



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ ΚΑΙ**  
**ΠΕΡΙΝΕΟΥ»**



**ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ**

**ΒΑΖΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**  
**ΙΑΤΡΟΣ, ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΣΤΑΥΡΟΣ ΓΚΡΑΒΑΣ, ΚΑΘ. ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ - Επιβλέπων Καθηγητής**

**ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΤΖΩΡΤΖΗΣ, ΚΑΘ. ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ - Μέλος Τριμελούς Επιτροπής**

**Δρ. ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΚΑΡΑΤΖΑΣ – ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘ. ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ Μέλος**  
**Τριμελούς Επιτροπής**

**Λάρισα, 2020**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ**  
**ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ**  
**ΚΑΙ ΠΕΡΙΝΕΟΥ»**



**CONGENITAL ANOMALIES OF THE BLADDER**

## **Ευχαριστίες**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια των μεταπτυχιακών μου σπουδών στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Χειρουργική Ελάσσονος Πυέλου και Περινέου» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας κ. Γκράβα Σταύρο, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την συμβολή του στην επιλογή του συγκεκριμένου θέματος, για την συνεχή του αλλά και για το χρόνο που μου αφιέρωσε ως την υλοποίηση της παρούσας εργασίας.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους διδάσκοντες και τους συναδέλφους μου μεταπτυχιακούς φοιτητές για την ανταλλαγή απόψεων, το ειλικρινές ενδιαφέρον τους και για τη σημαντική βοήθειά τους σε όλα τα στάδια του Προγράμματος.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την πολύτιμη στήριξη τους όλο αυτό το διάστημα, και για το κουράγιο που μου έδωσαν ο καθένας ξεχωριστά μέχρι την ολοκλήρωση της παρούσας ανασκόπησης.

## Πίνακας Περιεχομένων

ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	7
ABSTRACT .....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή στην εμβρυολογία του ουροποιητικού συστήματος .....	10
1.1 Η διάπλαση του ουροποιητικού συστήματος .....	10
1.2 Η διάπλαση των νεφρών και των ουρητήρων .....	11
1.3 Η διάπλαση της ουροδόχου κύστης .....	12
1.4 Η διάπλαση της ουρήθρας .....	13
1.5 Συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος .....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Εκτροπή της ουροδόχου κύστης .....	15
2.1 Ορισμός και αιτιολογία εκτροφής της ουροδόχου κύστης .....	15
2.2 Επιδημιολογία της εκτροφής της ουροδόχου κύστης και κλινική εικόνα .....	16
2.3 Διαγνωστική προσέγγιση της εκτροφής της ουροδόχου κύστης .....	19
2.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση της εκτροφής της ουροδόχου κύστης .....	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Αγενεσία και διπλασιασμός της ουροδόχου κύστης .....	26
3.1 Ορισμός και επίπτωση της αγενεσίας της ουροδόχου κύστης .....	26
3.2 Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της αγενεσίας της ουροδόχου κύστης .....	27
3.3 Ορισμός και επίπτωση του διπλασιασμού της ουροδόχου κύστης .....	28
3.4 Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του διπλασιασμού της ουροδόχου κύστης .....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Μεγακύστη, Σύνδρομο μικρόκολου-μεγακύστης και Σύνδρομο Prune-Belly .....	31
4.1 Ορισμός και επίπτωση της συγγενούς μεγακύστης .....	31
4.2 Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της συγγενούς μεγακύστης .....	31
4.3 Ορισμός και επίπτωση του Συνδρόμου μεγακύστης-μικρόκολου .....	33
4.4 Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του Συνδρόμου μεγακύστης-μικρόκολου .....	35
4.5 Ορισμός, αιτιολογία και επίπτωση του Συνδρόμου Prune-Belly .....	36
4.6 Πρόγνωση, διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του Συνδρόμου Prune-Belly .....	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Νόσος Marion, συγγενή εκκολπώματα και διαφράγματα της ουροδόχου κύστης .....	40
5.1 Ορισμός της Νόσου Marion, αιτιολογία και επίπτωση .....	40
5.2 Κλινική Εικόνα της Νόσου Marion .....	41
5.3 Διάγνωση και Θεραπευτική Προσέγγιση της Νόσου Marion .....	42

5.4 Ορισμός, επίπτωση και κλινική εικόνα εκκολπωμάτων και διαφραγμάτων κύστης .....	43
5.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση των εκκολπωμάτων και των διαφραγμάτων της ουροδόχου κύστης.....	45
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Υπολείμματα Ουραχού και Εκτροφή Κλοάκης .....</b>	<b>47</b>
6.1 Ορισμός, αιτιολογία και επίπτωση υπολειμμάτων ουραχού.....	47
6.2 Διαγνωστική προσέγγιση και θεραπεία των υπολειμμάτων ουραχού.....	48
6.3 Ορισμός, αιτιολογία και επίπτωση εκτροφής κλοάκης .....	50
6.4 Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της εκτροφής κλοάκης .....	51
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>53</b>

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διάπλαση του ουροποιητικού συστήματος του ανθρώπου μπορεί να παρουσιάζει διάφορες επιπλοκές εξαιτίας γενετικών διαταραχών ή περιβαλλοντικών παραγόντων, με συνέπεια την πρόκληση συγγενών ανατομικών ανωμαλιών (Pohl and Belman, 2014).

Οι συγγενείς αυτές ανωμαλίες της διάπλασης εντοπίζονται ανά 3-6 νεογνά σε κάθε 1000 γεννήσεις και αφορούν ποσοστό της τάξης 0,5% επί του συνόλου των κήσεων και μπορούν να εντοπιστούν σε οποιοδήποτε τμήμα του ουροποιητικού συστήματος (Ristoska-Bojkovska N., 2017).

Η παρούσα διπλωματική εργασία θα επικεντρωθεί στις συγγενείς ανωμαλίες της ουροδόχου κύστης, οι οποίες είναι μια εξαιρετικά ετερογενής ομάδα παραλλαγών. Συγκεκριμένα, θα γίνει λόγος για την κλινική εικόνα, την αιτιολογία, την διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της εκτροφής κύστης, της αγενεσίας κύστης, του διπλασιασμού κύστης, της μεγακύστης, του συνδρόμου μεγακύστης-μικρόκολου, του συνδρόμου Prune Belly, των διαφραγματίων κύστης, της νόσου Marion, των εκκοπλωμάτων κύστης, των υπολειμμάτων του ουραχού και της εκτροφής της κλοάκης.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η διάπλαση του ουροποιητικού συστήματος του ανθρώπου μπορεί να παρουσιάζει διάφορες επιπλοκές εξαιτίας γενετικών διαταραχών ή περιβαλλοντικών παραγόντων, με συνέπεια την πρόκληση συγγενών ανατομικών ανωμαλιών.

**Σκοπός:** Διερεύνηση όλων των πιθανών συγγενών ανωμαλιών της ουροδόχου κύστης. Επιμέρους στόχος ήταν η ανάδειξη της αιτιολογίας των ανωμαλιών αυτών και των δυνατών θεραπευτικών επιλογών για την διαχείριση τους. Τέλος, στόχος ήταν η ανάδειξη της φυσιολογικής εμβρυικής ανάπτυξης της ουροδόχου κύστης.

**Υλικό και Μεθοδολογία:** Ανασκόπηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed και Google Scholar για επιστημονικά άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα με λέξεις κλειδιά όπως: congenital anomalies of the bladder; bladder exstrophy; cloacal exstrophy; bladder duplication. Συνολικά, στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 81 μελέτες.

**Αποτελέσματα:** Οι συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος αποτελούν μια ετερογενή οικογένεια νοσημάτων. Οι συγγενείς ανωμαλίες της ουροδόχου κύστης αποτελούν σχεδόν πάντα νοσήματα υψηλής νοσηρότητας, ως και θνητότητας.

**Συμπεράσματα:** Οι συγγενείς ανωμαλίες της ουροδόχου κύστης φαίνεται να σχετίζονται με μια σειρά γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Τέλος είναι νοσήματα που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και συχνά χρήζουν δύσκολων χειρουργικών επεμβάσεων.

## ABSTRACT

**Introduction:** The production of the human urinary tract constitutes a difficult procedure that may pose several variations that could lead to congenital diseases.

**Aim:** Meticulous review of all probable congenital diseases of the bladder, of their etiology and treatment. Finally, the review of the bladder normal embryology.

**Methodology:** Review of the literature at the electronic databases Pubmed and Google Scholar, with keywords: congenital anomalies of the bladder; bladder exstrophy; cloacal exstrophy; bladder duplication. Finally, 81 publications were included.

**Results:** Congenital anomalies of the urinary tract constitute rare diseases that may affect the bladder, the ureters, the urethra, and the kidneys as well. Congenital anomalies of the bladder are a heterogeneous group of anatomical variations with high morbidity and mortality as well.

**Conclusions:** Congenital anomalies of the bladder may present as a result of environmental and genetic factors. Their presence hinders patients' quality of life and therefore, in many cases patients need difficult surgical procedures of the abdomen and the pelvis.



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα διπλωματική εργασία επικεντρώνεται στην ανάδειξη διαφόρων νοσημάτων της ουροδόχου κύστης, τα οποία είναι συγγενούς αιτιολογίας. Αν και σπάνια, τα νοσήματα αυτά σχετίζονται με έκπτωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, υψηλή νοσηρότητα ή ακόμη και θνητότητα και η αποκατάστασή τους κατά κανόνα απαιτεί δύσκολες χειρουργικές επεμβάσεις στην περιοχή τη κοιλίας αλλά και της πυέλου.

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι η διερεύνηση όλων των πιθανών συγγενών ανωμαλιών της ουροδόχου κύστης. Επιμέρους στόχος ήταν η ανάδειξη της αιτιολογίας των ανωμαλιών αυτών και των δυνατών θεραπευτικών επιλογών για την διαχείριση τους. Τέλος, στόχος ήταν η ανάδειξη της φυσιολογικής εμβρυικής ανάπτυξης της ουροδόχου κύστης.

Συνεπακόλουθα, πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed και Google Scholar για επιστημονικά άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα με λέξεις κλειδιά όπως: congenital anomalies of the bladder; bladder exstrophy; cloacal exstrophy; bladder duplication etc. Συνολικά, στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 81 μελέτες δημοσιευμένες στο διάστημα 2008-2020.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή στην εμβρυολογία του ουροποιητικού συστήματος

---

## 1.1 Η διάπλαση του ουροποιητικού συστήματος

Το ουροποιητικό σύστημα του ανθρώπου αρχίζει να διαπλάθεται κατά το πρώτο τρίμηνο της εμβρυικής ζωής, από το διάμεσο μεσόδερμα, το οποίο προέρχεται από το ραχιαίο κοιλιακό τοίχωμα του εμβρύου (*Song and Yosypiv, 2011; Moore and Persaud, 2008*). Όταν πραγματοποιείται η κάμψη του εμβρύου σε οριζόντια θέση, το μεσόδερμα αυτό μεταφέρεται κοιλιακά με αποτέλεσμα να χάνει την επαφή του με τους σωματίτες. Στην συνέχεια, σε κάθε πλευρά της ραχιαίας αορτής, σχηματίζεται ένα επίμηκες έπαρμα του μεσοδέρματος αυτού, το οποίο ονομάζεται «ουρογεννητική πτυχή» (*Ristoska-Bojkovska N., 2017; Moore and Persaud, 2008*).

Από την ουρογεννητική πτυχή προέρχεται εμβρυολογικά τόσο το ουροποιητικό όσο και το γεννητικό σύστημα του ανθρώπου (*Moore and Persaud, 2008*). Το τμήμα της ουρογεννητικής πτυχής που θα διαφοροποιηθεί σε ουροποιητικό σύστημα είναι η **νεφρογόνος ταινία**, ενώ το αντίστοιχο τμήμα που θα διαφοροποιηθεί σε γεννητικό σύστημα είναι η γεννητική πτυχή (*Song and Yosypiv, 2011*).

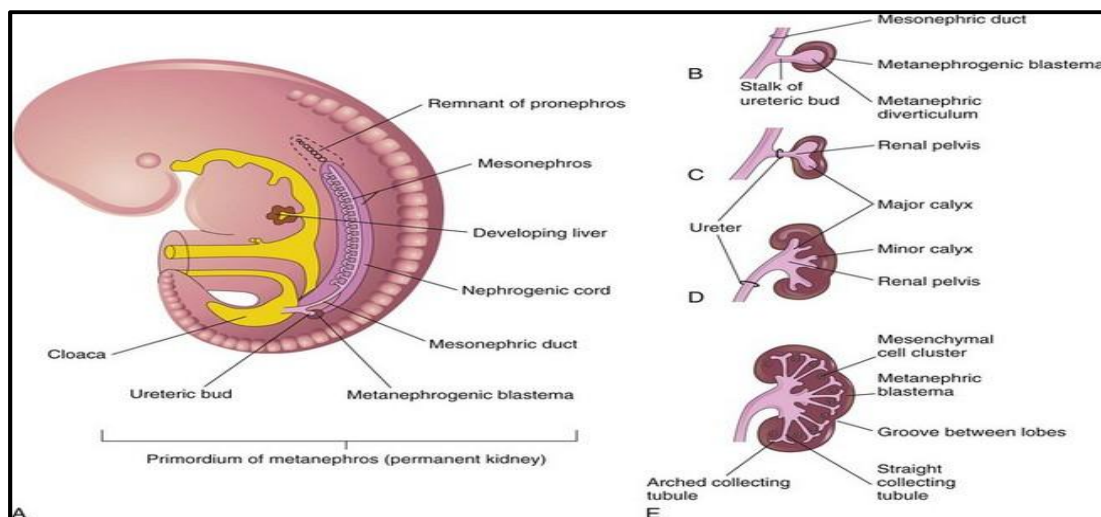
Το ουροποιητικό σύστημα ξεκινά να σχηματίζεται πριν από το γεννητικό σύστημα και αποτελείται από: α) τους νεφρούς, οι οποίοι είναι τα όργανα παραγωγής των ούρων, β) τους ουρητήρες, οι οποίοι μεταφέρουν τα ούρα από τους νεφρούς στην ουροδόχο κύστη, γ) την ουροδόχο κύστη που αποθηκεύει προσωρινά τα ούρα και τέλος δ) από την ουρήθρα, μέσω της οποίας τα ούρα αποβάλλονται από το ανθρώπινο σώμα (*Capone et al., 2017; Song and Yosypiv, 2011*).

Ο σχηματισμός της ουρογεννητικής πτυχής, και η συνεπακόλουθη διάπλαση του φυσιολογικού ουροποιητικού συστήματος προϋποθέτει την έκφραση ορισμένων γονιδίων στο κύημα (*Song and Yosypiv, 2011*). Πιο συγκεκριμένα, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί η έκφραση του γονιδίου WT1 που παράγει τον αναστολέα του όγκου του Wilms', τα γονίδια DAX1, αλλά και το γονίδιο του στεροϊδογενούς παράγοντα 1 (*Capone et al., 2017; Ristoska-Bojkovska N., 2017*). Μεταλλάξεις των συγκεκριμένων γονιδίων εκδηλώνονται φαινοτυπικά ως συγγενείς ανωμαλίες της διάπλασης του ουροποιητικού συστήματος (*Capone et al., 2017*).

## 1.2 Η διάπλαση των νεφρών και των ουρητήρων

Κατά την περίοδο της εμβρυικής ανάπτυξης σχηματίζονται κατά σειρά τρεις διαφορετικές δομές νεφρών (Liaw *et al.*, 2018). Πιο συγκεκριμένα, στην αρχή της 4<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης, δομούνται οι **πρόνεφροι**, οι οποίοι είναι στοιχειώδεις μη λειτουργικές δομές που σχηματίζονται από μικρές ομάδες κυττάρων και σωληνοειδείς δομές. Στο τέλος της 4<sup>ης</sup> εβδομάδας, σχηματίζονται οι **μεσόνεφροι**, οι οποίοι είναι καλά ανεπτυγμένοι, λειτουργικοί αλλά προσωρινοί νεφροί, που αποτελούνται από αγγειώδη σπειράματα και σωληνάρια. Την 8<sup>η</sup> πια εμβρυική εβδομάδα, σχηματίζονται οι μόνιμοι νεφροί, γνωστοί ως **μετάνεφροι**. Οι μετάνεφροι είναι πλήρως λειτουργικοί νεφροί, υπεύθυνοι για την παραγωγή των ούρων του κύηματος για όλη την διάρκεια της εμβρυικής ζωής (Benz-Bohm, 2008). Τα ούρα αυτά αποβάλλονται από το έμβρυο εντός της αμνιακής κοιλότητας και αναμειγνύονται με το ενάμνιο υγρό (Moore and Persaud, 2008).

Οι μετάνεφροι προέρχονται από το α) μετανεφογόνο βλάστημα αλλά και από την β) μετανεφρική απόφυση, από την οποία προέρχονται εμβρυολογικά και οι δύο ουρητήρες (Moore and Persaud, 2008). Πράγματι, το στέλεχος της μετανεφρικής απόφυσης μετατρέπεται σε ουρητήρα αμφοτερόπλευρα, ενώ το κεφαλικό της άκρο υφίσταται συνεχείς διακλαδώσεις προς τον σχηματισμό των αθροιστικών σωληναρίων στις νεφρικές πυραμίδες του σύστοιχου μετάνεφρου (Benz-Bohm, 2008).



**Εικόνα 1.1:** Η εμβρυολογία των νεφρών

(<https://www.google.com/search?q=embryology+urinary+tract&tbm=isch&ved=2ahUKEwivqbjLgoTpAhWJuKQKHfVcAkIQ2-TmLMqEAJJVzmnM>)

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η φυσιολογική ανάπτυξη των νεφρών και των ουρητήρων σχετίζεται άμεσα με μια πολύπλοκη αλληλουχία μοριακών γεγονότων (Carone et al., 2017; Song and Yosypiv, 2011). Διαταραχές της έκφρασης γονιδίων ή της σειράς των αλληλοσχετιζόμενων μοριακών γεγονότων συνιστούν το αίτιο διαφόρων συγγενών ανωμαλιών των νεφρών και των ουρητήρων (Carone et al., 2017). Στην βιβλιογραφία, έχουν καταγραφεί διάφορες συγγενείς ανωμαλίες όπως: α) μονόπλευρη και αμφοτερόπλευρη νεφρική αγενεσία, β) έκτοποι νεφροί, γ) πεταλοειδής νεφρός, δ) έκτοπος ουρητήρας και ε) διπλασιασμός του ουροποιητικού αγωγού, στ) διπλασιασμός της ουροδόχου κύστης κτλ (Ristoska-Bojkovska N., 2017).

### 1.3 Η διάπλαση της ουροδόχου κύστης

Η ουροδόχος κύστη αποτελεί μέρος του ουροποιητικού συστήματος που προέρχεται εμβρυολογικά από το **κυστικό τμήμα του ουρογεννητικού κόλπου**, και στην πράξη συνιστά την συνέχεια της αλλαντοϊδας (Liaw et al., 2018). Ωστόσο, το τρίγωνο της ουροδόχου κύστης προέρχεται από τα **τελικά άκρα των μεσονεφρικών πόρων** των μεσόνεφρων. Ολόκληρο το επιθήλιο της ουροδόχου κύστης προέρχεται από το ενδόδερμα του κυστικού τμήματος, ενώ αντίθετα, οι υπόλοιπες στιβάδες του τοιχώματος της αναπτύσσονται από το γειτονικό σπλαχνικό μεσέγγχυμα (Moore and Persaud, 2008).

Κατά την 4<sup>η</sup> εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής, η ουροδόχος κύστη αποτελεί την συνέχεια της αλλαντοϊδας (Liaw et al., 2018). Ωστόσο, η τελευταία σύντομα υποστρέφει και μετατρέπεται σε μια παχιά ινώδη ταινία η οποία εκτείνεται από την κορυφή της ουροδόχου κύστης ως τον ομφαλό και κατά την ενηλικίωση θα καταλήξει στον μέσο ομφαλοκυστικό σύνδεσμο (Moore and Persaud, 2008). Η ινώδης ταινία αυτή ονομάζεται **ουραχός**, και οι ανωμαλίες της διάπλασής της σχετίζονται με την παρουσία υπολειμμάτων όπως κύστεις και συρίγγια σε νεογνά (Carone et al., 2017; Moore and Persaud, 2008).

Καθώς η ουροδόχος κύστη συνεχίζει να αναπτύσσεται σε μέγεθος, ενσωματώνει στο ραχιαίο της τοίχωμα τα τελικά άκρα των μεσονεφρικών πόρων, οι οποίοι και συνεισφέρουν στον σχηματισμό του συνδετικού ιστού στο τρίγωνο της κύστης (Moore and Persaud, 2008). Καθώς δε οι μεσονεφρικοί πόροι ενσωματώνονται στο

ραχιαίο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, οι ουρητήρες εκβάλλουν ανεξάρτητα στα πλάγια τοιχώματά της. Τα στόμια των ουρητήρων, εισέρχονται πλαγίως στην ουροδόχο κύστη εξαιτίας της μετατόπισης των νεφρών προς τα άνω και προς τα πλάγια (Liaw *et al.*, 2018). Τα στόμια των μεσонеφρικών πόρων συμπλησιάζουν και εκβάλλουν στο προστατικό τμήμα της ουρήθρας στους άνδρες, καθώς τα τελικά ουραία τους άκρα θα σχηματίσουν τελικά τους εκσπερματικούς πόρους (Moore and Persaud, 2008). Αντίθετα, στις γυναίκες, τα αντίστοιχα άκρα των μεσонеφρικών πόρων εκφυλίζονται (Moore and Persaud, 2008).

Κατά την γέννηση, στα νεογνά αλλά και στα μικρά παιδιά, η ουροδόχος κύστη εδράζεται εντός της κοιλίας, ακόμη και αν είναι άδεια (Moore and Persaud, 2008). Η ουροδόχος κύστη αρχίζει να εισέρχεται στην μείζονα πύελο κατά την ηλικία των 6 ετών και μετατρέπεται σε πυελικό σπλάγχο στην εφηβεία, όπου εισέρχεται και παραμένει στην ελάσσονα πύελο (Liaw *et al.*, 2018).

Τέλος, στους ενήλικες, η κορυφή της ουροδόχου κύστης βρίσκεται σε συνέχεια με τον μέσο ομφαλοκυστικό σύνδεσμο, ο οποίος διατρέχει την οπίσθια επιφάνεια του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος μεταξύ των μέσων ομφαλικών συνδέσμων οι οποίοι συνιστούν τα υπολείμματα των εμβρυικών ομφαλικών αρτηριών (Moore and Persaud, 2008).

#### 1.4 Η διάπλαση της ουρήθρας

Η διάπλαση της ουρήθρας διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων. Πιο αναλυτικά, ενώ το επιθήλιο της γυναικείας ουρήθρας δομείται πλήρως από το **ενδόδερμα του ουρογεννητικού κόλπου**, για τους άρρενες, ο σχηματισμός της ουρήθρας βασίζεται σε περισσότερες εμβρυικές δομές (Benz-Bohm, 2008). Το επιθήλιο του μεγαλύτερου μέρους της ανδρικής ουρήθρας σχηματίζεται από το ενδόδερμα του ουρογεννητικού κόλπου, αλλά το περιφερικό άκρο της ουρήθρας στην βάλανο του πέους προέρχεται από το **επιφανειακό εξώδερμα** (Liaw *et al.*, 2018). Τέλος, ο συνδετικός ιστός αλλά και οι λείοι μύες της ουρήθρας, προέρχονται και στα δύο φύλα από το **σπλαχνικό μεσέγγυμα** (Moore and Persaud, 2008).

### 1.5 Συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος

Η διάπλαση του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να παρουσιάζει διάφορες διαταραχές με συνέπεια την πρόκληση συγγενών ανωμαλιών των νεφρών, των ουρητήρων, της ουροδόχου κύστης αλλά και της ουρήθρας (*Pohl and Belman, 2014*). Οι συγγενείς αυτές ανωμαλίες της διάπλασης εντοπίζονται ανά 3-6 νεογνά σε κάθε 1000 γεννήσεις και αφορούν ποσοστό της τάξης 0,5% επί του συνόλου των κυήσεων (*Ristoska-Bojkovska N., 2017*).

Οι συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος αποτελούν μια ετερογενή οικογένεια νοσημάτων ανάλογα με την ανατομική εντόπιση της διαταραχής (*Pohl and Belman, 2014*). Η παρούσα διπλωματική εργασία θα επικεντρωθεί στις συγγενείς ανωμαλίες της ουροδόχου κύστης.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Εκτροφή της ουροδόχου κύστης

---

### 2.1 Ορισμός και αιτιολογία εκτροφής της ουροδόχου κύστης

Η εκτροφή της ουροδόχου κύστης συνιστά σοβαρή συγγενή ανατομική ανωμαλία που οφείλεται σε ατελή σύγκλειση του μέσου και κάτω τμήματος του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος (*Sadler T., 2010*). Η ανατομική ανωμαλία αυτή προσβάλλει τόσο το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, όσο και το πρόσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, ως αποτέλεσμα της αποτυχίας των μεσεγγυματικών κυττάρων να μεταναστεύσουν μεταξύ του ενδοδέρματος και του εξωδέρματος του κοιλιακού τοιχώματος του εμβρύου (**αμαρικός υμένας**) της 4<sup>ης</sup> εμβρυικής εβδομάδας (*Mallmann MR et al., 2017*).

Η ανεπιτυχής αυτή μετανάστευση των μεσεγγυματικών κυττάρων συνεπάγεται την απουσία της διάπλασης του κατώτερου μέρους του ορθού κοιλιακού μυός αμφοτερόπλευρα, καθώς και ολόκληρου του έσω λοξού, έξω λοξού αλλά και εγκάρσιου κοιλιακού μυός αμφοτερόπλευρα (*Mallmann MR et al., 2017*). Δεδομένων των ανατομικών ανωμαλιών αυτών, το έμβρυο που αναπτύσσεται φέρει ουροδόχο κύστη η οποία εκτίθεται στο άμεσο εξωτερικό περιβάλλον και μη φυσιολογικό πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, το οποίο δηλαδή, δεν διαθέτει ούτε μύες, ούτε και συνδετικό ιστό (*Goyal A et al., 2012*).

Η ρήξη του εύθραυστου αμαρικού υμένα σε αυτό το κήμα, έχει σαν αποτέλεσμα την ευρεία επικοινωνία του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστης με το εξωτερικό περιβάλλον (*Mallmann MR et al., 2017; Goyal A et al., 2012*). Σε περίπτωση δε, που η ρήξη του υμένα πραγματοποιηθεί πριν από την διαίρεση της αμάρας από το ουροευθυϊκό διάφραγμα, τότε θα προκύψει εκτροφή της αμάρας, με αποκάλυψη τόσο της ουροδόχου κύστης όσο και του τελικού εντέρου του κνήματος (*Goyal A et al., 2012; Sadler T., 2010*).

Πέρα από την υπόθεση της ανεπιτυχούς μετανάστευσης των μεσεγγυματικών κυττάρων ως αιτιολογίας της εκτροφής κύστης, πρόσφατα, στην βιβλιογραφία έχει διατυπωθεί και μια άλλη υπόθεση. Πιο συγκεκριμένα, ο Stec (2011) και ο Venkatesh με τους συνεργάτες του (2015) διατύπωσαν ότι σε περίπτωση αποκοπής του ηβικού οστού του κνήματος μετά την φάση της εμβρυογένεσης, μπορεί να προκληθεί διάταση της πύελου, με συνέπεια να εφαρμόζεται ισχυρή τάση στο κατώτερο πρόσθιο

κοιλιακό τοίχωμα και στην ουροδόχο κύστη, που τελικά οδηγεί σε ρήξη και εκστροφή της τελευταίας (Venkatesh KR et al., 2015; Stec A., 2011).

Συμπερασματικά, στην διεθνή βιβλιογραφία, η ακριβής αιτιολογία της εκστροφής κύστης παραμένει άγνωστη. Ωστόσο, η πλειονότητα των ερευνητών πιστεύει ότι η συγγενής αυτή ανωμαλία είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, και αφορά τόσο σε γενετικούς όσο και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η ηλικία της μητέρας άνω των 20 ετών (Reinfeldt et al., 2016; Sadler T., 2010). Σε κάθε περίπτωση, η ακριβής αιτιολογία και η παθογένεια της εκστροφής κύστης παραμένουν δυστυχώς αβληχρές (Fishel-Bartal M. et al., 2017).

## **2.2 Επιδημιολογία της εκστροφής της ουροδόχου κύστης και κλινική εικόνα**

Η εκστροφή της ουροδόχου κύστης συγκαταλέγεται στις συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες που οφείλονται σε ελλείμματα του κοιλιακού τοιχώματος, όπως η γαστροσχιστία και η ομφαλοκήλη (Sadler T., 2010; Moore and Persaud, 2008). Η επίπτωση της εκστροφής της ουροδόχου κύστης είναι 1 περιστατικό /40.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών (Arab H et al., 2018; Sadler T., 2010) ή 3 περιστατικά /100.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών (Reinfeldt et al., 2016).

Επιπλέον, στην βιβλιογραφία διατυπώνεται ότι η εμφάνιση της δυσπλασίας αυτής, είναι εξίσου συχνή μεταξύ αρρένων/θηλέων (Sadler T., 2010). Ωστόσο, υπάρχουν πρόσφατες δημοσιεύσεις που υποδεικνύουν ότι η εκστροφή κύστης είναι συνηθέστερη στους άρρενες με αναλογία 2,5:1 ως προς τα θήλεα (Reinfeldt et al., 2016; Siffel C. et al., 2011).

Αναφορικά στην κλινική εικόνα της εκστροφής κύστης, θα πρέπει να υπογραμμισθεί ότι πρόκειται για μια σπάνια, αλλά μείζονος βαρύτητας συγγενή ανωμαλία που επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών εξαιτίας των ανατομικών ανωμαλιών που την χαρακτηρίζουν και των συνεπειών τους στην καθημερινότητα, την αναπαραγωγικότητα και την σεξουαλική ζωή αυτών των παιδιών (Fishel-Bartal M. et al., 2017).

Πιο συγκεκριμένα, τα νεογνά με εκστροφή κύστης παρουσιάζουν έκθεση και προεξοχή του βλεννογόνου του οπίσθιου τοιχώματος της ουροδόχου κύστης, ενώ το τρίγωνο της ουροδόχου κύστης και τα ουρηθρικά στόμια είναι εκτεθειμένα, με αποτέλεσμα τα ούρα να στάζουν από την ανεστραμμένη ουροδόχο κύστη ή



παρουσιάζουν κυστεο-ουρητηρική παλινδρόμηση (Sharma A *et al.*, 2019). Στις παρακάτω εικόνες, παρουσιάζονται νεογνά με εκτροφή κύστης, με την χαρακτηριστική προβολή του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστης εκτός του κοιλιακού τοιχώματος.



**Εικόνα 2.1:** Εκτροφή της ουροδόχου κύστης σε νεογέννητο αγόρι.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1055858610000193?via%3Dihub>

(Sadler T, 2010).

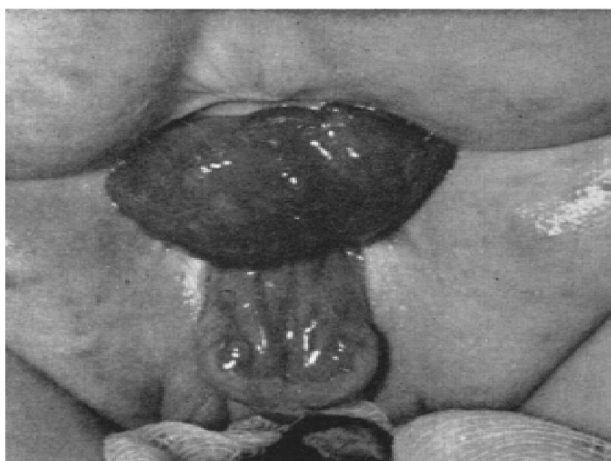


FIG. 4. Medium-sized exstrophied bladder with epispadias of penile urethra.

**Εικόνα 2.2:** Κλινική εικόνα κλασικής εκτροφής της ουροδόχου κύστης

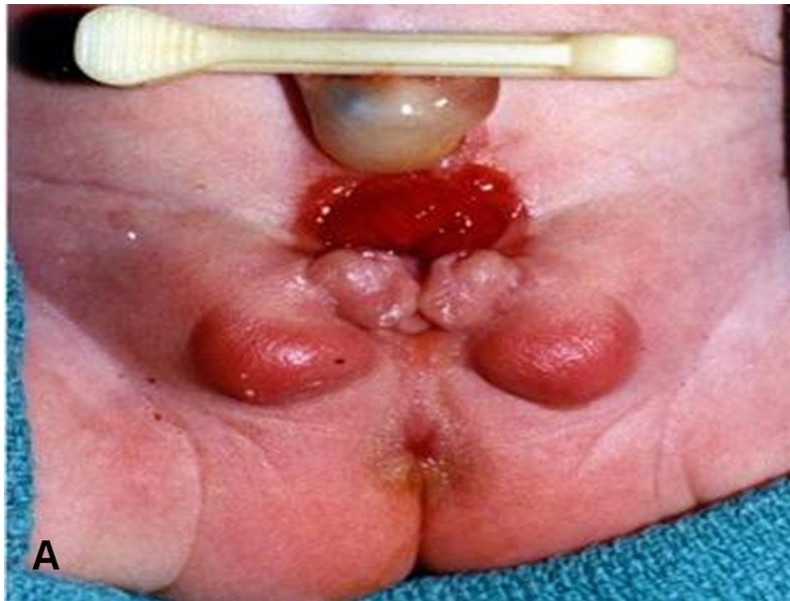
[https://www.americanjournalofsurgery.com/article/0002-9610\(61\)90276-8/pdf](https://www.americanjournalofsurgery.com/article/0002-9610(61)90276-8/pdf)

Επιπρόσθετα, στα νεογέννητα με εκστροφή κύστης μπορεί να εντοπιστεί διαταραγμένη ανατομία της περιοχής γύρω από τον ομφαλό και κήλη, με προβολή τμήματος του εντέρου και του περιτοναίου διαμέσου του κοιλιακού τοιχώματος (Alam *et al.*, 2018). Επιπλέον, σημαντικό εύρημα σε αυτά τα νεογνά είναι ο διαχωρισμός των ηβικών οστών και η συνεπακόλουθη διαταραγμένη κινητικότητα της πυέλου (Inouye *et al.*, 2018).



**Εικόνα 2.3:** Κλινική εικόνα της εκστροφής κύστης (διαταραγμένη ανατομική των ηβικών οστών και επισπαδίας στα άρρενα) (<https://www.chop.edu/conditions-diseases/bladder-exstrophy> ).

Ακόμη, στα νεογνά με εκστροφή κύστης μπορεί παρατηρηθεί ανώμαλη ανατομική εντόπιση του πρωκτού, και έξω γεννητικά όργανα είτε έκτοπα, είτε με μικρότερο μέγεθος από το φυσιολογικό (Inouye *et al.*, 2018). Συγκεκριμένα στα άρρενα νεογέννητα, παρατηρείται παθολογική θέση και μέγεθος των όρχεων, διαίρεση του πέους και του όσχεου καθώς και επισπαδίας (Alam *et al.*, 2018; Moore and Persaud, 2008). Σε αυτήν την περίπτωση η εικόνα της συγγενούς ανωμαλίας είναι η παρακάτω:



**Εικόνα 2.4:** Εκτροφή κύστης με διαίρεση του πέους και του όσχεου σε νεογέννητο αγόρι.

([https://www.google.com/search?q=extrophy+of+bladder&sxsrf=ALeKk027atuzZege k6c531IuzGlCj0Q\\_AUoAXoECAwQAw#imgsrc=X3zy2k6BdPqW3M](https://www.google.com/search?q=extrophy+of+bladder&sxsrf=ALeKk027atuzZege k6c531IuzGlCj0Q_AUoAXoECAwQAw#imgsrc=X3zy2k6BdPqW3M))

### 2.3 Διαγνωστική προσέγγιση της εκτροφής της ουροδόχου κύστης

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία η προγεννητική διάγνωση της εκτροφής της ουροδόχου κύστης είναι δυνατή ως ένα βαθμό με υπερηχογραφικές μεθόδους (Mallmann M *et al.*, 2019; Fishel-Bartal M. *et al.*, 2017).

Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τον Fishel-Bartal και τους συνεργάτες (2017) τα νεογνά με εκτροφή της ουροδόχου κύστης παρουσιάζουν κατά την ενδομήτρια ζωή -ήδη κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης- στο διακοιλιακό υπερηχογράφημα μικρή απόσταση του ομφάλιου λώρου από τον γεννητικό σωλήνα της εγκύου (Fishel-Bartal M. *et al.*, 2017). Αν και κλινικά χρήσιμο, το συγκεκριμένο υπερηχογραφικό χαρακτηριστικό είναι υποκειμενικό και εξαρτάται από τις δεξιότητες και την εμπειρία του χειριστή γυναικολόγου (Mallmann M *et al.*, 2019).

Ο Gilboa και οι συνεργάτες (2011), δημοσίευσαν μετά από εμπειρική μελέτη, κανονιστικά δεδομένα για το μήκος του εμβρύου και του εμβρυϊκού ομφάλιου λώρου, από την ηλικία των 12 έως των 18 εμβρυικών εβδομάδων, καθορίζοντας τα φυσιολογικά και μη-φυσιολογικά επίπεδα, τα οποία σχετίζονται με το ενδεχόμενο εκτροφής κύστης. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι τα έμβρυα

με εκτροπή της ουροδόχου κύστης έχουν μικρό μήκος πρόσφυσης του ομφάλιου λώρου (κάτω από το πέμπτο εκατοστημόριο για την ηλικία κύησης του εμβρύου) σε σύγκριση με το ύψος του ομφάλιου λώρου στον γενικό πληθυσμό. Η παρούσα μέτρηση ενδεχομένως να χρησιμεύσει ως συμπληρωματική αντικειμενική παράμετρος στην προγεννητική αξιολόγηση διαμαρτιών της διάπλασης και στην προγεννητική συμβουλευτική (Gilboa Y et al., 2011).

Σε παρόμοια μελέτη του Fishel-Bartal και των συνεργατών του (2017) πραγματοποιήθηκε υπερηχογραφικός έλεγχος σε 15 εθελόντριες εγκύους κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης για να αξιολογηθεί το ύψος του ομφάλιου λώρου σε σύγκριση με τον γεννητικό σωλήνα της εγκύου. Από το σύνολο των 15 εμβρύων, τα 9 κυήματα ήταν φυσιολογικά ενώ τα 6 παρουσίασαν εκτροπή κύστης. Στο υπερηχογράφημα μεταξύ της 15<sup>ης</sup> με 17<sup>ης</sup> εμβρυικής εβδομάδας, στα φυσιολογικά έμβρυα, ο ομφάλιος λώρος ήταν ψηλότερα από την 5<sup>η</sup> εκτοστιαία θέση για την ηλικία τους, ενώ σε αυτά με εκτροπή κύστης, ο ομφάλιος λώρος είχε χαμηλή πρόσφυση, κάτω από την 5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση (Fishel-Bartal M. et al., 2017).



**Εικόνα 2.5.** Η μέτρηση του ύψους απόστασης του ομφάλιου λώρου από τον γεννητικό σωλήνα υπερηχογραφικά (Fishel-Bartal M. et al., 2017).



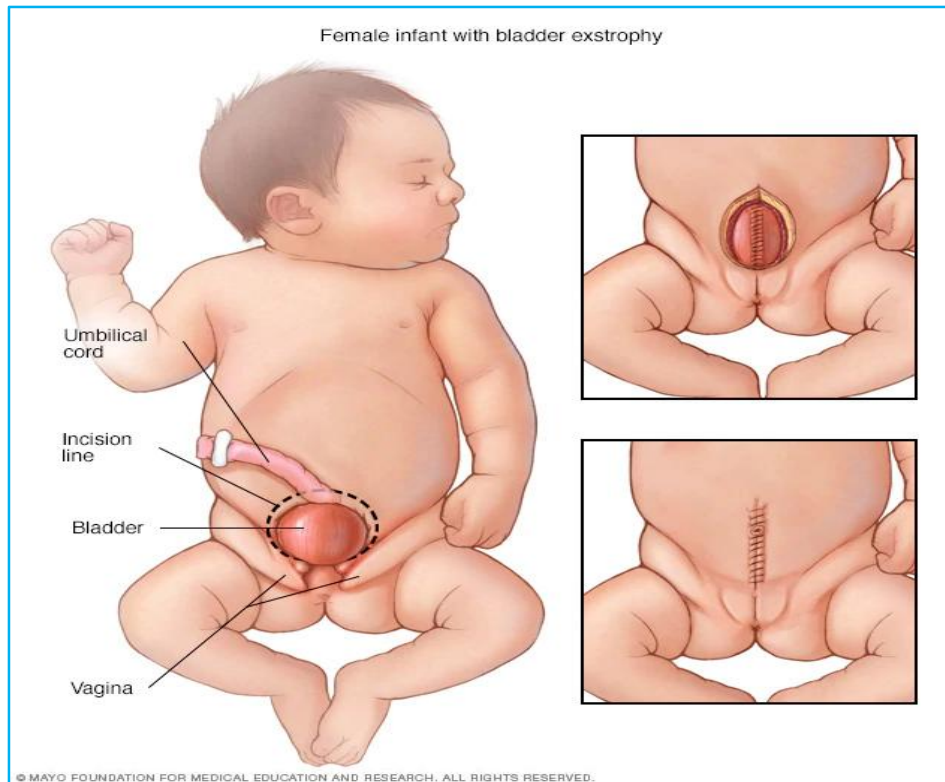


**Εικόνα 2.6:** Νεκρό νεογνό από επιλογή των γονέων για άμβλωση μετά από υπερηχογραφικό έλεγχο που υποδείκνυε την εκτροφή κύστης κατά την 15<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Μεταθανατία επιβεβαίωση της συγγενούς ανωμαλίας (*Fishel-Bartal M. et al., 2017*).

Τέλος, αν η προγεννητική διάγνωση δεν επιτευχθεί στο διάστημα μεταξύ της 15<sup>ης</sup> με 17<sup>ης</sup> εμβρυικής εβδομάδας, τότε και πάλι καθίσταται εφικτή (*Fishel-Bartal M. et al., 2017*). Πιο συγκεκριμένα, η διάγνωση της εκτροφής κύστης μπορεί να πραγματοποιηθεί κατά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής μέσω του υπερηχογραφικού ελέγχου, που ο κλινικός θα διακρίνει την διαταραγμένη ανατομική της κύστης (*Gilboa Y et al., 2011*).

#### **2.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση της εκτροφής της ουροδόχου κύστης**

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, τα παιδιά που γεννιούνται με εκτροφή της ουροδόχου κύστης, πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα με χειρουργική θεραπεία (*Alam et al., 2018*). Βασικοί στόχοι της χειρουργικής θεραπείας της εκτροφής κύστης στα νεογνά είναι: **1)** σύγκλειση του ελλείματος του πρόσθιου τοιχώματος της κύστης και του κοιλιακού τοιχώματος, **2)** η παροχή επαρκούς χώρου για την αποθήκευση των ούρων, **3)** η ανακατασκευή των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, ώστε να είναι κατά το δυνατόν περισσότερο λειτουργικά, **4)** η δημιουργία ελέγχου της ουροδόχου κύστης, και **5)** η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας (*Inouye et al., 2018; Alam et al., 2018*).



**Εικόνα 2.7:** Η χειρουργική αποκατάσταση της εκστροφής κύστης σε νεογέννητο κορίτσι.

(<https://www.google.com/search?q=bladder+exstrophy+repair&tbm=isch&ved=2ahUKEwiosuujg4TpAhVP5IUKHcPZBL0Q2>)

Για την αποκατάσταση της εκστροφής κύστης επιστρατεύονται δύο διαφορετικές χειρουργικές προσεγγίσεις από τους παιδοχειρουργούς, οι οποίες είναι: **α)** η πλήρης πρωτογενής επισκευή και **β)** η σύγχρονη σταδιακή επισκευή της εκστροφής κύστης (Ahn *et al.*, 2018). Βάσει της βιβλιογραφίας, τα θεραπευτικά αποτελέσματα των δύο αυτών προσεγγίσεων είναι εφάμιλλα και δεν προτιμάται κάποια προσέγγιση έναντι της άλλης από τους κλινικούς (Ahn *et al.*, 2018; Inouye *et al.*, 2018).

Πιο συγκεκριμένα, στην **πλήρη πρωτογενή επιδιόρθωση** της εκστροφής της ουροδόχου κύστης επιχειρείται: 1) η σύγκλειση του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος, 2) η σύγκλειση της ουροδόχου κύστης και η αποκατάσταση των σφιγκτήρων της, 3) η πλήρης επισκευή της ουρήθρας, 4) η πλήρης επισκευή των έξω γεννητικών οργάνων και τέλος 5) η συμπλησίαση των ηβικών οστών (αν κρίνεται απαραίτητη), ταυτόχρονα σε ένα εκτεταμένο χειρουργείο (Ahn *et al.*, 2018). Η παρούσα επέμβαση μπορεί να λάβει χώρα αμέσως μετά τη γέννηση του νεογνού, ή όταν το μωρό είναι

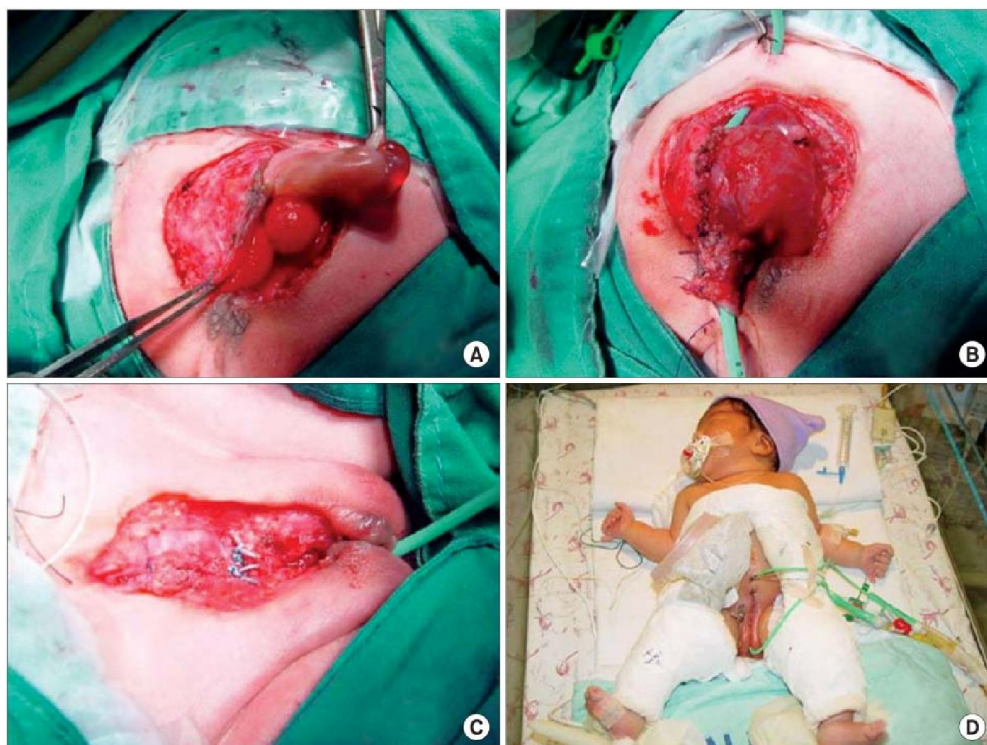
περίπου δύο έως τριών μηνών (Maruf *et al.*, 2018). Μετά τη χειρουργική επέμβαση, τα βρέφη παραμένουν σε έλξη για διάστημα 4-6 εβδομάδων (Alam *et al.*, 2018).

Η πλειονότητα των πρωτογενών χειρουργικών επεμβάσεων σε νεογέννητα περιλαμβάνει την επισκευή των ηβικών οστών (Ahn *et al.*, 2018). Ωστόσο, σε περίπτωση που ο πυελικός διαχωρισμός είναι μικρός και τα οστά του βρέφους είναι εύκαμπτα μπορεί να αποφευχθεί η χειρουργική αποκατάσταση (Ahn *et al.*, 2018; Alam *et al.*, 2018).

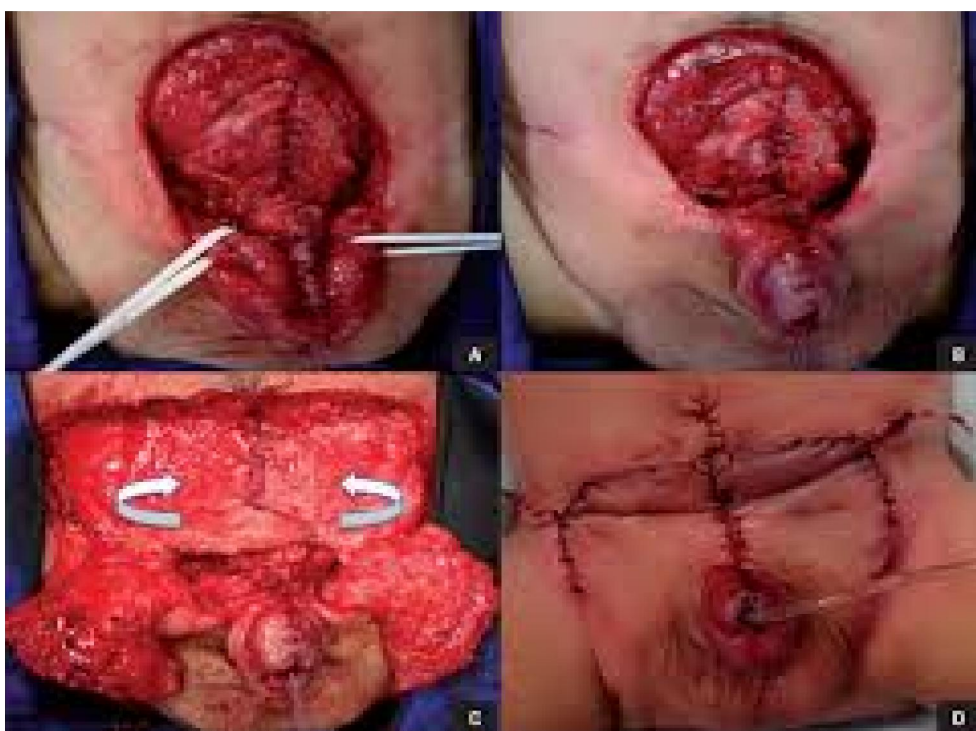
Αντίστοιχα, στην **σύγχρονη σταδιακή χειρουργική επισκευή** της εκτροφής κύστης, η πλήρης αποκατάσταση επιτυγχάνεται σε τρεις επιμέρους επεμβάσεις. Η πρώτη χειρουργική επέμβαση γίνεται εντός 72 ωρών μετά από την γέννηση του παιδιού, η δεύτερη όταν το βρέφος είναι 6 με 12 μηνών και η τελευταία όταν το παιδί είναι 4-5 ετών (Maruf *et al.*, 2018).

Η πρώτη επέμβαση πραγματοποιείται με σκοπό την σύγκλειση του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος και του αντίστοιχου τοιχώματος της ουροδόχου κύστης (Maruf *et al.*, 2018). Η δεύτερη επιδιορθώνει την ανατομία της ουρήθρας και των έξω γεννητικών οργάνων και η τελευταία, χρόνια μετά (που το παιδί έχει εκπαιδευτεί στην χρήση της τουαλέτας) επιδιορθώνει τον αυχένα της ουροδόχου κύστης (Maruf *et al.*, 2018; Alam *et al.*, 2018).

Τέλος, αν και οι προαναφερθείσες χειρουργικές προσεγγίσεις συνήθως κατορθώνουν να αντιμετωπίσουν το πρόβλημα της ακράτειας ούρων και να αποκαταστήσουν την ανατομία των έξω γεννητικών οργάνων, πολλές φορές, καθώς τα παιδιά μεγαλώνουν χρειάζονται επιπλέον επεμβάσεις για την ολοκληρωτική αποκατάσταση της λειτουργικότητας των έξω γεννητικών οργάνων και την αποφυγή ακράτειας (Arab *et al.*, 2018; Suominen *et al.*, 2015).



**Εικόνα 2.8:** Πλήρης πρωτογενής επισκευή της εκστροφής κύστης σε κορίτσι 2 μηνών  
[https://www.google.com/search?q=bladder+exstrophy+repair&tbm=isch&ved=2ahUKEwiosuujg4TpAhVP5IUKHcPZBL0Q2-cCegQIABAA&oeq=bladder+exstrophy+&gs\\_lcp=CgNpbWcQARgCMgQIABATMgQIABATMgQIABATMgQIABATMgQIABATMgQIABA](https://www.google.com/search?q=bladder+exstrophy+repair&tbm=isch&ved=2ahUKEwiosuujg4TpAhVP5IUKHcPZBL0Q2-cCegQIABAA&oeq=bladder+exstrophy+&gs_lcp=CgNpbWcQARgCMgQIABATMgQIABATMgQIABATMgQIABATMgQIABATMgQIABA))





**Εικόνα 2.9:** Σταδιακή αποκατάσταση της εκστροφής κύστης σε ενήλικα άνδρα  
([https://www.google.com/search?q=bladder+exstrophy+staged+repair&tbm=isch&ved=2ahUKEwiE\\_Pqrj4TpAhXWk6QKHXITCo4Q2-cCegQIABAA&oq=bladder+exstrophy+staged+repair&gs\\_](https://www.google.com/search?q=bladder+exstrophy+staged+repair&tbm=isch&ved=2ahUKEwiE_Pqrj4TpAhXWk6QKHXITCo4Q2-cCegQIABAA&oq=bladder+exstrophy+staged+repair&gs_))

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Αγενεσία και διπλασιασμός της ουροδόχου κύστης

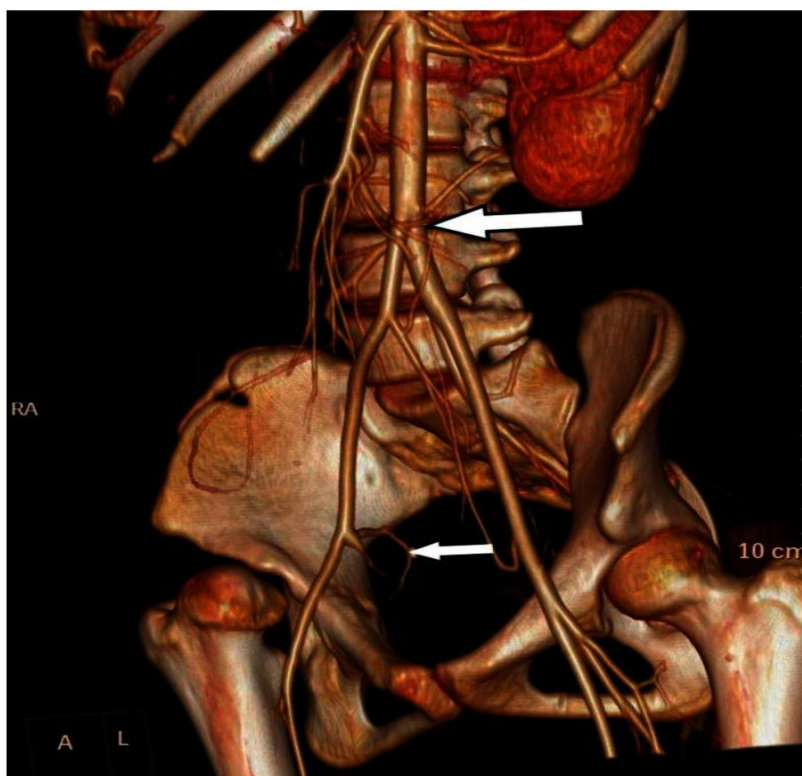
---

### 3.1 Ορισμός και επίπτωση της αγενεσίας της ουροδόχου κύστης

Η αγενεσία της ουροδόχου κύστης συνιστά εξαιρετικά σπάνια συγγενή ανωμαλία του ουροποιητικού συστήματος που σε ελάχιστες μόνο περιπτώσεις είναι συμβατή με την ζωή (*Indiran et al., 2013*). Σε αυτήν την αγνώστου αιτιολογίας συγγενή ανωμαλία, στις περισσότερες περιπτώσεις ο θάνατος συμβαίνει νωρίς μετά την γέννηση του νεογνού (*Nazim and Zaidi, 2012*).

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η επίπτωση της αγενεσίας κύστης είναι περίπου 1 νεογνό ανά 600.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών (*Nazim and Zaidi, 2012*). Επιπλέον, σε ανασκόπηση των Nazim και Zaidi (2012), από τις 61 δημοσιευμένες περιπτώσεις αγενεσίας κύστης, μόνο οι 23 ήταν βιώσιμες γεννήσεις (*Nazim and Zaidi, 2012*). Πράγματι, ασθενείς που γεννιούνται με αγενεσία κύστης έχουν εξαιρετικά χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης λόγω των σχετικών συνεπακόλουθων παθολογιών της δυσπλασίας, αλλά και εξαιτίας παθολογίας σε άλλα συστήματα οργάνων, όπως το γεννητικό σύστημα, το νευρικό σύστημα αλλά και το κυκλοφορικό (*Warade et al., 2009*).

Ωστόσο, στην διεθνή βιβλιογραφία έχει καταγραφεί από τον Indiran και τους συνεργάτες του (2013) η περίπτωση μιας έφηβης κοπέλας με αγενεσία κύστης, η οποία προσήλθε στο νοσοκομείο εξαιτίας έντονου κνησμού στην περιοχή του προδόμου του κολεού και ακράτειας μικρής ποσότητας ούρων. Σύμφωνα με τους ερευνητές η νεαρή κοπέλα με αγενεσία κύστης, κατόρθωσε να επιβιώσει όλο αυτό το διάστημα διότι πραγματοποιούνταν έκτοπη αποστράγγιση των παραγόμενων ούρων από τον κολεό. Επιπλέον, στην περίπτωση αυτή, η κοπέλα διατήρησε στο ακέραιο την νεφρική της λειτουργία χάρη στην ικανότητα της μήτρας και του προδόμου να λειτουργούν μερικώς ως σφιγκτήρες (*Indiran et al., 2013*).



**Εικόνα 3.1:** Αγενεσία ουροδόχου κύστης και δεξιού νεφρού σε έφηβη κοπέλα (εικόνα από αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό) (Indiran *et al.*, 2013).

### 3.2 Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της αγενεσίας της ουροδόχου κύστης

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η αγενεσία της ουροδόχου κύστης στο κύημα μπορεί να διαγνωσθεί μέσω υπερηχογραφικού ελέγχου κατά την 20η εβδομάδα της κύησης, όπου δεν εντοπίζεται η αναπτυσσόμενη ουροδόχος κύστη (Ristoska-Bojkonska, 2017). Δεδομένου ότι η παρούσα συγγενής ανωμαλία είναι πρακτικά ασύμβατη με την ζωή, ο κλινικός οφείλει να προτείνει στους γονείς το ενδεχόμενο διακοπής κύησης, να τους παρέχει πλήρη ενημέρωση για τις δυνατές θεραπευτικές επιλογές σε περίπτωση που επιθυμούν να συνεχίσουν την κύηση, αλλά και ψυχολογική υποστήριξη από επαγγελματία (Indiran *et al.*, 2013).

Αναφορικά στην διάγνωση της συγγενούς ανωμαλίας μετά από την γέννηση του νεογνού, το gold standard είναι η αξονική τομογραφία κοιλίας με χορήγηση σκιαγραφικού (Chen *et al.*, 2012). Ο λόγος είναι ότι η αξονική τομογραφία δύναται να παρέχει εξαιρετικές απεικονιστικές λεπτομέρειες, όχι μόνο για την απουσία της ουροδόχου κύστης, αλλά και για την κατάσταση του πυελοκαλυκτικού συστήματος,

της πύλης των νεφρών, της ανατομικής και της λειτουργικότητας των ουρητήρων (*Indiran et al., 2013; Chen et al., 2012*). Επιπλέον, το υπερηχογράφημα κοιλίας του νεογνού, αν και μπορεί να αναδείξει την απουσία της ουροδόχου κύστης δεν παρέχει πληροφορίες για τους ουρητήρες ή την λειτουργία των νεφρών (*Warade et al., 2009*).

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η θεραπευτική προσέγγιση σε νεογνά με αγενεσία της ουροδόχου κύστης, είναι αρχικά η χειρουργική εκτροπή των ούρων για την εξοικονόμηση της νεφρικής λειτουργίας, εντός 72 ωρών από την γέννηση. Μεταγενέστερα, το βρέφος μπορεί να υποβληθεί σε σύνθετη ουρογεννητική κατασκευή (*Indiran et al., 2013; Adams and Joseph, 2007*).

### **3.3 Ορισμός και επίπτωση του διπλασιασμού της ουροδόχου κύστης**

Ο διπλασιασμός της ουροδόχου αποτελεί μια σπάνια συγγενή ανωμαλία του ουροποιητικού συστήματος, η οποία έχει καταγραφεί στην διεθνή βιβλιογραφία μόνο 50 φορές (*Gajbhiye et al., 2015*). Στην παρούσα ανατομική ανωμαλία, παρατηρείται η παρουσία δύο διαφορετικών ουροδόχων κύστεων, οι οποίες διαχωρίζονται μεταξύ τους από την παρουσία μιας λεπτής μεμβράνης (*Coker et al., 2008*).

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η ακριβής αιτιολογία του διπλασιασμού κύστης δεν είναι κατανοητός. Πάραυτα, έχουν προταθεί δύο θεωρίες από τον Abrahamson, οι οποίες αφορούν: 1) εκτεταμένη στένωση μεταξύ της ουρογεννητικής και κυστεοουρητηρικής επιφάνειας της κοιλιακής αμάρας, και 2) πολλαπλές διαιρέσεις της αμάρας (*Awasthi et al., 2015*).

### **3.4 Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του διπλασιασμού της ουροδόχου κύστης**

Η προγεννητική διάγνωση του διπλασιασμού της ουροδόχου κύστης μπορεί να τεθεί ήδη από την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής μέσω υπερηχογραφήματος, όπου παρατηρείται άμεσα η ανωμαλία των διπλών ουροδόχων κύστεων ή και η παρουσία διπλού ομφάλιου λώρου (*Alfadhel et al., 2009*). Ωστόσο, η προγεννητική διαφορική διάγνωση του διπλασιασμού κύστης είναι εξαιρετικά δύσκολη, και ο κλινικός θα πρέπει να υποπτεύεται επίσης το ενδεχόμενο κύστεων των ωοθηκών, ουρητηροκήλης, υδρονέφρωσης, και διατεταμένου εντέρου (*Gajbhiye et al., 2015*).

Σε περίπτωση προγεννητικής διάγνωσης διπλασιασμού ουροδόχου κύστης, ο κλινικός οφείλει να ενημερώσει τους γονείς ότι η παρούσα ανατομική ανωμαλία χαρακτηρίζεται από καλή πρόγνωση και μπορεί να αντιμετωπιστεί και χειρουργικά (Gajbhiye *et al.*, 2015).

Πάραυτα, στην βιβλιογραφία διατυπώνεται ότι ο διπλασιασμός της ουροδόχου κύστης, συχνά συνοδεύεται και από άλλες ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιογεννητικού συστήματος, όπως διπλασιασμό της ουρήθρας, διπλασιασμό του φαλλού, αμφοτερόπλευρη αγενεσία των γονάδων, αγενεσία των νεφρών και δυσμορφία του πρωκτού (Hounnasso *et al.*, 2016; Gajbhiye *et al.*, 2015; Mirshemirani *et al.*, 2010; Coker *et al.*, 2008).

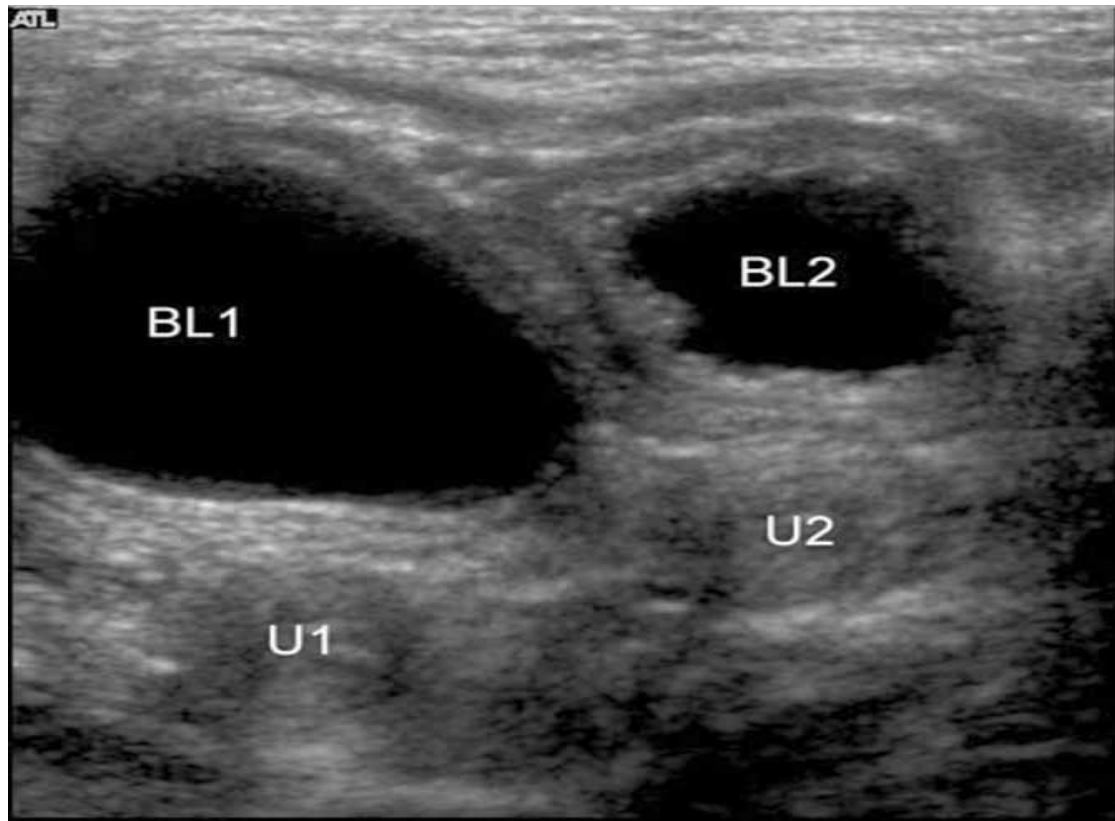
Ως εκ τούτου, όλα τα νεογνά με πλήρη διπλασιασμό της ουροδόχου κύστης πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά για τυχόν πρόσθετες συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού ή του γεννητικού συστήματος (Awasthi *et al.*, 2015). Η διαγνωστική προσέγγιση αυτών των ανωμαλιών επιτυγχάνεται μέσω της κλινικής εξέτασης αλλά και χάρη στο απλό υπερηχογράφημα και την αξονική τομογραφία κοιλίας του νεογνού (Gajbhiye *et al.*, 2015; Awasthi *et al.*, 2015).



**Εικόνα 3.2:** Υπερηχογράφημα κοιλίας νεογνού που αποτυπώνει τον διπλασιασμό της ουροδόχου κύστης (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.7863/ultra.34.4.737> )

Τέλος, ο διπλασιασμός της ουροδόχου κύστης αποτελεί μια εξαιρετικά σπάνια συγγενή ανατομική ανωμαλία, με συνέπεια να μην υπάρχει στην διεθνή βιβλιογραφία κάποια ομοιομορφία αναφορικά στην χειρουργική αποκατάσταση (Awasthi *et al.*, 2015). Σε γενικές ωστόσο γραμμές, ο ασθενής ανάλογα με τις ανατομικές ανωμαλίες που παρουσιάζει συνολικά αντιμετωπίζεται σταδιακά με πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις μέχρι την πλήρη αποκατάσταση της ανατομικής των δομών του

ουροποιητικού και του γεννητικού του συστήματος (*Gajbhiye et al., 2015; Awasthi et al., 2015*).



**Εικόνα 3.3:** Υπερηχογράφημα κοιλίας νεογνού που αποτυπώνει τον διπλασιασμό της ουροδόχου κύστης και την συνοδό ανατομική ανωμαλία με διπλασιασμό της ουρήθρας

([https://www.google.com/search?q=duplication+of+the+bladder&tbm=isch&ved=2ahUKEwiwucv0qobpAhVOt6QKHAR4A7MQ2-cCegQIABAA&oq=duplication+of+the+bladder&gs\\_lcp](https://www.google.com/search?q=duplication+of+the+bladder&tbm=isch&ved=2ahUKEwiwucv0qobpAhVOt6QKHAR4A7MQ2-cCegQIABAA&oq=duplication+of+the+bladder&gs_lcp))

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Μεγακύστη, Σύνδρομο μικρόκολου-μεγακύστης και Σύνδρομο Prune-Belly

---

### 4.1 Ορισμός και επίπτωση της συγγενούς μεγακύστης

Η συγγενής μεγακύστη ορίζεται ως η παθολογικά ευμεγέθης ουροδόχος κύστη, η οποία πιστεύεται ότι μπορεί να προκύψει εμβρυολογικά από ανωμαλία της διάπλασης της μετανεφρικής απόφυσης (*Moore and Persaud, 2008*). Η συγγενής μεγακύστη είναι εξαιρετικά σπάνια ανωμαλία με επίπτωση 1: 1500 κύσεις και φαίνεται να σχετίζεται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες (*Goel and Yuranga, 2018; Liao et al., 2003*).

Αν και η προγεννητική διάγνωση της συγγενούς αυτής ανωμαλίας είναι εφικτή με την χρήση υπερηχογραφήματος, είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί λόγω της ποικίλης αιτιολογίας και της αβέβαιης εξέλιξής της (*Fontanella et al., 2019*). Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, η κύρια αιτία συγγενούς μεγακύστης, η οποία μπορεί να διαγνωσθεί υπερηχογραφικά σε κάθε τρίμηνο της κύησης, είναι η απόφραξη της εξόδου της ουροδόχου κύστης, ή αλλιώς η απόφραξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (LUTO) (*Fontanella et al., 2019; 2018*).

Σε περιπτώσεις λοιπόν προγεννητικής διάγνωσης σοβαρής πρώιμης μεγακύστης, η πλειονότητα των γονέων αποφασίζει την διακοπή της κύησης. Σε λιγότερο σοβαρές ωστόσο περιπτώσεις ( $LBD \leq 12 \text{ mm}$ ) συνήθως επιλέγεται η συνέχεια της εγκυμοσύνης, μια και συνήθως προκύπτει αυτόματη επίλυση της δυσπλασίας (*Fontanella et al., 2017*).

Ωστόσο, σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η συγγενής μεγακύστη σχετίζεται με μια πλειάδα παθολογικών καταστάσεων όπως: α) οπίσθιες ουρηθρικές βαλβίδες, β) ολιγάμνιο, γ) Σύνδρομο μεγακύστης-μεγαουρητήρα, δ) Σύνδρομο Prune-Belly, και ε) Σύνδρομο μεγακύστης- μικρόκολου (Berdon Syndrome) (*Fontanella et al., 2019; Goel and Yuranga, 2018*).

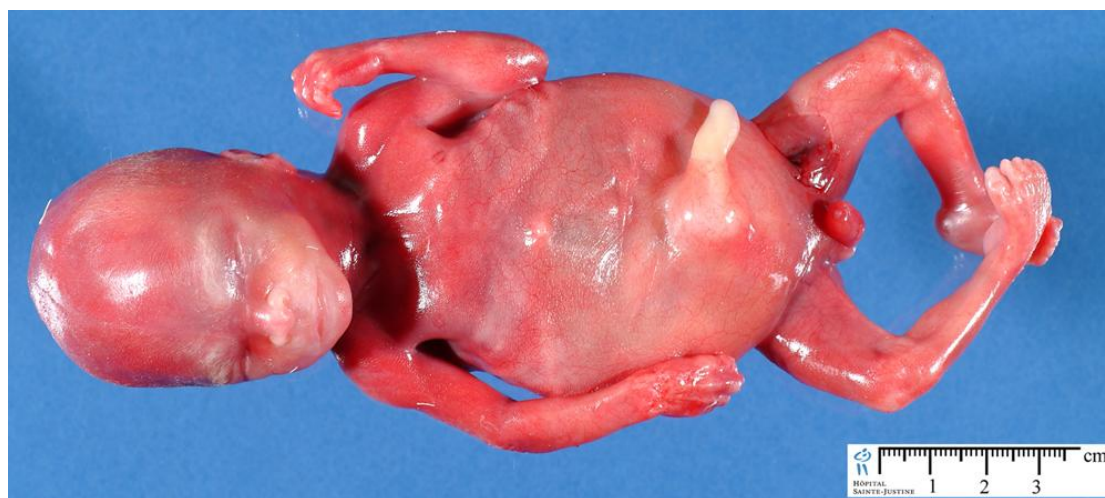
### 4.2 Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της συγγενούς μεγακύστης

Η προγεννητική διάγνωση της συγγενούς μεγακύστης είναι εφικτή σε κάποιον βαθμό με το προγεννητικό υπερηχογράφημα, ήδη από το πρώτο τρίμηνο της κύησης (*Fontanella et al., 2019*). Πιο συγκεκριμένα, κατά τον Liao και τους συνεργάτες

(2003) η διάγνωση τίθεται βάσει του μήκους του άξονα της ουροδόχου κύστεως. Συγκεκριμένα, αν το υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου (10-14 εβδομάδες) δείξει ότι ο επιμήκης άξονας της ουροδόχου κύστης έχει μήκος μεγαλύτερο από 7 mm, τότε το κύημα πιθανά έχει συγγενή μεγακύστη και η πιθανότητα να παρουσιάζει χρωμοσωμική ανωμαλία είναι της τάξης του 25% (*Liao et al., 2003*).

Αντίστοιχα, στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, εάν ο άξονας της ουροδόχου κύστης είναι μεγαλύτερος από 30mm ή στο τρίτο τρίμηνο περισσότερο από 60mm τότε μπορεί να τεθεί από τον κλινικό η προγεννητική διάγνωση της συγγενούς μεγακύστης (*Goel and Yuranga, 2018*). Ακόμη, δεδομένου ότι η συγγενής μεγακύστη σπάνια παρουσιάζεται ως μονήρης συγγενούς αιτιολογίας ανατομική παραλλαγή, οι κλινικοί θα πρέπει να δίνουν έμφαση για πιθανή διάγνωση νεφρικών ανωμαλιών και ολιγάμνιου (*Fontanella et al., 2019; Goel and Yuranga, 2018*).

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, η πρόγνωση δεν είναι ακριβής και μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ της προοδευτικής απόφραξης του ουροποιητικού ως και αυθόρμητης επίλυσης της ανωμαλίας (*Goel and Yuranga, 2018; Fontanella et al., 2017*). Συνεπακόλουθα, αμέσως μετά από την προγεννητική διάγνωση της διαταραχής συνίσταται το τακτικό follow-up με υπερηχογραφικό έλεγχο για να εκτιμηθεί το ενδεχόμενο αυτόματης λύσης της ανωμαλίας (*Goel and Yuranga, 2018*). Αν ωστόσο, υπάρχει ισχυρή υποψία για χρωμοσωμικές ανωμαλίες ή περισσότερες από την συγγενή μεγακύστη δυσπλασίες, τότε ο κλινικός οφείλει να προτείνει στους γονείς την επιλογή διακοπής κύησης (*Fontanella et al., 2019*).





**Εικόνα 4.1:** Νεκρό νεογνό με συγγενή μεγακύστη

([https://www.google.com/search?q=megacystis&tbm=isch&ved=2ahUKEwjY5tbEsobpAhUCt6QKHRwCw&bih=625&biw=1366#imgre=7FXvt\\_xtMPjOdM](https://www.google.com/search?q=megacystis&tbm=isch&ved=2ahUKEwjY5tbEsobpAhUCt6QKHRwCw&bih=625&biw=1366#imgre=7FXvt_xtMPjOdM))



**Εικόνα 4.2:** Προγεννητική διάγνωση μεγακύστης σε συνδυασμό με άλλες ανωμαλίες της διάπλασης (<https://panoramascan.com/online-ultrasound-courses/ultrasound-markers-of-chromosomal-anomalies-in-first-trimester/>)

### 4.3 Ορισμός και επίπτωση του Συνδρόμου μεγακύστης-μικρόκολου

Το Σύνδρομο μεγακύστης-μικρόκολου συνιστά ένα εξαιρετικά σπάνιο σύνδρομο συγγενών ανατομικών ανωμαλιών, το οποίο χαρακτηρίζεται από μυοπάθεια που οδηγεί στην απόφραξη του ουροποιητικού και του γαστρεντερικού σωλήνα, καθώς και μειωμένη περίσταση του εντέρου (Moreno *et al.*, 2018). Το σύνδρομο αυτό περιεγράφηκε πρώτη φορά από τον Berdon και τους συνεργάτες του, το 1976 και για αυτό στην διεθνή βιβλιογραφία χαρακτηρίζεται και ως Σύνδρομο Berdon (Gosemann and Puri, 2011).

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, το Σύνδρομο Berdon περιλαμβάνει τρία βασικά χαρακτηριστικά: α) συγγενή μεγακύστη, β) μικρόκολο και γ) υποκινητικότητα του εντέρου (Thorson *et al.*, 2014). Ωστόσο, σε έρευνα των Moreno *et al.* (2016) η πλειονότητα των νεογνών με Σύνδρομο Berdon δεν παρουσιάζει μικρόκολο, παρά μόνο συγγενή μεγακύστη και ελαττωμένη κινητικότητα του εντέρου

(Moreno *et al.*, 2016). Επιπρόσθετα, σε πιο πρόσφατη έρευνα φάνηκε ότι τα περισσότερα νεογνά και βρέφη με Σύνδρομο Berdon εκδηλώνουν διαταραχές κατάποσης και διαταραχές της κινητικότητας του οισοφάγου (Kokoshis *et al.*, 2019).



**Εικόνα 4.3:** Ακτινογραφία κοιλίας νεογνού με Σύνδρομο Μεγακύστης-Μικρόκολου (<https://www.google.com/search?q=megacystis+microcolon+intestinal+hypoperistalsis+syndrome&tbm=isch&ved=>)

Αναφορικά στην αιτιολογία του Συνδρόμου μεγακύστης-μικρόκολου, παρατηρείται έντονη ετερογένεια και στην βιβλιογραφία έχουν διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις δυσλειτουργίας της έκφρασης γονιδίων που τελικά οδηγούν σε μυοπάθεια των λείων μυικών ινών του ουροποιητικού και του εντερικού αυλού (Wangler *et al.*, 2014; Gauthier *et al.*, 2015).

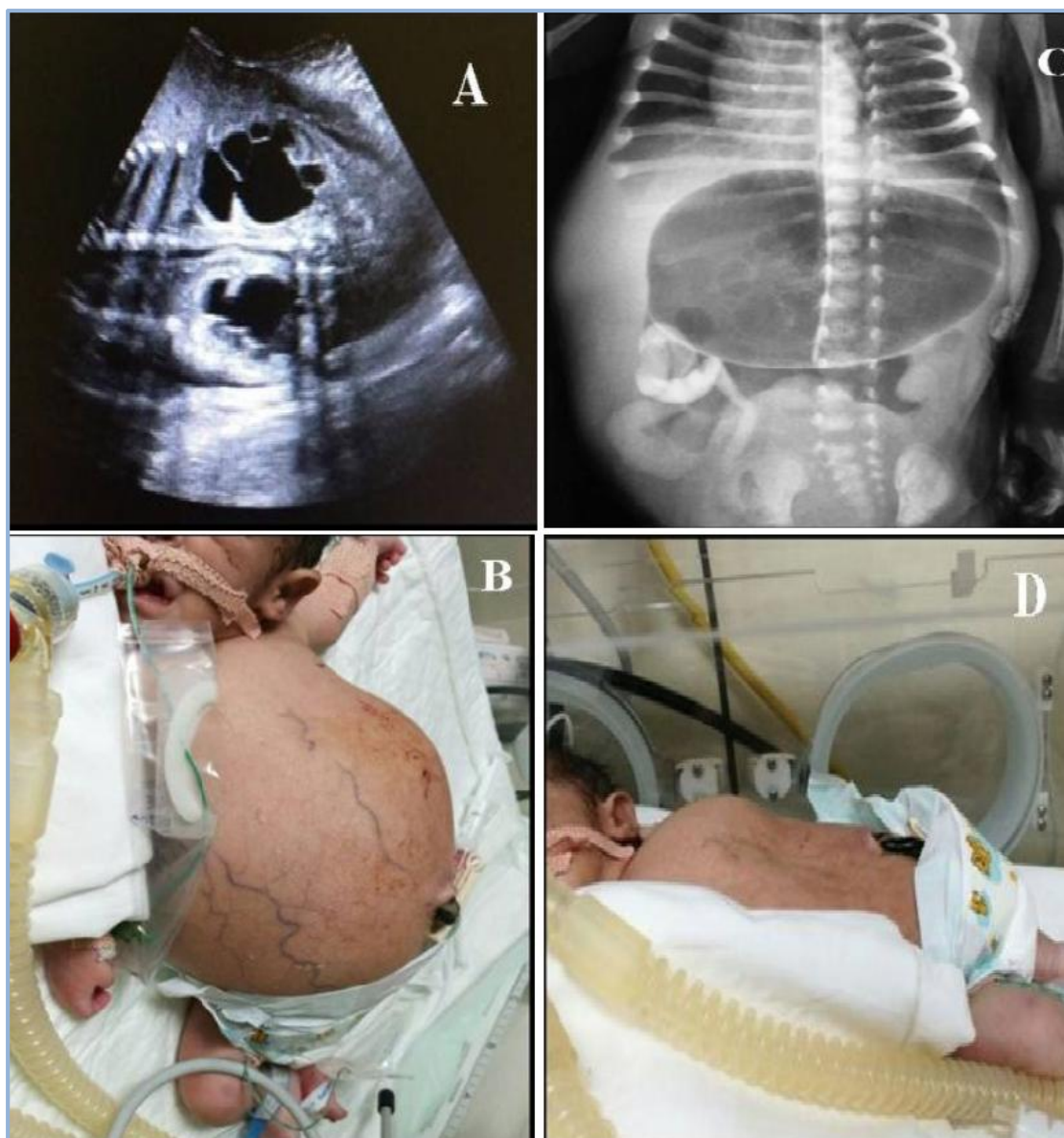
Πιο συγκεκριμένα, μεταλλάξεις στο γονίδιο MYH11 (βαριά αλυσίδα μυοσίνης (MHC11), στο γονίδιο LMOD1 (leiomodin 1) και στο γονίδιο MYLK (MLC κινάση) έχουν εντοπιστεί σε ορισμένους ασθενείς με Σύνδρομο Berdon και υποδεικνύουν την γενετική συσχέτιση με τον φαινότυπο αυτό (Halim *et al.*, 2017; Gauthier *et al.*, 2015; Wangler *et al.*, 2014). Αυτά τα τέσσερα γονίδια που σχετίζονται με το Σύνδρομο Berdon κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη συστολή του λείου μυός, υποστηρίζοντας μια μυοπαθητική βάση για την ασθένεια (Moreno *et al.*, 2018).

Ωστόσο, οι περισσότερες περιπτώσεις του Συνδρόμου Berdon που καταγράφονται στην διεθνή βιβλιογραφία, δεν είναι κληρονομούμενες αλλά σποραδικές και οφείλονται σε *de novo* μεταλλάξεις στο γονίδιο ACTG2 (ακτίνη γάμμα-2) (Moreno *et al.*, 2018; Gauthier *et al.*, 2015).

#### 4.4 Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του Συνδρόμου μεγακύστης-μικρόκολου

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η διαγνωστική προσέγγιση του Συνδρόμου μεγακύστης-μικρόκολου περιλαμβάνει απεικονιστικές τεχνικές, και συγκεκριμένα: α) ακτινογραφία αντίθεσης, β) μανομετρία λεπτού εντέρου, γ) υδροδυναμικές μελέτες και δ) καθοδηγούμενη βιοψία κύστης (*Kokoshis et al., 2019; Thorson et al., 2014*). Στο σύνολο αυτών των εξετάσεων, προτείνεται και η προσθήκη της μελέτης της κινητικότητας του οισοφάγου, μια και σχεδόν όλα τα βρέφη με Σύνδρομο Berdon παρουσιάζουν διαταραχές κατάποσης και δυσφαγία (*Kokoshis et al., 2019*).

Η θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ασθενών περιλαμβάνει την διενέργεια γαστροστομίας ή γαστρονηστιδοστομίας προκειμένου τα βρέφη να μπορούν να σιτίζονται παρά την υποκινητικότητα του οισοφάγου (*Kokoshis et al., 2019*). Ωστόσο η πρόγνωση είναι εξαιρετικά φτωχή και η πλειονότητα των βρεφών δεν κατορθώνει να επιβιώσει για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους, μια και δεν υπάρχει κάποια δυνατή θεραπευτική επιλογή (*López-Muñoz et al., 2013*).



**Εικόνα 4.4:** Νεογνό με Σύνδρομο Berdon, υπό νοσηλεία και υποστηρικτική αγωγή  
[\(https://www.google.com/search?q=megacystis+microcolon+intestinal+hypoperistalsis+syndrome&tbm=isch&ved=2ahUKEwjxmv2324bpAhWKuKQKHfL6B5EQ2-cCegQIABAA&oq=megacystis-&gs\\_lcp=\)](https://www.google.com/search?q=megacystis+microcolon+intestinal+hypoperistalsis+syndrome&tbm=isch&ved=2ahUKEwjxmv2324bpAhWKuKQKHfL6B5EQ2-cCegQIABAA&oq=megacystis-&gs_lcp=)

#### 4.5 Ορισμός, αιτιολογία και επίπτωση του Συνδρόμου Prune-Belly

Το Σύνδρομο Prune-Belly (PBS) ή αλλιώς το Σύνδρομο Eagle-Barrett, αποτελεί μια σύνθετη συγγενή δυσπλασία, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία τριών βασικών επιμέρους ανατομικών ανωμαλιών: **1)** απουσία των μυών του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος και ρυτίδωση του δέρματος της κοιλίας δίκην δαμάσκηνου, **2)** συγγενή μεγακύστη και **3)** διμερή ενδοκοιλιακή κρυψορχία στα αγόρια (ή σπανίως

στα κορίτσια ελλείμματα των έξω γεννητικών οργάνων) (Iqbal et al., 2020; Achour et al., 2018).



**Εικόνα 4.5:** Νεογέννητο με την τυπική τριάδα ευρημάτων του Συνδρόμου Prune-Belly (Achour et al., 2018).

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η επίπτωση της συγγενούς αυτής δυσπλασίας αρχικά υπολογιζόταν σε 1 ασθενή ανά 400.000 γεννήσεις ζώντων άρρενων νεογνών (Diao et al., 2008), αλλά πλέον ορίζεται σε 1 ασθενή ανά 25.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών (Grimsby et al., 2015). Το παρόν υπογραμμίζει ότι το Σύνδρομο Prune-Belly εκδηλώνεται και σε θήλεα, αν και σε ποσοστό μικρότερο του 5% επί του συνόλου των διαγνώσεων (Iqbal et al., 2020).

Η ακριβής αιτιολογία του Συνδρόμου Prune-Belly παραμένει άγνωστη, όπως επίσης και το γιατί εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε άρρενες ασθενείς (Samal et al., 2015). Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, η αιτία του Συνδρόμου Prune-Belly αποδόθηκε αρχικά σε μηχανική απόφραξη της εξόδου της ουροδόχου κύστης, όπως και η συγγενής μεγακύστη (Iqbal et al., 2020). Ωστόσο, απόφραξη της ουρήθρας, παρατηρείται μόνο σε ποσοστό 10-20% επί του συνόλου των νεογέννητων με Σύνδρομο Prune-Belly κι έτσι, διατυπώθηκε ως εναλλακτική αιτιολογική υπόθεση κάποιο έλλειμμα του μεσοδέρματος (Becknell et al., 2011).

Στις μέρες μας έχει φανεί ότι οι περισσότερες περιπτώσεις του Συνδρόμου Prune-Belly είναι σποραδικές και σπάνια έχει παρατηρηθεί στους ασθενείς μη φυσιολογικός καρυότυπος, συμπεριλαμβανομένων και των τρισωμιών 21, 13 και 18 (*Iqbal et al., 2020*). Ωστόσο, κατά τους ερευνητές, υπάρχουν ορισμένα βασικά στοιχεία που υποδεικνύουν την γενετική βάση του Συνδρόμου Prune-Belly (*Iqbal et al., 2020; Chan et al., 2004*).

Πιο συγκεκριμένα, κατά τον Iqbal και τους συνεργάτες (2020), το Σύνδρομο Prune-Belly έχει ισχυρό γενετικό υπόβαθρο καθώς χαρακτηρίζεται από: **1)** εκδήλωση σχεδόν αποκλειστικά σε αγόρια, και πιθανά σε φυλοσύνδετη κληρονόμηση, εξαρτώμενη από το χρωμόσωμα X, **2)** συσχέτιση του Συνδρόμου με δίδυμη κύηση, **3)** εκδήλωση του Συνδρόμου κατά ποσοστό μεγαλύτερο του 95% των περιπτώσεων, σε νεογνά που φέρουν τουλάχιστον μία από 12 συγκεκριμένες ακολουθίες νουκλεοτιδίων και **4)** εντοπισμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο FLNA του χρωμοσώματος X που σχετίζονται με την σποραδική εμφάνιση του Συνδρόμου Prune-Belly (*Iqbal et al., 2020*).

Αναφορικά στις κλινικές εκδηλώσεις του Συνδρόμου Prune-Belly, στην βιβλιογραφία διατυπώνεται ότι μπορεί να ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό (*Iqbal et al., 2020; Achour et al., 2018*). Πιο συγκεκριμένα, η κλινική εικόνα του Συνδρόμου Prune-Belly περιλαμβάνει: την βασική τριάδα (κρυπορχίας, συγγενούς μεγακύστης και απουσίας των πρόσθιων κοιλιακών μυών), β) νεφρικές δυσπλασίες, γ) δυσπλασία του αναπνευστικού συστήματος, δ) νεφρική ανεπάρκεια, ε) ως και θάνατο (*Achour et al., 2018; Fette, 2015; Zugor et al., 2012* ). Ωστόσο, έχουν καταγραφεί περιπτώσεις αγοριών με Σύνδρομο Prune-Belly, που πέρα από τις τυπικές δυσπλασίες ήταν σχεδόν απόλυτα φυσιολογικά (*Verdonck et al., 2012*).

#### **4.6 Πρόγνωση, διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του Συνδρόμου Prune-Belly**

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, η έγκαιρη προγεννητική διάγνωση του Συνδρόμου Prune-Belly είναι εφικτή, ήδη από το τέλος του πρώτου τριμήνου της εμβρυικής ζωής, μέσω του ενδεδειγμένου υπερηχογραφικού ελέγχου (*Achour et al., 2018*). Η έγκαιρη διάγνωση της σύνθετης αυτής δυσπλασίας είναι καθοριστικής σημασίας για την διακοπή της κύησης σε περίπτωση που το επιθυμούν οι γονείς, δεδομένου

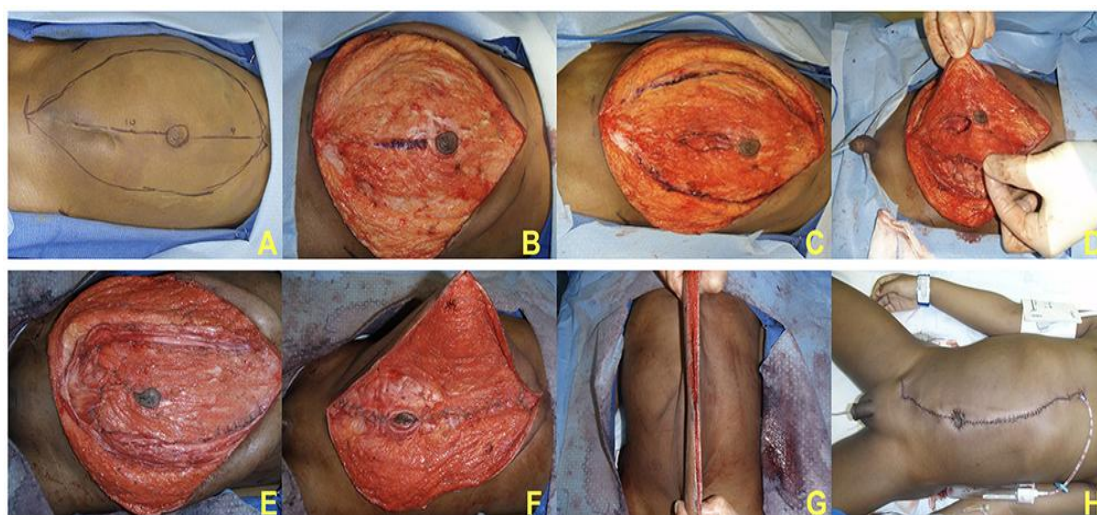


άλλωστε ότι πολλές από τις κύσεις νεογνών με Σύνδρομο Prune-Belly υφίστανται αυτόματη αποβολή νωρίτερα από την 20<sup>η</sup> εβδομάδα (Samal et al., 2015).

Ο κλινικός μπορεί με το προγεννητικό υπερηχογράφημα να καταλήξει στην διάγνωση του Συνδρόμου, αξιολογώντας το μήκος του επιμήκους άξονα της ουροδόχου κύστης και την παρουσία ολιγάμνιου (Iqbal et al., 2020). Σε περιπτώσεις δε, προγεννητικής διάγνωσης του Συνδρόμου Prune-Belly, με νεφρική εμπλοκή συνίσταται η διακοπή της κύησης μια και η πρόγνωση είναι εξαιρετικά φτωχή (Zugor et al., 2012).

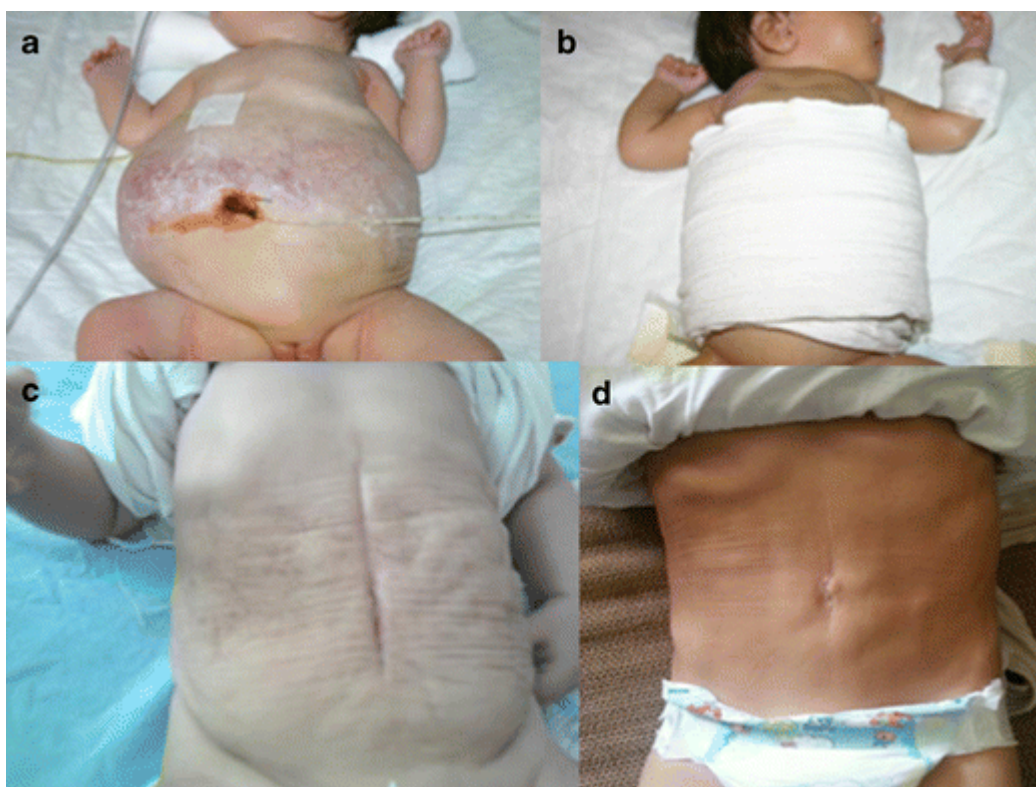
Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, η πρόγνωση γενικά ποικίλει, καθώς η περιγεννητική θνητότητα υπολογίζεται στο 43%, και τα παιδιά μεγαλώνοντας κινδυνεύουν να αναπτύξουν χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις παιδιών σχεδόν απόλυτα φυσιολογικών (Iqbal et al., 2020).

Τέλος, σε περίπτωση που οι γονείς επιλέξουν την συνέχιση της εγκυμοσύνης, αμέσως μετά την γέννηση ξεκινάει η θεραπευτική προσέγγιση, βάσει των δυσπλασιών που παρουσιάζει το νεογνό κατά περίπτωση (Satar et al., 2016; Samal et al., 2015). Η θεραπεία ποικίλλει σημαντικά, αλλά συνήθως περιλαμβάνει χειρουργική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων πέρα από την υποστηρικτική φροντίδα και την τεχνική Monfort ή την τεχνική θωρακοκοιλιακού κορσέ για την αποκατάσταση του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος (Iqbal et al., 2020; Satar et al., 2016).



**Εικόνα 4.6:** Αποκατάσταση του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος σε αγόρι με Σύνδρομο Prune-Belly

([https://www.dovepress.com/cr\\_data/article\\_fulltext/s188000/188014/img/PHMT\\_A\\_188014\\_O\\_F0002g.jpg](https://www.dovepress.com/cr_data/article_fulltext/s188000/188014/img/PHMT_A_188014_O_F0002g.jpg))



**Εικόνα 4.7:** Επιτυχημένη αποκατάσταση του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος σε αγόρι με Σύνδρομο Prune-Belly (*Satar et al., 2016*).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Νόσος Marion, συγγενή εκκολπώματα και διαφράγματα της ουροδόχου κύστης**

---

### **5.1 Ορισμός της Νόσου Marion, αιτιολογία και επίπτωση**

Η Νόσος Marion αποτελεί μια εξαιρετικά σπάνια συγγενή ανωμαλία της ουροδόχου κύστης, η οποία πρώτη φορά περιεγράφηκε από τον Καθηγητή G. Marion, το 1933, ως μια κατάσταση συγγενούς στένωσης του αυχένα της ουροδόχου κύστης (*Huckabay and Nitti, 2006; Thomas, 1959*). Σήμερα, η παρούσα κλινική οντότητα καλείται Πρωτοπαθής Απόφραξη του Αυχένα της ουροδόχου κύστης (*Huckabay and Nitti, 2006*).

Πιο συγκεκριμένα, ο Marion είχε περιγράψει χαρακτηριστικά την νόσο, ως μια κλινική κατάσταση με δυσουρικές διαταραχές, όμοιες με αυτές της καλοήθους υπερτροφίας του προστάτη αδένος, εξαιτίας παραλλαγών του αυχένα της κύστης,



χωρίς όμως την παρουσία εμφανών αλλοιώσεων ή νευρολογικών διαταραχών. Πιο απλά, η Νόσος Marion χαρακτηριζόταν σαν «διογκωμένος προστάτης...σε ασθενείς χωρίς προστάτη» (Thomas, 1959).

Αναφορικά στην επίπτωση της νόσου, αυτή παραμένει άγνωστη (Huckabay and Nitti, 2006). Ωστόσο, σε έρευνα που διενεργήθηκε από τον Nitti και τους συνεργάτες (2002) σε 85 άρρενες εθελοντές ηλικίας 18-45 ετών, το 47% των συμμετεχόντων παρουσίαζαν μερική απόφραξη του αυχένα της κύστης, πρωτοπαθούς αιτιολογίας, και όχι στα πλαίσια καλοήθους υπερτροφίας του προστάτη αδένου (Nitti et al., 2002). Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα της μελέτης του Yang και των συνεργατών του (2002) σε 84 νεαρούς άνδρες στην Ταιβάν, όπου το 33% φάνηκε να παρουσιάζει απόφραξη του αυχένα της κύστης (Yang et al., 2002).

Τέλος, ως προς την αιτιολογία της Νόσου Marion, το ακριβές αίτιο της συγγενούς απόφραξης του αυχένα της κύστης δεν έχει διευκρινιστεί (Huckabay and Nitti, 2006). Πάραυτα, στην διεθνή βιβλιογραφία, κατά καιρούς διατυπώνονται διάφορες θεωρίες. Οι πρώτες υποθέσεις που διατυπώθηκαν, αφορούσαν στην εγκατάσταση δομικών μεταβολών στην ουροδόχο κύστη, όπως η ινώδης υπερπλασία και η συνεπακόλουθη στένωση του αυχένα της κύστης (Huckabay and Nitti, 2006; Thomas, 1959). Στην πορεία, οι Leadbetter και Leadbetter διατύπωσαν το ενδεχόμενο του σφάλματος στην μετανάστευση του μεσεγχύματος κατά την εμβρυική ζωή στον αυχένα της κύστης, με συνέπεια, ινώδης αλλά και μυϊκός ιστός να συσσωρεύονται στην περιοχή (Leadbetter and Leadbetter, 1959). Παρόμοια, ο Turner-Warwick και οι συνεργάτες του (1973) υποστήριζαν τη θεωρία της διαταραγμένης ανατομικής του τριγώνου της ουροδόχου κύστης και της συνεπακόλουθης ανεπαρκούς διάνοιξης του αυχένα της (Turner-Warwick et al., 1973). Τέλος, στην βιβλιογραφία, έχει προταθεί και το ενδεχόμενο η Νόσος του Marion να σχετίζεται με δυσλειτουργία του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (Awad, 1976).

## **5.2 Κλινική Εικόνα της Νόσου Marion**

Η Νόσος Marion ή αλλιώς η Πρωτοπαθής Απόφραξη του Αυχένα της ουροδόχου κύστης, συνιστά μια κλινική κατάσταση στην οποία, ο αυχένος της ουροδόχου κύστης αδυνατεί να ανοίξει πλήρως κατά την κένωση της τελευταίας, με συνέπεια την διαταραχή της φυσιολογικής ροής των ούρων, επί απουσίας ανατομικού αιτίου

απόφραξης ή αυξημένης μυικής δραστηριότητας του έξω σφιγκτήρα (*Huckabay and Nitti, 2006*).

Η παρούσα κλινική κατάσταση πρωτοδιατυπώθηκε το 1933 από τον Marion, αλλά οι ουροδυναμικές μελέτες που επιβεβαίωσαν την νόσο και διατύπωσαν τον κλινικό της ορισμό έγιναν το 1973 από τον Turner-Warwick και τους συνεργάτες του, το 1973 (*Turner-Warwick et al., 1973; Huckabay and Nitti, 2006*). Έκτοτε, η συγγενής αυτή διαταραχή έχει αναγνωρισθεί ως αίτιο δυσλειτουργικού αυχένα της ουροδόχου κύστης και ως αίτιο εγγύς απόφραξης της ουρήθρας (*Huckabay and Nitti, 2006*).

Η κλινική εικόνα της νόσου ποικίλει, με κύρια ωστόσο ευρήματα την τακτική ενόχληση των ασθενών από χρόνια μη βακτηριακής αιτιολογίας προστατίτιδα, την νευρογενή δυσλειτουργία της κύστης, την ψυχογενούς αιτιολογίας δυσλειτουργία της κένωσης της ουροδόχου κύστης και το πυελικό άλγος (*Huckabay and Nitti, 2006*).

Επιπλέον αυτού, η πρωτοπαθής απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστης δύναται να παρουσιαστεί με συμπτώματα όπως είναι μειωμένη δύναμη ροής ούρων, η διακεκομμένη ροή ούρων και η ανεπαρκής κένωση της κύστης σε συνδυασμό με έντονη επιτακτικότητα για ούρηση ή/και νυκτουρία (*Huckabay and Nitti, 2006*).

### **5.3 Διάγνωση και Θεραπευτική Προσέγγιση της Νόσου Marion**

Η Νόσος Marion δύναται να διαγνωστεί σε νεαρούς άνδρες μέσω τεχνικών ουροδυναμικής, αλλά και με απεικονιστικές μεθόδους που καταδεικνύουν την στένωση ή την απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστης, παράλληλα με σιγή του έξω σφιγκτήρα μυ, όπως αυτή διαπιστώνεται με ηλεκτρομυογράφημα (*Huckabay and Nitti, 2006*).

Αναφορικά στην θεραπευτική προσέγγιση της Νόσου Marion, στην διεθνή βιβλιογραφία διατυπώνονται διαφορετικές επιλογές ανάλογα με την βαρύτητα της κλινικής κατάστασης (*Huckabay and Nitti, 2006*). Πιο αναλυτικά, σε ήπια στένωση του αυχένα της κύστης σε νεαρούς άνδρες, η αρχική προσέγγιση περιλαμβάνει το τακτικό follow-up και την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. Σε βαρύτερες περιπτώσεις απόφραξης, αλλά και επί αποτυχίας των προηγούμενων μέτρων συνίσταται χειρουργική αποκατάσταση (*Yamanishi et al., 2000*).

Η αρχική φαρμακευτική προσέγγιση περιλαμβάνει την χορήγηση ανταγωνιστών των α-αδρενεργικών υποδοχέων, όπως είναι η τεραζοσίνη (*Yamanishi et al., 2000*). Αν και τα φάρμακα φαίνεται να έχουν σημαντική συμβολή στην θεραπεία της πρωτοπαθούς στένωσης του αυχένα της κύστης, στην έρευνα του Yang και των συνεργατών του (2002) παρατηρείται φτωχή συμμόρφωση των ασθενών με την φαρμακοθεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους (*Yang et al., 2002*).

Εναλλακτικά, η ανακούφιση των συμπτωμάτων μπορεί να επιτευχθεί μέσω διουρηθρικής χειρουργικής εκτομίας του αυχένα της κύστης (*Yamanishi et al., 2000*). Η παρούσα επέμβαση επιστρατεύεται κυρίως σε νεαρούς άνδρες με πλήρη απόφραξη του αυχένα της κύστης, σοβαρά συμπτώματα αλλά και επί διαταραχών της αναπαραγωγής, όπως ανάστροφη εκσπερμάτιση (*Kochakarn and Lertsithichai, 2003*).

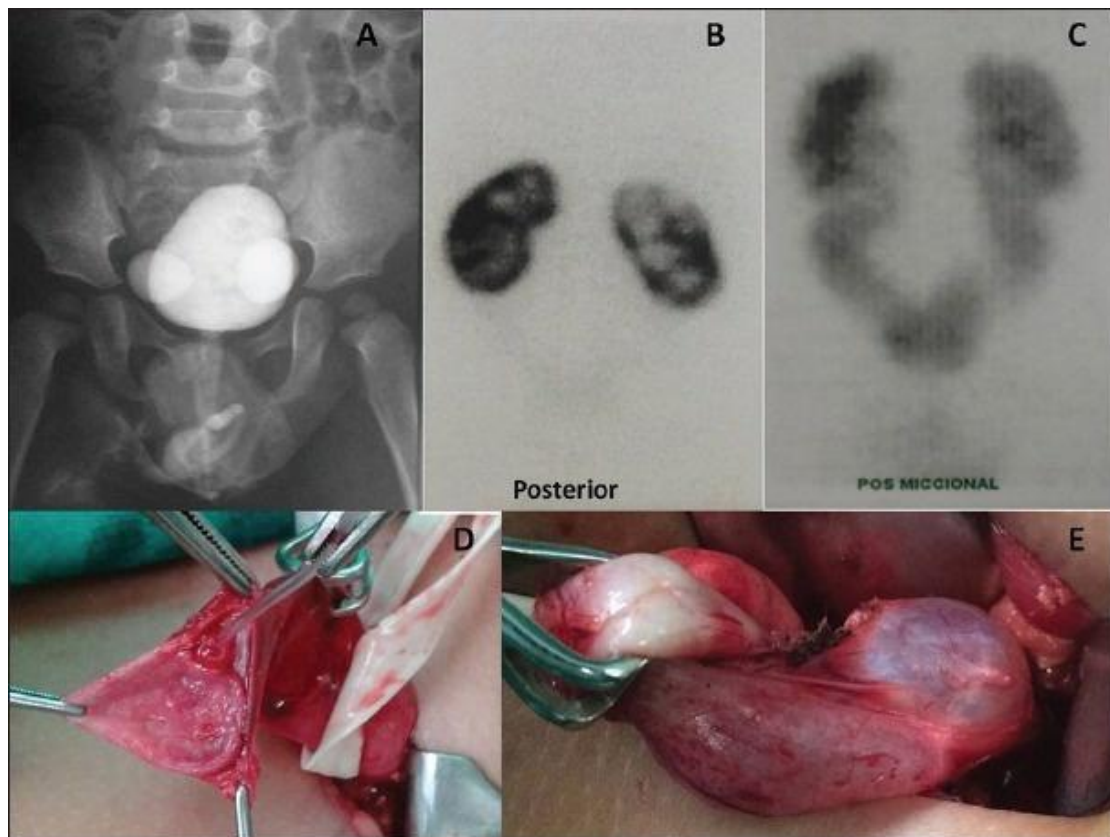
#### **5.4 Ορισμός, επίπτωση και κλινική εικόνα εκκολπωμάτων και διαφραγμάτων κύστης**

Τα συγγενούς αιτιολογίας εκκολπώματα της ουροδόχου κύστης ή αλλιώς πρωτογενή εκκολπώματα της κύστης (PCBD) είναι αυτά τα οποία εντοπίζονται στον βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης επί απουσίας αποφρακτικών παραγόντων (*Macedo et al., 2015*). Παράγοντες οι οποίοι δύνανται να οδηγήσουν στην εμφάνιση εκκολπωμάτων δευτερογενώς, είναι οι οπίσθιες ουρηθρικές βαλβίδες (PUV), η νευρογενής ουροδόχος κύστη, καθώς και η καλοήθης υπερτροφία του προστάτη αδένος (*Psutka et al., 2013; Garat et al., 2007*). Ωστόσο οι παράγοντες αυτοί δεν αφορούν στα πρωτογενή εκκολπώματα της κύστης, τα οποία σύμφωνα με τους Linke και Mongiat-Artus, εμφανίζονται σε ευένδοτες περιοχές του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης (*Linke and Mongiat-Artus, 2004*).

Αν και τα συγγενή εκκολπώματα της ουροδόχου κύστης δεν σχετίζονται με άλλες πρωτοπαθείς διαταραχές, μπορούν να οδηγήσουν σε παλινδρόμηση των ούρων λόγω πίεσης του ουρητήρα, ή πίεσης του αυχένα της ουροδόχου κύστης, και τελικά να προκαλέσουν σοβαρές ουρολοιμώξεις, ως και υδρονέφρωση (*Macedo et al., 2015*).

Τα συγγενή εκκολπώματα εμφανίζονται με ποσοστό μεγαλύτερο του 60% στην δεξιά περιοχή του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστης και μπορούν να ασκούν πίεση σε αυτήν, ή και στο στόμιο του δεξιού ουρητήρα προκαλώντας ουρητηρική παλινδρόμηση (*Macedo et al., 2015*).

Αναφορικά στην επίπτωση της σπάνιας αυτής ανατομικής ανωμαλίας, δεν φαίνεται να υπάρχουν ακριβή στοιχεία στην βιβλιογραφία. Πάραυτα, υπολογίζεται ότι η ανωμαλία αυτή είναι αρκετά πιο συχνή στις γυναίκες με συχνότητα εμφάνισης 9:1, μεταξύ γυναικών και ανδρών. Επιπλέον αυτού, υπολογίζεται ότι η μέση ηλικία χειρουργικής αποκατάστασης είναι γύρω στα 5,3 έτη. Οι ασθενείς προσέρχονται για χειρουργική εκτίμηση και θεραπεία στα πλαίσια επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων με πυρετό, έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας ή και υδρονέφρωσης (Macedo et al. 2015).



**Εικόνα 5.1:** Αμφοτερόπλευρα συγγενή εκκολπώματα της ουροδόχου κύστης (Macedo et al., 2015).

Αντίστοιχα, τα συγγενή διαφράγματα της ουροδόχου κύστης, αποτελούν μια ετερογενή ομάδα ανατομικών ανωμαλιών, που κατηγοριοποιείται ανάλογα με την εντόπιση τους, αλλά και ανάλογα με την στιβάδα της ουροδόχου κύστης στην οποία και εδράζονται (Moïfo et al., 2005).

Πιο συγκεκριμένα, τα διαφράγματα της ουροδόχου κύστης ανάλογα με την εντόπισή τους διακρίνονται σε: α) πλήρη, β) ατελή, γ) οβελιαία, δ) μετωπιαία. Αντίστοιχα,

ανάλογα με το τοίχωμα της κύστης στο οποίο εντοπίζονται ταξινομούνται σε: α) διαφράγματα του βλεννογόνου και β) διαφράγματα του βλεννογόνου και του μυϊκού ιστού (Broadis, 2019; Moifo et al., 2005). Η παρουσία των διαφραγμάτων στην ουροδόχο κύστη μπορεί να δώσει συμπτώματα ουρητηρικής παλινδρόμησης, κατακράτησης των ούρων και τελικά λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (Moifo et al., 2005).

### 5.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση των εκκολπωμάτων και των διαφραγμάτων της ουροδόχου κύστης

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ουροδόχου κύστης παραμένει το gold standard στην διαχείριση ασθενών με επιπλοκές από την παρούσα ανατομική ανωμαλία (Macedo et al., 2015). Η βασική χειρουργική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την εκτομία του συγγενούς εκκολπώματος. Ωστόσο, σε περιπτώσεις που οι ασθενείς έχουν εμφανίσει και συγγενείς ανωμαλίες των ουρητήρων ή στένωση του αυχένα της ουροδόχου κύστης, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όλα συνδυαστικά σε μία χειρουργική επέμβαση (Blaivas et al., 2011). Τέλος, όπως ισχύει για τα εκκολπώματα, έτσι και για τα διαφράγματα της ουροδόχου κύστεως, η θεραπεία τους είναι αμιγώς χειρουργική (Broadis., 2019).



**Εικόνα 5.2:** Μακροσκοπική εικόνα συγγενών εκκολπωμάτων της κύστης (<https://www.google.com/search?q=bladder+diverticulum+surgical+removal&sxsrf=ALeKk02ylxgM7zWhiS3NmmRVI0MHNM4->

[aw:1593283758311&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiv2cLD1KLqAhVK2aYKHSfWD74Q\\_AUoAXoECAwQAw&biw=1366&bih=625#imgrc=sOBxWHgQwoV6LM\)](https://www.google.com/search?aw:1593283758311&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiv2cLD1KLqAhVK2aYKHSfWD74Q_AUoAXoECAwQAw&biw=1366&bih=625#imgrc=sOBxWHgQwoV6LM)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Υπολείμματα Ουραχού και Εκστροφή Κλοάκης

---

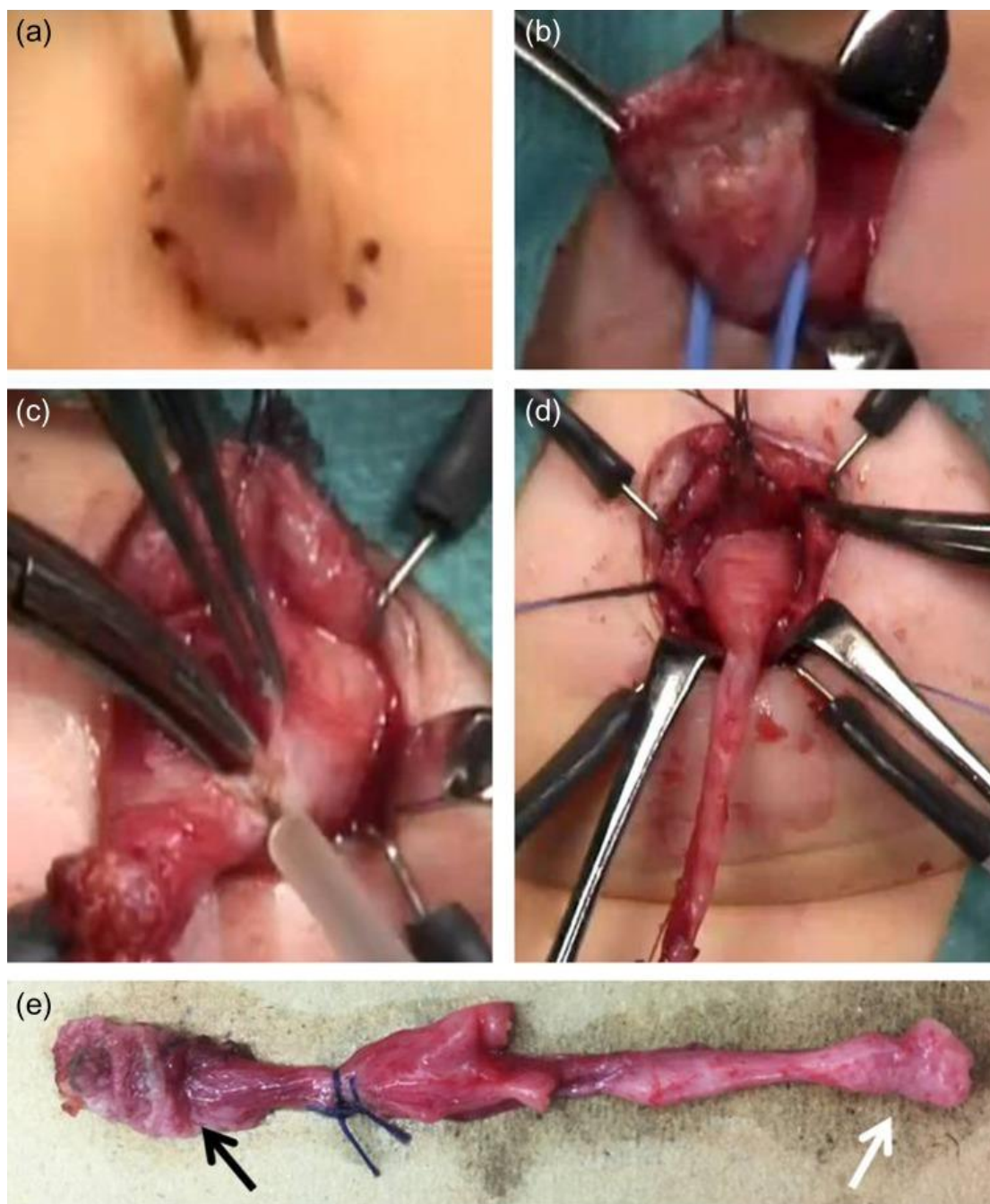
### 6.1 Ορισμός, αιτιολογία και επίπτωση υπολειμμάτων ουραχού

Κατά την πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη, ο ουραχός συνιστά μια σωληνοειδή δομή η οποία συνδέει την αλλαντοίδα με το οπίσθιο έντερο (*Takekawa, 2019*). Μετά την γέννηση, ο ουραχός δεν απορροφάται πλήρως αλλά παραμένει υπό την μορφή χορδής που ενώνει το κοιλιακό τοίχωμα με την ουροδόχο κύστη. Διαταραχές ωστόσο της εμβρυικής ανάπτυξης της αλλαντοίδας και ατελής απόφραξη της κορυφής της ουροδόχου κύστης, συμβάλλουν στην παραμονή των υπολειμμάτων του ουραχού και στην εκδήλωση διαταραχών από το ουροποιητικό σύστημα (*Tatekawa, 2019; Broadis, 2019*).

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, οι συγγενείς αυτές διαμαρτίες της διάπλασης, φαίνεται να είναι αρκετά σπάνιες (*Tatekawa, 2019*). Ως προς την κλινική τους εικόνα, ανάλογα με το τμήμα του ουραχού που παραμένει ανοιχτό, ταξινομούνται σε: 1) κύστη του ουραχού, 2) συρίγγιο του ουραχού (ανοιχτός ουραχός), 3) εκκόλπωμα ουραχού και 4) κόλπο του ουραχού (*Naiditch et al., 2013*).

Τα κύρια συμπτώματα της παρουσίας των υπολειμμάτων του ουραχού είναι η έξοδος των ούρων από τον ανοιχτό ουραχό στον ομφαλό και η τοπική φλεγμονή ή η δημιουργία αποστήματος στην κοιλιακή χώρα (ειδικά στην κύστη του ουραχού) (*Naiditch et al., 2013*). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με την συγγενή αυτή ανωμαλία είναι πιθανό να παρουσιάζουν υποτροπιάζουσες κυστίτιδες, διάχυτο κοιλιακό άλγος, δυσκολίες στην ούρηση, ή τέλος, σε περιπτώσεις ρήξης του σχηματισθέντος αποστήματος ή της επιμολυνθείσας κύστης του ουραχού, να παρουσιάζουν συμπτώματα και σημεία περιτονίτιδας (*Gopalan et al., 2009*).





**Εικόνα 6.1:** Χειρουργική αποκατάσταση υπολειμμάτων του ουραχού υπό μορφή συριγγίου (*Takekawa, 2019*).

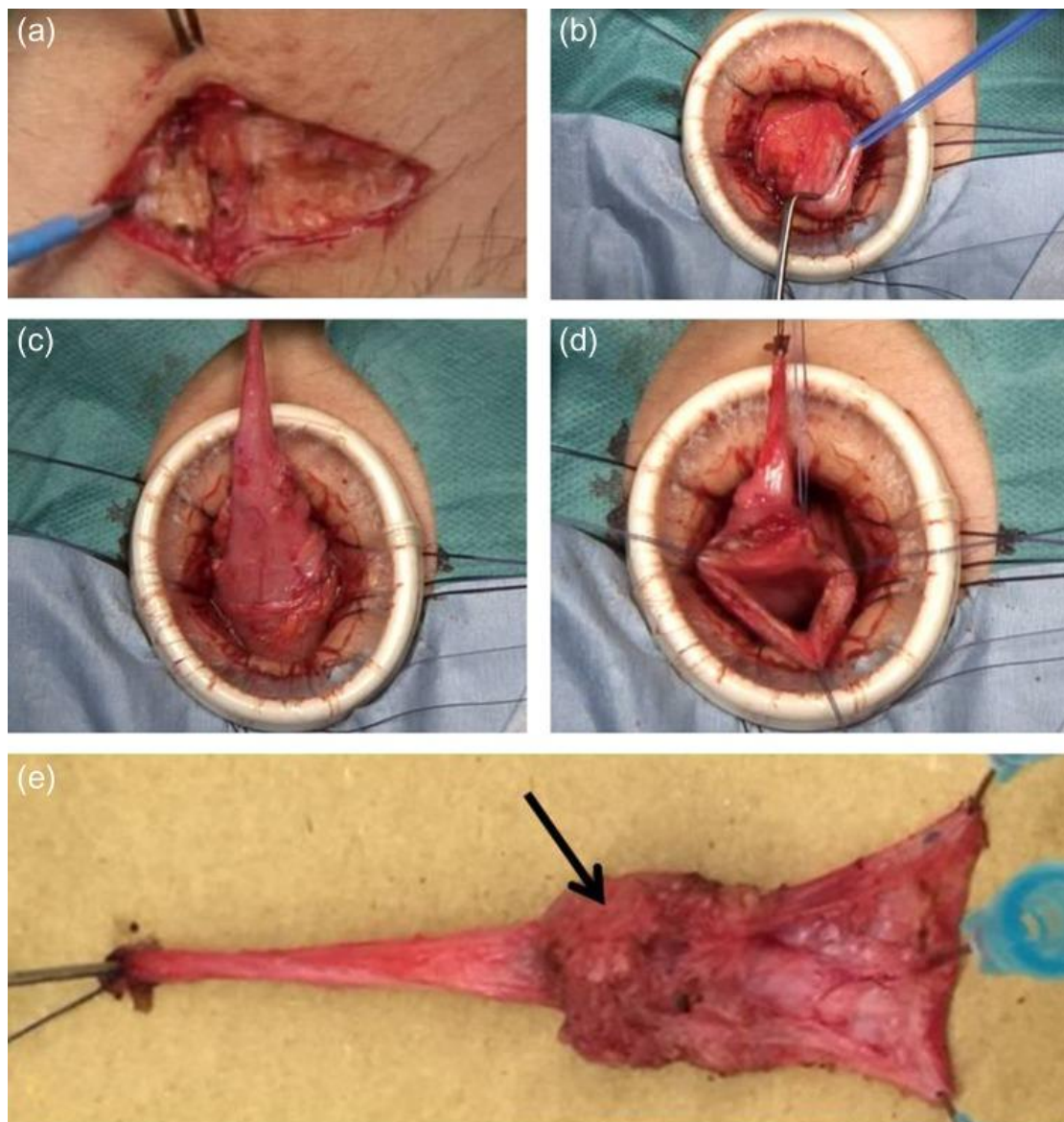
## 6.2 Διαγνωστική προσέγγιση και θεραπεία των υπολειμμάτων ουραχού

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η διαγνωστική προσέγγιση των υπολειμμάτων του ουραχού αρχίζει με την εμφάνιση των επίμονων συμπτωμάτων, είτε κατά την παιδική, είτε και κατά την ενήλικη ζωή (*Takekawa, 2019*). Οι απεικονιστικές εξετάσεις που δύνανται να βοηθήσουν στην διάγνωση των



υπολειμμάτων του ουραχού είναι το υπερηχογράφημα και η αξονική τομογραφία κοιλίας. Οι απεικονιστικές αυτές εξετάσεις θα πρέπει να συνδυάζονται με εργαστηριακές εξετάσεις, όπως είναι η γενική και η καλλιέργεια ούρων (Tatekawa, 2019; Broadis, 2019).

Αναφορικά στην θεραπευτική προσέγγιση, αυτή περιλαμβάνει πάντοτε την χειρουργική αποκατάσταση, η οποία αφορά στην εκτομία της κύστης του ουραχού, την απολίνωση αμφοτερόπλευρα των άκρων του συριγγίου του ουραχού και την εκτομή του, και τέλος την αφαίρεση του εκκολώματος και του κόλπου του ουραχού (Tatekawa, 2019).



**Εικόνα 6.2:** Χειρουργική αποκατάσταση εκκολώματος του ουραχού (Takekawa, 2019).

### 6.3 Ορισμός, αιτιολογία και επίπτωση εκστροφής κλοάκης

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η εκστροφή της αμάρας, ή αλλιώς της κλοάκης, συνιστά την βαρύτερη συγγενή ανωμαλία της ουροδόχου κύστης, αλλά και την πιο σπάνια εκδοχή του Συνδρόμου εκστροφής ουροδόχου κύστεως και επισπαδία (*Bischoff et al., 2012*).

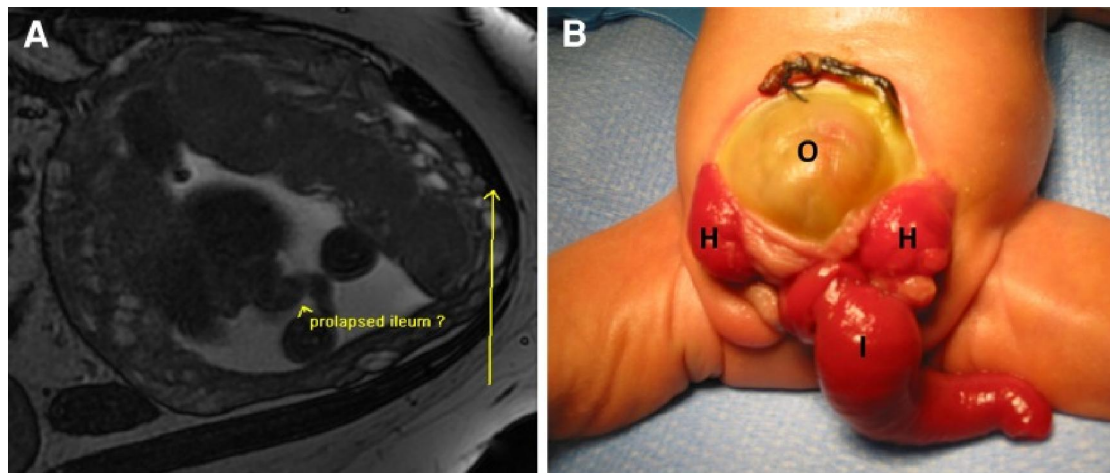
Η εκστροφή της κλοάκης αποτελεί μια εξαιρετικά σπάνια συγγενή ανωμαλία, η οποία εμφανίζεται με επίπτωση 1: 200.000 έως 400.000 γεννήσεις και χαρακτηρίζεται από: 1) εκστροφή ουροδόχου κύστεως και εντέρου, 2) εξόμφαλο, 3) ατρησία του πρωκτού, και 4) δυσπλασίες της σπονδυλικής, και για αυτό το λόγο είναι γνωστή στην βιβλιογραφία και ως Σύνδρομο OEIS (omphalocele - exstrophy of bladder - imperforate anus - spinal defects) (*Bischoff et al., 2012; Casale et al., 2004*).

Επιπλέον, η εκστροφή της κλοάκης φαίνεται να είναι πιο συχνή στα αγόρια, καθώς εμφανίζεται σε αυτά με διπλάσια συχνότητα από ότι στα κορίτσια (*Meyer et al., 2009*). Επιπρόσθετα, αν και οι ερευνητές υπολογίζουν ότι πρόκειται για γενετικής αιτιολογίας ανωμαλία, δεδομένου ότι ακόμη δεν έχουν αναφερθεί έως σήμερα απόγονοι ασθενών με εκστροφή κλοάκης, το πρότυπο κληρονόμησης παραμένει άγνωστο (*Bischoff et al., 2012*).

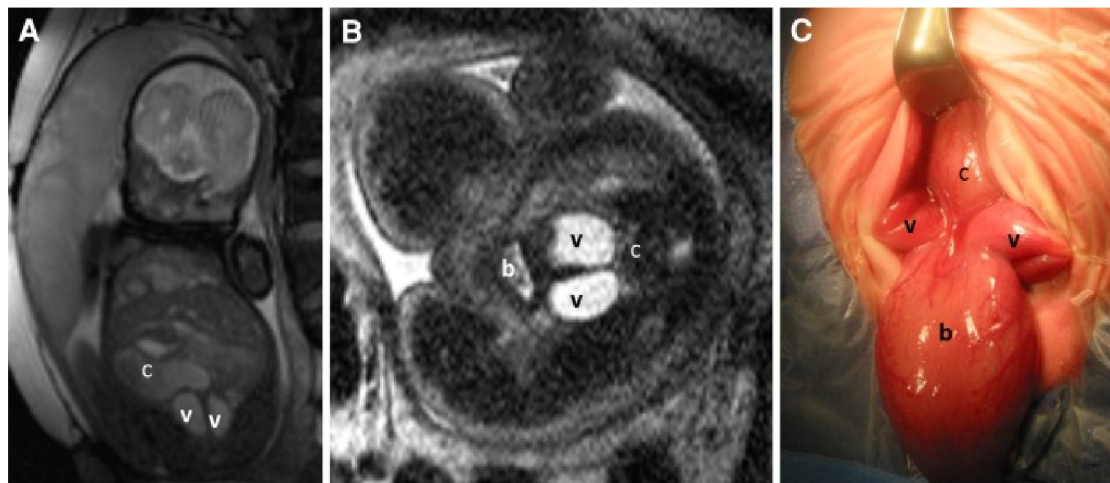
Εντούτοις, είναι τεκμηριωμένο ότι ρήξη του αμαρικού υμένα πριν από την διαίρεση της αμάρας από το ουροευθυϊκό διάφραγμα, είναι υπεύθυνη για την εκστροφή της αμάρας, με αποκάλυψη τόσο της ουροδόχου κύστης όσο και του τελικού εντέρου του κυήματος (*Goyal A et al., 2012; Sadler T., 2010*).

Επί πολλά έτη, η εκστροφή της κλοάκης θεωρούνταν ασυμβίβαστη με την ζωή. Εντούτοις, στις μέρες μας, όχι μόνο είναι εφικτή η επιβίωση των ασθενών αυτών, αλλά είναι εφικτή και εξασφάλιση της ποιότητας της ζωής των ασθενών αυτών μετά από μια σειρά χειρουργείων (*Bischoff et al., 2012*).

Παρότι η κλινική εικόνα της εκστροφής της κλοάκης είναι εμφανής, η αναγνώριση των επιμέρους ανώμαλων εμβρυϊκών σχηματισμών που προβάλλουν μέσα από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, είναι ιδιαίτερα δυσχερής (*Meyer et al., 2009*). Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητη η επαρκής εμβρυολογική γνώση του ουροποιογεννητικού συστήματος των αρρένων και των θήλεων για να υπάρξει σωστή χειρουργική αποκατάσταση, άμεσα μετά την γέννηση.



**Εικόνα 6.3:** Κλινική εικόνα εκτροφής της αμάρας σε νεογνό. Το αγόρι παρουσιάζει επισπαδία, ομφαλοκήλη, εκτροφή και διχασμό της ουροδόχου κύστης, και εκτροφή του εντέρου (*Bischoff et al., 2012*).



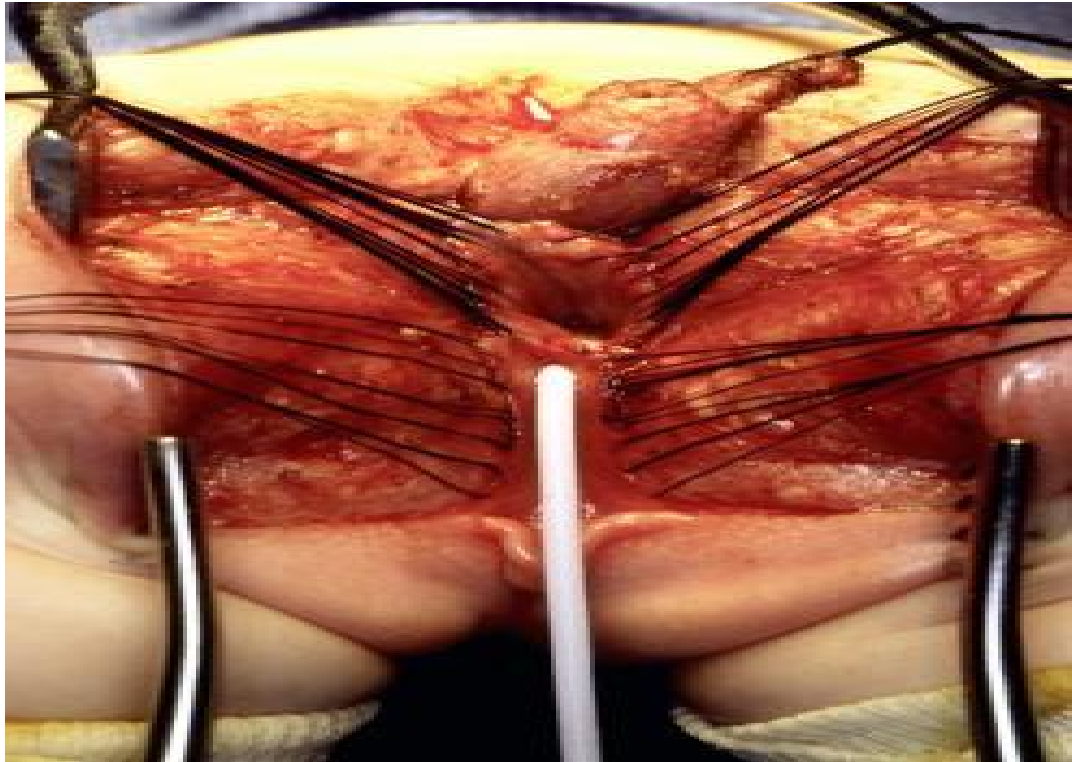
**Εικόνα 6.4:** Κλινική εικόνα νεογέννητου κοριτσιού με εκτροφή της κλοάκης, με εκτροφή κύστης, κολεού και εντέρου (*Bischoff et al., 2012*).

#### 6.4 Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της εκτροφής κλοάκης

Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, η διαγνωστική προσέγγιση της εκτροφής της κλοάκης είναι εφικτή σε μεγάλο βαθμό, ήδη από την προγεννητική περίοδο με τον τυπικό υπερηχογραφικό έλεγχο, και ακόμη πιο αξιόπιστα με την μαγνητική τομογραφία (*Bischoff et al., 2012*).

Αναφορικά στην αντιμετώπιση της συγγενούς αυτής ανωμαλίας, ως θεραπεία εκλογής ορίζεται η πρωτογενής χειρουργική αντιμετώπιση με στόχο τον διαχωρισμό των επιμέρους ανατομικών δομών που συμμετέχουν στο σύνδρομο, ώστε να

εξασφαλιστεί τόσο η επιβίωση του ασθενούς, όσο και η διατήρηση των ιστών που θα είναι απαραίτητοι μελλοντικά κατά το χρόνο της ανατομικής αποκατάστασης (Bischoff *et al.*, 2012).



**Εικόνα 6.5:** Χειρουργική αποκατάσταση της εκτροφής της κλοάκης (<https://emedicine.medscape.com/article/933717-treatment>)

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

- Achour, R., Bennour, W., Ksibi, I., Cheour, M., Hamila, T., Hmid, R. B., & Kacem, S. (2018). Prune belly syndrome: Approaches to its diagnosis and management. *Intractable & rare diseases research*, 7(4), 271–274.
- Alam A, Blachman-Braun R, Delto JC, et al. Bladder exstrophy closure in the newborn period with external pelvic fixation performed without osteotomy: A preliminary report. *J Pediatr Urol*. 2018;14(1):32.e1–32.e7.
- Adams MC, Joseph DB. (2007) Urinary tract reconstruction in children. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Saunders-Elsevier: 3656–702.
- Ahn JJ, Shnorhavorian M, Katz C, Goldin AB, Merguerian PA. (2018) Early versus delayed closure of bladder exstrophy: A National Surgical Quality Improvement Program Pediatric analysis. *J Pediatr Urol*,14(1):27.e1–27.e5.
- Alfadhel M, Pugash D, Robinson AJ. (2009) Pre- and postnatal findings in a boy with duplication of the bladder and intestine: report and review. *Am J Med Genet*, 149A:2795–2802
- Arab HO, Helmy TE, Abdelhalim A, Soltan M, Dawaba ME, Hafez AT. (2018) Complete Primary Repair of Bladder Exstrophy: Critical Analysis of the Long-term Outcome. *Urology*, Jul;117:131-136.
- Awad SA, Downie JW, Lywood DW, et al. (1976) Sympathetic activity in the proximal urethra in patients with urinary obstruction. *J Urol*, 115: 545–547.
- Awasthi NK, Goel H, Mahapatra R, Pal D. (2015) Incomplete bladder duplication with multiple congenital anomalies: A rare presentation. *Urol Ann*, 7(1):88–90.
- Becknell B, Pais P, Onimoe G, Rangarajan H, Schwaderer AL, McHugh K. (2011) Hepatoblastoma and prune belly syndrome: a potential association. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(8):1269–1273.
- Benz-Bohm G. (2008) Urinary Tract Embryology, Anatomy and Anatomical Variants. In: Fötter R. (eds) *Pediatric Uroradiology. Medical Radiology (Diagnostic Imaging)*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Bischoff, A., Calvo-Garcia, M. A., Baregamian, N., Levitt, M. A., Lim, F. Y., Hall, J., & Peña, A. (2012). Prenatal counseling for cloaca and cloacal

exstrophy-challenges faced by pediatric surgeons. *Pediatric surgery international*, 28(8), 781–788.

- Blaivas JG, Chughtai B, Tsui JF, Laudano M. (2011) Management of bladder diverticula. *Curr Bladder Dysfunct Rep*; 6:198–210.
- Broadis E. (2019) The Bladder and Urachus. *Clinical Embryology* pp 409–416.
- Capone VP, Morello W, Taroni F, Montini G. (2017) Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play. *Int J Mol Sci*, 18(4):796.
- Casale P, Grady RW, Waldhausen JH, et al. (2004) Cloacal exstrophy variants. Can blighted conjoined twinning play a role? *J Urol*;172(3):1103–1106.
- Chan Yuin-Chew, Bird Lynne M. (2004) Vertically transmitted hypoplasia of the abdominal wall musculature. *Clinical Dysmorphology*, 13(1):7–10.
- Chen CY, Tsao TF, Chang HM. (2012) Bladder agenesis and bilateral ectopic ureters draining into the vagina in a female infant: demonstrated by MR imaging. *Surg Radiol Anat*, 34(1):89–92.
- Coker AM, Allshouse MJ, Koyle MA. (2008) Complete duplication of bladder and urethra in a sagittal plane in a male infant: case report and literature review. *J Pediatr Urol*, 4:255–259.
- Diao B, Diallo Y, Fall PA, Ngom G, Fall B, Ndoye AK, Fall I, Ba M, Ndoye M, Diagne BA. (2008) Prune Belly syndrome: Epidemiologic, clinic and therapeutic aspects. *Prog Urol*, 18:470–474.
- Fette A. (2015) Associated rare anomalies in prune belly syndrome: A case report. *J Ped Surg Case Reports* 3: 65–71.
- Fishel-Bartal M, Perlman S, Messing B. (2017) Early Diagnosis of Bladder Exstrophy: Quantitative Assessment of a Low-Inserted Umbilical Cord. *J Ultrasound Med*, 36(9):1801–1805.
- Fontanella, F., Maggio, L., Verheij, J., Duin, L. K., Adama Van Scheltema, P. N., Cohen-Overbeek, T. E., Pajkrt, E., Bekker, M., Willekes, C., Bax, C. J., Gracchi, V., Oepkes, D., & Bilardo, C. M. (2019). Fetal megacystis: a lot more than LUTO. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal*



of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 53(6), 779–787.

- Fontanella F, Duin LK, Adama van Scheltema PN, Cohen-Overbeek TE, Pajkrt E, Bekker M, Willekes C, Bax CJ, Gracchi V, Oepkes D, Bilardo CM. (2018) Prenatal diagnosis of LUTO: improving diagnostic accuracy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 52: 739–743.
- Fontanella F, Duin L, Adama van Scheltema PN, Cohen-Overbeek TE, Pajkrt E, Bekker M, Willekes C, Bax CJ, Bilardo CM. (2017) Fetal megacystis: prediction of spontaneous resolution and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50: 458–463.
- Gajbhiye, V., Nath, S., Ghosh, P., Chatterjee, A., Haldar, D., & Das, S. K. (2015). Complete duplication of the urinary bladder: An extremely rare congenital anomaly. *Urology annals*, 7(1), 91–93.
- Garat JM, Angerri O, Caffaratti J, Moscatiello P, Villavicencio H. (2007) Primary congenital bladder diverticula in children. *Urology*;70:984–8.
- Gauthier J, Ouled AB, Hamdan FF, Harrison SM, Baker LA, Couture F. (2015) A homozygous loss-of-function variant in MYH11 in a case with megacystis–microcolon–intestinal hypoperistalsis syndrome. *Eur J Hum Genet*.
- Gilboa Y, Katorza E, Kedem A, Spira M, Achiron R. (2011) Measurement of the fetal umbilical cord insertion–to–genital tubercle length in early gestation: in utero sonographic study. *J Ultrasound Med*, 30:237–241.
- Goel A and Yuranga W. (2018) Fetal megacystis. *Radiopaedia*. Available at: <https://radiopaedia.org/articles/fetal-megacystis>
- Gopalan A, Sharp DS, Fine SW, Tickoo SK, Herr HW, Reuter VE, et al (2009) Urachal carcinoma: a clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation. *Am J Surg Pathol*;33: 659–68.
- Goyal A, Fishwick J, Hurrell R, Cervellione RM, Dickson AP. (2012) Antenatal diagnosis of bladder/cloacal exstrophy: challenges and possible solutions. *J Pediatr Urol*, 8:140–144.
- Gosemann JH, Puri P. (2011) Megacystis–microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: systematic review of outcome. *Pediatr Surg Int*, 27:1041–6.

- Grimsby GM, Harrison SM, Granberg CF, Bernstein IH, Baker LA. (2015) Impact and frequency of extra-genitourinary manifestations of prune belly syndrome. *J Pediatr Urol*, 11(5):280 e1–280 e6
- Huckabay C and Nitti VW. (2006) Diagnosis and Treatment of Primary Bladder Neck Obstruction in Men. *Current Bladder Dysfunction Reports*,1:47–51.
- Halim D, Wilson MP, Oliver D, Brosens E, Verheij JB, Han Y, et al. (2017) Loss of LMOD1 impairs smooth muscle cytocontractility and causes megacystis-microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome in humans and mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 114:e2739–47.
- Hounnasso PP, Avakoudjo JD, Djialiri M, Soumanou FK, Natchagande G, Agounkpe MM. (2016) Complete Bladder Duplication by a Transversal Septum With Pelvic Ectopic Kidney: A Case Report. *Urology*, 88:183–185.
- Iqbal, N. S., Jascur, T. A., Harrison, S. M., Edwards, A. B., Smith, L. T., Choi, E. S., Arevalo, M. K., Chen, C., Zhang, S., Kern, A. J., Scheuerle, A. E., Sanchez, E. J., Xing, C., & Baker, L. A. (2020). Prune belly syndrome in surviving males can be caused by Hemizygous missense mutations in the X-linked Filamin A gene. *BMC medical genetics*, 21(1), 38.
- Indiran, V., Chokkappan, K., & Gunaseelan, E. (2013). Rare case of urinary bladder agenesis--multislice CT abdomen imaging. *Journal of radiology case reports*, 7(2), 44–49.
- Inouye BM, Purves JT, Routh JC, et al. How to close classic bladder exstrophy: Are subspecialty training and technique important?. *J Pediatr Urol*. 2018;14(5):426.e1–426.e6.
- Kochakarn W, Lertsithichai P. (2003) Unilateral transurethral incision for primary bladder neck obstruction: symptom relief and fertility preservation. *World J Urol*, 21:159–162.
- Kocoshis SA, Goldschmidt ML, Nathan JD. (2019) Esophageal dysmotility: An intrinsic feature of megacystis, microcolon, hypoperistalsis syndrome (MMIHS). *J Pediatr Surg*, 54(7):1303–1307.
- Leadbetter GW Jr and Leadbetter WF. (1959) Diagnosis and treatment of congenital bladder-neck obstruction in children. *N Engl J Med*, 260: 633–637.



- Liao AW, Sebire NJ, Geerts L. (2003) Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21 (4): 338-41.
- Liaw A, Cunha GR, Shen J. (2018) Development of the human bladder and ureterovesical junction. *Differentiation*, 103:66–73.
- Linke C, Mongiat-Artus P. Management of vesical diverticula. *Ann Urol (Paris)* 2004;38:103–11.
- López-Muñoz E, Hernández-Zarco A, Polanco-Ortiz A, Villa-Morales J, Mateos-Sánchez L. (2013) Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS): report of a case with prolonged survival. and literature review. *J Pediatr Urol*, e12–e18.
- Macedo A Jr, Garrone G, Ottoni SL, Oliveira DE, Souza GR, Cruz ML. (2015) Primary congenital bladder diverticula: Where does the ureter drain?. *Afr J Paediatr Surg*;12(4):280-285.
- Mallmann MR, Reutter H, Müller AM, Geipel A, Berg C, Gembruch U. (2017) Omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects complex: associated malformations in 12 new cases. *Fetal Diagn Ther*, 41:66–70.
- Maruf M, Benz K, Gearhart JP. (2018) "Early versus delayed closure of bladder exstrophy: A National Surgical Quality Improvement Program Pediatric analysis". *J Pediatr Urol*, 14(3):306.
- Meyer SR, Smith KM, Ravish IR, et al. (2009) Complex cloacal anomaly in discordant monozygotic twins. *Urology*, 73:532–534.
- Mirshemirani AR, Sadeghyian N, Mohajerzadeh L, Molayee H, Ghaffari P. (2010) Diphallus: Report on six cases and review of the literature. *Iran J Pediatr*, 20:353–7.
- Moifo B, Garel C, Weisgerber G, El Ghoneimi A, Sebag G. (2005) Gartner's cyst communicating with the bladder and vagina with associated complete vaginal diaphragm. *J Radiol*;86(2 Pt 1):170-172.
- Moore KL and Persaud TVN. (2008) The developing human: Clinically oriented Embryology. 8<sup>th</sup> Edition. Elsevier, Philadelphia.
- Moreno, C. A., Sobreira, N., Pugh, E., Zhang, P., Steel, G., Torres, F. R., & Cavalcanti, D. P. (2018). Homozygous deletion in MYL9 expands the

molecular basis of megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome. *European journal of human genetics: EJHG*, 26(5), 669–675.

- Moreno CA, Metze K, Lomazi EA, Bertola DR, Barbosa RH, Cosentino V. (2016) Visceral myopathy: clinical and molecular survey of a cohort of seven new patients and state of the art of overlapping phenotypes. *Am J Med Genet A*, 170:2965–74.
- Naiditch JA, Radhakrishnan J, Chin AC. (20013) Current diagnosis and management of urachal remnants. *J Pediatr Sur*;48:2148–52
- Nazim SM, Zaidi Z. (2012) Bilateral ectopic ureters with bladder agenesis. *J Pak Med Assoc*, 62(10):1086–1089.
- Nitti VW, Lefkowitz G, Ficazzola M. (2002) Lower urinary tract symptoms in young men: videourodynamic findings and correlation with noninvasive measures. *J Urol*, 168: 135–138.
- Pohl HG, Belman AB. (2014) Congenital anomalies of the urinary tract. *Curr Pediatr Rev*, 10(2):123–132.
- Psutka SP, Cendron M. Bladder diverticula in children. *J Pediatr Urol*. 2013;9:129–38.
- Reinfeldt Engberg G, Mantel Ä, Fossum M, Nordenskjöld AG. (2016) Maternal and fetal risk factors for bladder exstrophy: a nationwide Swedish case-control study. *J Pediatr Urol*, 12:304.e1–304.e7.
- Ristoska-Bojkovska N. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT). (2017) *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*, 38(1):59–62.
- Sadler TW. (2010) The embryologic origin of ventral body wall defects. *Semin Pediatr Surg*, 19(3):209–214.
- Samal SK, Rathod S. (2015) Prune Belly syndrome: A rare case report. *J Nat Sci Biol Med*, 6:255-257.
- Satar M, Özlü Y, Yapıcıoğlu H & Serdar İskit. (2016) Corset Usage for Gastrointestinal and Respiratory Problems in a Newborn with Prune Belly Syndrome. *The Indian Journal of Pediatrics* volume 83: 717–719.
- Siffel C, Correa A, Amar E. (2011) Bladder exstrophy: an epidemiologic study from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and

Research, and an overview of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 157C:321–332.

- Sharma A, Fröhlich H, Rongde Z, Ebert AK, Röschg W, Reish H, Kristiansen G, Ellinger J, Reutterd K. (2019) Classic bladder exstrophy and adenocarcinoma of the bladder: Methylome analysis provide no evidence for underlying disease-mechanisms of this association. *Cancer Genetics*, 235: 18-20.
- Suominen JS, Santtila P, Taskinen S. (2015) Sexual Function in Patients Operated on for Bladder Exstrophy and Epispadias. *J Urol*, 194(1):195–199.
- Song R, Yosypiv IV. (2011) Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*, 26(3):353–364.
- Stec AA. (2011) Embryology and bony and pelvic floor anatomy in the bladder exstrophy-epispadias complex. *Semin Pediatr Surg*, 20:66–70.
- Tatekawa Y. (2019). Surgical strategy of urachal remnants in children. *Journal of surgical case reports*, 2019(7), rjz222.
- Thomas GK (1959) Marion's Disease (Contracture) of the Bladder Neck. *The Journal of the Urology*, 82(4): 523-530.
- Thorson W, Diaz O, Joseph H, Li F, Spiliopoulos M, Quintero R. (2014) De novo ACTG2 mutations cause congenital distended bladder, microcolon, and intestinal hypoperistalsis. *Hum Genet*, 133:737–42.
- Turner-Warwick R, Whiteside CG, Worth PH, et al. (1973) A urodynamic view of the clinical problems associated with bladder neck dysfunction and its treatment by endoscopic incision and trans-trigonal posterior prostatectomy. *Br J Urol*, 45: 44–49.
- Verdonck K, Van Eeckhout G, De Boe V, Wylock P. (2012) The prune belly syndrome: Report of a rare case and review of literature. *European Journal of Plastic Surgery*, 35:241-243.
- Venkatesh SK, Mammen A, Varma KK. (2015) Pathogenesis of bladder exstrophy: a new hypothesis. *J Pediatr Urol*, 11:314–318.
- Wangler MF, Gonzaga-Jauregui C, Gambin T, Penney S, Moss T, Chopra A. (2014) Heterozygous de novo and inherited mutations in the smooth muscle actin (ACTG2) gene underlie megacystis–microcolon–intestinal hypoperistalsis syndrome. *PLoS Genet*.

- Warade M, Majid Y, Dayananda L, Gupta K. (2009) Vesicovaginal reflux: A case report. *Indian J Radiol Imaging*, 19(3):235–7.
- Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, et al. (2000) The effectiveness of terazosin, an alpha1-blocker, on bladder neck obstruction as assessed by urodynamic hydraulic energy. *BJU Int*,85: 249–253.
- Yang SS, Wang CC, Hsieh CH, et al. (2002) Alpha1-Adrenergic blockers in young men with primary bladder neck obstruction. *J Urol*,168: 571–574.
- Zugor V, Schott GE, Labanaris AP. (2012) The Prune Belly syndrome: Urological aspects and long-term outcomes of a rare disease. *Pediatr Rep*, 4:e20