibili ad Aldosterone ed ADH, ma è l'azione di quest'ultimo a prevalere.

Apparato juxtaglomerulare

E' situato a livello del polo vascolare del corpuscolo renale ed è a contatto con l'arteriola efferente e il tubulo distale (Figura 3). Esso è costituito da tre tipi di cellule:

- *cellule della macula densa*: cellule cubiche appartenenti al segmento rettilineo del tubulo distale, hanno funzione chemocettrice, in grado cioè di rilevare la quantità di sodio cloruro presente nel liquido tubulare. In caso di diminuzione della concentrazione di sodio esse inviano segnali alle cellule iuxtaglomerulari le quali producono renina attivando il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Oltre a questa funzione esse partecipano anche al feedback tubuloglomerulare, il quale permette la regolazione della velocità di filtrazione glomerulare (VFG).
- *cellule iuxtaglomerulari*: responsabili del rilascio di renina in seguito a variazioni pressorie del sangue.
- *cellule del mesangio extraglomerulare o cellule di Goormaghtigh*: possiedono pseudopodi con i quali sono in contatto con le cellule della macula densa, delle arteriole e con l'apparato iuxtaglomerulare.

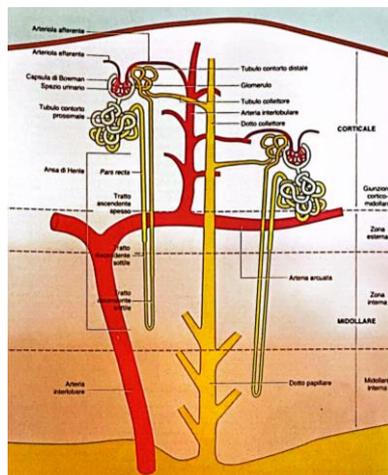


Figura 3. Struttura microscopica del rene. Wheater. Istologia ed anatomia microscopica Wheater - Young - O' Dowd – Woodford VI ed. 2014

Vascolarizzazione e innervazione del rene

La vascolarizzazione del rene è a carico delle arterie e vene renali.

Le *arterie renali* si dividono a livello ilare in due o più rami principali, dai quali originano le *arterie interlobari* che penetrano nelle colonne renali fino alla giunzione cortico-midollare. A questo livello si dividono formando le *arterie arcuate*, che decorrono fra midollare e corticale, parallele alle basi delle piramidi renali. Dalle arterie arcuate originano numerosi rami denominati *arterie interlobulari* che si dirigono verso l'alto nel parenchima corticale posto tra i raggi midollari. Da queste arterie prendono origine le *arteriole afferenti* glomerulari.

I *vasa recta* originano invece dalle *arteriole efferenti* dei nefroni iuxtamidollari e costituiscono i capillari della piramide midollare. Le arteriole efferenti dei nefroni corticali formano invece il plesso capillare che circonda i tubuli renali.

I capillari della corticale drenano nelle *vene interlobulari*, a cui seguono le *vene arcuate* a livello della giunzione cortico-midollare. I capillari della midollare drenano invece direttamente nelle vene arcuate. Le vene arcuate drenano poi nelle *vene interlobari*, le quali formano infine le *vene renali*.

L'innervazione è costituita dal *plesso renale*, di derivazione dal plesso celiaco e in minor misura dai nervi splanchnici (piccolo splanchnico, splanchnico minimo e primo splanchnico lombare).

1.2.2 Gli ureteri

Essi sono due condotti muscolari simmetrici retroperitoneali che hanno la funzione di trasporto dell'urina in vescica. Essi hanno una lunghezza media di circa 28-30 cm e un diametro di 6- 8mm. Possono essere anatomicamente distinti in tre porzioni: addominale, pelvica e vescicale. Durante il loro lungo percorso tra addome e pelvi prendono rapporto con numerose altre strutture anatomiche come: reni, colon ascendente e discendente, muscolo psoas, nervo genitofemorale e vasi iliaci comuni, vena cava inferiore, vena spermatica interna, catena dell'ortosimpatico, linfonodi lombari peritoneo parietale, vasi spermatici nell'uomo e vasi ovarici nella donna in addome; vasi ipogastrici, retto, fascia pelvica che ricopre il muscolo elevatore dell'ano, margine laterale della vescica, vescichette seminali, fossetta ovarica, infundibulo tubarico, arteria uterina e parete del fondo vescicale nella pelvi.

Sono avvolti da una tonaca avventizia costituita da tessuto connettivo contenente vasi e nervi e la loro parete è costituita da due strati di muscolatura liscia con andamento a spirale: uno longitudinale interno e uno circolare esterno. Nel terzo inferiore è presente anche un terzo strato longitudinale esterno. L'epitelio ureterale è un epitelio di transizione che poggia su una lamina propria.

Il tratto superiore è irrorato dall'arteria renale, il tratto intermedio dalle arterie genitali (ovarica o testicolare), il tratto inferiore dall'arteria ipogastrica. Il drenaggio venoso è costituito invece da: rete venosa della capsula adiposa del rene, vena renale, plesso venoso spermatico o plesso venoso ovarico, vena ipogastrica. L'innervazione è costituita da fibre ortosimpatiche e parasimpatiche che derivano dai plessi renale, testicolare/ovarico e vescicale.

1.2.3 La vescica

La vescica urinaria è un organo sottoperitoneale impari e mediano deputato alla raccolta di urina. Essa è situata nella pelvi, anteriormente al retto e superiormente alla prostata nel maschio e anteriormente a utero e vagina nella donna. Macroscopicamente è suddivisa in tre parti: fondo corpo e apice. La sua capacità massima ha una notevole variabilità interindividuale ed è compresa fra i 200 e i 400 ml.

Si possono distinguere 4 tonache: esterna (avventizia), muscolare, sottomucosa e mucosa. La tonaca muscolare è costituita da tre strati di muscolatura liscia, ovvero strato longitudinale interno, strato circolare intermedio e strato longitudinale esterno, e da fibre elastiche. I tre strati costituiscono quindi il *muscolo detrusore*.

1.2.4 L'uretra

L'uretra è una struttura tubulare che connette la vescica con il meato uretrale esterno, con la funzione principale di espulsione dell'urina.

L'uretra maschile ha una lunghezza di circa 15-20 cm ed è suddivisibile in quattro parti: parte pre-prostatica o intramurale, parte prostatica, parte membranosa e parte spongiosa. L'uretra femminile ha invece una lunghezza media di circa 4 cm.

I primi tratti dell'uretra sia maschile che femminile presentano un'epitelio di transizione, questo poi cambia in colonnare pseudostratificato nelle parti intermedie, poi colonnare stratificato e infine squamoso nella parte terminale. Si possono distinguere due tonache, una mucosa esterna e una muscolare interna, quest'ultima è di tipo liscio a livello dello sfintere uretrale interno e cambia in muscolatura di tipo striato a livello dello sfintere esterno.

Nell'uomo la vascolarizzazione arteriosa è a carico delle arterie dell'uretra provenienti dalle arterie prostatica, emorroidaria interna, del perineo, del bulbo dell'uretra, uretrale, dorsale e profonda del pene. La vascolarizzazione venosa è a carico dei plessi pudendo e vescicoprostatico e del sistema delle vene profonde del pene.

Nella donna la vascolarizzazione è a carico dell'arteria vescicale inferiore e dei rami dell'arteria uterina e pudenda interna. La vascolarizzazione venosa è a carico dei plessi vescicovaginale e pudendo.

L'uretra maschile è innervata dai plessi pudendo, prostatico e splancnico. L'uretra femminile è invece innervata dai plessi pudendo e pelvico.

1.3 CENNI DI FISIOLOGIA DEL RENE

1.3.1 Funzioni del rene

Il sistema urinario svolge due funzioni principali:

1. Mantenimento dell'*omeostasi* corporea, del bilancio elettrolitico e dell'equilibrio acido-base.
2. *Escrezione* dei prodotti di scarto del metabolismo cellulare, quali urea, composti azotati e creatinina ed escrezione di sostanze tossiche (opportunamente modificate).

Come già accennato nel precedente paragrafo, l'unità funzionale del rene è rappresentata dal nefrone, esso svolge quattro funzioni principali:

- *Filtrazione*
- *Riassorbimento selettivo*
- *Secrezione*
- *Mantenimento dell'equilibrio acido base*, grazie all'escrezione di ioni H⁺

Oltre a queste importanti funzioni il rene svolge anche un'attività endocrina attraverso principalmente tre azioni:

- Sintesi di *Renina* per la regolazione pressoria del sangue attraverso l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.
- Sintesi di *Eritropoietina* che stimola la produzione di eritrociti nel midollo osseo.
- Conversione di 25-idrossicolecalciferolo in *1,25-diidrossicolecalciferolo*, forma attiva della vitamina D.

1.3.2 Valutazione della funzionalità renale

La valutazione della funzionalità renale avviene attraverso esami delle urine, ematochimici e di imaging.

Esame delle urine

I due principali parametri valutati nell'esame sono le quantità di proteine e albumina presenti nelle urine.

- *Proteinuria*: nei bambini la quantità di proteine dovrebbe avere valori inferiori a 100 mg/m² al giorno, corrispondente a circa 150 mg al giorno. Nei neonati l'escrezione urinaria di proteine avviene in quantità maggiori, di circa 300 mg/m², a causa del minor riassorbimento di proteine filtrate. Il range nefrosico è fissato convenzionalmente a 1000 mg/m² al giorno. I meccanismi attraverso i quali può svilupparsi proteinuria ne definiscono tre tipologie: glomerulare, tubulare e da iperafflusso.
La *proteinuria glomerulare* è dovuta ad un aumento di filtrazione di macromolecole, dovuta a lesioni anatomiche o a deficit funzionali. Le cause possono essere suddivise in nefrologiche oppure non nefrologiche, come febbre, esercizio intenso o proteinuria ortostatica.
La *proteinuria tubulare* è dovuta invece ad un aumento della secrezione tubulare di proteine. Varie patologie tubulo interstiziali possono essere la base per lo sviluppo di tale condizione clinica.
Infine, la *proteinuria da iperafflusso* è dovuta ad una aumentata produzione di alcune proteine da parte dell'organismo, che supera la capacità di riassorbimento tubulare. Questa forma è raramente osservata nei bambini.
- *Albuminuria*: l'albumina rende conto di circa il 40% delle proteine escrete nelle urine. I livelli di albuminuria sono definiti come segue:
 - ❖ negativo
 - ❖ tracce: tra i 15 e i 30 mg/dl
 - ❖ 1+: tra i 30 e i 100 mg/dl
 - ❖ 2+: tra i 100 e i 300 mg/dl

- ❖ 3+: tra i 300 e i 1000 mg/dl
- ❖ 4+: valori superiori ai 1000 mg/dl

Esami ematochimici

I principali esami ematochimici per lo studio della funzionalità renale sono: elettroliti, creatininemia e azotemia.

- *Elettroliti*: i più comunemente analizzati sono Sodio, Cloro, Potassio, Calcio, Fosforo e Idrogenioni, determinanti l'equilibrio acido-base nell'organismo. Alterazioni gravi delle quantità di questi ioni nel sangue possono predisporre a sviluppo di patologie in altri organi, soprattutto il cuore, in quanto il loro mantenimento nei range omeostatici risulta fondamentale per una ottimale funzione di pompa cardiaca. Risultano inoltre importanti per il mantenimento di una normale pressione sanguigna.
- *Creatinina sierica*: essa rappresenta un prodotto di scarto del metabolismo muscolare, di derivazione dalla Creatina. Un'inadeguata capacità di filtrazione renale ne causa un aumento dei livelli ematici.

Dai valori di creatinina sierica è possibile ricavare il valore di eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate), stima della velocità di filtrazione renale, indicatore sensibile della funzionalità renale. Il calcolo viene effettuato attraverso la formula CKD-EPI per la popolazione adulta, oppure attraverso la formula di Schwartz per la popolazione pediatrica (età < 18 anni). La formula di Schwartz è la seguente: "k" x altezza in cm / creatinina sierica (mg/dL). Il valore di k varia in base a quale dei due metodi disponibili (metodo di Jaffe o metodo enzimatico) viene utilizzato per rilevare la quantità di creatinina nel sangue. Utilizzando il metodo di Jaffe si considerano l'essere nato a termine o pretermine, l'età e il sesso: nei nati pretermine fino all'anno di età il valore è 0.33, nei nati a termine fino all'anno di età è 0.45, per i bambini di età maggiore di due anni, incluse adolescenti di sesso femminile è 0.55, mentre infine per gli adolescenti di sesso maschile è 0.77. Utilizzando invece il metodo enzimatico il valore di k utilizzato è 0.413. La formula di Shwartz è attendibile soprattutto per valori di eGFR compresi tra 15 e 75 ml/min per 1.73 m² nei bambini con

età minore di 18 anni. Per la definizione CKD si utilizzano le linee guida KDIGO, esse indicano che la diagnosi possa essere effettuata nei seguenti due casi: GFR minore di 60 ml/min per 1.73 m² per più di tre mesi con conseguenze sulla salute oppure GFR maggiore di 60 ml /min con evidenze di danno strutturale oppure positività ad altri marcatori di danno renale come proteinuria, danno tubulare o anomalie istologiche o all'imaging. I criteri KDIGO definiscono infine sei livelli di insufficienza renale basati sui valori di GFR:

- G1: GFR normale (superiore a 90 ml/min)
 - G2: GFR tra 60 e 89 ml/min
 - G3a: GFR tra 45 e 59 ml/min
 - G3b: GFR tra 30 e 44 ml/min
 - G4: GFR tra 15 e 29 ml/min
 - G5: GFR minore di 15 ml/min
- *Azotemia*: misura la quantità di azoto non proteico presente nel sangue, la maggior parte sottoforma di urea, prodotto di scarto derivante dall'ammoniaca, a sua volta proveniente dal metabolismo degli amminoacidi. La maggior parte dell'urea prodotta viene eliminata per filtrazione renale, una piccola parte di questa viene riassorbita a livello tubulare. I valori di riferimento sono: 3,5-7,0 mg/dl per i maschi e 2,5-5,7 mg/dl per le femmine.

1.4 LE MALFORMAZIONI DEL RENE E DELLE VIE URINARIE

Le Malformazioni del rene e delle vie urinarie (CAKUT) si presentano nello 0.5-1% dei neonati [1] e rappresentano il 20-30% dei difetti congeniti [2]. Esse rendono inoltre conto del 40-50% dei casi di insufficienza renale cronica nei bambini [8,9] e nel 30% dei bambini affetti un'infezione delle vie urinarie può essere il primo segnale della presenza del difetto [10]. Lo screening e la profilassi antibiotica hanno grande importanza per prevenire le infezioni e la possibile conseguente formazione di cicatrici renali, fortemente associate con lo sviluppo di CKD nei bambini affetti da CAKUT [11].

1.4.1 Basi genetiche

La comprensione delle basi genetiche delle CAKUT ha subito grandi progressi negli ultimi dieci anni con l'identificazione di nuovi geni implicati e nuovi meccanismi patogenetici. L'applicazione sempre più diffusa della tecnica di sequenziamento Next Generation Sequencing (NGS) nei laboratori e ha reso possibile l'interpretazione di mutazioni precedentemente ritenute di incerto significato e lo studio del ruolo di molecole regolatrici quali i non-coding RNA, anche se nell'80-90% dei casi di CAKUT le basi genetiche sono ancora ignote [27]. Secondo un recente studio, inoltre, il metodo del *reverse phenotyping* potrebbe facilitare la diagnostica molecolare nelle CAKUT [22]. Nonostante la maggior parte dei casi di CAKUT sia di origine sporadica, in circa il 15% dei casi è dimostrata un'aggregazione familiare, consistente in mutazioni per la maggior parte autosomiche dominanti a penetranza variabile e in minor parte autosomiche recessive. Altro aspetto importante riguarda la non corrispondenza genotipo-fenotipo, alla quale consegue la possibilità di avere quadri fenotipici differenti con una stessa mutazione sottostante, o la presenza dello stesso gene mutato in forme sindromiche e non sindromiche di CAKUT [8,12]. Alcuni dei geni implicati nelle forme isolate/non sindromiche sono: HNF1B, PAX2, EYA1, SALL1, GATA3 e PBX1. In quelle sindromiche sono invece più spesso implicati: KMT2D, EP300, NOTCH2, CHD7, ANOS, FRAS1, FREM2 e GRIP1[12,13,15]. Studi recenti

hanno evidenziato anche il ruolo di varianti bialleliche del gene ROBO1 (associato con difetti di sviluppo cardiaco e neuronale in soggetti nati vivi) in alcune forme sindromiche[20], del gene COL4A1 in forme autosomiche dominanti non sindromiche [30], di alcune varianti patogenetiche del gene FOXC1 (causa della sindrome di Axenfeld-Rieger) in eterozigosi [26] e di FOXL2, FOXA2 e FOXA3 nelle forme monogeniche [21]. Molte di queste associazioni sono state evidenziate grazie alla tecnica WES (whole exome sequencing) [16,21]. Il presunto ruolo di alcuni polimorfismi del gene ACE è stato invece smentito, nonostante esso potrebbe svolgere un ruolo nello sviluppo embrionale del rene [17]. Anche lo studio della proteomica del fluido amniotico potrebbe generare nuove scoperte riguardo alla patogenesi delle CAKUT, anche se studi recenti hanno evidenziato un ruolo di alcune proteine amniotiche, come PLS3, nel mantenimento di una normale funzionalità renale e nel controllo dell'integrità glomerulare piuttosto che un loro coinvolgimento nella nefrogenesi [64]. Infine alcuni spettri fenotipici non sindromici quali idronefrosi, reflusso vescico-ureterale e ostruzione del giunto pieloureterale sembrerebbero associati a cardiopatie congenite, più comunemente difetti del setto interventricolare e difetti del setto interatriale [24].

Le forme sporadiche di CAKUT possono far parte di sindromi genetiche che coinvolgono più organi nello stesso individuo [15]. Le sindromi più comunemente associate a malformazioni renali e delle vie urinarie sono: sindrome di Alagille, sindrome di Beckwith-Wiedemann, sindrome brachio-oto-renale, sindrome di Frasier, sindrome HDR (ipotiroidismo, debolezza neurosensoriale, anomalie renali), sindrome di Kallman, sindrome rene-coloboma, sindrome da cisti renali e diabete (RCAD), sindrome di Smith-Lemli-opitz, sindrome di Zellweger. Più specificamente, esempi di forme sindromiche associate ad agenesia renale sono: sindrome da regressione caudale, sindrome cerebro-oculo-facio-scheletrica, sindrome CHARGE, sindrome di DiGeorge, sindrome di Frasier, sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, sindrome di Melnick-fraser, sequenza di Potter (oligoidramnios), trisomie 13 e 18, sindrome di Turner, sindrome VACTREL, sindrome velocardiofacciale [34]. La maggior parte delle mutazioni sono di tipo LOF e in eterozigosi, in minor parte omozigoti o eterozigoti composte, le quali portano a pattern ereditari autosomici recessivi. Recenti studi hanno identificato più di 50 geni coinvolti[15].

1.4.2 Copy number variants

Numerosi studi hanno evidenziato il coinvolgimento di Copy number variants (CNVs) nello sviluppo di CAKUT, presenti in percentuali variabili dal 10 al 16% dei feti analizzati. La maggior parte dei casi con CNVs vengono registrati in feti affetti da displasia renale cistica, seguita dall'agenesia renale [33]. Similmente alle forme monogeniche, anche queste sono caratterizzate da penetranza incompleta e variabilità fenotipica. Tra le regioni cromosomiche maggiormente coinvolte (circa il 65% dei casi) si hanno: 17q12 (RCAD), 22q11.2 (sindrome di Di George), 16p11.2, 1q21.1, 4p2 (sindrome di Wolf-Hirschhorn) e 16p13.11 [13,15]. Da uno studio condotto recentemente è inoltre emerso un collegamento tra il tipo di CNV e il fenotipo sviluppato dal paziente, le delezioni sembrerebbero maggiormente associate ad anomalie renali, mentre le duplicazioni a difetti delle basse vie urinarie come valvole dell'uretra posteriore e duplicazioni del sistema collettore. Dallo stesso studio è inoltre emerso che delezioni nei geni 4p2, 17q12 e 22q11.2 presentano maggiore associazione con le malformazioni delle alte vie urinarie, come le anomalie renali, mentre le microdelezioni nel gene 16p11.2 si associano all'intero spettro fenotipico delle CAKUT [29].

1.4.3 Meccanismi epigenetici

Tra i principali meccanismi epigenetici coinvolti nelle CAKUT si hanno la metilazione delle Citosine e le modifiche delle code istoniche (e.g. acetilazione, fosforilazione e metilazione). Uno dei geni maggiormente coinvolti in questi meccanismi è *Dnmt1*, associato a ipodisplasia renale, una sua deplezione porta a cambiamenti nelle metilazioni dei residui citosinici di più di 400 geni.

Un altro meccanismo patogenetico è rappresentato dai small non coding RNA (ad esempio i miRNA) che inducono cambiamenti nella sintesi proteica agendo attraverso la degradazione dell'mRNA o l'inibizione della traduzione[15].

1.4.4 Fattori ambientali

I fattori ambientali maggiormente studiati e correlati allo sviluppo di CAKUT sono l'obesità materna, il diabete materno, l'assunzione di alcuni farmaci nel periodo fra la 34esima e 36esima settimana e più recentemente alcuni studi hanno analizzato il ruolo del microbiota nello sviluppo e nella progressione di CKD. La produzione di acidi grassi a catena corta sembrerebbe infatti essere associato con lo sviluppo di ipertensione e CKD [15,63].

1.4.5 I fenotipi CAKUT

Le CAKUT comprendono uno spettro di malformazioni del sistema urinario riguardanti il rene (come agenesia, ipoplasia, duplicazione e malposizionamento) e le vie urinarie (malformazioni dell'uretere e della vescica) [32] (Figura 4).

Difetti renali

- duplicazione e reni soprannumerari
- agenesia
- ipoplasia
- displasia
- difetti di posizione: rene a ferro di cavallo, malrotazioni ed ectopia renali
- idronefrosi
- nefropatia ostruttiva e uropatia ostruttiva

Difetti ureterali

- ostruzione del giunto pieloureterale
- reflusso vescico-ureterale
- ostruzione del giunto ureterovesicale e idrouretere
- ureterocele, ectopia ureterale e duplicazione ureterale

Difetti vescicali e uretrali

- ostruzione allo svuotamento vescicale e valvole dell'uretra posteriore
- agenesia uretrale

La maggior parte di queste malformazioni è permanente (*e.g.* malformazioni renali parenchimali come agenesia, ipoplasia, displasia o rene displastico multicistico), altre, come l'idronefrosi e il reflusso vescico-ureterale, nella maggior parte dei casi vanno incontro a remissione con la crescita. E' inoltre di comune riscontro la compresenza di più difetti in uno stesso paziente. Le conoscenze alla base della suddivisione anatomica delle CAKUT derivano da studi di imaging; questi sono fondamentali per la determinazione di strategie diagnostico-terapeutiche, anche se mancano delle linee guida standardizzate per i diversi fenotipi CAKUT per mancanza di studi longitudinali sistematici [15].

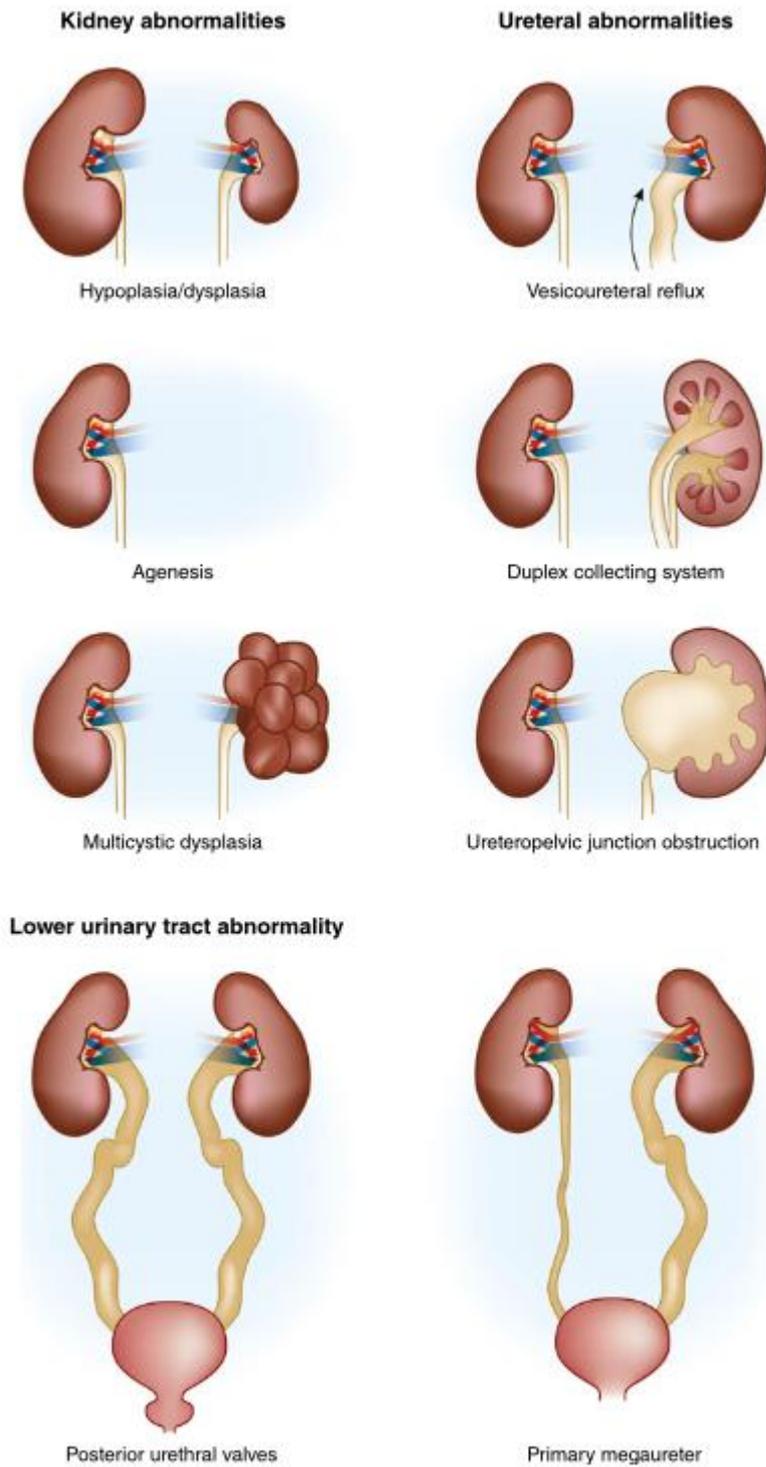


Figura 4. Overview dei fenotipi CAKUT. (Tratto da: Westland R, Renkema KY, Knoers NVAM. Clinical Integration of Genome Diagnostics for Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. Clin J Am Soc Nephrol. 7 gennaio 2021;16(1):128–37)

1.5. LA DILATAZIONE DELLE VIE URINARIE

La dilatazione delle vie urinarie è rinvenuta nell'1-2% degli esami ecografici prenatali. In circa il 70% dei casi la patologia va incontro a risoluzione spontanea, nella restante percentuale di casi vi è invece un'anomalia sottostante, fra le più comuni si hanno: ostruzione del giunto pielo-ureterale, valvole dell'uretra posteriore, ostruzione allo svuotamento vescicale, ostruzione del giunto uretero-vescicale/megauretere non refluyente, megauretere non ostruttivo non refluyente e ureterocele. I ritrovamenti all'imaging sono fondamentali per instaurare un idoneo percorso diagnostico-terapeutico allo scopo di prevenire complicanze come infezioni del tratto urinario, formazione di calcoli renali e disfunzioni associate a uropatie [36].

1.5.1 Eziologia

Nel 50-70% dei casi la dilatazione delle vie urinarie ha carattere transiente/fisiologico, nella restante parte dei casi le cause più frequenti identificate ecograficamente, in ordine decrescente di frequenza, sono [3]:

1. Ostruzione del giunto pielo-ureterale (10-30%)
2. Reflusso vescico-ureterale (10-40%)
3. Ostruzione del giunto uretero-vescicale/megauretere primitivo (5-15%)
4. Rene displasico multicistico (2-5%)
5. Valvole dell'uretra posteriore (1-5%)
6. Ureterocele, uretere ectopico, doppio sistema collettore, atresia uretrale, sindrome di Prune Belly.

Ostruzione del giunto pielo-ureterale

E' comunemente diagnosticata in ecografia prenatale ma può evidenziarsi più tardivamente con dolore al fianco o infezioni del tratto urinario (UTI). Essa può essere dovuta ad una porzione adinamica o ad un tratto stenotico della giunzione

tra bacinetto renale e uretere o, più raramente, alla presenza di vasi renali anomali che incrociano la via urinaria. In quest'ultimo caso la diagnosi è tardiva, avviene in età adolescenziale ed è accompagnata da sintomatologia algica. La diagnosi postnatale si basa principalmente sull'esecuzione di ecografie renali seriate e sull'indagine scintigrafica dinamica. In caso di dubbi sulla diagnosi anatomica o sospetta presenza di un vaso anomalo possono risultare utili l'esecuzione di tomografia assiale computerizzata (TAC) o di risonanza magnetica (RM). In caso di confermata ostruzione del giunto pieloureterale il trattamento di scelta è l'intervento chirurgico di pieloureteroplastica secondo Anderson-Hynes. Ci sono controversie sugli effettivi benefici di una diagnosi prenatale, secondo alcuni studi la funzionalità renale pre-intervento e l'outcome post-intervento dei bambini persi al follow-up prenatale sarebbero peggiori, secondo altri un'alta percentuale di dilatazioni unilaterali severe si risolverebbe spontaneamente [51]. I sistemi di grading e i marcatori urinari hanno migliorato l'identificazione dei pazienti a rischio di idronefrosi grave o danno renale ma secondo alcuni studi dovranno essere compiuti ancora alcuni sforzi per la valutazione e il trattamento ottimale di questa patologia [43].

Reflusso vescico-ureterale

Per reflusso vescico-ureterale (RVU) si intende il passaggio retrogrado di urina dalla vescica all'uretere e può essere primario (da malformazione e incontinenza della giunzione vescico-ureterale) o secondario ad altre patologie (*e.g.* valvole dell'uretra posteriore o prolasso di ureterocele). Nella maggior parte dei casi il RVU, in assenza di infezioni, è una malformazione benigna, tuttavia in alcuni pazienti può associarsi ad una nefropatia displasica congenita da reflusso. Il sesso maschile sembrerebbe essere un fattore prognostico negativo per la presenza di reflusso vescico-ureterale di alto grado. Circa il 10-30% dei pazienti con idronefrosi prenatale e il 30-35% con idronefrosi prenatale severa hanno una diagnosi post natale di RVU primario; non è possibile, tuttavia, predire la gravità reflusso basandosi sulla base del solo imaging pre-natale. Anche l'esame ecografico post natale presenta dei limiti in quanto evidenzia la dilatazione della via urinaria, ma non è in grado di evidenziare il reflusso. L'esame diagnostico gold standard per la

diagnosi e per definire lo score di severità è la cistouretrografia minzionale. Nella maggior parte dei casi il RVU ha una evoluzione favorevole e nel 75% dei casi il reflusso migliora entro il quarto anno di età. Numerosi studi confermano l'importanza di iniziare una profilassi antibiotica per ridurre il rischio di sviluppo di infezioni, soprattutto per i gradi elevati di reflusso [51]. Essendo la cistografia minzionale un esame con una certa invasività, lo screening di reflusso vescico-ureterale in bambini con dilatazione delle vie urinarie dovrebbe essere ristretto ad un gruppo di pazienti selezionati, a maggior rischio, come ad esempio i bambini con IVU febbrile in presenza di un germe non Escherichia Coli, ecografia patologica per dilatazione ureterale e bambini con infezione urinaria febbrile nel primo mese di vita [58]. Il grading radiografico considera la dilatazione della pelvi e dei calici, la presenza di tortuosità ureterali e la morfologia delle papille:

- *Grado I*: reflusso senza dilatazioni
- *Grado II*: reflusso pelvico e caliceale senza dilatazioni
- *Grado III*: dilatazione lieve-moderata dell'uretere, della pelvi e dei calici, minima deformità ureterale
- *Grado IV*: dilatazione della pelvi e dei calici con tortuosità ureterale
- *Grado V*: dilatazione di pelvi, calici e uretere, tortuosità ureterali, morfologia della papille non conservata.

In caso di persistenza di episodi di infezione urinaria febbrile nonostante la profilassi antibiotica è indicato il trattamento endoscopico del reflusso vescico-ureterale mediante iniezione di materiale biocompatibile (Deflux). In altri casi selezionati si può ricorrere ad un intervento chirurgico vero e proprio come il reimpianto ureterale o l'ureteroneocistostomia.

Megauretere primario non refluyente

Esso consiste in un diametro ureterale maggiore di 1 cm. Nella sua forma primaria si pensa sia dovuto alla presenza di una porzione adinamica dell'uretere distale. Le cause di megauretere sono numerose, risulta pertanto difficile determinarle all'imaging pre-natale. Nella maggior parte dei casi tende ad autorisolversi entro il

terzo anno di età (75% dei casi), pertanto un trattamento è indicato nei casi di malformazioni bilaterali o rene solitario [51].

Rene displasico multicistico

L'incidenza varia da 1 su 3640 a 1 su 4300 nati vivi. Si manifesta più frequentemente in forma sporadica ma esistono dei casi di familiarità per questa patologia. E' comunemente diagnosticata nei soggetti di sesso maschile e più frequente nel rene sinistro, ma può anche essere bilaterale. Si associa spesso ad altre patologie malformative come il reflusso vescico ureterale, l'ostruzione del giunto pielo-ureterale e l'ostruzione del giunto uretero-vescicale [66].

Valvole dell'uretra posteriore

Le valvole dell'uretra posteriore (VUP) sono valvole mucose che ostacolano l'outflow urinario. Se ne possono distinguere tre tipologie:

- *tipo 1*: è caratterizzato da valvole dalla parte del veru montanum che si estendono alla parete uretrale anteriore a livello del diaframma urogenitale;
- *tipo 2*: le valvole si estendono dal veru montanum verso il collo vescicale;
- *tipo 3*: le valvole consistono in diaframmi distali al veru montanum con una perforazione centrale.

Le VUP hanno un'incidenza che varia da 1 su 5000 a 1 su 8000 maschi nati vivi e costituiscono il 3-9% delle idronefrosi diagnosticate in epoca prenatale. L'outcome di questa malformazione urinaria è il più severo nello spettro delle CAKUT, ma è decisamente migliorato grazie alla diagnosi prenatale. Ad oggi fino al 50-60% dei pazienti con questa malformazione sviluppa malattia renale cronica. L'intervento prenatale di shunt vescico-amniotico non ha dimostrato migliorare l'outcome dei pazienti, anche se un intervento precoce sembra ridurre l'incidenza di complicanze postnatali come le infezioni e l'uremia in epoca neonatale [51].

Altre cause

Fra le altre cause più frequenti si annoverano l'ureterocele, l'uretere ectopico, l'ostruzione del giunto uretero-vescicale e la stenosi ureterale.

L'*ureterocele* consiste in una dilatazione cistica dell'uretere distale più frequente nei soggetti di sesso femminile e nell'80% dei casi esso si associa a duplicazione del sistema collettore ipsilaterale. Gli ureteroceli distali e di diametro maggiore possono causare ostruzione all'efflusso vescicale, portando alla formazione di idronefrosi bilaterale severa.

L'*uretere ectopico* può essere ostruttivo o non ostruttivo e termina al di fuori del trigono vescicale. Nel maschio l'uretere drena nella parte prossimale dell'uretra posteriore prossimale allo sfintere esterno, nelle femmine invece può causare incontinenza inserendosi distalmente nel collo vescicale o in vagina. Anche l'uretere ectopico può associarsi a duplicazione del sistema collettore con idronefrosi e reflusso. La diagnosi precoce svolge un importante ruolo nel miglioramento dell'outcome di questi pazienti.

La *stenosi uretrale* può causare idronefrosi con dilatazione uretrale distale all'ostruzione. La gestione di tale malformazione si basa sulla funzionalità renale e il grado di ostruzione [51].

1.5.2 Esami diagnostici

Ecografia

Nonostante sia complicato stabilire l'eziologia delle dilatazioni, una diagnosi precoce è fondamentale per evitare lo sviluppo di complicanze quali infezioni o disfunzioni renali e il ruolo principale nell'iter diagnostico e nel follow-up di queste patologie è svolto dalle indagini ecografiche [51]. La correlazione tra i dati ecografici prenatali e postnatali è complicata dalla mancanza di uniformità nella definizione del grado di dilatazione. I sistemi di grading utilizzati sono numerosi e alcuni sono descrittivi, altri quantitativi o semi-quantitativi, inoltre alcuni vengono

utilizzati preferenzialmente nel periodo prenatale, altri in quello postnatale [3]. Uno studio condotto da Swenson et al. ha dimostrato una forte variabilità inter-osservatori nell'interpretazione del grado di un quadro ecografico e questa sembrerebbe appartenere a tutti i sistemi classificativi utilizzati [68].

Anterior–Posterior Diameter of Renal Pelvis (APDRP)

Consiste nella misura oggettiva del diametro massimo del bacinetto renale, preso ecograficamente in senso antero-posteriore. E' un parametro fortemente operatore dipendente. Alcuni operatori lo misurano su un piano verticale, altri nel punto di maggior ampiezza della pelvi renale, anche se prevalentemente è misurato a livello ilare in sezione trasversa. Vi sono inoltre alcuni fattori che ne alterano l'entità, quali lo stato di idratazione del paziente, il riempimento vescicale, la respirazione e la posizione prona o supina, oltre alla configurazione della pelvi renale (con tendenza alla sovrastima in pazienti con configurazione extrarenale e sottostima in quelli con configurazione intrarenale). Da ciò ne deriva l'importanza di affiancarlo ad altri parametri come la qualità del parenchima [46].

Classificazione SFU

E' un sistema sviluppato nel 1993 ed è diventato uno dei più comunemente utilizzati in epoca prenatale e postnatale [53]. La classificazione prenatale è di tipo quantitativo, mentre la classificazione postnatale è di tipo qualitativo e suddivide le dilatazioni in cinque gradi considerando due parametri: la dilatazione del tratto urinario e la riduzione dello spessore parenchimale.

Nel periodo *prenatale* il sistema SFU definisce il grado di dilatazione pelvica in base al trimestre in cui viene valutato il quadro ecografico [3]:

Nel secondo trimestre potranno essere definiti i seguenti gradi:

- *Lieve*: da 4 mm a 7 mm
- *Moderato*: da 7 mm a 10 mm

- *Grave*: oltre 10 mm

Nel terzo trimestre i valori di riferimento saranno invece i seguenti:

- *Lieve*: da 7 mm a 9 mm
- *Moderato*: da 10 mm a 15 mm
- *Grave*: oltre 15 mm

I gradi di dilatazione nel periodo *postnatale* vengono determinati come segue:

- *Grado 0*: nessuna dilatazione
- *Grado 1*: dilatazione della sola pelvi renale
- *Grado 2*: dilatazione dei calici maggiori
- *Grado 3*: dilatazione dei calici minori
- *Grado 4*: dilatazione dei calici maggiori e minori e ridotto spessore parenchimale

Classificazione UTD

Nel 2014, grazie alla collaborazione di otto diverse società fu proposta una nuova classificazione (American College of Radiology, American Institute of Ultrasound in Medicine, American Society of Pediatric Nephrology, Society for Fetal Urology, Society for Maternal-Fetal Medicine, Society for Pediatric Urology, Society for Pediatric Radiology, the Society of Radiologists in Ultrasound) con l'obiettivo di sostituire il sistema SFU.

Il sistema UTD suddivide le dilatazioni in 4 gradi considerando sei parametri: diametro AP della pelvi, dilatazione del tratto urinario, spessore parenchimale, aspetto parenchimale, stato dell'uretere e stato della vescica [53].

Anche questo sistema viene utilizzato sia in epoca pre-natale che post-natale.

In epoca *pre-natale* si distinguono i seguenti gradi [47]:

- A1: DAP pelvi compreso fra 4mm e 7 mm prima della 28esima settimana di gestazione e fra 7mm e 10 mm dopo la 28esima settimana di gestazione, dilatazione caliceale centrale.
- A2-A3: DAP pelvi >7mm o >10mm (rispettivamente prima e dopo la 28esima settimana di gestazione), dilatazione caliceale periferica, aspetto parenchimale anormale, ridotto spessore parenchimale, anomalie vescicali, dilatazione ureterale, oligoidramnios (Figura 5).

Alcuni studi hanno dimostrato una correlazione fra il grado pre-natale e quello post-natale, o fra questo e la necessità di intervento postnatale [41,67]. La correlazione con l'outcome nefrologico post-natale è stata confermata anche da un follow-up durato 15 anni, in cui è stato osservato che nessuno dei pazienti con DAP pelvi minore di 7mm o patologie in altri tratti del sistema urinario aveva sviluppato insufficienza renale, albuminuria o dilatazioni delle vie urinarie, mentre fra chi aveva DAP pelvi maggiore di 7mm o altre anomalie il 15% aveva UTD e il 32-39% danno renale [45]. Da uno studio retrospettivo del 2017 che aveva come scopo indagare le capacità del sistema UTD-A nell'identificare anomalie del rene e delle vie urinarie e nel predire la gravità delle stesse, ha evidenziato sensibilità e specificità rispettivamente del 76.7% e 83.6% [57]. Nel 2019 è stato condotto un altro studio con l'obiettivo di esaminare quale fosse la percentuale di agreement tra esperti nell'analisi di ecografie renali del terzo trimestre e da questo ne è emerso che il sistema UTD presenta una maggiore percentuale di accordo se confrontato con il grading SFU [50].

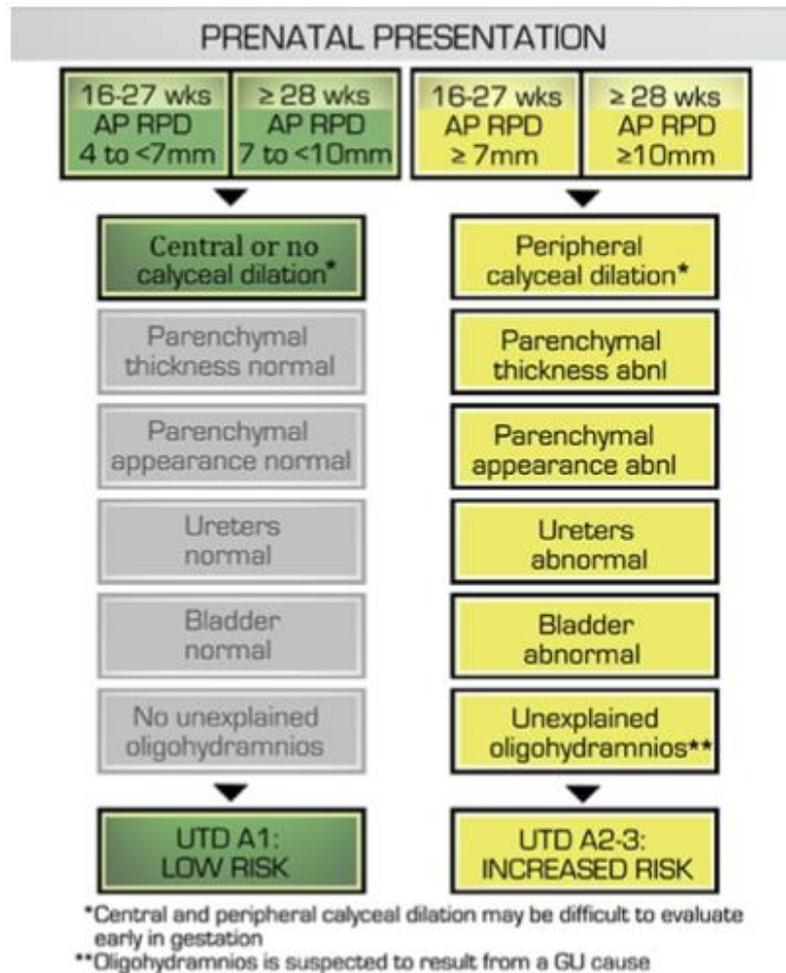


Figura 5. Classificazione UTD prenatale. (Tratto da: Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, Cooper C, Crino J, Darge K, Anthony Herndon CD, Odibo AO, Somers MJG, Stein DR. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). J Pediatr Urol. dicembre 2014;10(6):982–98.)

In epoca *post-natale* i gradi sono distinti come segue [47]:

- Normale: DAP pelvi < 10 mm.
- P1: DAP pelvi compreso fra 10 e 14 mm e/o dilatazione caliceale centrale.
- P2: DAP pelvi ≥ 15 mm, dilatazione periferica o anomalità ureterali
- P3: assottigliamento parenchimale, aspetto parenchimale anormale o anomalie vescicali (Figura 6).

Anche il grading post-natale è stato indagato da diversi studi in correlazione all'outcome nefrologico. Uno studio del 2017 ha mostrato percentuali di risoluzione

spontanea decrescenti con l'avanzare del grado di dilatazione post-natale, con entrambe le classificazioni ecografiche. In particolare le percentuali cumulative di risoluzione a tre anni evidenziate sono state: 98% per SFU I, 87% per SFU II, 76% per SFU III e 57% per SFU IV; 90% per UTD G1, 81% per UTD G2 e 71% per G3 [55]. La risoluzione spontanea, lo sviluppo di uropatie, la necessità di chirurgia e il rischio di IVU sembrano essere associate al grado UTD [67]. Anche le evidenze alla scintigrafia con MAG3 sono associate al grading UTD, i pazienti con UTD P3 mostrano maggior incidenza di ridotta funzionalità renale e drenaggio ritardato all'esame [60]. Nel 2019 un altro studio ha mostrato mancanza di differenze nell'outcome nefrologico fra i gradi UTD P0 e UTD P1, suggerendo la possibilità di eliminare il grado P1 per mancanza di impatto sulla prognosi del paziente [59]. Nonostante gli evidenti vantaggi, il sistema UTD risulta ancora poco utilizzato rispetto al grading SFU e inoltre esiste una consistente parte di letteratura in cui non viene utilizzato alcun sistema classificativo [56]. In un recente studio condotto su 380 partecipanti è stato osservato che la maggior parte dei medici preferisce utilizzare i sistemi SFU e APD (diametro antero-posteriore) per semplicità (rispettivamente il 37% e il 34%) [40]. Tutti i sistemi classificativi hanno dimostrato la capacità di predire chi fra i pazienti nati con idronefrosi ha più probabilità di essere sottoposto a intervento chirurgico [38].

Il sistema UTD è quello che ha mostrato migliore predittività nello sviluppo di reflusso vescico-ureterale e scar renali [44], si è inoltre evidenziato, come visto per il grading prenatale, un maggior potenziale di avere un più alto inter-observer agreement rispetto alla classificazione SFU [53,54].

Nonostante l'introduzione dei due sistemi di grading per standardizzare l'interpretazione dei quadri radiologici nei bambini con dilatazione delle vie urinarie, uno studio del 2016 ha dimostrato che nessuno di essi sia superiore nell'individuazione di gradi moderati di dilatazione, i quali rimangono quindi i più soggetti a variabilità inter-osservatore [61].

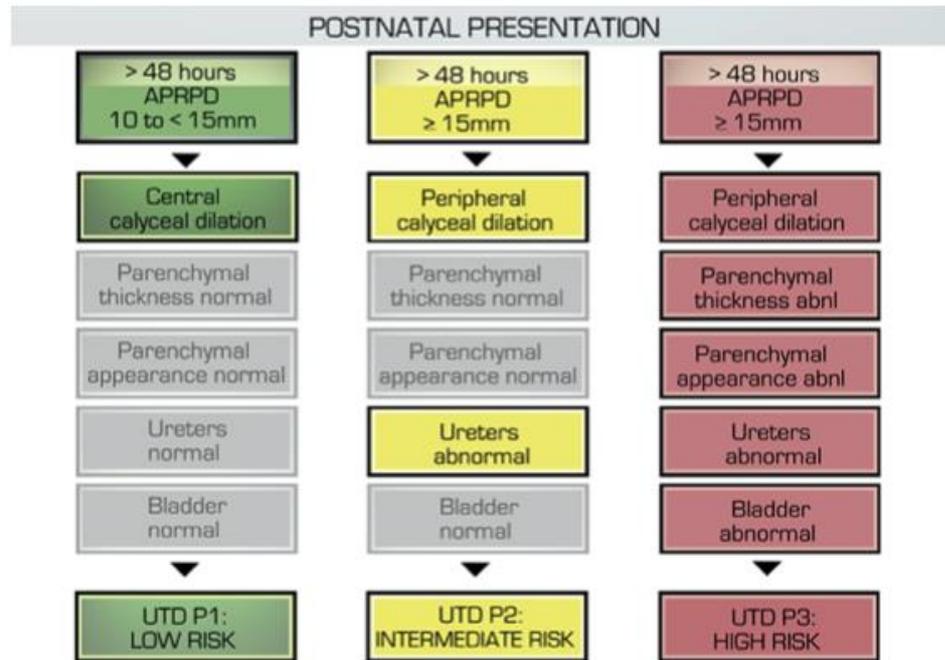


Figura 6. Classificazione UTD postnatale. (Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, Cooper C, Crino J, Darge K, Anthony Herndon CD, Odibo AO, Somers MJG, Stein DR. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). J Pediatr Urol. dicembre 2014;10(6):982–98.)

Cisto-uretrografia minzionale

L'esame consiste nella somministrazione di un mezzo di contrasto e successiva visualizzazione radiografica della vescica e dell'uretra per studiarne l'anatomia e soprattutto identificare la presenza di un eventuale reflusso vescico-ureterale. Il reflusso vescico-ureterale (RVU) ha un'incidenza che varia dall'8 al 38% nei bambini con diagnosi prenatale di idronefrosi. L'utilizzo di tale metodica per la diagnosi di RVU presenta delle controversie, data anche l'invasività della metodica e il rischio di IVU. Il rationale di individuare precocemente la presenza di reflusso vescico-ureterale è legato alla prevenzione delle pielonefriti perciò, la cistografia minzionale rimane un esame indicato nei pazienti a maggior rischio di sviluppare infezioni, come pazienti femmine o pazienti con ostruzione delle vie urinarie [70].

La cistografia è importante anche per diagnosticare alterazioni vescicali come diverticoli e ureteroceli e per diagnosticare anomalie dell'uretra.

Scintigrafia renale dinamica

Questo esame andrebbe eseguito in caso di sospetta ostruzione delle vie urinarie. Consiste nella somministrazione di un radiofarmaco per via endovenosa e successiva analisi dell'eliminazione dello stesso da parte dei due reni. Possono essere utilizzati due tipi di radiofarmaci differenti a seconda di come vengono eliminati a livello renale: glomerulari come il DTPA (eliminato esclusivamente per filtrazione glomerulare) e tubulari come il MAG-3 (eliminato per filtrazione e secrezione tubulare). Quest'ultimo rimane il più utilizzato a causa delle sue proprietà favorevoli all'escrezione renale. Con questa metodica è possibile analizzare la funzionalità renale, proporzionale alla capacità di eliminazione del radiofarmaco ed espressa in percentuale e il tempo di escrezione del radiofarmaco, grazie alla realizzazione di curve radioattività-tempo[70]. Queste ultime la rendono particolarmente utile nell'indagare la presenza di ostruzioni delle vie urinarie. Secondo la Società di Urologia fetale pediatrica (SFU) la scintigrafia renale dinamica andrebbe eseguita nei seguenti casi [74]:

1. dilatazione prenatale unilaterale moderata persistente dopo la nascita, senza RVU;
2. dilatazione prenatale severa indipendentemente dal risultato dell'ecografia postnatale, senza RVU;
3. dilatazione postnatale moderata o grave;
4. qualsiasi grado di dilatazione con anomalie della vescica o dell'uretra;
5. qualsiasi grado di dilatazione con un uretere dilatato;
6. qualsiasi grado di dilatazione associata a diminuzione del liquido amniotico, senza RVU.

Risonanza magnetica

Un'ulteriore modalità di studio del rene e delle vie urinarie nei bambini con diagnosi prenatale di dilatazione delle vie urinarie è la risonanza magnetica con gadolinio e furosemide, valutata sia in T1 che in T2, da riservare dove vi siano dubbi diagnostici. Fornisce immagini anatomiche dettagliate e consente una valutazione di eventuali ostruzioni senza esposizione a radiazioni. Uno dei parametri più importanti che possono essere valutati con questa metodica è il pelvic index ratio, calcolato come rapporto fra la distanza tra il giunto pielo-ureterale e il calice più caudale e la lunghezza totale del sistema caliceale. Quando superiore a 0.3 è indicativo di necessità di intervenire chirurgicamente, se inferiore a 0.1 vi è invece indicazione ad un approccio conservativo. Rimane un esame di esecuzione complessa a causa della necessità di sedazione del paziente, per questo è utilizzata raramente.

1.5.3 Complicanze: infezioni delle vie urinarie

La presenza di condizioni ostruttive o di reflusso vescico-ureterale predispone all'insorgenza di infezioni delle vie urinarie, oltre che ad un danno renale. Uno studio condotto da Braga et al. nel 2013 ha dimostrato i benefici di una profilassi selettiva in bambini con UTD prenatale o postnatale a rischio medio e alto di sviluppo di complicanze come infezioni delle vie urinarie (IVU) o disfunzioni renale [71].

Il “*Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation*” ha invece demandato alla totale discrezione del clinico la scelta di iniziare una profilassi, questo ha generato una certa eterogeneità nei criteri clinici di riferimento utilizzati [3].

Nel 2019 è stato condotto uno studio osservazionale con l'obiettivo di valutare la ricorrenza di IVU in una coorte di pazienti con diagnosi pre-natale di UTD confermata da ecografia postnatale, nei quali non era stata iniziata alcuna terapia antibiotica. Si è osservata un'incidenza del 6.83% di IVU nei pazienti con diagnosi di UTD, incidenza in linea con quella di altri studi; si è inoltre evidenziato come i

neonati con diagnosi di UTD abbiano un rischio maggiore di sviluppare pielonefrite nel primo anno, con un rischio di danno renale cronico del 15% se comparati con i neonati senza diagnosi di UTD. Presa in considerazione una metanalisi che aveva dimostrato che il vantaggio di iniziare una profilassi antibiotica continua in termini di sviluppo di IVU fosse significativa solo per le dilatazioni gravi della pelvi renale e non per i gradi lievi, in questo studio si è cercato di osservare se nei bambini con UTD ci fossero differenze fra i bambini con VUR e bambini senza VUR in termini di vantaggi della profilassi. E' stato quindi osservato che le differenze significative siano presenti solo nei bambini con VUR, in quelli con sola UTD l'incidenza di IVU era simile a quella della popolazione generale. In aggiunta a ciò, le infezioni osservate erano causate da batteri tipici (*Escherichia coli*) sensibili agli antibiotici e non si è osservata nessuna complicanza come batteriemia, sepsi o ascesso renale [49].

Un altro studio del 2014 condotto da *Braga et al.* ha confermato il vantaggio di iniziare una profilassi antibiotica in bambini con UTD di alto grado[71].

L'utilizzo della profilassi non è quindi generalmente indicato nel grado UTD P1, mentre per i gradi P2 e P3 la scelta è a carico del clinico.

1.5.4 Management

Management diagnosi prenatale

Il percorso diagnostico-terapeutico in caso di diagnosi prenatale di dilatazione delle vie urinarie varia in base al grado UTD (Figura 7) [3].

UTD A1

- *nel periodo prenatale* è necessario eseguire un esame ecografico aggiuntivo a più di 32 settimane di gestazione;
- *dopo la nascita* è necessario eseguire due esami ecografici aggiuntivi: uno dalle 48 ore dopo la nascita a un mese di vita, l'altro da uno a sei mesi successivi;

- analisi genetiche se sospetta aneuploidia.

UTD A2-3

- nel *periodo prenatale* eseguire ecografia dalle 4 alle 6 settimane;
- *dopo la nascita* è necessario eseguire un esame ecografico dalle 48 ore dopo la nascita a un mese di vita;
- se necessario avvalersi di consulenze specialistiche (nefrologiche, urologiche).

Alcune situazioni come valvole dell'uretra posteriore o idronefrosi bilaterale severa potrebbero richiedere un follow up più stringente.

I vantaggi di un intervento terapeutico prenatale sono ancora dibattuti. Un intervento possibile è lo shunt vescico-amniotico, proposto nel 1982 da Golbus per la sindrome Prune-Belly. Questo tipo di intervento è utilizzato nei casi di oligoidramnios associato ad ostruzione all'efflusso vescicale e consiste nell'inserimento di uno shunt double pigtail sotto guida ecografica bypassando l'ostruzione uretrale [72]. Un ulteriore intervento ancora in discussione è l'ablazione cistoscopica percutanea delle valvole dell'uretra posteriore, proposta da Quintero nel 1995 [73].

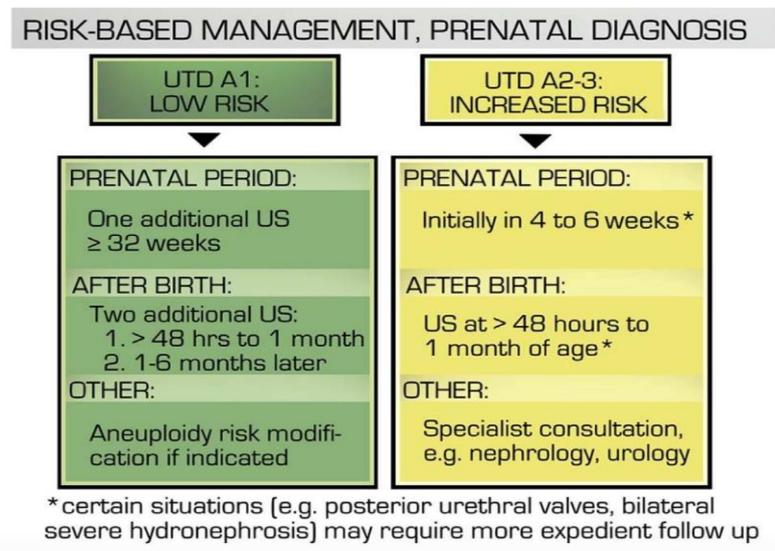


Figura 7. Management UTD con diagnosi prenatale. (Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, Cooper C, Crino J, Darge K, Anthony Herndon CD, Odibo AO, Somers MJG, Stein DR. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). J Pediatr Urol. dicembre 2014;10(6):982–98.)

Management diagnosi postnatale

In caso di diagnosi postnatale di dilatazione delle vie urinarie il percorso diagnostico-terapeutico varia in base al grado UTD (Figura 8) [3].

UTD P1

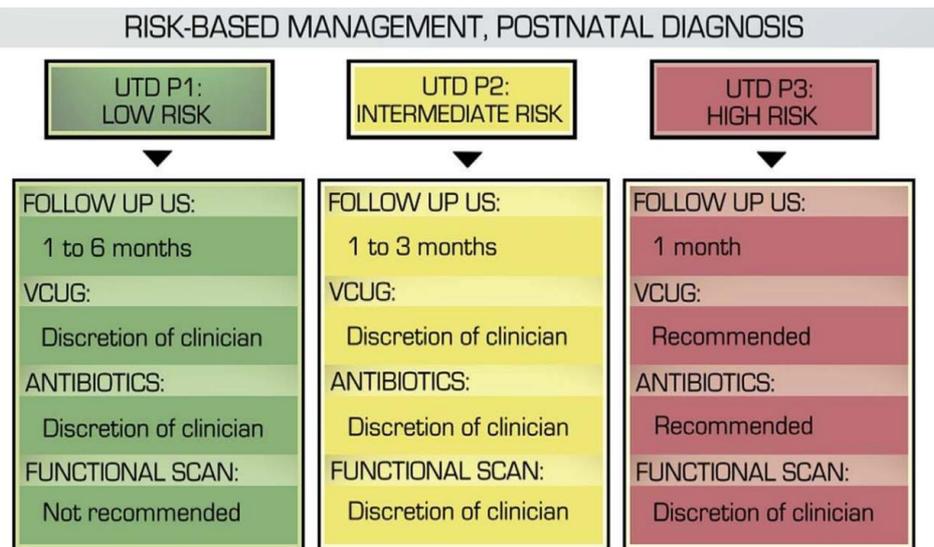
- *follow up ecografico*: da 1 a 6 mesi
- *VCUG*: a discrezione del clinico
- *Profilassi antibiotica*: a discrezione del clinico
- *Scan funzionale*: non raccomandato

UTD P2

- *follow up ecografico*: da 1 a 3 mesi
- *VCUG*: a discrezione del clinico
- *Profilassi antibiotica*: a discrezione del clinico
- *Scan funzionale*: a discrezione del clinico

UTD P3

- *follow up ecografico*: a 1 mese
- *VCUG*: raccomandata
- *Profilassi antibiotica*: raccomandata
- *Scan funzionale*: a discrezione del clinico



The choice to utilize prophylactic antibiotics or recommend voiding cystourethrogram will depend on the suspected underlying pathology

Figura 8. Management UTD con diagnosi postnatale. (Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, Cooper C, Crino J, Darge K, Anthony Herndon CD, Odibo AO, Somers MJG, Stein DR. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). J Pediatr Urol. dicembre 2014;10(6):982–98.)

2. OBIETTIVI

In questo studio ci si pongono i seguenti obiettivi primari:

- descrivere le caratteristiche epidemiologiche dei pazienti con diagnosi post-natale di dilatazione delle vie urinarie.
- confrontare i gradi di dilatazione delle vie urinarie all'ecografia del primo mese di vita con l'outcome clinico valutato ai tre anni di vita.
- confrontare le due classificazioni utilizzate per il grading delle dilatazioni delle vie urinarie nel correlare con la prognosi ai tre anni di vita.

L'ecografia diagnostica post-natale è stata svolta nel periodo fra i 7 e i 30 giorni successivi alla nascita.

L'outcome clinico è stato valutato seguendo i seguenti criteri:

- sviluppo di infezioni delle vie urinarie
- necessità di intervento chirurgico
- rischio combinato di infezione o intervento chirurgico

Tutti questi parametri sono stati valutati ai tre anni di vita.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Criteri di inclusione ed esclusione

Lo studio condotto è di tipo retrospettivo di coorte monocentrico. Sono stati arruolati allo studio i pazienti nati nel triennio 2015-2018 con diagnosi post-natale di dilatazione delle vie urinarie, seguiti dal Centro di Nefrologia Pediatrica del Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova.

Per la selezione dei pazienti sono stati stabiliti i seguenti criteri di inclusione ed esclusione:

- *Criteri di inclusione:* diagnosi post-natale di dilatazione delle vie urinarie, effettuata tramite ecografia reno-vescicale eseguita tra i sette e i trenta giorni di vita; disponibilità di dati clinici utili agli scopi dello studio ad almeno tre anni di età.
- *Criteri di esclusione:* sono stati esclusi tutti i pazienti che presentavano anomalie urologiche maggiori, quali: anomalie di fusione come il rene a ferro di cavallo e le ectopie crociate, estrofie vescicali; esclusi, inoltre, i pazienti che hanno subito un intervento correttivo pre-natale (chirurgia fetale) o un trattamento chirurgico post-natale antecedente la prima ecografia renale. sono stati escluse inoltre patologie nefrologiche genetiche come le ciliopatie ed altre alterazioni parenchimali renali.

3.2 Dati raccolti

Tutti i dati, pre- e post- natali, sono stati raccolti nel reparto di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera di Padova, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino e tutti sono stati reperiti dalla piattaforma E-Health- Galileo.

Per ciascuno dei pazienti oggetto di studio sono stati raccolti i seguenti dati:

- *Dati anagrafici*: sesso, data di nascita, etnia.
- *Anamnesi pre- e perinatale*: presenza di sindrome genetica nota; quadri sindromici con malformazioni in altri organi o apparati; familiarità per CAKUT; fattori di rischio pre-natali (obesità materna, fumo in gravidanza, alcol in gravidanza, farmaci assunti durante la gravidanza e comorbidità materne come malattie autoimmuni, ipertensione arteriosa, nefropatia e diabete); IUGR; peso corporeo alla nascita; nascita pre-termine.
- *Ecografia al III trimestre di gravidanza*: età gestazionale al momento dell'ecografia; presenza di dilatazione bilaterale; per ciascun lato: diametro della pelvi, spessore parenchimale, aspetto parenchimale, presenza di anomalie ureterali; presenza di anomalie vescicali; oligoidramnios; grading secondo le classificazioni SFU e UTD.
- *Dati alla nascita*: settimane gestazionali alla nascita; mitto debole; minzione ritardata; esami emato-chimici.
- *Ecografia a un mese di vita*: età alla prima ecografia; presenza di dilatazione bilaterale; tratto urinario coinvolto dalla dilatazione; per entrambi i lati: DAP pelvi, dilatazione caliceale, spessore parenchimale, spessore parenchimale, aspetto parenchimale, presenza di anomalie ureterali; presenza di anomalie vescicali (da specificare se presenti); grading secondo le classificazioni SFU e UTD.
- *Approfondimento specialistico*: CUMS; Scintigrafia con MAG3; Risonanza magnetica; diagnosi finale.
- *Ecografia a 3 anni di vita*: data ecografia a 3 anni; presenza di dilatazione bilaterale; tratto urinario coinvolto nella dilatazione; presenza di anomalie vescicali; grading secondo le classificazioni UTD e SFU.
- *Complicanze a 3 anni di vita*: profilassi antibiotica; IVU febbrili: numero episodi, germe responsabile; intervento chirurgico/endoscopico correttivo; proteinuria patologica; presenza di ipertensione arteriose (P sistolica, P diastolica, percentili).

Le classificazioni SFU e UTD pre-natali hanno considerato i criteri illustrati nelle tabelle I-II.

- SFU prenatale

Classificazione	Diametro antero-posteriore della pelvi renale
Lieve	7-9 mm
Moderata	10-15 mm
Grave	> 15 mm

Tabella I: grading SFU prenatale.

- UTD prenatale

	UTD A0	UTD A1	UTD A2-3
Diametro antero-posteriore (DAP) della pelvi renale	< 7 mm	7-9 mm	≥ 10 mm
Dilatazione caliceale	Nessuna	Nessuna / Centrale	Periferica
Spessore parenchimale	Normale	Normale	Anormale
Aspetto parenchimale	Normale	Normale	Anormale
Uretere	Normale	Normale	Anormale
Vescica	Normale	Normale	Anormale
Oligoidramnios	No	No	Non spiegato

Tabella II: grading UTD prenatale.

Per le valutazioni post-natali sono invece stati considerati i criteri illustrati nelle Tabelle III e IV:

- SFU postnatale

Grado 0	Nessuna dilatazione del tratto urinario
Grado 1	Dilatazione della sola pelvi renale
Grado 2	Dilatazione di pelvi renale e calici maggiori
Grado 3	Dilatazione di pelvi renale, calici maggiori e minori
Grado 4	Dilatazione della pelvi e di tutti i calici con assottigliamento del parenchima renale

Tabella III: grading SFU postnatale.

- UTD postnatale

	UTD P0	UTD P1	UTD P2	UTD P3
DAP della pelvi renale	< 10 mm	10-14 mm	≥ 15 mm	≥ 15 mm
Dilatazione caliceale	Nessuna	Nessuna / Centrale	Periferica	Periferica
Spessore parenchimale	Normale	Normale	Normale	Anormale
Aspetto parenchimale	Normale	Normale	Normale	Anormale
Uretere	Normale	Normale	Anormale	Anormale
Vescica	Normale	Normale	Anormale	Anormale

Tabella IV: grading UTD postnatale.

3.3 Diagnosi di infezione delle vie urinarie

Per la diagnosi di infezione delle vie urinarie sono stati presi in considerazione i criteri diagnostici: febbre > 38.5°C, esami urinari con positività a esterasi leucocitaria e nitriti e infine esami ematochimici, non di routine ma in caso di bambini unwell-appearing o lattanti con età inferiore ai tre mesi, con emocromo, proteina C reattiva, procalcitonina, funzionalità renale ed emocoltura.

3.4 Metodi di analisi statistica

Per la raccolta dei dati è stato utilizzato il software Office Excel; per la loro analisi il software R. Per valutare la correlazione tra il grado di dilatazione e il rischio di sviluppo di infezione delle vie urinarie, di necessità di intervento chirurgico e per il rischio combinato di sviluppo di una delle due complicanze sono stati costruiti modelli logistici univariati. I risultati sono riportati in termini di Odds Ratio (OR) con intervallo di confidenza al 95% e p-value. Per tutti i test è stato considerato significativo un valore di p-value <0,05.

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche epidemiologiche

Sesso

La distribuzione per sesso nei bambini considerati nello studio è riportata nel Grafico 1.

- *Maschi*: 81.8% (54)
- *Femmine*: 18.2% (12)

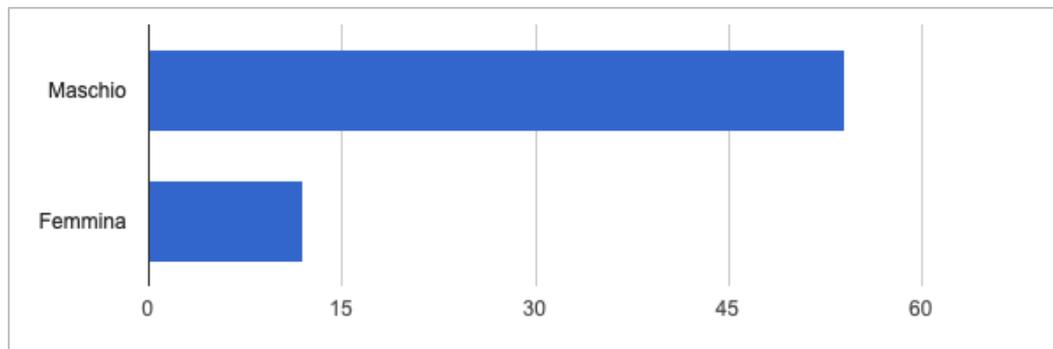


Grafico 1: distribuzione per sesso.

Come evidenziabile anche da altri studi esiste una prevalenza di soggetti di sesso maschile sui soggetti di sesso femminile nella tendenza allo sviluppo di dilatazione delle vie urinarie.

Etnia

Per quanto riguarda l'etnia, la grande maggioranza dei pazienti considerati è di etnia caucasica (59 su 66 pazienti, 83.39%). Un bambino ha etnia ispanica, uno asiatica, quattro araba e uno etnia mista.

Comorbidità materne

Le comorbidità materne riscontrate in anamnesi familiare dei pazienti coinvolgevano vari apparati e sistemi. Sui 66 pazienti studiati, 12 avevano positività in anamnesi per questo parametro (18.18%), con la distribuzione riportata nel Grafico 2.

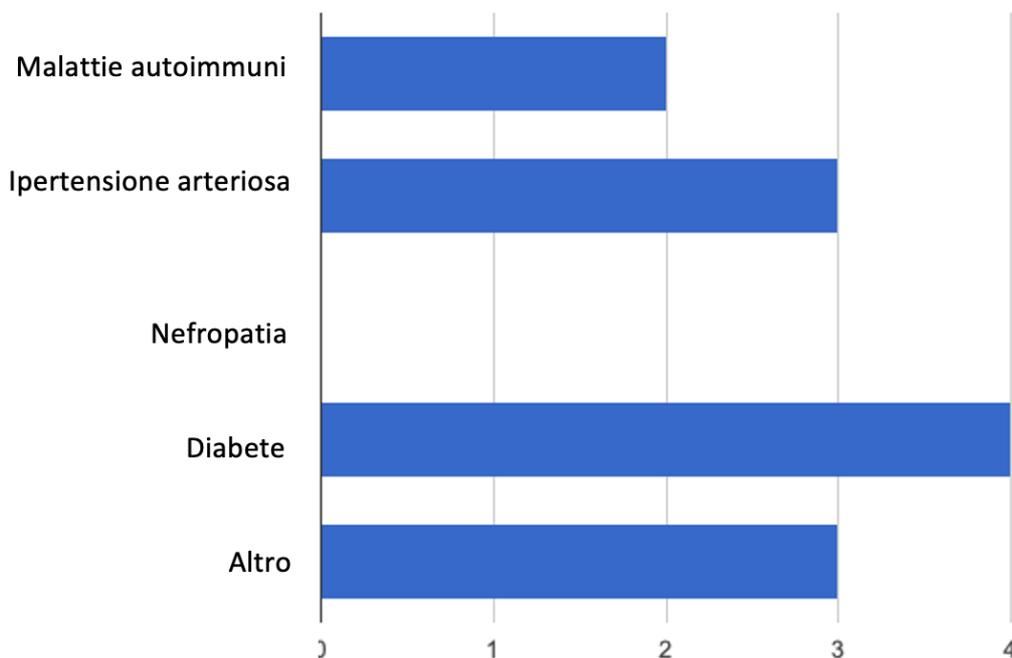


Grafico 2: distribuzione delle comorbidità materne.

Si sono quindi ritrovati: 2 casi di malattie autoimmuni, 3 casi di ipertensione arteriosa, 4 casi di diabete mellito e 3 casi di altre patologie meno rappresentate.

Ecografia al terzo trimestre di gravidanza

Delle ecografie al terzo trimestre di gravidanza sono stati presi in considerazione i seguenti parametri: età gestazionale al momento dell'ecografia; presenza di dilatazione bilaterale; per ciascun lato: diametro della pelvi, spessore parenchimale, aspetto parenchimale, presenza di anomalie ureterali; presenza di anomalie vescicali; oligoidramnios; grading secondo le classificazioni SFU e UTD.

Per quanto riguarda la presenza di *dilatazione bilaterale*, delle 64 ecografie prenatali positive per dilatazione 43 sono risultate monolaterali, 21 bilaterali.

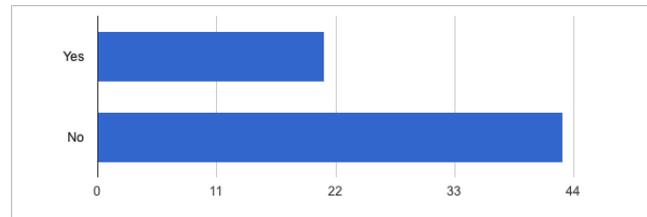


Grafico 3: distribuzione delle dilatazioni bilaterali.

Il *tratto coinvolto nella dilatazione* è risultato in 21 casi destro e sinistro (bilaterali), in 16 solo destro e in 19 solo sinistro.

A destra:

Il *diametro antero-posteriore della pelvi* ha un valore medio di 12.22 mm, un valore mediano di 11 mm, con la distribuzione riportata nel Grafico 4.

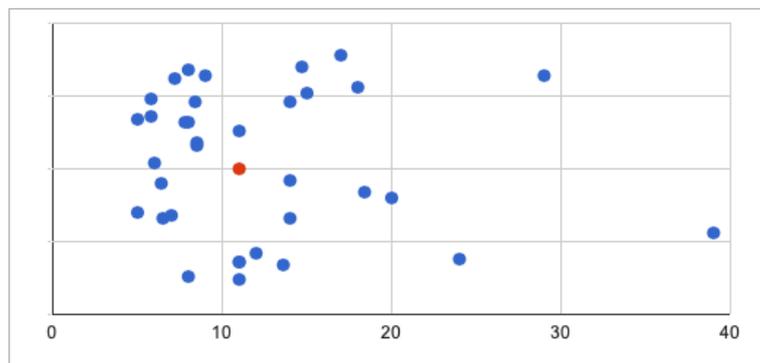


Grafico 4: distribuzione diametro antero posteriore della pelvi destra.

Il valore minimo riscontrato è stato di 5 mm, quello massimo di 39 mm.

- *Dilatazione caliceale* riscontrata in 7 bambini, tutte centrali.
- *Spessore parenchimale* anormale in solo un caso.
- *Aspetto parenchimale* sempre normale.
- *Anormalità ureterali* riscontrate solo in 3 bambini.

A sinistra:

- Il *diametro antero-posteriore della pelvi sinistra* ha un valore medio di 11.63mm, un valore mediano di 10 mm, con la distribuzione riportata nel Grafico 5.

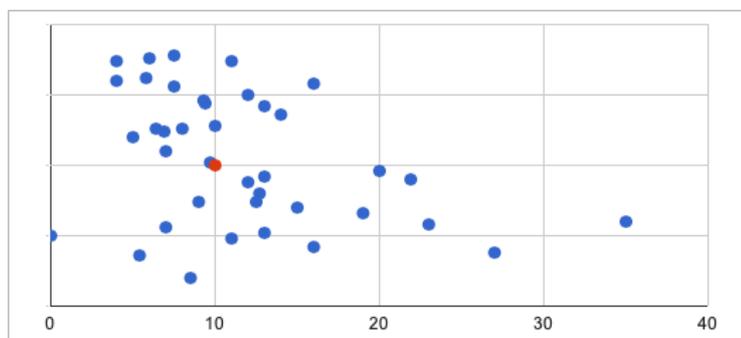


Grafico 5 distribuzione diametro antero posteriore della pelvi sinistra.

Il valore minimo riscontrato è stato di 0 mm, quello massimo di 35 mm.

- *Dilatazione caliceale sinistra* riscontrata in 7 bambini, di cui 6 centrale e 1 periferica.
- *Spessore parenchimale a sinistra* anormale in 2 casi.
- *Aspetto parenchimale a sinistra* anormale in 2 casi.
- *Anormalità ureterali sinistre* in 5 casi.

La *Vescica* è sempre normale e in nessun bambino è stata riscontrata la presenza di *oligoidramnios*. Per quanto riguarda il grading pre-natale i dati raccolti hanno evidenziato i risultati riportati nei Grafici 6,7,8 e 9.

➤ Utilizzando la classificazione *UTD*:

A destra:

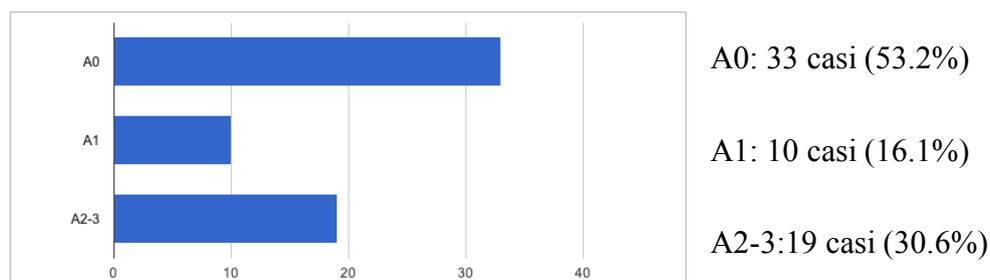


Grafico 6: distribuzione gradi UTD a destra in ecografia al terzo trimestre.

A sinistra:

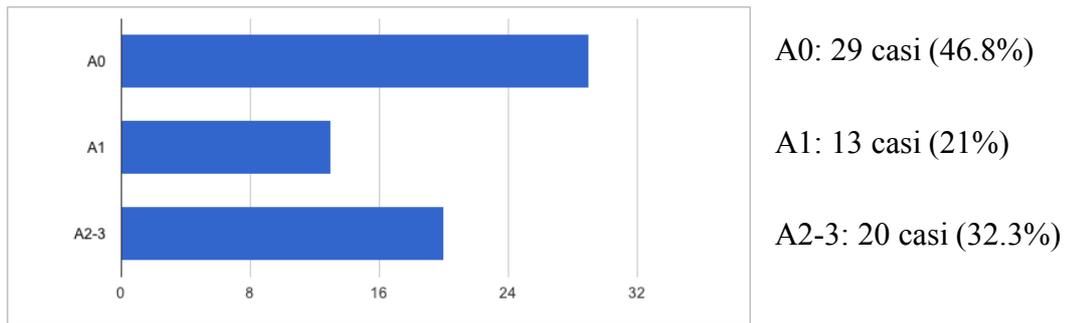


Grafico 7: distribuzione gradi UTD a sinistra in ecografia al terzo trimestre.

➤ Utilizzando la classificazione SFU:

A destra:

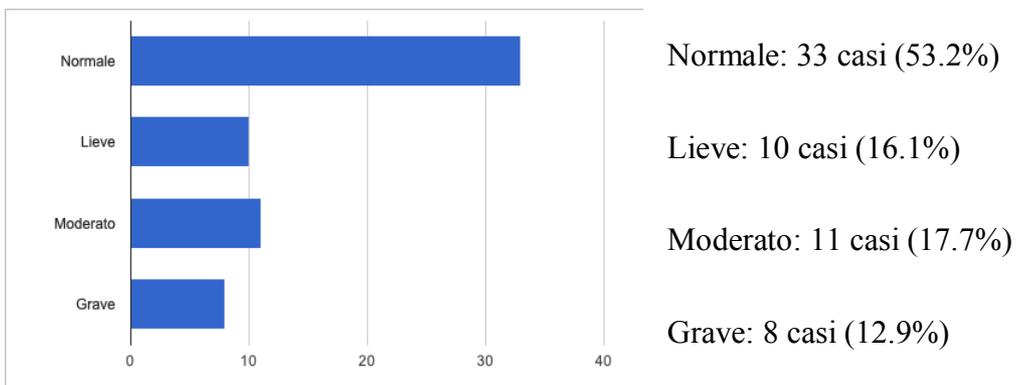


Grafico 8: distribuzione gradi SFU a destra in ecografia al terzo trimestre.

A sinistra:

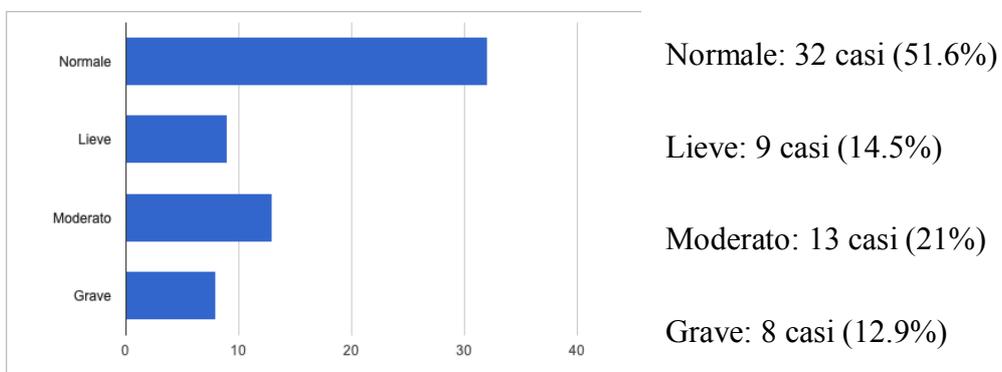


Grafico 9: distribuzione gradi SFU a sinistra in ecografia al terzo trimestre.

In 4 casi non è stato possibile reperire il grading pre-natale a causa della mancanza di alcuni dati come il diametro antero-posteriore della pelvi, non riportato in cartella clinica.

Ecografia a un mese di vita

Delle ecografie a un mese di vita sono stati considerati i parametri: età alla prima ecografia; presenza di dilatazione bilaterale; tratto urinario coinvolto dalla dilatazione; per entrambi i lati: DAP pelvi, dilatazione caliceale, spessore parenchimale, spessore parenchimale, aspetto parenchimale, presenza di anomalie ureterali; presenza di anomalie vescicali (da specificare se presenti); grading secondo le classificazioni SFU e UTD.

Per quanto riguarda la presenza di *dilatazione bilaterale*, delle 65 ecografie disponibili 21 sono risultate bilaterali e 44 monolaterali (Grafico 10).

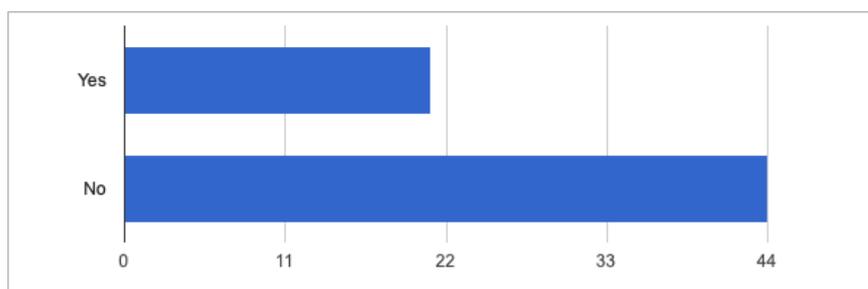


Grafico 10: distribuzione dilatazione bilaterale ecografia a un mese di vita .

Il *tratto coinvolto nella dilatazione* è risultato in 21 casi destro e sinistro (bilaterali), in 13 solo destro e in 24 solo sinistro.

A destra:

- Il *diametro antero-posteriore della pelvi* ha un valore medio di 12.14 mm, un valore mediano di 9.5 mm, con la distribuzione illustrata dal Grafico 11.

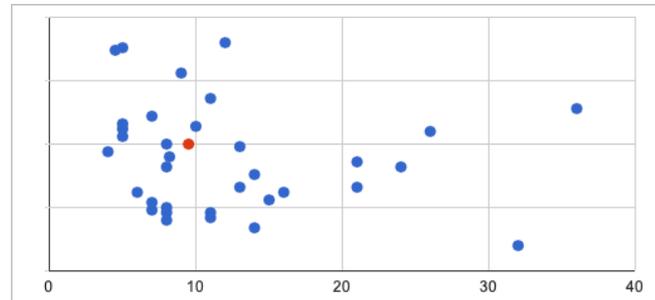


Grafico 11: distribuzione valori diametro antero-posteriore destro all'ecografia a un mese.

Il valore minimo riscontrato è stato di 4 mm, quello massimo di 36 mm.

- *Dilatazione caliceale* riscontrata in 18 bambini, 16 centrali e 2 periferiche.
- *Spessore parenchimale* anormale in 5 casi.
- *Aspetto parenchimale* anormale in 2 casi.
- *Anormalità ureterali* riscontrate solo in 5 bambini.

A sinistra:

- Il *diametro antero-posteriore della pelvi sinistro* ha un valore medio di 11.91mm, un valore mediano di 10 mm, con la distribuzione illustrata dal grafico 12.

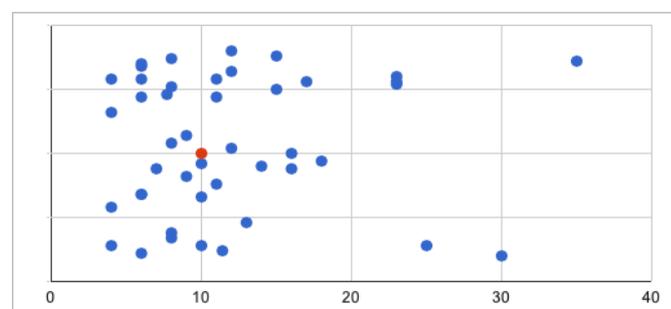


Grafico 12: distribuzione valori diametro antero-posteriore destro all'ecografia a un mese.

Il valore minimo riscontrato è stato di 4 mm, quello massimo di 35 mm.

- *Dilatazione caliceale sinistra* riscontrata in 30 bambini, di cui 23 centrali e 6 periferiche.
- *Spessore parenchimale a sinistra* anormale in 12 casi.
- *Aspetto parenchimale a sinistra* anormale in 3 casi.
- *Anormalità ureterali sinistre* in 13 casi.

Vescica anormale in 4 casi.

Per quanto riguarda il grading post-natale i dati raccolti hanno evidenziato i risultati evidenziati nei grafici 13, 14, 15, 16 e 17.

➤ Utilizzando la classificazione *UTD*:

A destra:

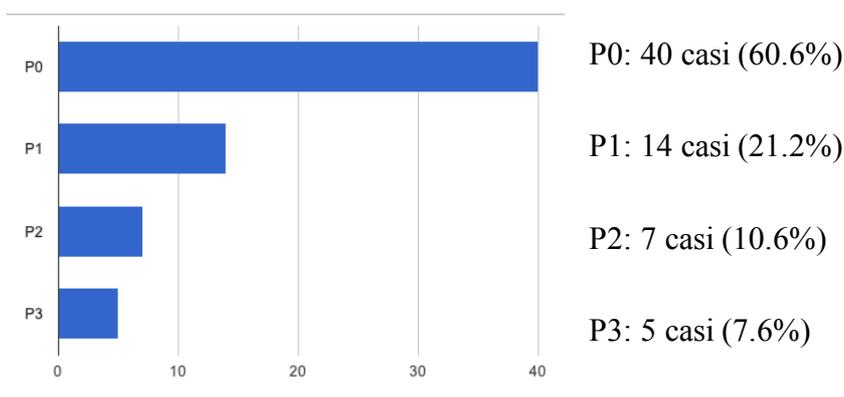


Grafico 13: distribuzione gradi UTD a destra all' ecografia a un mese.

A sinistra:

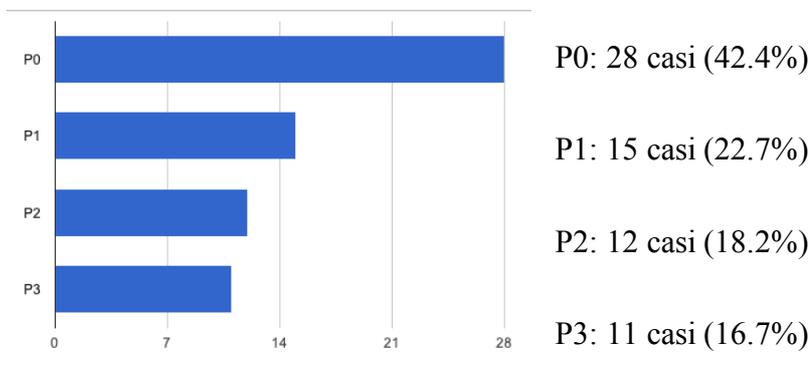


Grafico 14: distribuzione gradi UTD a sinistra all' ecografia a un mese.

➤ Utilizzando la classificazione *SFU*:

A destra:

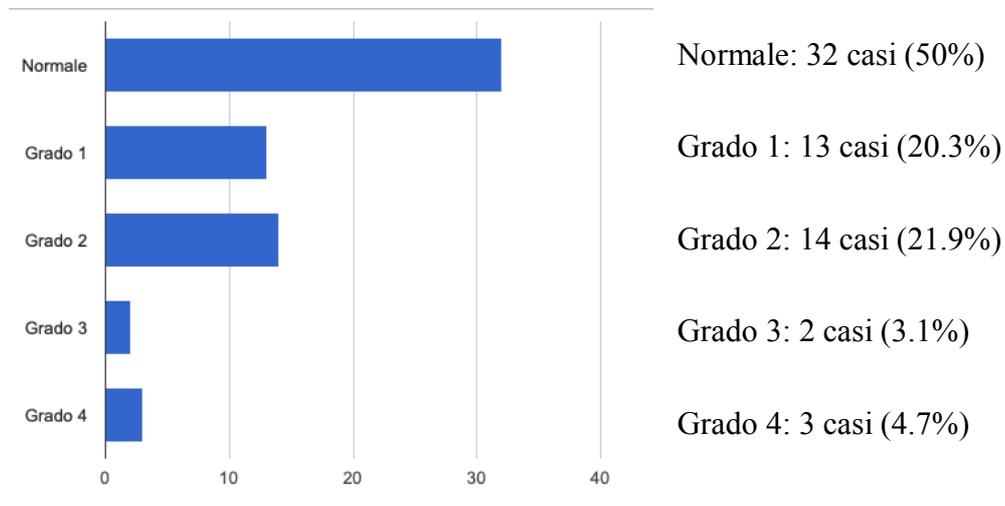


Grafico 15: distribuzione gradi SFU a destra all'ecografia a un mese.

A sinistra:

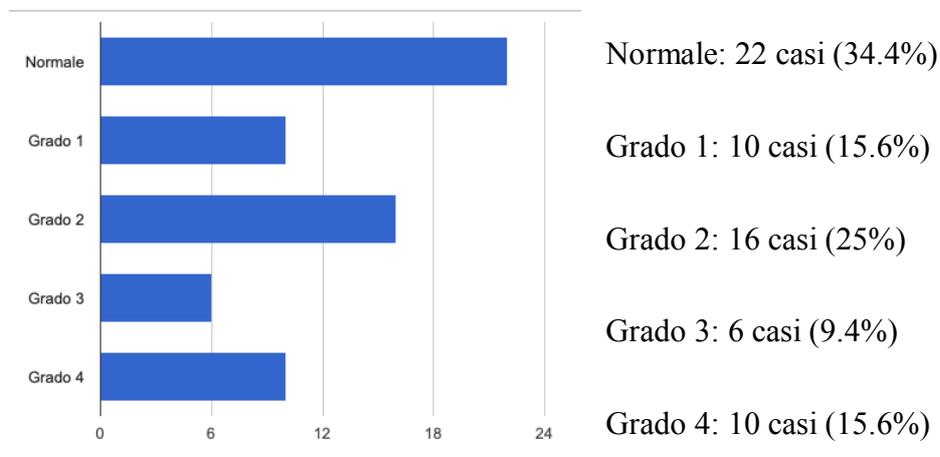


Grafico 16: distribuzione gradi SFU a sinistra all'ecografia a un mese.

Approfondimento specialistico

Gli esami considerati sono: CUMS, Scintigrafia con MAG3, Risonanza magnetica.

- La CUMS è stata eseguita da 34 pazienti su 64, in 7 di questi è stata riscontrata la presenza di Reflusso vescico-ureterale, di cui 3 bilaterali. A

Diagnosi finale

Le diagnosi finali provenute dall'esecuzione di questi approfondimenti specialistici sono state:

- Stenosi del giunto pielo-ureterale: 7 casi.
- Reflusso vescico-ureterale: 9 casi.
- Valvole dell'uretra posteriore: 2 casi.
- Megauretere ostruttivo: 1 caso.
- Megauretere non ostruttivo: 5 casi.
- Dilatazione non associata ad uropatia: 41 casi.

Ecografia a tre anni di vita

Per quanto riguarda la presenza di *dilatazione bilaterale*, delle 62 ecografie disponibili 20 dilatazioni sono risultate bilaterali, 33 monolaterali, 9 risolte.

Il *tratto coinvolto nella dilatazione* è risultato in 20 casi destro e sinistro (bilaterali), in 9 solo destro e in 24 solo sinistro. In 9 casi il quadro si è risolto.

A destra:

- Il *diametro antero-posteriore della pelvi* ha un valore medio di 11.12 mm, un valore mediano di 10 mm, con distribuzione illustrata nel Grafico 19.

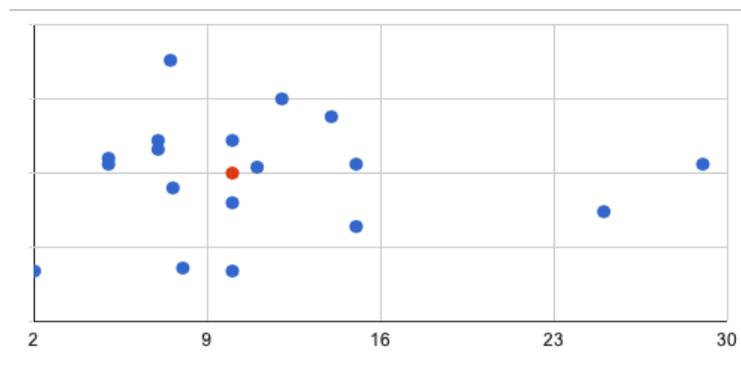


Grafico 19: distribuzione del diametro antero-posteriore della pelvi a destra a tre anni di vita.

Il valore minimo riscontrato è stato di 2 mm, quello massimo di 29 mm.

- *Dilatazione caliceale* riscontrata in 10 bambini, 7 centrali e 3 periferiche.
- *Spessore parenchimale* anormale in 4 casi.
- *Aspetto parenchimale* sempre normale.
- *Anormalità ureterali* riscontrate solo in 3 bambini.

A sinistra:

- Il *diametro antero-posteriore della pelvi* ha un valore medio di 10.46 mm, un valore mediano di 10 mm, con distribuzione illustrata nel Grafico 20.

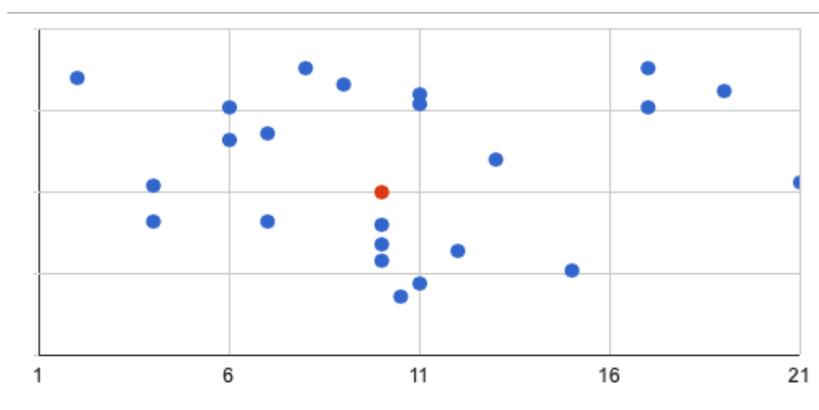


Grafico 20: distribuzione del diametro antero-posteriore della pelvi a destra a tre anni di vita.

Il valore minimo riscontrato è stato di 2 mm, quello massimo di 21 mm.

- *Dilatazione caliceale* riscontrata in 11 bambini, 8 centrali e 3 periferiche.
- *Spessore parenchimale* anormale in 6 casi.
- *Aspetto parenchimale* in 1 caso.
- *Anormalità ureterali* riscontrate solo in 4 casi.

La *Vescica* è risultata anormale in un solo caso.

Per quanto riguarda il grading ecografico i dati raccolti hanno evidenziato i risultati illustrati dai grafici 21, 22, 23 e 24.

➤ Utilizzando la classificazione *UTD*:

A destra:

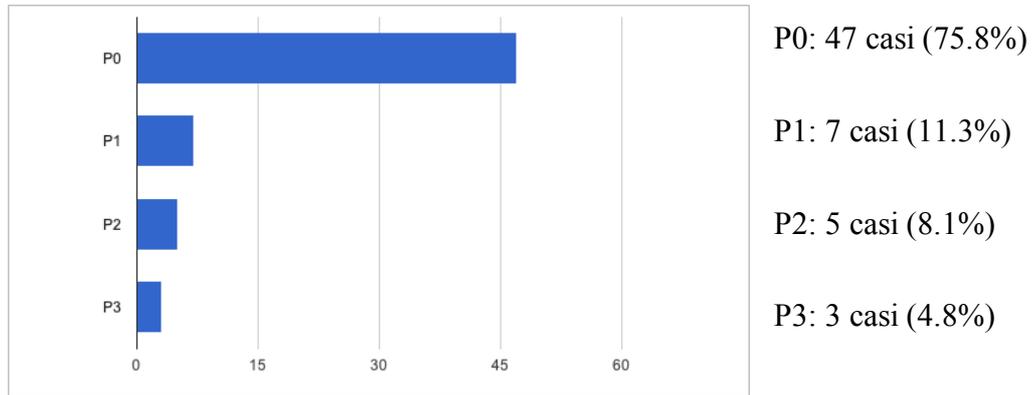


Grafico 21: distribuzione pazienti per grado UTD a destra all'ecografia a tre anni.

A sinistra:

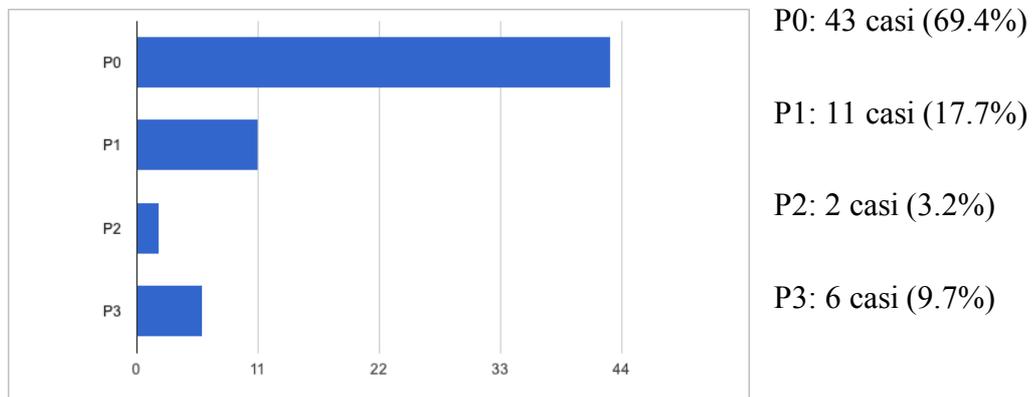


Grafico 22: distribuzione pazienti per grado UTD a sinistra all'ecografia a tre anni.

➤ Utilizzando la classificazione *SFU*:

A destra:

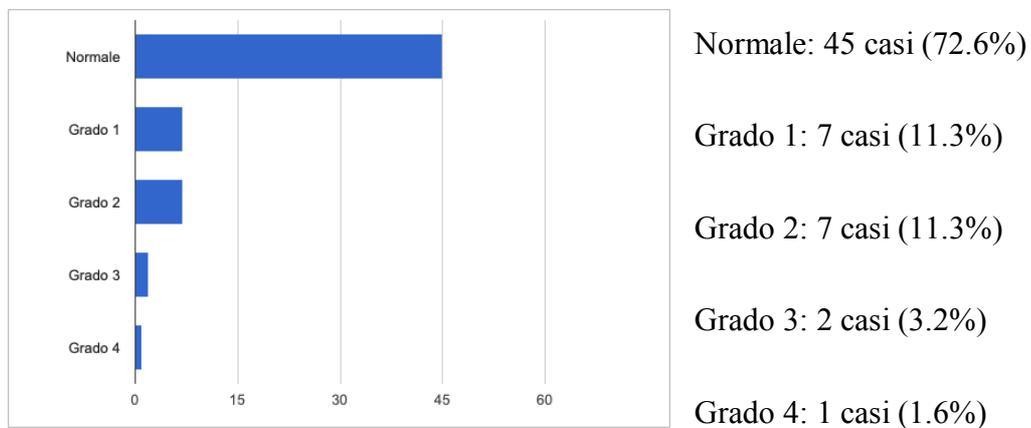


Grafico 23: distribuzione pazienti per grado SFU a sinistra all'ecografia a tre anni.

A sinistra:

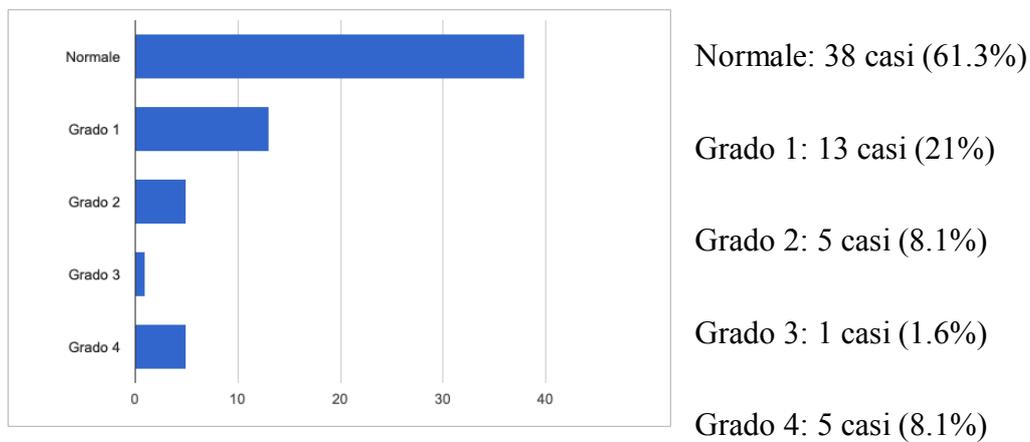


Grafico 24: distribuzione pazienti per grado SFU all'ecografia a tre anni.

Complicanze a 3 anni di vita

La *profilassi antibiotica* è stata iniziata in 10 pazienti. Nove pazienti hanno sviluppato *infezioni delle vie urinarie (IVU)*, otto causate da *Escherichia coli* e tre in corso di profilassi. Tre di questi pazienti hanno sviluppato più di un episodio di IVU fino ai tre anni di vita.

Delle 34 cistouretrografia minzionali eseguite, 7 sono risultate positive per *reflusso vescico-ureterale*.

Dodici pazienti sono andati incontro a *intervento chirurgico o endoscopico correttivo del reflusso* (in un solo caso endoscopico), ad un'età media di dieci mesi. Le tipologie di interventi eseguiti sono state: 7 di *pieloureteroplastica*, 4 *nefrectomie*, 1 *intervento endoscopico*.

Per quanto riguarda infine lo sviluppo di *Ipertensione arteriosa* nove pazienti hanno sviluppato ipertensione arteriosa, con pressione sistolica o diastolica oltre il 95° percentile.

In totale i pazienti che hanno sviluppato complicanze quali infezioni delle vie urinarie, necessità di intervento chirurgico o ipertensione arteriosa sono 24 su 66, corrispondente a circa il 36.36%.

4.2 Analisi statistica

Entrambi i sistemi di grading sono risultati correlati con significatività al rischio di necessità di intervento chirurgico. Per quanto riguarda le infezioni nessuno dei due ha dimostrato una correlazione significativa.

Il rischio generico di sviluppo di complicanze è risultato invece associato significativamente al grading UTD, non a quello SFU.

Il grading UTD è stato suddiviso in due gruppi (gruppo 1 = P0 e P1; gruppo 2: P2 e P3). Ciò concorda con la letteratura, alcuni studi suggerirebbero l'eliminazione del grado P1, per mancanza di impatto sull'outcome clinico del paziente.

I gradi 3 e 4 del sistema SFU sono stati inoltre considerati come un unico gruppo, considerato il minor numero di pazienti facente parte di quest'ultimo.

Per entrambe le classificazioni è stato considerato il rene con grado di dilatazione maggiore, nel 100% dei casi, quando presente una complicanza, essa si è sviluppata nel lato in cui era presente la dilatazione maggiore.

Di seguito riportiamo l'analisi statistica per i diversi endpoint considerati.

Necessità di intervento chirurgico

- *SFU*: OR di 9.78 per i gradi 3/4 con p-value = 0.048, quindi significatività presente ($p < 0.05$). Nel grado 3 il rischio di necessità di intervento chirurgico è quindi 9.78 volte superiore. Per i gradi 1 e 2 non vi è significatività ($p = 0.64$) (Tabella V).

Characteristic	N	OR (95% CI) ¹	p-value
SFU	66		
0		—	
1		1.83 (0.15 to 42.8)	0.64
2		0.50 (0.02 to 13.4)	0.64
3		9.78 (1.41 to 200)	0.048

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Tabella V: OR necessità di intervento chirurgico, con classificazione SFU.

- *UTD*: OR di 9.21 per i gradi P2/P3, con p-value = 0.007, quindi significatività presente ($p < 0.05$). Nei gradi maggiori il rischio di necessità di intervento chirurgico è risultato quindi essere 9.21 volte superiore (Tabella VI).

Characteristic	N	OR (95% CI) ¹	p-value
UTD	66		
1		—	
2		9.21 (2.15 to 64.1)	0.007

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Tabella VI: OR necessità di intervento chirurgico, con classificazione UTD.

Infezioni delle vie urinarie

- *SFU*: La classificazione SFU non ha mostrato significatività nel predire il rischio di infezione delle vie urinarie, p-value sempre > 0.05 (Tabella VII).

Characteristic	N	OR (95% CI) ¹	p-value
SFU	66		
0		—	
1		0.23 (0.01 to 2.13)	0.23
2		0.63 (0.11 to 3.77)	0.59
3		0.19 (0.01 to 1.71)	0.17

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Tabella VII: OR rischio infezione, con classificazione SFU.

- *UTD*: La classificazione UTD non ha mostrato significatività nel predire il rischio di infezione delle vie urinarie, p-value sempre > 0.05 (Tabella VIII).

Characteristic	N	OR (95% CI) ¹	p-value
UTD	66		
1		—	
2		0.60 (0.12 to 2.50)	0.49

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Tabella VII: OR rischio infezione, con classificazione UTD.

Ipertensione arteriosa

Questo endpoint non è risultato perseguibile a causa di mancanza di valori pressori ai tre anni in una significativa percentuale dei pazienti.

Rischio generico di sviluppo di una complicanza

- *SFU*: La classificazione SFU non ha mostrato significatività nel predire il rischio di infezione delle vie urinarie o intervento, p-value sempre > 0.05 (Tabella IX).

Characteristic	N	OR (95% CI) ¹	p-value
SFU	66		
0		—	
1		0.82 (0.12 to 5.39)	0.83
2		0.83 (0.16 to 4.80)	0.83
3		3.37 (0.72 to 19.5)	0.14

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Tabella IX: OR rischio intervento o infezione, con classificazione SFU.

- *UTD*: OR di 3.48 per P2/P3 con p-value = 0.026, quindi significatività presente (p-value <0.005). Nei gradi maggiori il rischio di intervento chirurgico è risultato quindi essere 3.48 volte superiore (Tabella X).

Characteristic	N	OR (95% CI) ¹	p-value
UTD	66		
1		—	
2		3.48 (1.19 to 11.0)	0.026

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Tabella X: OR rischio intervento o infezione, con classificazione UTD.

5. DISCUSSIONE

La dilatazione delle vie urinarie è presente nell'1-2% degli esami ecografici prenatali. In circa il 50-70% dei casi la patologia va incontro a risoluzione spontanea, nella restante percentuale di casi vi è invece un'anomalia sottostante, l'imaging risulta fondamentale per iniziare un idoneo percorso diagnostico-terapeutico e prevenire lo sviluppo di complicanze quali infezioni del tratto urinario, formazione di calcoli renali e soprattutto per evitare lo sviluppo e progressione di una malattia renale cronica.

Ad oggi non si è ancora raggiunta una uniformità nella valutazione ecografica delle dilatazioni e ciò rende la correlazione fra il grado di dilatazione e l'outcome nefrologico ancora in via di definizione. I due sistemi principalmente utilizzati per il grading post-natale sono quello proposto dalla *Society of Fetal Urology (SFU)* nel 1993 e il più recente introdotto attraverso un consensus multidisciplinare tenutosi nel 2014, il sistema *UTD*.

Considerato che la maggior parte dei pazienti con dilatazione delle vie urinarie, come detto precedentemente, va incontro a risoluzione spontanea, abbiamo scelto di correlare l'ecografia eseguita fra i 7 e i 30 giorni di vita con l'outcome nefrologico valutato ai tre anni di vita e non quella prenatale, pur essendo quest'ultima più frequentemente studiata in letteratura.

Nel presente studio sono stati valutati 66 pazienti nati fra il 2015 ed il 2018, con diagnosi postnatale di dilatazione delle vie urinarie formulata presso la Nefrologia pediatrica dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. Di questi ne sono state analizzate le caratteristiche epidemiologiche, l'appartenenza a determinati gradi secondo i sistemi classificativi SFU e UTD e la correlazione fra l'entità della dilatazione presentata e l'outcome nefrologico valutato come sviluppo di infezione delle vie urinarie e necessità di intervento chirurgico.

Fra i 66 pazienti considerati erano presenti 54 maschi e 12 femmine (rispettivamente 81.8% e 18.2%), la maggiore prevalenza maschile è concorde con quanto riportato in letteratura, dalla quale emerge appunto una maggiore tendenza dei pazienti di sesso maschile a sviluppare dilatazioni delle vie urinarie. L'etnia dei pazienti è risultata caucasica in 59 pazienti su 66 (83.39%), questo dato va valutato

considerando anche le caratteristiche epidemiologiche della popolazione italiana e non può essere considerato come una prova a favore di una maggiore tendenza dei pazienti caucasici nello sviluppo di dilatazioni. Per cercare un'eventuale associazione con l'etnia sarebbe opportuno condurre studi con maggiore numerosità e internazionali. Le comorbidità materne sono state ritrovate in 12 pazienti su 66 (18.18%): 2 casi di malattia autoimmune, 3 casi di ipertensione arteriosa, 4 casi di diabete mellito, 3 casi di altre patologie meno rappresentate. Anche in questo caso, andrebbe svolto uno studio con maggiore numerosità per poter cercare associazioni statisticamente significative con la presenza di comorbidità materne, soprattutto se si volesse distinguere quale fra le varie possibili ha un'associazione più forte con lo sviluppo di uropatia.

Un dato interessante emerso dal nostro lavoro è che alcuni pazienti sono stati classificati in gruppi di rischio diversi tra i due sistemi di grading, ciò è dovuto alla considerazione di diversi parametri nei due sistemi, in particolare alla presenza nella classificazione UTD di parametri aggiuntivi quali presenza di anomalie parenchimali, anomalie ureterali e presenza di anomalie vescicali.

Mediante accertamenti diagnostici quali CUMS, scintigrafia con MAG3 e Risonanza magnetica si è giunti a diagnosi definitive differenti, distribuite come segue: 7 casi di stenosi del giunto pieloureterale, 9 casi di reflusso vescico-ureterale, 2 casi di valvole dell'uretra posteriore, 1 caso di megauretere ostruttivo, 5 casi di megauretere non ostruttivo, 41 casi di pielectasia primaria non associata ad altre patologie.

Nel valutare gli endpoints proposti nel nostro studio, vale a dire valutare il rischio di infezione urinaria o la necessità di intervento chirurgico e il rischio combinato di entrambe le complicanze a 3 anni di vita e confrontare le due classificazioni utilizzate per il grading delle dilatazioni delle vie urinarie, abbiamo raggruppato i gradi della classificazione UTD in un primo gruppo rappresentato dai gradi P0/P1 e un secondo rappresentato dai gradi P2/P3. Ciò è concorde con la letteratura, in cui sono presenti studi che hanno dimostrato la mancanza di differenze fra i gradi P0 e P1 nell'outcome clinico, suggerendo quindi l'eliminazione del grado P1 per mancanza di impatto sulla prognosi del paziente [59]. I gradi 3 e 4 del sistema SFU sono stati inoltre considerati come un unico gruppo, considerato il minor numero

di pazienti facente parte di quest'ultimo. Per entrambe le classificazioni è stato considerato il grado maggiore fra quelli dei due reni dello stesso paziente.

- *Necessità di intervento*: 13 pazienti hanno necessitato di intervento chirurgico, con OR di 9.78 per i gradi 3/4 SFU e OR di 9.21 per i gradi P2/P3 UTD, entrambi significativi ($p < 0.05$).
- *Sviluppo di infezioni*: con nessuna delle due classificazioni si è riusciti a calcolare dei valori di OR significativi ($p > 0.05$)
- *Sviluppo di una delle complicanze*: Il rischio di sviluppare infezione o andare incontro a necessità di intervento chirurgico si è dimostrato essere correlato ai gradi UTD con significatività, ma nessuna significatività per SFU. I gradi P2/P3 hanno dimostrato un OR di 3.48 con $p < 0.05$.

Si è quindi stabilita una correlazione fra entrambi i sistemi di grading e il rischio di necessità di intervento, risultato già dimostrato da altri studi [38] e fra il grado secondo il sistema UTD e il rischio di sviluppare una delle due complicanze considerate (intervento o infezione). La mancanza di correlazione significativa fra il grado di dilatazione e lo sviluppo di infezione è probabilmente dovuta alla scarsa numerosità del campione considerato e ai pochi casi di infezioni (nove) presenti nel gruppo di studio. Il nostro studio però risulta concorde con la letteratura nell'evidenziare come patogeno più frequente di infezione l'E.Coli (otto casi su nove), tre sono risultati in corso di profilassi.

Per quanto riguarda lo sviluppo di ipertensione arteriosa, nove pazienti hanno mostrato valori pressori superiori al 95esimo percentile del range di riferimento alle visite di controllo ai tre anni, tuttavia la mancanza del dato "pressione arteriosa" in più di metà dei soggetti in studio non ha consentito un'analisi statistica di questa variabile.

Il sistema UTD sembrerebbe essere più sensibile nel predire il rischio generico di sviluppo di complicanze, nonostante il suo utilizzo non abbia ancora sostituito quello del grading SFU. Ciò è in accordo con la letteratura, in cui sono presenti studi che dimostrano che la risoluzione spontanea, lo sviluppo di uropatie, la necessità di chirurgia e il rischio di IVU sono associate al grado UTD [67], che i pazienti con UTD P3 mostrano maggior incidenza di ridotta funzionalità renale e drenaggio ritardato alla scintigrafia con MAG3 [60], che il sistema UTD è quello

che mostra migliore predittività nello sviluppo di reflusso vescico-ureterale e cicatrici (scar) renali [44], e che possiede un più alto inter-observer agreement rispetto alla classificazione SFU [53,54]. La variabilità inter-osservatore rimane comunque consistente, soprattutto per i gradi moderati di dilatazione [61].

La netta differenza fra i gradi P2/P3 del sistema UTD e i gradi 3/4 del sistema SFU e i gradi inferiori delle stesse classificazioni nel predire il rischio di intervento potrebbero suggerire un possibile vantaggioso accorpamento di questi gradi nelle classificazioni per generare classi di rischio con maggiori differenze di prognosi. Andrebbe tuttavia svolto uno studio multicentrico a più ampia numerosità per confrontare i livelli di significatività fra i vari gradi delle due classificazioni, singoli o accorpati, nel predire lo sviluppo di complicanze, per confermare una eventuale utilità di questa modifica.

I limiti dello studio possono essere considerati i seguenti: scarsa numerosità di pazienti per raggiungere significatività statistica per alcuni endpoint, inoltre con numerosità più ampia si potrebbero suddividere i pazienti in base alla patologia sottostante alla dilatazione; non tutti i pazienti al follow up dei tre anni avevano dati relativi a segni di malattia renale cronica come proteinuria e ipertensione, non è stato quindi possibile indagare la correlazione fra il grado di dilatazione e queste complicanze; nel nostro lavoro abbiamo considerato un follow up di tre anni, tuttavia prolungandolo sarebbe stata forse possibile la comparsa di alcune complicanze considerate negli endpoint non evidenti ai tre anni.

Sarebbe in ultima analisi opportuno condurre uno studio multicentrico per aumentare la significatività dei risultati e superare in parte la difficoltà e talvolta impossibilità di avere una raccolta dati completa, problematica comune negli studi retrospettivi.

6. CONCLUSIONI

Si è stabilita una correlazione fra entrambi i sistemi di grading e il rischio di necessità di intervento e fra i gradi P2/P3 del sistema UTD e il rischio di sviluppare una delle due complicanze considerate (intervento o infezione). Come in accordo con la letteratura, il sistema UTD sembra essere più sensibile nell'individuare il rischio di sviluppare complicanze. Entrambi i sistemi non hanno mostrato correlazione significativa con lo sviluppo di infezioni. Sarà necessario condurre uno studio multicentrico a carattere prospettico di elevata numerosità per identificare i sottogruppi di pazienti a maggior rischio di sviluppare complicanze nefrologiche e dare maggiore significatività statistica ai dati da noi osservati.

BIBLIOGRAFIA

1. Kohl S, Habbig S, Weber LT, Liebau MC. Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Mol Cell Pediatr.* 2021 Feb 24;8(1):2.
2. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM, Giles RH, Knoers NV. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Dec;11(12):720-31.
3. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, Cooper C, Crino J, Darge K, Herndon CD, Odibo AO, Somers MJ, Stein DR. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol.* 2014 Dec;10(6):982-98.
4. Wheater. *Istologia ed anatomia microscopica* Wheater - Young - O' Dowd – Woodford VI ed. 2014.
5. *Anatomia del Gray* 41ed Susan Standring MBE, PhD, DSc, FRC, Hon FAS, Hon FRCS Emeritus Professor of Anatomy, King's College London, UK .
6. *Embriologia Umana* 3a ed. De Felici- Boitani - Bouchè - Canipari -Dolfi - Filippini - Musarò - Papaccio – Salustri.
7. *Rugarli Medicina interna sistematica* Claudio Rugarli et al. Settima edizione.
8. Vivante A, Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, Hildebrandt F. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *Pediatr Nephrol.* 2014 Apr;29(4):695-704.
9. Calderon-Margalit R, Efron G, Pleniceanu O, Tzur D, Stern-Zimmer M, Afek A, Erlich T, Derazne E, Kark JD, Keinan-Boker L, Twig G, Vivante A. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract and Adulthood risk of Urinary Tract Cancer. *Kidney Int Rep.* 2021 Jan 10;6(4):946-952.
10. Simões E Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J).* 2020 Mar-Apr;96 Suppl 1:65-79.
11. Hamdy RF, Pohl HG, Forster CS. Antibiotic Prophylaxis Prescribing Patterns of Pediatric Urologists for Children with Vesicoureteral Reflux and other Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Urology.* 2020 Feb;136:225-230.
12. Kagan M, Pleniceanu O, Vivante A. The genetic basis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2022 Feb 4.
13. Sanna-Cherchi S, Westland R, Ghiggeri GM, Gharavi AG. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Clin Invest.* 2018 Jan 2;128(1):4-15.

14. Vivante A, Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, Hildebrandt F. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *Pediatr Nephrol.* 2014 Apr;29(4):695-704.
15. Westland R, Renkema KY, Knoers NVAM. Clinical Integration of Genome Diagnostics for Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Dec 31;16(1):128-137.
16. van der Ven AT, Connaughton DM, Ityel H, Mann N, Nakayama M, Chen J, Vivante A, Hwang DY, Schulz J, Braun DA, Schmidt JM, Schapiro D, Schneider R, Warejko JK, Daga A, Majmundar AJ, Tan W, Jobst-Schwan T, Hermle T, Widmeier E, Ashraf S, Amar A, Hoogstraaten CA, Hugo H, Kitzler TM, Kause F, Kolvenbach CM, Dai R, Spaneas L, Amann K, Stein DR, Baum MA, Somers MJG, Rodig NM, Ferguson MA, Traum AZ, Daouk GH, Bogdanović R, Stajić N, Soliman NA, Kari JA, El Desoky S, Fathy HM, Milosevic D, Al-Saffar M, Awad HS, Eid LA, Selvin A, Senguttuvan P, Sanna-Cherchi S, Rehm HL, MacArthur DG, Lek M, Laricchia KM, Wilson MW, Mane SM, Lifton RP, Lee RS, Bauer SB, Lu W, Reutter HM, Tasic V, Shril S, Hildebrandt F. Whole-Exome Sequencing Identifies Causative Mutations in Families with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Sep;29(9):2348-2361.
17. Pousa PA, Mendonça TSC, Fonseca LM, Oliveira EA, Belisário AR, Simões E Silva AC. Evaluation of insertion/deletion (I/D) polymorphisms of ACE gene and circulating levels of angiotensin II in congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Mol Biol Rep.* 2022 Feb 25.
18. Ahn YH, Lee C, Kim NKD, Park E, Kang HG, Ha IS, Park WY, Cheong HI. Targeted Exome Sequencing Provided Comprehensive Genetic Diagnosis of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Clin Med.* 2020 Mar 10;9(3):751.
19. Murugapoopathy V, Gupta IR. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 May 7;15(5):723-731.
20. Münch J, Engesser M, Schönauer R, Hamm JA, Hartig C, Hantmann E, Akay G, Pehlivan D, Mitani T, Coban Akdemir Z, Tüysüz B, Shirakawa T, Dateki S, Claus LR, van Eerde AM; Genomics England Research Consortium, Smol T, Devisme L, Franquet H, Attié-Bitach T, Wagner T, Bergmann C, Höhn AK, Shril S, Pollack A, Wenger T, Scott AA, Paolucci S, Buchan J, Gabriel GC, Posey JE, Lupski JR, Petit F, McCarthy AA, Pazour GJ, Lo CW, Popp B, Halbritter J. Biallelic pathogenic variants in roundabout guidance receptor 1 associate with syndromic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2022 Feb 26:S0085-2538(22)00157-0.
21. Zheng B, Seltzsam S, Wang C, Schierbaum L, Schneider S, Wu CW, Dai R, Connaughton DM, Nakayama M, Mann N, Stajic N, Mane S, Bauer SB, Tasic V, Nam HJ, Shril S, Hildebrandt F. Whole exome sequencing identifies FOXL2, FOXA2 and FOXA3 as candidate genes for monogenic congenital anomalies of the kidneys and urinary tract. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Sep 2:gfab253.

22. Seltzsam S, Wang C, Zheng B, Mann N, Connaughton DM, Wu CW, Schneider S, Schierbaum L, Kause F, Kolvenbach CM, Nakayama M, Dai R, Ottlewski I, Schneider R, Deutsch K, Buerger F, Klämbt V, Mao Y, Onuchic-Whitford AC, Nicolas-Frank C, Yousef K, Pantel D, Lai EW, Salmanullah D, Majmundar AJ, Bauer SB, Rodig NM, Somers MJG, Traum AZ, Stein DR, Daga A, Baum MA, Daouk GH, Tasic V, Awad HS, Eid LA, El Desoky S, Shalaby M, Kari JA, Fathy HM, Soliman NA, Mane SM, Shril S, Ferguson MA, Hildebrandt F. Reverse phenotyping facilitates disease allele calling in exome sequencing of patients with CAKUT. *Genet Med*. 2022 Feb;24(2):307-318.
23. Narikot A, Pardeshi VC, Shubha AM, Iyengar A, Vasudevan A. Deciphering the mutation spectrum in south Indian children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *BMC Nephrol*. 2022 Jan 3;23(1):1.
24. Alp EK, Dönmez Mİ, Alp H, Elmacı AM. The association between the congenital heart diseases and congenital anomalies of the kidney and the urinary tract in nonsyndromic children. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2022 Jan;62(1):4-10.
25. Connaughton DM, Dai R, Owen DJ, Marquez J, Mann N, Graham-Paquin AL, Nakayama M, Coyaud E, Laurent EMN, St-Germain JR, Blok LS, Vano A, Klämbt V, Deutsch K, Wu CW, Kolvenbach CM, Kause F, Ottlewski I, Schneider R, Kitzler TM, Majmundar AJ, Buerger F, Onuchic-Whitford AC, Youying M, Kolb A, Salmanullah D, Chen E, van der Ven AT, Rao J, Ityel H, Seltzsam S, Rieke JM, Chen J, Vivante A, Hwang DY, Kohl S, Dworschak GC, Hermle T, Alders M, Bartolomaeus T, Bauer SB, Baum MA, Brilstra EH, Challman TD, Zyskind J, Costin CE, Dipple KM, Duijkers FA, Ferguson M, Fitzpatrick DR, Fick R, Glass IA, Hulick PJ, Kline AD, Krey I, Kumar S, Lu W, Marco EJ, Wentzensen IM, Mefford HC, Platzer K, Povolotskaya IS, Savatt JM, Shcherbakova NV, Senguttuvan P, Squire AE, Stein DR, Thiffault I, Voinova VY, Somers MJG, Ferguson MA, Traum AZ, Daouk GH, Daga A, Rodig NM, Terhal PA, van Binsbergen E, Eid LA, Tasic V, Rasouly HM, Lim TY, Ahram DF, Gharavi AG, Reutter HM, Rehm HL, MacArthur DG, Lek M, Laricchia KM, Lifton RP, Xu H, Mane SM, Sanna-Cherchi S, Sharrocks AD, Raught B, Fisher SE, Bouchard M, Khokha MK, Shril S, Hildebrandt F. Mutations of the Transcriptional Corepressor ZMYM2 Cause Syndromic Urinary Tract Malformations. *Am J Hum Genet*. 2020 Oct 1;107(4):727-742.
26. Wu CW, Mann N, Nakayama M, Connaughton DM, Dai R, Kolvenbach CM, Kause F, Ottlewski I, Wang C, Klämbt V, Seltzsam S, Lai EW, Selvin A, Senguttuva P, Bodamer O, Stein DR, El Desoky S, Kari JA, Tasic V, Bauer SB, Shril S, Hildebrandt F. Phenotype expansion of heterozygous FOXC1 pathogenic variants toward involvement of congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT). *Genet Med*. 2020 Oct;22(10):1673-1681.
27. Nigam A, Knoers NVAM, Renkema KY. Impact of next generation sequencing on our understanding of CAKUT. *Semin Cell Dev Biol*. 2019 Jul;91:104-110.
28. Mann N, Kause F, Henze EK, Gharpure A, Shril S, Connaughton DM, Nakayama M, Klämbt V, Majmundar AJ, Wu CW, Kolvenbach CM, Dai R, Chen J, van der Ven AT, Ityel H, Tooley MJ, Kari JA, Bownass L, El Desoky S, De Franco E, Shalaby M, Tasic V, Bauer SB, Lee RS, Beckel JM, Yu W, Mane SM,

Lifton RP, Reutter H, Ellard S, Hibbs RE, Kawate T, Hildebrandt F. *CAKUT and Autonomic Dysfunction Caused by Acetylcholine Receptor Mutations*. *Am J Hum Genet*. 2019 Dec 5;105(6):1286-1293.

29. Verbitsky M, Westland R, Perez A, Kiryluk K, Liu Q, Krithivasan P, Mitrotti A, Fasel DA, Batourina E, Sampson MG, Bodria M, Werth M, Kao C, Martino J, Capone VP, Vivante A, Shril S, Kil BH, Marasà M, Zhang JY, Na YJ, Lim TY, Ahram D, Weng PL, Heinzen EL, Carrea A, Piaggio G, Gesualdo L, Manca V, Masnata G, Gigante M, Cusi D, Izzi C, Scolari F, van Wijk JAE, Saraga M, Santoro D, Conti G, Zamboli P, White H, Drozd D, Zachwieja K, Miklaszewska M, Tkaczyk M, Tomczyk D, Krakowska A, Sikora P, Jarmoliński T, Borszewska-Kornacka MK, Pawluch R, Szczepanska M, Adamczyk P, Mizerska-Wasiak M, Krzemien G, Szmigielska A, Zaniew M, Dobson MG, Darlow JM, Puri P, Barton DE, Furth SL, Warady BA, Gucev Z, Lozanovski VJ, Tasic V, Pisani I, Allegri L, Rodas LM, Campistol JM, Jeanpierre C, Alam S, Casale P, Wong CS, Lin F, Miranda DM, Oliveira EA, Simões-E-Silva AC, Barasch JM, Levy B, Wu N, Hildebrandt F, Ghiggeri GM, Latos-Bielenska A, Materna-Kiryluk A, Zhang F, Hakonarson H, Papaioannou VE, Mendelsohn CL, Gharavi AG, Sanna-Cherchi S. *The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract*. *Nat Genet*. 2019 Jan;51(1):117-127.

30. Kitzler TM, Schneider R, Kohl S, Kolvenbach CM, Connaughton DM, Dai R, Mann N, Nakayama M, Majmundar AJ, Wu CW, Kari JA, El Desoky SM, Senguttuvan P, Bogdanovic R, Stajic N, Valivullah Z, Lek M, Mane S, Lifton RP, Tasic V, Shril S, Hildebrandt F. *COL4A1 mutations as a potential novel cause of autosomal dominant CAKUT in humans*. *Hum Genet*. 2019 Oct;138(10):1105-1115.

31. Kurtzeborn K, Kwon HN, Kuure S. *MAPK/ERK Signaling in Regulation of Renal Differentiation*. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 10;20(7):1779.

32. Jain S, Chen F. *Developmental pathology of congenital kidney and urinary tract anomalies*. *Clin Kidney J*. 2018 Dec 1;12(3):382-399.

33. Cai M, Lin N, Su L, Wu X, Xie X, Li Y, Chen X, Dai Y, Lin Y, Huang H, Xu L. *Detection of copy number disorders associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in fetuses via single nucleotide polymorphism arrays*. *J Clin Lab Anal*. 2020 Jan;34(1):e23025.

34. Stonebrook E, Hoff M, Spencer JD. *Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Clinical Review*. *Curr Treat Options Pediatr*. 2019;5(3):223-235.

35. Arora M, Prasad A, Kulshreshtha R, Baijal A. *Significance of third trimester ultrasound in detecting congenital abnormalities of kidney and urinary tract—a prospective study*. *J Pediatr Urol*. 2019 Aug;15(4):334-340.

36. Nguyen HT, Phelps A, Coley B, Darge K, Rhee A, Chow JS. *2021 update on the urinary tract dilation (UTD) classification system: clarifications, review of the literature, and practical suggestions*. *Pediatr Radiol*. 2022 Apr;52(4):740-751.

37. Vincent K, Murphy HJ, Twombly KE. Urinary Tract Dilation in the Fetus and Neonate. *Neoreviews*. 2022 Mar 1;23(3):e159-e174.
38. Melo FF, Vasconcelos MA, Mak RH, Silva ACSE, Dias CS, Colosimo EA, Silva LR, Oliveira MCL, Oliveira EA. Postnatal urinary tract dilatation classification: improvement of the accuracy in predicting kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2022 Mar;37(3):613-623.
39. Liu Y, Shi H, Yu X, Xiang T, Fang Y, Xie X, Pan X, Li X, Sun Z, Zhang B, Fu S, Rao J. Risk Factors Associated With Renal and Urinary Tract Anomalies Delineated by an Ultrasound Screening Program in Infants. *Front Pediatr*. 2022 Jan 24;9:728548.
40. Vallasciani S, Bujons Tur A, Gatti J, Machado M, Cooper CS, Farrugia MK, Zhou H, El Anbari M, Lopez PJ. Hydronephrosis Classifications: Has UTD Overtaken APD and SFU? A Worldwide Survey. *Front Pediatr*. 2021 Apr 12;9:646517.
41. Singh N, Bansal V, Satoskar P, Faisal S. A Retrospective Analysis to Evaluate Role of the New UTD Classification System in Prenatal Prediction of Severity and Postnatal Outcome in Antenatally Diagnosed Urinary Tract Dilatation Abnormalities. *J Obstet Gynaecol India*. 2021 Jun;71(3):268-276.
42. Green CA, Adams JC, Goodnight WH, Odibo AO, Bromley B, Jelovsek JE, Stamilio DM, Venkatesh KK. Frequency and prediction of persistent urinary tract dilation in the third trimester and postnatal urinary tract dilation in the infant following diagnosis in the second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Aug 9.
43. Vemulakonda VM. Ureteropelvic junction obstruction: diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr*. 2021 Apr 1;33(2):227-234.
44. Dogan GM, Sigirci A, Cengiz A, Tasolar SD, Yildiz T, Tabel Y, Elmas AT, Otlu M, Dogan SM. Comparison of Urinary Tract Dilatation and Society of Fetal Urology systems in the detection of vesicourethral reflux and renal scar. *Pol J Radiol*. 2021 Jul 23;86:e449-e454.
45. Herthelius M, Axelsson R, Lidfelt KJ. Antenatally detected urinary tract dilatation: a 12-15-year follow-up. *Pediatr Nephrol*. 2020 Nov;35(11):2129-2135.
46. Onen A. Grading of Hydronephrosis: An Ongoing Challenge. *Front Pediatr*. 2020 Aug 27;8:458.
47. Chow JS, Koning JL, Back SJ, Nguyen HT, Phelps A, Darge K. Classification of pediatric urinary tract dilation: the new language. *Pediatr Radiol*. 2017 Aug;47(9):1109-1115.
48. Zhang H, Zhang L, Guo N. Validation of "urinary tract dilation" classification system: Correlation between fetal hydronephrosis and postnatal urological abnormalities. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(2):e18707.

49. Pennesi M, Amoroso S, Bassanese G, Pintaldi S, Giacomini G, Barbi E. Frequency of urinary tract infection in children with antenatal diagnosis of urinary tract dilatation. *Arch Dis Child*. 2020 Mar;105(3):260-263.
50. Nelson CP, Lee RS, Trout AT, Servaes S, Kraft KH, Barnewolt CE, Logvinenko T, Chow JS. Interobserver and Intra-Observer Reliability of the Urinary Tract Dilation Classification System in Neonates: A Multicenter Study. *J Urol*. 2019 Jun;201(6):1186-1192.
51. Pelliccia P, Sferrazza Papa S, Cavallo F, Tagi VM, Di Serafino M, Esposito F, Persico A, Vezzali N, Vallone G. Prenatal and postnatal urinary tract dilation: advantages of a standardized ultrasound definition and classification. *J Ultrasound*. 2019 Mar;22(1):5-12.
52. Braga LH, Farrokhyar F, D'Cruz J, Pemberton J, Lorenzo AJ. Risk factors for febrile urinary tract infection in children with prenatal hydronephrosis: a prospective study. *J Urol*. 2015 May;193(5 Suppl):1766-71.
53. Han M, Kim HG, Lee JD, Park SY, Sur YK. Conversion and reliability of two urological grading systems in infants: the Society for Fetal Urology and the urinary tract dilatation classifications system. *Pediatr Radiol*. 2017 Jan;47(1):65-73.
54. Nelson CP, Heller HT, Benson CB, Asch EH, Durfee SM, Logvinenko T, Bromley B. Interobserver Reliability of the Antenatal Consensus Classification System for Urinary Tract Dilatation. *J Ultrasound Med*. 2020 Mar;39(3):551-557.
55. Braga LH, McGrath M, Farrokhyar F, Jegatheeswaran K, Lorenzo AJ. Society for Fetal Urology Classification vs Urinary Tract Dilation Grading System for Prognostication in Prenatal Hydronephrosis: A Time to Resolution Analysis. *J Urol*.
56. Suson KD, Preece J. Do current scientific reports of hydronephrosis make the grade? *J Pediatr Urol*. 2020 Oct;16(5):597.e1-597.e6.
57. Kaspar CDW, Lo M, Bunchman TE, Xiao N. The antenatal urinary tract dilation classification system accurately predicts severity of kidney and urinary tract abnormalities. *J Pediatr Urol*. 2017 Oct;13(5):485.e1-485.e7.
58. Weitz M, Schmidt M. To screen or not to screen for vesicoureteral reflux in children with ureteropelvic junction obstruction: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2017 Jan;176(1):1-9.
59. Nelson CP, Lee RS, Trout AT, Servaes S, Kraft KH, Barnewolt CE, Logvinenko T, Chow JS. The association of postnatal urinary tract dilation risk score with clinical outcomes. *J Pediatr Urol*. 2019 Aug;15(4):341.e1-341.e6.
60. Agard H, Massanyi E, Albertson M, Anderson M, Alam M, Lyden E, Del Rio CV. The different elements of the Urinary Tract Dilation (UTD) Classification System and their capacity to predict findings on mercaptoacetyltriglycine (MAG3) diuretic renography. *J Pediatr Urol*. 2020 Oct;16(5):686.e1-686.e6.

61. Rickard M, Easterbrook B, Kim S, Farrokhyar F, Stein N, Arora S, Belostotsky V, DeMaria J, Lorenzo AJ, Braga LH. Six of one, half a dozen of the other: A measure of multidisciplinary inter/intra-rater reliability of the society for fetal urology and urinary tract dilation grading systems for hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2017 Feb;13(1):80.e1-80.e5.
62. Sencan A, Carvas F, Hekimoglu IC, Caf N, Sencan A, Chow J, Nguyen HT. Urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children with mild antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2014 Dec;10(6):1008-13.
63. Hsu CN, Lu PC, Hou CY, Tain YL: Blood pressure abnormalities associated with gut microbiota-derived short chain fatty acids in children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Clin Med* 8: E1090, 2019.
64. Fédou C, Camus M, Lescat O, Feuillet G, Mueller I, Ross B, Buléon M, Neau E, Alves M, Goudounéche D, Breuil B, Boizard F, Bardou Q, Casemayou A, Tack I, Dreux S, Batut J, Blader P, Burlet-Schiltz O, Decramer S, Wirth B, Klein J, Saulnier-Blache JS, Buffin-Meyer B, Schanstra JP. Mapping of the amniotic fluid proteome of fetuses with congenital anomalies of the kidney and urinary tract identifies plastin 3 as a protein involved in glomerular integrity. *J Pathol.* 2021 Aug;254(5):575-588.
65. Rao PK, Palmer JS. Prenatal and postnatal management of hydronephrosis. *ScientificWorldJournal.* 2009 Jul 13;9:606-14.
66. Aytaç B, Sehitoğlu I, Vuruskan H. Multicystic dysplastic kidney: four-year evaluation. *Turk Patoloji Derg.* 2011;27(3):210-4.
67. Bratina P, Kersnik Levart T. Clinical outcome is associated with the Urinary Tract Dilatation Classification System grade. *Croat Med J.* 2020 Jul 5;61(3):246-251.
68. Zanetta VC, Rosman BM, Bromley B, Shipp TD, Chow JS, Campbell JB, et al. Variations in management of mild pre- natal hydronephrosis among maternal-fetal medicine obstetricians, and pediatric urologists and radiologists. *J Urol* 2012;188:1935e9.
69. Lence T, Lockwood GM, Storm DW, Ward CE, Cooper CS. The utility of renal sonographic measurements in differentiating children with high grade congenital hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2021 Oct;17(5):660.e1-660.e9.
70. Kitchens DM, Herndon CD. Postnatal imaging of antenatal hydronephrosis. *ScientificWorldJournal.* 2009 May 29;9:393-9.
71. Braga LH, Mijovic H, Farrokhyar F, Pemberton J, DeMaria J, Lorenzo AJ. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in antenatal hydronephrosis. *Pediatrics.* 2013 Jan;131(1):e251-61.
72. Golbus MS, Harrison MR, Filly RA, Callen PW, Katz M. In utero treatment of urinary tract obstruction. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Feb 15;142(4):383-8.

73. Quintero RA, Hume R, Smith C, Johnson MP, Cotton DB, Romero R, Evans MI. Percutaneous fetal cystoscopy and endoscopic fulguration of posterior urethral valves. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jan;172(1 Pt 1):206-9.

74. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, Lee R, Perez-Brayfield M, Metcalfe P, Yerkes E, Cendron M, Campbell JB. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2010 Jun;6(3):212-31.