

Patologia ostruttiva del giunto pieloureterale: alcune nuove acquisizioni sulla etiopatogenesi e sulla diagnostica

C. ALBERTI, A. TIZZANI

I^a Clinica Urologica dell'Università degli Studi di Torino, Torino

Ureteropelvic junction obstruction: some new acquisitions about etiology, pathophysiology and diagnostics

ABSTRACT: *The etiopathogenesis of uretero-pelvic junction obstruction (UPJO) has been the subject of many speculations and it remains, in some ways, a debatable matter. Some recently reported thorough research refer to neuro-mediated pathogenetic mechanisms rather than (or together with) myogenic ones.*

Advances in US, radioisotopic functional imaging, CT and RM contribute to differentiate the obstructive conditions from the non-obstructive ones and to afford today a better assessment of renal functional damage. Particularly, diuretic renography is a non-invasive test for characterization of the renal functional abnormalities resulting from UPJO. Helical CT with angiography is a useful technique for identification of crossing vessels (pyelo-vascular tangle) which can be used for the pre-surgical planning of endopyelotomy. Endoluminal ultrasonography can be used to guide the position of the incision for endopyelotomy (US-guided endopyelotomy).

Laboratory examinations are important to determine the overall renal function (serum creatinine, acid-base balance, serum electrolytes, etc.), urinary MCP-1 and NAG (markers of tubular damage), and to rule out urinary tract infections.

The management of UPJO (watchful waiting; either open or laparoscopic dismembered pyeloplasty; endoluminal procedures) is greatly influenced by the diagnostic evaluation.

The paper aims to outline the advances in both physiopathology and diagnostics of UPJO on the basis of a review of the literature. (Urologia 2003; 70: 5-16)

KEY WORDS: *Ureteropelvic junction obstruction, Hydronephrosis, Pathophysiology, Diagnostics*

PAROLE CHIAVE: *Ostruzione giunto pieloureterale, Idronefrosi, Fisiopatologia, Diagnostica*

Introduzione

Una terminologia non sempre appropriata, se confrontata con la varietà dei possibili substrati etiologici, ricorre in alcune definizioni proposte con l'intento di conglobare circostanze diverse di ostruzione del giunto pieloureterale; così, *stenosi giuntale* (1-6) o, ancora più equivocamente, *malattia del giunto*, pertinenti soltanto ben precise situazioni, costituiscono

espressioni semanticamente troppo restrittive per includere le numerose condizioni, estrinseche ed intrinseche, di ostruzione, meccanica o dinamica, del giunto pieloureterale. Di qui, il suggerimento all'impiego di una terminologia d'ampia significanza – *patologia ostruttiva del giunto pieloureterale* – inclusiva dei diversi fattori causali, anatomici e funzionali, di ostacolo escretorio giuntale potenzialmente atto ad indurre danno renale (7, 8).

Etiopatogenesi

Degli eterogenei fattori ostruttivi del giunto pieloureterale viene proposto un prospetto schematico (Tab. I) derivante dallo sviluppo di sintesi classificative del passato (9-15).

Risulta, soprattutto accreditata in letteratura, la tesi di prevalente *patologia propria-parietale* del giunto pieloureterale, espressa da malstrutturazioni (disposizione longitudinale, anziché spirale, delle fibre muscolari lisce, ipoplasia e dissociazione miocellulare, aumentata deposizione di collagene) realizzanti un ostacolo dinamico – tratto inerte disectasico ed aperistaltico ma pervio allo strumento esploratore, *probe patient* – piuttosto che la correlazione causale con numerosi fattori estrinseci (vasi anomali, briglie, membrane avventiziali, ecc.) di cui, un tempo, si sopravvalutò l'importanza fino ad indurre ad interventi (sezione di vasi, pieloureterolisi, sbrigliamenti) poco o affatto risolutivi dell'affezione (10-19). Molto frequentemente, rapporti conflittuali pelvi-vaso (*ureteropelvic-vascular tangle*) (15), con compressione vascolare del giunto, sono conseguenti a pielectasia da patologia propria giuntale: il ba-

cinetto dilatato va ad intercettare un vaso, a decorso del tutto normale, che, soltanto secondariamente, accentua l'ostacolo escretorio mediante meccanismo compressivo tout court o/e danno ischemico giuntale da microtrauma vibratorio indotto dalle pulsazioni arteriose (19). Solo in un numero esiguo di casi, vasi arteriosi "aberranti" hanno un ruolo etiologicamente primitivo nel determinismo dell'ostruzione giuntale; molto sovente, invece, vasi arteriosi incrocianti il giunto pieloureterale (*crossing vessels*) (20), privi di qualsiasi implicanza etiologica primaria nella patologia ostruttiva giuntale, contribuiscono all'irrorazione renale, segnatamente polare inferiore, per cui una loro sconsiderata sezione, oltre a risultare inutile ai fini disostruttivi, comporta un critico danno ischemico parenchimale (11, 14, 18-23).

Della possibile contiguità anatomica pielo-vascolare è doveroso tenere conto, specie nei trattamenti endopielotomici, per il rischio di gravi complicanze (emorragia, fistola arterovenosa, ecc.) da sezione accidentale vascolare (4, 24).

Sottolinea il rapporto epifenomenico dei *crossing vessels* rispetto alle primitive lesioni parietali del giunto, il loro più frequente riscontro nel-

TABELLA I - FATTORI ETIOPATOGENETICI DELLA PATOLOGIA OSTRUTTIVA PIELOURETERALE

Congeniti	Intrinseci:	<ul style="list-style-type: none">malstrutturazioni parietali (abnorme orientamento delle miocellule; ipoplasia miocellulare; incremento del collagene; fibrosi) configuranti la "malattia propria" del giunto pieloureteralevalvole (flap valve), speroni, pliche, fetal folds (9)atresie, stenosi (25)inserzione alta dell'uretere alla pelvi (per vari aspetti fisiopatologici-idrodinamici, viene considerata come fattore estrinseco (7, 26)morfortipologia pellica "a palla" (pelvi chiusa) con anomala geometria d'impianto, ad angolo retto anziché imbutiforme, dell'uretere alla limitante inferiore pellicaimplicanze neurogene: alterazioni della neurotrasmissione nitrergica, peptidergica a livello giuntale
	Estrinseci:	<ul style="list-style-type: none">vasi incrocianti il giunto pieloureterale (crossing vessels)briglie, membrane avventiziali fetali

L'ostruzione "intrinseca" è caratterizzata da curva pressione-flusso ad andamento lineare; l'ostruzione "estrinseca" è caratterizzata da curva pressione-flusso non lineare, di tipo volume-dipendente (la pressione endopiellica aumenta bruscamente quando è raggiunto un certo volume pellico in grado di attivare il meccanismo ostruttivo) (7, 26).

Acquisiti **Intrinseci:**

- neoplasie (uroteliomi, leiomiomi, emangiomi, ecc.)
- urolitiasi

Estrinseci:

- fibrosi peripelouretale, idiopatica e secondaria

Il reflusso vescicoureterale d'alto grado, tramite iperafflusso retrogrado d'urina, comporta allungamento, angolazione, torsione (kinking) ureterale e distensione del bacinetto, con aspetti talora sovrapponibili a quelli propri della patologia ostruttiva giuntale (28-32).

la patologia ostruttiva giuntale dell'adulto piuttosto che del bambino (20, 23).

Briglie e membrane avventiziali derivano, sovente, da organizzazione di raccolte peripieliche conseguenti a reflussi pielointerstiziali e pielosinuzali in idronefrosi fetale da primitiva ostruzione parietale giuntale (10, 14).

Del tutto raramente sono state individuate *stenosi intrinseche* con impervietà anatomica del giunto allo strumento esploratore; eccezionale, infatti, l'atresia da arresto di sviluppo e canalizzazione del dotto mesonefrico (25).

L'impianto alto dell'uretere alla pelvi è interpretabile come espressione di alterata geometria bacinetto-orifizio ureterale conseguente a dilatazione della pelvi particolarmente accentuata in corrispondenza della sua limitante inferiore che, così, risulta sottoslivellata rispetto all'inserzione ureterale (14, 19).

Ha suscitato interesse, alla fine degli anni Sessanta, il ribaltamento concettuale del nesso patogenetico acalasia giuntale-dilatazione pelvica: per bacinetti congenitamente "chiusi", la configurazione a palla con inserzione ad angolo retto dell'orifizio ureterale alla pelvi, anziché imbutiforme come per i bacinetti congenitamente "aperti" piramidiformi, comporterebbe, al sopraggiungere dell'onda peristaltica pelvica, lo sviluppo di vettori di forza centripeti in corrispondenza del giunto, realizzanti una sorta di meccanismo di continenza con ostacolo all'efflusso di urina dal bacinetto. A siffatta alterazione dinamica conseguirebbero lesioni strutturali giuntali (ipertrofia dei fasci muscolari circolari con aspetto pseudosfinterico; incremento connettivale tra le fibre muscolari) configuranti il substrato anatomico di una malattia giuntale secondaria alla particolare morfotipologia pelvica (27).

Oggi, a fronte di un ridimensionamento delle implicanze causali estrinseche, la patologia ostruttiva del giunto pieloureterale viene considerata, sulla base di elementi probativi consolidati (33-37), come espressione, soprattutto, di alterazioni intrinseche parietali: abnorme sintesi di collagene da parte delle miocellule, parallela a riduzione del loro contenuto in colinoesterasi, e dei miofibroblasti, prevalente in sede intrafascicolare (collagene tipo III) rispetto alla sede interfascicolare (collagene tipo I), donde dissociazione della muscolatura liscia. Ne consegue, in ambito funzionale, arresto della peristalsi correlato ad ostacolata propagazione dell'attività bioelettrica originata da pace-maker a sede calicopielvica (38, 39).

Da recenti ricerche di immunoistochimica e biologia molecolare sembrerebbe, però, emergere l'in-

tervento di *meccanismi di tipo neurogeno* nella patogenesi, sostanzialmente dinamica, della malattia ostruttiva giuntale: il difetto di rilasciamento del giunto e, quindi, l'incapacità ad accogliere la proiezione (apporto d'urina) dell'onda peristaltica pelvica, verrebbe riferito a precaria neuromodulazione nitrgergica giuntale a causa della ridotta espressione locale del gene della sintetasi neuronale dell'ossido nitrico (40), in analogia a quanto rilevato nella stenosi ipertrofica del piloro (41) e nella malattia di Hirschsprung (42), a fronte di un maggior sviluppo della innervazione peptidergica (neuropeptide Y) (43). Non risultano, a tutt'oggi, confermate supposte alterazioni recettoriali colinergiche-muscariniche o/e adrenergiche a livello giunzionale pieloureterale; tali supposizioni, concettualmente intriganti per analogismi con patologie ostruttive dinamiche in altra sede (tratto cervico-prostatico dell'uretra, colon, vie aeree) (44-47), se comprovate, indurrebbero a spiegare gran parte del problema etiopatogenetico dell'ostruzione giuntale secondo un modello interpretativo di tipo neurogeno.

Le incertezze in ambito etiopatogenetico risentono pure delle difficoltà di caratterizzazione anatomica del giunto pieloureterale (Tab. II) data l'assenza di elementi morfostrutturali atti ad identificarlo; molto genericamente, infatti, può essere definito come tratto di transizione dalla pelvi nell'uretere. Saltuariamente riaffiora, in letteratura, l'attribuzione al giunto di strutture sfinteriche o pseudosfinteriche; ma supposti apparati sfinterali – sfintere pielobulbare e sfintere bulboureterale (48) – si sono configurati, alla prova di rilievi obiettivi, come artificiose concettualizzazioni nel tentativo di conferire autonomia anatomica al giunto pieloureterale (7, 14, 18). Risulta anche poco convincente l'ipotesi di uno sfintere funzionale che, però, studi recenti ripropongono sulla base di rilievi elettromanometrici (cuspidi pressorie giunzionali in risposta alla distensione pelvica) correlabili a un presumibile substrato anatomico simil-sfinterico (particolare sviluppo dello strato muscolare circolare) (49).

Fisiopatologia

La patologia ostruttiva del giunto pieloureterale, comunque determinata, si concretizza in una serie di eventi morfodinamici tra loro concatenati. In risposta al progressivo incremento delle resistenze giuntali, si rileva:

TABELLA II - STRUTTURA E FISIOLOGIA DEL GIUNTO PIELOURETERALE

Il giunto pieloureterale non è un'entità anatomica autonoma: è definibile come zona di transizione del bacinetto nell'uretere. È invece, un'entità funzionale, individuabile mediante rilievi:

- manometrici: transizione del tracciato di tipo pelico a quello di tipo ureterale. Il giunto corrisponde alla zona in cui la contrazione peristaltica pelica comporta occlusione dell'infundibolo pelico (onda occludente) separando l'urina contenuta nel bacinetto da quella del cono ureterale; si viene così, a formare un volume "discreto" d'urina (bolo urinario) che, con un meccanismo omologabile alla "gulp action", viene fatto progredire distalmente (7, 10, 11, 14, 19, 38, 39).
- elettromiografici: a livello giuntale l'attività bioelettrica, originata da pace-maker a sede calicopielica e propagantesi attraverso tight- e gap-junction del sincizio muscolare pelico, viene coordinata da un pace-maker di controllo (14, 39).
- roentgen-dinamici: valutazione, all'amplificatore di brillantezza o in roentgencinematografia, della dinamica pieloureterale (peristalsi, gulp-action, ecc.) in condizioni basali ed in iperdiuresi farmacoindotta.

Funzioni del giunto pieloureterale:

- isoperistalsi, atta a sostenere il trasporto attivo unidirezionale dell'urina dal bacinetto all'uretere;
- determinazione del volume e ritmo di eiezione del "bolo urinario" dal bacinetto nell'uretere con meccanismo simil-deglutitorio (gulp action);
- protezione, fino ad un certo limite, della pelvi e del rene da movimenti retrogradi d'urina (reflusso vescico-ureterale).

L'analisi attenta di attribuzioni funzionali di giunti a varia sede – pieloureterale, ureterovesicale, esofagocardiale, infundibolo-biliocistico – fa emergere suggestive analogie di comportamento che possono chiarire, sulla base di un unico modello logico, aspetti di patologia funzionale a localizzazione diversa (disectasia del giunto pieloureterale, megauretere acalastico, acalasia esofagea, malattia del cistico) (47).

– in fase iniziale, ipertrofia delle fibre muscolari peliche (pielomiopatia ipertrofica), cui, sul piano funzionale, corrisponde incremento, per ampiezza e frequenza, delle onde peristaltiche a monte dell'ostacolo. È la fase dell'adattamento tonico-fasico (ipertonio-iperinesia) agli incrementi pressori endopielici, finalizzato alla realizzazione di un certo compenso dinamico escretorio secondo uno stereotipo comportamentale – *pattern di superlavoro o lotta* – proprio di visceri cavi a monte di una ostruzione. All'iperperistaltismo pelico dinamicamente efficace si sostituisce gradualmente una fibrillazione parietale, con onde peristaltiche a dinamica non lineare (fenomenologia caotica) e del tutto inefficaci nel promuovere la propulsione antero-grada dell'urina (14, 19);

– in una fase più evoluta, distensione anelastica del bacinetto (pielomiopatia atrofico-dilatativa) per aumento della componente collagena parietale a scapito di quella muscolare, cui consegue, sotto il profilo funzionale, atonia ed adinamia pelica (33, 50).

Il bacinetto renale assorbe l'urto centrifugo della retropressione urinaria e, col meccanismo della dilatazione, assimilabile ad una sorta di cuscinetto idraulico, protegge – *buffer action* – i calici ed il rene dagli effetti dannosi dell'ipertensione endopielica (19, 47). Col sopraggiungere dello scom-

penso dinamico pelico, l'iperpressione si ripercuote sui calici (dilatazione calicale a spese delle papille renali; ressi dei fornicati con stravasi pielointerstitiali e reflussi pielolinfatici) e sul rene; il reflusso urinoso pielolinfatico, comportando parziale decompressione endopielica, rende possibile, fino ad un certo limite, la filtrazione glomerulare "di rimpiazzo" (14, 51).

All'incremento pressorio nei tubuli renali conseguono: riduzione della pressione di filtrazione glomerulare, compressione dei vasi peritubulari e, quindi, alterazioni emodinamiche renali (ridistribuzione del flusso ematico, ischemia, ecc.), edema interstiziale, eventi peraltro reversibili qualora l'ostruzione giuntale venga tempestivamente rimossa, mentre fibrosi interstiziale, ialinosi glomerulare ed atrofia parenchimale configurano una situazione irreversibile derivante da inveteramento della patologia ostruttiva.

L'infezione urinaria, complicante l'idronefrosi, interferendo con la funzione muscolare del bacinetto, accentua l'ipertensione endopietica indotta dall'ostruzione, aggravando quindi il danno parenchimale renale (52).

La Tabella III, sovrasemplificante una problematica fisiopatologica assai complessa, sintetizza gli eventi sequenziali più significativi della nefropatia da patologia ostruttiva cronica, mono- e bilaterale del giunto pieloureterale (51, 53-62).

TABELLA III - DANNO RENALE DA OSTRUZIONE PIELOURETERALE CRONICA, MONO - O BILATERALE

Eventi sequenziali correlati ad ostruzione cronica monolaterale:

- retropressione urinaria sul parenchima renale
- ridotta perfusione ematica del rene
- attivazione del sistema renina-angiotensina
- iperproduzione di trombossano, eicosanoide vasoconstrictore, sotto stimolo del PAF (fattore di attivazione piastrinica), elaborato dalle cellule mesangiali e dalle cellule infiammatorie (macrofagi, leucociti) infiltranti l'interstizio renale. Anche la callicreina, di per sé vasodilatatrice, concorre alla produzione di trombossano
- vasocostrizione delle arteriole afferenti preglomerulari
- riduzione del filtrato glomerulare
- deterioramento della funzione tubulare (acidificazione, concentrazione urinaria) imputabile più a danno ischemico tubulare che ad elevata pressione endotubulare
- compenso funzionale (ipertrofia compensatoria) da parte del rene controlaterale, dove si rileva incremento del filtrato glomerulare per iperafflusso ematico su base emometacinetica
- ipertensione arteriosa sistemica.

Eventi sequenziali correlati ad ostruzione cronica bilaterale:

- retropressione urinaria sul parenchima renale
- aumento della pressione endotubulare e nella capsula di Bowman
- decremento del gradiente pressorio transcappillare e, quindi, del filtrato glomerulare, pur in presenza di carico ematico preglomerulare conservato
- notevole aumento dell'azotemia e natriemia, data la compromissione funzionale di entrambi i reni.

Lesioni istologiche comuni ad entrambe le condizioni

- dilatazione tubulare, edema ed infiltrato flogistico interstiziale (reversibili dopo disostruzione)
- fibrosi interstiziale, ialinosi glomerulare, atrofia parenchimale (irreversibili)

Prefigurano un processo fibrotico pieloureterale che può pregiudicare il risultato della pieloplastica, l'attivazione, a livello della parete giuntale, di NF- κ B da parte di HIF (hypoxia inducibile factor) e la sovraespressione di citochine proinfiammatorie (62).

Recupero funzionale renale dopo risoluzione della patologia ostruttiva giuntale

Il recupero funzionale post-ostruttivo "bilaterale" è caratterizzato da intensa diuresi e natriuresi, assoluta e frazionata, mentre quello "monolaterale" è caratterizzato da incremento dell'escrezione frazionata di acqua, ma non da iperdiuresi in termini assoluti. La deplezione idrica, nel recupero postostruttivo bilaterale, è dovuta al concorso degli effetti diuretici dell'urea, abnormemente ritenuta durante il periodo oligurico, e del peptide natriuretico atriale oltre agli effetti vasodilatatori di alcune prostaglandine (PGF1 α , PGF2). Nelle fasi iniziali di recupero post-ostruttivo, mono- e bilaterale, è carente l'acidificazione urinaria per ridotta capacità tubulare di trasporto protonico contro-gradiente.

Diagnostica strumentale della patologia ostruttiva giuntale

I progressi della "diagnostica per immagini" hanno comportato innovazioni nelle modalità di studio della patologia ostruttiva del giunto pieloureterale.

L'*ultrasonografia*, per più favorevoli condizioni d'impiego rispetto all'imaging radiografico (non invasività, non radiazioni ionizzanti, non mezzi di contrasto organoiodati, non condizionamento da normative restrittive), si è imposta, negli ultimi decenni, come indagine di primo livello anche in tale ambito patologico. A trarne van-

taggi applicativi è stata, soprattutto, la diagnostica prenatale – *ecografia fetale* – intesa a valutare (63-66):

- condizioni del parenchima renale (dimensioni, ecostruttura), diametri pielocalicali, condizioni della via escretrice a valle del giunto (eventuale distensione vescicale e dilatazione ureterale). Ai fini dell'individuazione di una dilatazione pelica, l'esame risulta affidabile a partire dalla 17° settimana di gestazione; il nefrone fetale è funzionalmente atto a produrre ultrafiltrato plasmatico (preurina) alla 9° settimana ed urina, mediante un'efficace funzione tubulare, alla 32° settimana. La complian-

ce pellica fetale è cospicua così da ammettere volumi di riempimento notevoli a fronte di pressioni pelliche relativamente basse;

- volume del liquido amniotico: l'oligoidramnios (volume di liquido amniotico inferiore a 500 mL) riflette un severo danno funzionale renale bilaterale e può indurre ipoplasia polmonare per insufficiente espansione toracica da incongruità spaziale fetto-uterina;
- elettroliti, osmolalità, microproteine dell'urina fetale allo scopo di definire il danno tubulare renale conseguente all'uropatia ostruttiva.

La diagnosi prenatale di uropatia ostruttiva propone il monitoraggio periodico della situazione in gravidanza e, soprattutto, la tempestiva valutazione morfo-funzionale renale postnatale; la decompressione pellica in utero, teoricamente finalizzata alla prevenzione di displasie renali ed ipoplasia polmonare, è stata quasi completamente abbandonata in quanto frequentemente gravata da complicanze (emorragie fetali, perforazione dell'intestino fetale, amniositi, ecc.) (67-70).

Nell'uropatia ostruttiva unilaterale del *neonato*, controlli ultrasonografici seriali molto ravvicinati, consentirebbero un giudizio predittivo sul recupero funzionale a seguito di eventuale risoluzione spontanea dell'ostruzione: per una sorta di controbilanciamento funzionale tra rene indenne e rene affetto - *functional cross talk* - l'ipertrofia compensatoria del rene sano risulterebbe tanto più rapida ed accentuata quanto maggiore è il danno del rene malato. All'opposto, una moderata ipertrofia compensatoria del rene indenne, tendente a ridursi, prefigurerebbe il recupero funzionale del rene affetto (71, 72). In effetti, la maggior parte (80%) delle idronefrosi neonatali rimane invariata, senza ulteriore deterioramento della funzione renale, o si risolve spontaneamente, posto che il contributo funzionale del rene affetto, nella diagnosi iniziale, risulti abbastanza conservato (funzione renale differenziale, valutata con imaging funzionale radioisotopico, superiore al 35% del valore della funzione globale) (71-75).

Limiti interpretativi dei reperti ecografici sono costituiti, soprattutto, dalla mancanza di sicuri criteri differenziativi della pielectasia su base ostruttiva da quella non ostruttiva (pelvi extrarenale, bacinetto a palla, megapolicalicosi, ecc.), dalla difficoltà, talvolta, di precisare la sede dell'ostruzione e dalla impossibilità di quantificare il danno funzionale renale (76). Può essere indicativa di dilatazione pellica non ostruttiva l'assenza di calicectasia ma non in modo assoluto poiché si-

tuazioni ostruttive in prescompenso dinamico, con sufficiente "buffer action" del bacinetto, non comportano solitamente dilatazione calicale. Di qui l'opportunità di adottare alcuni accorgimenti metodologici volti a accentuare sensibilità e specificità dell'ultrasonografia nei confronti della componente ostruttiva:

- *test dell'iperdiuresi provocata* (Furosemide): stima del grado di ostruzione, dedotta dal tempo occorrente perché la pelvi renale, sovraespansa a seguito dell'iperafflusso urinario sotto stimolo diuretico, riassuma le dimensioni basali (76);
- determinazione dell'*indice resistivo* (IR) arterioso renale in Doppler-ultrasonografia:

$$IR = \frac{\text{valore massimo velocitometrico sistolico} - \text{valore minimo velocitometrico diastolico}}{\text{valore massimo velocitometrico sistolico}}$$

L'entità dell'ostruzione è ben espressa dall'andamento delle resistenze arteriose renali, segnatamente diastoliche, e, quindi, è correlabile, in funzione diretta, all'indice resistivo. L'accuratezza diagnostica dell'indagine è amplificata associando il test provocativo diuretico. Un valore di IR pari a 0,70 costituisce il cut-off tra condizione non ostruttiva ed ostruttiva (21, 76-78).

I vasi arteriosi incrociati il giunto pieloureterale sono ben apprezzabili in *color-Doppler-ultrasonografia* associata ad impiego di mezzo di contrasto ecografico (contrast-enhanced color-Doppler) (79).

L'*ecotomografia endoluminale*, tecnica invasiva, è giustificata per guidare interventi disostruttivi endopielotomici (US-guided endopyelotomy), consentendo di individuare e rispettare, nel taglio, i crossing vessels e, in caso di impianto alto dell'uretere alla pelvi, di sezionare, in modo adeguato, il setto interpieloureterale (80-82).

Lo *studio medico-nucleare* (renogramma; scintigrafia renale dinamica) si configura, soprattutto, come imaging funzionale, offrendo la possibilità di valutare il danno funzionale renale e prospettare la reversibilità dopo appropriato trattamento dell'ostruzione giuntale; ne deriva un'applicazione assai vasta che va dagli accertamenti iniziali ai controlli periodici dei programmi di watchful waiting, fino al follow-up dopo trattamento disostruttivo (76, 83-85). Si ricorre all'impiego di radiofarmaci diversi a seconda delle esigenze

diagnostiche (75, 86-89):

- ^{99m}Tc -MAG3 (mercaptoacetiltriglicina): presentando caratteristiche farmacocinetiche simili a quelle dell'ippurano, esprime bene l'entità del flusso ematico renale e la capacità di estrazione tubulare-renale;
- ^{99m}Tc -DMSA (dimercaptosuccinato): captato ed eliminato dal tubulo prossimale, comporta ottima fase scintigrafica corticale, che persiste a lungo, consentendo lo studio accurato della corteccia renale (cortical imaging) e della riserva funzionale renale;
- ^{99m}Tc -DTPA (dietilentriaminopentacetato): essendo eliminato per filtrazione glomerulare, trova impiego limitato nello studio dell'uropatia ostruttiva, che compromette precocemente proprio la funzione glomerulare.

L'ostruzione della via escretrice, emergente, nei rilievi basali, dall'aspetto piatto o in ascesa del terzo segmento renografico, viene meglio evidenziata dal test provocativo diuretico (*renogramma diuretico*), (90-92): la Furosemide, iniettata in bolo e.v., a distanza di 15'-20' dal radiofarmaco, induce rapido wash-out e conseguente discesa del terzo segmento renografico in caso di dilatazione pellica non ostruttiva mentre risulta inefficace in tal senso (persistenza del plateau o ulteriore ascesa del terzo segmento) in caso di patologia ostruttiva. Tempi di dimezzamento (T 1/2) della radioattività pellica superiori a 10' sono indicativi d'ostruzione (92-94).

Nell'idronefrosi "intermittente", con episodi di scompenso dinamico pellico correlati a condizioni di iperdiuresi, il renogramma diuretico fa frequentemente rilevare, dopo un fugace accenno a wash-out pellico (momentaneo drop-off della radioattività pellica), una successiva ascesa del terzo segmento, riflettente una condizione ostruttiva in labile compenso dinamico (76, 95).

La precisa identificazione delle implicanze dinamiche pelliche nella patologia ostruttiva giuntale, conseguibile con tali indagini, consente di evitare il ricorso ad esami urodinamici anterogradi (test di Whitaker) (76, 92, 96, 97).

Fasi vascolare e parenchimale del renogramma abbastanza ben rappresentate (congrua altezza del primo e del secondo segmento renografico) fanno presumere sufficiente perfusione ematica e riserva funzionale renale, configurandosi, pertanto, come indicatori prognostici di recupero funzionale dopo intervento disostruttivo (83-89).

Ai fini del comportamento gestionale nei confronti della ostruzione, valori di funzione renale

differenziale del rene affetto superiori al 35% della funzione renale globale, comprensiva cioè dell'apporto dei due reni, suggeriscono l'opportunità di atteggiamento attendista (watchful waiting), suscettibile di pronta conversione in atteggiamento aggressivo-interventista in caso di successivo decremento del 10% (65, 73, 98).

Tra le *indagini radiografiche*, l'urografia permette di rilevare gli aspetti tipici dell'uropatia ostruttiva giuntale superiore: fase nefrografica e pielografica tardive ma persistenti oppure esclusione funzionale del rene; dilatazione del bacinetto associata, in caso di scompenso dinamico, a caliectasia; ostacolo al deflusso urinario in corrispondenza del giunto; assenza di ureterectasia. Non sono più ora oggetto della minuziosa ricerca e delle congetture del passato, in quanto aleatori, i segni urografici (piccole impronte o *short segment sign*, inginocchiamenti, angolazioni) suggestivi della presenza di vasi incrociati il giunto o l'uretere sottogiuntale; rapporti conflittuali vascolo-giuntali sono correttamente identificati mediante le nuove tecniche di imaging (angio-uro-TC; angio-uro-RM; ultrasonografia endoluminale).

Nelle fasi iniziali della patologia ostruttiva giuntale, soltanto il test d'iperdiuresi farmacoindotta può far rilevare condizioni di prescompenso dinamico del bacinetto, ben documentabili nelle sequenze roentgencinematografiche o, più semplicemente, all'amplificatore di brillantezza.

La *tomografia computerizzata*, con mezzo di contrasto (contrast-enhanced CT), nelle acquisizioni volumetriche rese possibili dalle apparecchiature "spiral CT", attualmente dotate pure di sistema multidetettore, consente di associare ai rilievi parenchimali e pielocalicali anche valutazioni angiografiche; il post-processing in immagini bi- e tridimensionali (surface- e volume-rendering) dà una chiara rappresentazione dei rapporti spaziali pielovascolari ai fini di una pianificazione preoperatoria (presurgical planning) specie in previsione di trattamenti endopielotomici (6, 20, 24, 99, 100).

L'*endoscopia virtuale* pieloureterale, risultante dall'elaborazione dei reperti uro-CT con software dedicato, permette di guidare interventi endourologici (endopielotomia; applicazione di stent pieloureterale, ecc.) (101).

Pielografia retrograda o anterograda ed angiografia convenzionale sono attualmente meno praticate data l'efficacia diagnostica delle moderne tecniche di imaging, meno o per nulla invasive. In pazienti con nefrostomia temporanea decompres-

siva, la pielografia anterograda può essere attuata in associazione al test di Whitaker (studio videourodinamico) (76, 96, 97).

La cistouretrografia minzionale, fa rilevare l'eventuale concomitanza di reflusso vescico-ureterale e patologia ostruttiva giuntale, chiarendone i rapporti patogenetici (28-32).

La *risonanza magnetica*, per le sue prerogative di multiparametricità (rilievi morfologici, strutturali, flussimetrici in funzione di densità protonica, tempi di rilassamento longitudinale e trasversale, differenze di segnale tra tessuti stazionari e fluidi circolanti) consente un accurato studio pielografico ed angiografico senza i rischi, propri delle indagini radiografiche, correlati alle radiazioni ionizzanti ed ai mezzi di contrasto organoiodati; pertanto la RM trova applicazione potenzialmente iterativa, per controlli periodici di decorso e di follow-up postoperatorio. Acquisizioni sulla funzione renale possono essere dedotte dalla RM-urografia, impiegando mezzi di contrasto paramagnetici (chelati del gadolinio), caratterizzati da clearance glomerulare (20, 102-104).

Il "laboratorio", oltre ad offrire dati sulla funzionalità renale (creatininemia; equilibrio acidi/basi; elettrolitemia; ecc.) ed escludere infezioni urinarie, permette di affinare lo studio del danno tubulare meta-ostruttivo, in base al reperto urinario di incremento sia di MCP-1, *monocyte chemotactic peptide*, marcatore di danno tubulo-interstiziale, a fronte di una diminuzione di EGF, *epidermal growth factor*, di provenienza tubulare (105) sia di NAG, *N-acetyl-glucosaminidasi*, espressione di lesione del bordo a spazzola del tubulo prossimale (106). Pur configurandosi come marcatori generici di danno tubulare, per nulla specifici di tubulopatia da ostruzione (se ne rileva incremento anche in altre patologie tubulari: diabetica, ischemica, da impiego di aminoglicosidi, ecc.), MCP-1 e NAG abnormemente presenti nell'urina costituiscono un indice di evoluzione sfavorevole (107).

L'entità del *danno parietale-pielico* (pielomiopatia) conseguente alla patologia ostruttiva giuntale, può essere dedotta dalla determinazione urinaria di TGF- β , *transforming growth factor- β* , marcatore della sintesi di collagene e della miogenesi (prevalente attivazione di miofibroblasti) (108); nella patologia ostruttiva giuntale è stato notato incremento di TGF- β nell'urina pellica ma non nell'urina vescicale dove, invece, è riscontrabile per patologia ostruttiva della bassa via escrettrice (109).

Conclusioni

A fronte degli sviluppi conoscitivi sulla cui base è stato possibile ridimensionare il ruolo patogenetico dei fattori estrinseci della patologia ostruttiva giuntale, persistono tuttora incertezze interpretative sulla natura, miogena o/e neurogena, delle alterazioni responsabili della malattia propria del giunto pieloureterale. L'anomalo assetto mio-connettivale (disorientamento e rarefazione delle fibre muscolari lisce con discontinuità del sistema unitario-sinciziale supportante la propagazione della peristalsi; fibrosi inter- ed intrafascicolare), ritenuto, a lungo, esclusiva condizione causale dell'adinamia-acalasia giuntale, sembrerebbe, oggi, assumere un ruolo secondario o appena concausale nei confronti di primitive alterazioni locali della neuromodulazione nitrergica o/e peptidergica (40-43). Riemergerebbe, pertanto, sostenuto attualmente da più fini e convincenti elementi probatori, il modello interpretativo etiopatogenetico di tipo neurogeno, proposto in passato senza sicure tracce indiziarie e, soprattutto, senza solida documentazione. Tale problematica, estremamente complessa ed articolata, rimane tuttora irrisolta, lungi da essere ricomposta nelle sue molteplici sfaccettature.

I recenti progressi della definizione diagnostica di imaging e di laboratorio consentono:

- l'individuazione della patologia ostruttiva giuntale in fase molto precoce, addirittura prenatale (ecografia fetale). Inoltre, idronefrosi asintomatiche vengono oggi rilevate incidentalmente dalle attuali tecniche d'imaging (high-tech diseases) nel corso di esami mirati ad altri obiettivi diagnostici (64-66);
- la differenziazione della pielectasia correlata ad ostruzione da quella propria di particolari morfotipologie (megapolicicosi, pelvi a palla, pelvi estrarenale, ecc.) nonché la stima dell'entità della condizione ostruttiva e del compenso dinamico pellico, sulla base di tests provocativi diuretici sia in ultrasonografia sia in renografia (76-78, 90-94);
- la valutazione di decorso e tendenza evolutiva del processo ostruttivo nonché la distinzione tra rene definitivamente "escluso" a causa di lesioni parenchimali irreversibili (rein fantôme) e rene "ibernante" o in "letargo funzionale", suscettibile di recupero funzionale non appena rimosso l'ostacolo. Concorrono a fornire tali elementi informativi i rilievi ultrasonografici seriali ("cross talk" compensatorio

nell'ostruzione monolaterale in età neonatale) (71, 72), l'imaging funzionale radioisotopico (funzione renale differenziale; altezza della fase vascolare e di accumulo parenchimale, nel nefrogramma) (83-93, 110), i dati di laboratorio (MCP-1 e NAG urinari) (76, 105, 106). Sembra quindi superfluo, oggi, ricorrere alla nefrostomia temporanea, suggerita in passato (53), col solo scopo di trarne dati predittivi sulla possibilità di recupero funzionale renale. È correlato, invece, al rimaneggiamento strutturale della parete pelica (abnorme deposizione di collagene; attivazione dei miofibroblasti; fibrosi) l'incremento urinario di TGF- β (108);

- il rilievo di eventuale concomitanza di reflusso vescico-ureterale sia nell'ambito di una patologia displastica complessa (malstrutturazioni giuntali, ureterovesicale e pieloureterale, associate ma con distinta patogenesi) sia, talora, quale fattore promotivo, tramite l'iperafflusso retrogrado d'urina alla pelvi renale, della secondaria patologia ostruttiva giuntale superiore. L'ultrasonografia vescicale diretta, con mezzo di contrasto ecografico (echoenhanced ultrasound voiding cystography) (111), costituisce, per assenza di radiazioni ionizzanti, una vantaggiosa alternativa all'imaging radiografico e radioisotopico (cistografia diretta ed indiretta) (112), soprattutto per controlli iterativi di decorso della malattia e di follow-up postoperatorio;
- il razionale orientamento delle modalità di gestione della malattia: vigile attesa per situazioni che, pur non pregiudicando tout court il compenso dinamico pelico e la funzione renale, necessitano, comunque, di controlli periodici di decorso e tendenza evolutiva, oppure atteggiamento decisamente interventista per condizioni che compromettono seriamente il rene;
- la pianificazione operatoria (presurgical planning) in riferimento alle opzioni di approccio chirurgico - a cielo aperto o laparoscopico, volti alla confezione di una pieloplastica riduttiva oppure endopielotomica - influenzate oltre che dalle condizioni peliche ed ureterali (ridondanza pelica; morfologia e lunghezza dell'uretere sottogiuntale; urolitiasi pelo-calicale, ecc.) anche dall'assetto vascolare peripeloureterale (crossing vessels; pyelo-vascular tangle), oggi ben rilevabile in tomografia computerizzata (tecniche di volume-rendering) (4, 6, 15, 20, 24, 99), risonanza

magnetica (102-104) o in ultrasonografia che, con approccio endoluminale (20, 80, 81), è atta a guidare la procedura endopielotomica (US-guided endopyelotomy).

Riassunto

L'etiopatogenesi dell'ostruzione del giunto pieloureterale (OGPU) è stata argomento di molte congetture e costituisce, per certi aspetti, materia di discussione. Alcune penetranti ricerche recentemente pubblicate fanno riferimento a meccanismi patogenetici neuro-mediati piuttosto (o in associazione) che miogeni.

Progressi in ecografia, imaging funzionale radioisotopico, tomografia computerizzata e risonanza magnetica contribuiscono a differenziare le condizioni ostruttive da quelle non ostruttive ed a consentire oggi una migliore valutazione del danno funzionale renale. In particolare, il renogramma diuretico è un test per la caratterizzazione delle disfunzioni derivanti dalla OGPU.

La TC spirale con angiografia è una tecnica preziosa per l'individuazione dei vasi incrociati il giunto (conflitto pelo-vascolare), atta ad essere impiegata per la pianificazione operatoria dell'endopielotomia. L'ultrasonografia endoluminale può essere impiegata per guidare l'incisione endopielotomica (endopielotomia guidata da ultrasuoni).

Gli esami di laboratorio sono importanti per valutare la funzione renale complessiva (creatininemia, equilibrio acidi/basi, elettrolitemia, ecc.), MCP-1 e NAG (marcatori di danno tubulare) ed escludere infezioni urinarie. La gestione della OGPU (attesa vigile; pieloplastica riduttiva a cielo aperto o laparoscopica; procedure endoluminali) è notevolmente condizionata dalla valutazione diagnostica.

L'articolo si propone di delineare sinteticamente i progressi nella etiopatogenesi e nella diagnostica della OGPU sulla base di una rassegna della letteratura.

Indirizzo degli Autori:
Prof. Alessandro Tizzani
Direttore della I^a Clinica Urologica
dell'Università Ospedale Molinette
Corso Dogliotti, 14
10126 Torino
alessandro.tizzani@unito.it

Bibliografia

- Allen TD. Congenital ureteral structures. *J Urol* 1970; 104: 196-204.
- Grignon A, Filiatrault D, Homsy Y. Ureteropelvic junction stenosis. Antenatal ultrasonography diagnosis, postnatal investigation and follow-up. *Radiology* 1986; 160: 649-55.
- Novick AC, Strem SB. Chirurgia del rene: stenosi della giunzione pielo-ureterale. In: Walsh PC, Retick AB, Stamey Th A, eds. *Campbell's urology*. Vaughan Ed, 2° Ediz. Ital. della VI ediz. americana, Verduci Ed. Roma, 1993; 2597-613.
- Sampaio FJ, Favorito LA. Ureteropelvic junction stenosis: vascular anatomical back ground for endopyelotomy. *J Urol* 1993; 150: 1787-91.
- Sanchez ZD, Lopez FJ, Arocena Garcia-Tapia J. Pyeloureteral junction stenosis: our experience and review of the literature. *Urol Esp* 2000; 24: 367-74.
- Stabile-Ianora AA, Scardapane A, Chiumarulo L, Calbi R, Rotondo A, Angelelli G. Stenosi congenite del giunto pieloureterale: valutazione con TC spirale multidelettore. *Radiol Med* 2003; 105: 315-25.
- Koff SA, Hayden LJ, Cirulli C, Short R. Pathophysiology of ureteropelvic junction obstruction: experimental and clinical observations. *J Urol* 1986; 136: 336-41.
- Peters CA. Urinary tract obstruction in children. *J Urol* 1995; 154: 1874-84.
- Ostling K. The genesis of hydronephrosis. *Acta Chir Scand* 1942. 86: 72-80.
- Selli M. Fisiopatologia del giunto pieloureterale. *Atti Soc Ital Chir* 1961; 1: 94-120.
- Bezzi E. Disectasia congenita del giunto pieloureterale: indicazioni e risultati della correzione chirurgica. *Atti del 42° Congresso. Soc Ital Urol, Merano, 1968.*
- Alberti C, Santini R. Reperti anatomopatologici in cinquanta casi di disectasia del giunto pieloureterale. *Urologia* 1969; 70(Suppl): S90-103.
- Cussen LJ. The morphology of congenital dilatation of the ureter: intrinsic ureteral lesions. *Aust NZJ Surg* 1971; 41: 185-90.
- Carbone G, Rocca Rossetti S. Fisiopatologia e clinica delle lesioni proprie del giunto pieloureterale. *Atti del 46° Congresso Soc Ital Urol, Genova, 1973.*
- Stephens FD. Ureterovascular hydronephrosis and the "aberrant" renal vessels. *J Urol* 1982; 128: 984-9.
- Murnaghan GF. The mechanisms of congenital hydronephrosis with reference to the factors influencing surgical treatment. *Ann Roy Coll Surg Engl* 1958; 23: 25-46.
- Murnaghan GF. The dynamics of renal pelvis and ureter with reference to congenital hydronephrosis. *Br J Urol* 1958; 23: 25-46.
- Giulani L. Terapia chirurgica della malattia propria del giunto pieloureterale. *Atti del 46° Congresso della Soc Ital Urol, Genova, 1973.*
- Bezzi E. Malstrutturazioni della giunzione pieloureterale. In: Bezzi E. *Urologia, UTET, Torino* 1974; 194-210.
- Gupta M, Smith AD. Crossing vessels: endourologic implications. *Urol Clin North Am* 1988; 25: 289-93.
- Gonzales R, Schimke CM. Ureteropelvic junction obstruction in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 1505-18.
- Rooks VJ, Lebowitz RL. Extrinsic ureteropelvic junction obstruction from a crossing renal vessel: demography and imaging. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 120-24.
- Gupta M, Smith AD. Crossing vessels of the ureteropelvic junction: do they influence endopyelotomy? *J Endourol* 1996; 10: 183-7.
- Samapio FJ. Vascular anatomy at the ureteropelvic junction. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 251-8.
- Tejedo-Mateu A. Obstruction and normal recanalization of the ureter in the human embryo. *Eur Urol* 1975; 1: 287-93.
- Koff SA. Pathophysiology of ureteropelvic junction obstruction. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 263-72.
- Rocca Rossetti S, Falqui V, Giordano D, Piga E, Polo M. Il problema pielectasia-pieloplastica interpretata alla luce dell'idrostatica. *Atti Soc Urol Centro-meridionale ed isole* 1969; 6: 5-11.
- Bomalaski M, Hirschl RB, Bloom DA. Vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 1997; 157: 969-74.
- Park JM, Bloom DA. The pathophysiology of ureteropelvic junction obstruction. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 161-69.
- Cascio S, Sweeney B, Granata C, Piaggio G, Jasonni V, Puri P. Vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction in children with horseshoe kidney. *J Urol* 2002; 167: 2566-8.
- Williams DI, Kenawi MM. Prognosis of pelvi-ureteric obstruction in childhood. *Eur Urol* 1976; 2: 57-62.
- Lebowitz RI, Blickman JG. The coexistence of ureteropelvic junction obstruction and reflux. *AJR* 1983; 140: 231-8.
- Hanna MK. Some observations on congenital ureteropelvic junction obstruction. *Urology* 1978; 12: 151-55.
- Starr NT, Maizels M, Chou P. Microanatomy and morphometry of the hydronephrotic obstructed renal pelvis in asymptomatic infants. *J Urol* 1992; 148: 519-25.
- Murakumo M, Novomura K, Yamashita T, Ushiki T, Abe K, Koyanagi T. Structural changes of collagen components and diminution in nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 1997; 157: 1963-70.
- Yoon JY, Kim JC, Hwang TK, Yoon MS, Park YH. Collagen studies for pediatric ureteropelvic junction obstruction. *Urology* 1998; 52: 494-8.
- Zhang PL, Peters CA, Rosen S. Ureteropelvic junction obstruction: morphological and clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 820-6.
- Anderson KR, Weiss RM. Physiology and evaluation of ureteropelvic junction obstruction. *J Endourol* 1996; 10: 87-91.
- Costantinou CE, Djurhuus JC. Pyeloureteral dynamics. In: Koss S, ed. *Paediatric urology*. Philadelphia: Lippincott 1996; 52-70.
- Kneer I, Dittrich K, Miller J, et al. Alteration of neuronal and endothelial nitric oxide synthase and neuropeptide Y in congenital ureteropelvic junction obstruction. *Urol Res* 2001; 29: 124-40.
- Vanderwinden JM, Mailleux P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ, De Laet MH. Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 511-5.
- Vanderwinden JM, De Laet MH, Schiffmann SN, et al. Nitric oxide synthase distribution in the enteric nervous system of Hirschsprung disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 969-75.

43. Tainio H, Kylmala T, Heikkinen A. Peptidergic innervation of the normal and obstructed human pyeloureteral junction. *Urol Int* 1992; 48: 31-8.
44. Tomita R, Tanjoh K, Fujisaki S, Futuzawa M. Physiological studies on nitric oxide in the right side of the colon of patients with diverticular disease. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2839-44.
45. Golder M, Burleigh DE, Belai A, et al. Smooth muscle cholinergic denervation hypersensitivity in diverticular disease. *Lancet* 2003; 361: 1945-51.
46. Stretton CD, Mak JC, Belvisi MG, Yacoub MH, Barnes PJ. Cholinergic control of human airways *in vitro* following extrinsic denervation of the human respiratory tract by hearth-lung transplant. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1030-33.
47. Alberti C, Bellicchi A. Rilievi correlativi tra sindromi da giunto a varia sede. *Min Urol* 1976; 28: 6-11.
48. Legueu F. La motricité du bassinet étudiée sur le rein fraîchement nephrectomisé. *Bull Soc Franç d'Urol* 1927; 6: 180-6.
49. Shafik A, Al-Sherif AM. Ureteropelvic junction: a study of its anatomical structure and function. *Eur Urol* 1999; 36: 150-7.
50. Passerini-Glazel G, Grazioli P, Lembo A, Pegoraro V, Pagano F. Stenosi infundibolo-pieliche ed alcuni concetti di fisiopatologia delle ostruzioni delle vie escrettrici superiori. *Atti 58° Congresso della Società Italiana di Urologia, Roma* 1985; 62-7.
51. Gillenwater JY. Physiopathology of obstructive uropathy. *Campbell's Urology*, ed. 6°, Philadelphia: WB Saunders 1992; 2450-75.
52. Hansen MH, Wang BY, Afzal N, Boineau FG, Lewy JE, Shortliffe L. Effect of urinary tract infection on ureteropelvic junction obstruction in a rat model. *Urology* 2003; 61: 858-63.
53. Vaughan ED, Gillenwater JY. Recovery following complete chronic unilateral occlusion: functional, radiographic and pathologic alterations. *J Urol* 1971; 106: 27-35.
54. Harris RH, Yarger WE. The pathogenesis of post-obstructive diuresis; the role of circulating natriuretic and diuretic factors, including urea. *J Clin Invest* 1975; 56: 880-90.
55. Dal Canton A, Corradi A, Stanziali R, Maruccio G, Migone L. Glomerular haemodynamics before and after release of 24 hours bilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 1980; 17: 491-500.
56. Riehle RA, Vaughan ED jr. Renin participation in hypertension associated with unilateral hydronephrosis. *J Urol* 1981; 126: 243-50.
57. Yarger WE, Newman WJ, Klotman PE. Renal effects of aprotinin after 24 hours of unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1987; 253: F1006.
58. Weisman SM, Freund RM, Felsen D, Vaughan ED jr. Differential effects of PAF receptor antagonists on peptide and PAF-stimulated prostaglandin release in unilateral ureteral obstruction. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 2927-35.
59. Purkenson ML, Klahr S. Prior inhibition of vasoconstrictors normalizes GRF in postobstructed kidneys. *Kidney Int* 1989; 35: 1305-10.
60. Kuhl PG, Schonig G, Schweer H, Seyberth HW. Increased renal biosynthesis of PGE2 and thromboxane- β 2 in human congenital obstructive uropathy. *Pediatr Res* 1990; 27: 103-110.
61. Chevalier RL. Role of the renin-angiotensin system in renal response to neonatal hydronephrosis. *Dialog Pediatr Urol* 1990; 13: 5-12.
62. Ruiz-Deya G, Sikla SC, Thomas R, Abdel-Mageed AB. Potential role for nuclear transcription factor NF- κ B in the pathogenesis of ureteropelvic junction obstruction. *J Endourol* 2002; 16: 611-5.
63. Mandell J, Peters CA, Retik AB. Current concepts in the perinatal diagnosis and management of hydronephrosis. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 247-55.
64. Brown T, Mandell J, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis in the era of ultrasonography. *AJR* 1987; 148: 959-64.
65. Reddy PP, Mandel J. Prenatal diagnosis of ureteropelvic junction obstruction. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 171-80.
66. Strauss A, Fuchshuber S, Burgers A, Heer I, Hasbargen U, Hepp H. Fetal obstructive uropathy: diagnosis and possible treatments. *Geburshilfe Neonatal* 2001; 205: 117-21.
67. Casey M, Carr B. Growth of the kidney in the normal fetus during early gestation. *Early Hum Dev* 1982; 6: 11-6.
68. Harrison M, Nakayama D, Noall R. Correction of congenital hydronephrosis in uterus. *J Ped Surg* 1982; 17: 965-75.
69. Manning FA. Fetal surgery for obstructive uropathy: rational considerations. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 259-65.
70. Suma V, Ferraro M, Aragona F. Impatto della ecografia fetale sul trattamento della uropatia ostruttiva 1997; 2: 88-96.
71. Koff SA, Lampbell KD. The non-operative management of unilateral neonatal hydronephrosis. *J Urol* 1994; 152: 593-6.
72. Koff SA. Neonatal management of unilateral hydronephrosis. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 181-6.
73. Duckett JW. When to operate on neonatal hydronephrosis. *Urology* 1993; 42: 617-9.
74. Tripp BM, Homsy YL. Neonatal hydronephrosis: the controversy on the management. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 503-9.
75. Di Sandro MJ, Kogan BA. Neonatal management of ureteropelvic junction obstruction. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 187-97.
76. Shokeir AA. The diagnosis of upper urinary tract obstruction. *BJU Int* 1999; 83: 893-901.
77. Vade A, Dudiak C, McCarthy P. Resistive indices in the evaluation of infants with obstructive and non-obstructive pyelocaliectasia. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 357-61.
78. Shokeir AA, Abdulmaaboud M. Resistive index in renal colic: a prospective study. *BJU Int* 1999; 83: 378-82.
79. Frauscher F. Value of contrast-enhanced color-Doppler imaging for detection of crossing vessels in patients with ureteropelvic junction obstruction. *Radiology* 2000; 217: 916-8.
80. Bagley DH, Liu JB, Goldberg BB. Three-dimensional reconstruction of endoureteral sonographic imaging. *Endourol* 1997; 11(Suppl): S137.
81. Bagley DH, Liu JB. Endoureteral sonography to define the anatomy of the obstructed ureteropelvic junction. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 271-9.
82. Van Cangh PJ, Nesa S. Endopyelotomy: prognostic factors and patient selection. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 281-88.
83. Santiago JA. Use of radioisotope renogram with emphasis on evaluation of ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 1961; 102: 347-55.

84. Alberti C, Piacentini L, Macaluso G. Valutazione renografica pre- e postoperatoria nella disectasia del giunto pieloureterale. *Min Med* 1968; 59: 1-7.
85. Lama G, Ferraraccio F, Iaccarino F, Luongo I, Marte A, Rambaldi PF, Esposito-Salsano M. Pelviureteral junction obstruction: correlation of renal cell apoptosis and differential renal function. *J Urol* 2003; 169: 2335-8.
86. Sfakianakis GN, Georgdou MF. MAG3-SPECT: a rapid procedure to evaluate the renal parenchyma. *J Nucl Med* 1997; 38: 478-83.
87. Sfakianakis GN, Sfakianakis E. Renal scintigraphy in infants and children. *Urology* 2001; 57: 1167-70.
88. Nguyen HT, Bauer SB, Peters CA, Connolly LP, Gobet R, Borer JG, et al. ^{99m}Tc-DMSA renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001; 164: 1674-8.
89. Boubaker A, Prior JO, Meyrat B, Delaloye A. Unilateral ureteropelvic junction obstruction in children: long-term follow-up after unilateral pyeloplasty. *J Urol* 2003; 170: 575-9.
90. O'Reilly PH. Diuresis renography: recent advances and recommended protocol. *Br J Urol* 1992; 69: 113-20.
91. O'Reilly P, Aurell H, Britton K, Kletter K, Rosenthal L, Testa T. Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. *J Nucl Med* 1996; 37: 1872-8.
92. Roarke MC, Sandler CM. Diuretic renography in the diagnosis of ureteropelvic junction obstruction. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 227-49.
93. Kass EJ, Majd M, Belman AB. Comparison of the diuretic renogram and the pressure perfusion study in children. *J Urol* 1985; 134: 92-6.
94. Lupton EW, Testa HJ. The obstructive diuresis renogram: an appraisal of the significance. *J Urol* 1992; 147: 981-3.
95. Homsy YL, Menta PH, Huot D, Danas S. Intermittent hydronephrosis: a diagnostic challenge. *J Urol* 1988; 140: 1222-6.
96. Whitaker RH. Methods of assessing obstruction in dilated ureters. *Br J Urol* 1973; 45: 15-20.
97. Wahlin N, Magnusson A, Persson AE, Lackgren G, Stenberg. Pressure flow measurement of hydronephrosis in children: a new approach to definition and quantification of obstruction. *J Urol* 2001; 166: 1842-7.
98. O'Reilly PH. Upper urinary tract standardization of the renogram for investigation of the dilated upper urinary tract and assessing the results of surgery. *BJU Int* 2003; 91: 239-43.
99. Herts BR. Helical CT and CT-angiography for the identification of crossing vessels at the ureteropelvic junction. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 259-67.
100. Dubois A, Baunin C, Puget C, et al. Intermittent ureteropelvic junction obstruction and aberrant vessel to the lower pole of the kidney in children. *J Radiol* 2002; 83: 486-9.
101. Barbalias GA, Liatsikos EN, Kagadis GC, et al. Ureteropelvic junction obstruction: an innovative approach combining metallic stenting and virtual endoscopy. *J Urol* 2002; 168: 2383-6.
102. Regan F, Bohlman ME, Khazan R, Rodriguez R, Schultze-Haakl H. MR urography using HASTE imaging in the assessment of ureteric obstruction. *AJR* 1996; 167: 1115-20.
103. Yilmaz E, Guney S. Giant hydronephrosis due to ureteropelvic junction obstruction in a child: CT and MR appearances. *Clin Imaging* 2002; 26: 125-8.
104. Zielonko J, Studniarek M, Markuszewski M. MR urography of obstructive uropathy: diagnosis value of the method in selected clinical groups. *Eur Radiol* 2003; 13: 802-9.
105. Grandaliano G, Gesualdo L, Bartoli F, et al. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 182-92.
106. Carr MC, Peters CA, Retik AB, Mandell J. Urinary levels of the renal tubular enzyme acetyl-glucosaminidase in unilateral obstructive uropathy. *J Urol* 1994; 151: 442-5.
107. Chertin B, Farkas A, Puri P. Epidermal growth factor and monocyte chemotactic peptide-1 expression in reflux nephropathy. *Eur Urol* 2003; 44: 144-9.
108. Palmer LS, Maizels M, Kaplan WE, Firlit CF, Cheng EY. Urine levels of transforming growth factor-beta in children with ureteropelvic junction obstruction. *Urology* 1997; 50: 769-73.
109. Monga M, Gabal-Shehab LL, Stein P. Urinary TGF- β levels correlate with bladder outlet obstruction. *Int J Urol* 2001; 8: 487-9.
110. Frokiaer J, Eskild-Jensen A, Piepsz A. Clinical impact of renography in pelvi-ureteric stenosis discovered antenatally. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 19-20.
111. Kenda BR, Novljan C, Kenig A, Hojker S, Fettich J. Echo-enhanced ultrasound voiding cystography in children: a new approach. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 297-300.
112. Fettich J. Direct and indirect radionuclide voiding cystography. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 20-2.

Giunto in Redazione il 20.10.2003
Accettato il 28.11.2003