

European Association of Urology Guidelines

2021 edition



European
Association
of Urology

Niniejszym oddajemy Państwu aktualizację tłumaczenia wytycznych – wersja angielska z 2021 roku. Poprzednie tłumaczenie dotyczyło wersji z 2018 roku.

Chciałbym bardzo podziękować Pani dr n. med. Magdalenie Frankowicz, która podjęła się trudu aktualizacji niniejszego wydania.

Rafał Chrzan

Słowo wstępne

Niniejszy dokument powstał w oparciu o wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologii (EAU) z 2018 roku, których celem jest propagowanie ujednoliconej wiedzy z zakresu urologii dziecięcej.

W imieniu wszystkich, którzy skorzystają z tego opracowania chciałbym podziękować Prof. James N'Dow i całemu zespołowi ds. wytycznych przy EAU za możliwość skorzystania z owoców ich pracy oraz Prof. Christianowi Radmayer za wsparcie naszych działań.

Jednocześnie chciałbym gorąco podziękować wszystkim*, którzy brali udział w procesie przygotowania poniższego tłumaczenia, a w szczególności Pani dr Magdalenie Frankowicz, której entuzjazm, wytrwałość i ciężka praca doprowadziły do zakończenia tego projektu.

Należy pamiętać, iż mimo usilnych starań zespołu pracującego na przygotowaniu ostatecznej wersji, tłumaczenie nie zawsze ściśle oddaje treści zawarte w oryginale. W razie jakichkolwiek wątpliwości gorąco zachęcam do zapoznanie się z tekstem źródłowym. Wytyczne są na bieżąco aktualizowane. Zarówno wprowadzone zmiany, jak i tekst źródłowy są dostępne na stronie <https://uroweb.org/>

Prof. Rafał Chrzan (rafal.chrzan@uj.edu.pl)

* tłumaczyli:

Magdalena Frankowicz, Anna Bryks-Laszkowska, Karina Felberg, Ilona Figarska-Czerniawska, Michał Gogolewski, Gabriela Grochowska, Anna Guzik, Klaudia Korecka, Bartosz Kotkowicz, Karolina Oskroba, Katarzyna Świątek, Agnieszka Wiejek, Anna Wysocka, Kinga Zawadzka, Tomasz Żądkowski, Rafał Chrzan

Spis treści

1. WSTĘP	10
1.1. Cel	10
1.2. Skład zespołu.....	10
1.3. Dostępne publikacje	11
1.4. Historia publikacji.....	11
1.5. Podsumowanie zmian	11
1.5.1. Nowe zalecenia	12
2. METODYKA	14
2.1. Wstęp	14
2.2. Recenzje.....	15
3. WYTYCZNE.....	16
3.1. Stulejka.....	16
3.1.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia.....	16
3.1.2. Klasyfikacja	16
3.1.3. Ocena diagnostyczna	17
3.1.4. Postępowanie	17
3.1.5. Powikłania	18
3.1.6. Kontrola	19
3.1.7. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia stulejki u dzieci	19
3.2. Postępowanie w przypadku niezstąpienia jąder	20
3.2.1. Wstęp	20
3.2.2. Klasyfikacja	20
3.2.2.1. Jądra badalne	21
3.2.2.2. Jądra niebadalne	22
3.2.3. Ocena diagnostyczna	22
3.2.3.1. Wywiad	22
3.2.3.2. Badanie przedmiotowe	23
3.2.3.3. Badania obrazowe	23
3.2.4. Postępowanie	23
3.2.4.1. Leczenie zachowawcze	24
3.2.4.2. Leczenie chirurgiczne	25
3.2.5. Wnętrostwo a płodność.....	30
3.2.6. Niezstąpione jądra a nowotworzenie	31
3.2.7. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia niezstąpionych jąder u dzieci	32
3.3. Guzy jąder u chłopców w okresie przedpokwitaniowym	33
3.3.1. Wstęp	33
3.3.2. Obraz kliniczny.....	34
3.3.3. Ocena	35
3.3.4. Postępowanie	36
3.3.5. Typy guzów jąder u chłopców w okresie przedpokwitaniowym	37
3.3.6. Kontrola	39
3.3.7. Wrodzony przerost nadnerczy	39

3.3.8.	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia guzów jąder u chłopców w okresie przedpokwitaniowym.....	40
3.4.	Wodniak jądra	41
3.4.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia.....	41
3.4.2.	Ocena diagnostyczna	41
3.4.3.	Postępowanie	42
3.4.4.	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia wodniaka jądra u dzieci	43
3.5.	Ostra moszna	43
3.5.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia.....	43
3.5.2.	Ocena diagnostyczna	44
3.5.3.	Postępowanie	46
3.5.3.1.	Zapalenie najądrza.....	46
3.5.3.2.	Skręt jądra	46
3.5.3.3.	Leczenie chirurgiczne	47
3.5.4.	Kontrola	48
3.5.5.	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia ‘ostrej moszny’ u dzieci	49
3.6.	Spodziektwo.....	50
3.6.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia.....	50
3.6.1.1.	Epidemiologia	50
3.6.1.2.	Czynniki ryzyka	51
3.6.2.	Klasyfikacja	51
3.6.3.	Ocena diagnostyczna	52
3.6.4.	Postępowanie	52
3.6.4.1.	Wskazania do rekonstrukcji i zasady leczenia	52
3.6.4.2.	Przedoperacyjne leczenie hormonalne.	53
3.6.4.3.	Wiek leczenia operacyjnego.....	54
3.6.4.4.	Przygięcie prącia	54
3.6.4.5.	Rekonstrukcja cewki moczowej.....	55
3.6.4.6.	Reoperacje spodziektw	56
3.6.4.7.	Rekonstrukcja prącia po wytworzeniu nowej cewki moczowej.....	57
3.6.4.8.	Odprowadzanie moczu i opatrunki.....	58
3.6.4.9.	Wyniki.....	58
3.6.5.	Kontrola	59
3.6.6.	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia spodziektwa u dzieci.....	60
3.7.	Wrodzone skrzywienie prącia	61
3.7.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia.....	61
3.7.2.	Ocena diagnostyczna	62
3.7.3.	Postępowanie	62
3.7.4.	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia wrodzonego skrzywienia prącia u dzieci.....	63
3.8.	Żyłki powrózka nasiennego u dzieci i młodzieży	64
3.8.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia.....	64
3.8.2.	Klasyfikacja	65
3.8.3.	Ocena diagnostyczna	65
3.8.4.	Postępowanie	66
3.8.5.	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia żyłaków powrózka nasiennego u dzieci	68
3.9.	Zakażenia układu moczowego u dzieci	70
3.9.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia.....	70
3.9.2.	Klasyfikacja.....	71
3.9.2.1.	Klasyfikacja ZUM według lokalizacji.....	71
3.9.2.2.	Klasyfikacja ZUM według ciężkości	71
3.9.2.3.	Klasyfikacja ZUM według liczby epizodów zakażeń	71
3.9.2.4.	Klasyfikacja ZUM według objawów.....	72
3.9.2.5.	Klasyfikacja ZUM według obecności powikłań	73
3.9.3.	Ocena diagnostyczna	73

3.9.3.1.	Wywiad	73
3.9.3.2.	Objawy	74
3.9.3.3.	Badanie przedmiotowe	74
3.9.3.4.	Pobieranie moczu do badania, badanie ogólne i posiew moczu	74
3.9.3.4.1.	Pobieranie moczu do badań	74
3.9.3.4.2.	Badanie ogólne moczu	76
3.9.3.4.3.	Posiew moczu	77
3.9.3.5.	Badania obrazowe	79
3.9.3.5.1.	Badanie ultrasonograficzne	79
3.9.3.5.2.	Obrazowanie radioizotopowe/MRI	79
3.9.3.5.3.	Cystografia mikcyjna/urosonografia	80
3.9.4.	Postępowanie	82
3.9.4.1.	Droga podania	82
3.9.4.2.	Czas trwania leczenia	82
3.9.4.3.	Środki przeciwbakteryjne	83
3.9.4.4.	Zapobieganie zakażeniom	84
3.9.4.4.1.	Profilaktyka	84
3.9.4.4.2.	Suplementy diety	85
3.9.4.4.3.	Napletek	85
3.9.4.4.4.	Dysfunkcja pęcherza moczowego i jelit	86
3.9.4.5.	Monitorowanie ZUM	86
3.9.5.	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia ZUM u dzieci	86
3.10.	Zaburzenia dolnych dróg moczowych w ciągu dnia	89
3.10.1.	Terminologia, klasyfikacja, epidemiologia i patofizjologia	89
3.10.2.	Ocena diagnostyczna	91
3.10.3.	Postępowanie	93
3.10.3.1.	Szczególne terapie	94
3.10.4.	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia dziennych zaburzeń czynnościowych dolnych dróg moczowych u dzieci	96
3.11.	Monosymptomatyczne moczenie nocne	97
3.11.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	97
3.11.2.	Ocena diagnostyczna	98
3.11.3.	Postępowanie	99
3.11.3.1.	Środki wspomagające	99
3.11.3.2.	Postępowanie wyczekujące – poczekaj i zobacz	99
3.11.3.3.	Alarm nocny	99
3.11.3.4.	Leczenie farmakologiczne	99
3.11.4.	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia monosymptomatycznego moczenia nocnego	102
3.12.	Postępowanie w przypadku pacjenta z pęcherzem neurogennym	103
3.12.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	103
3.12.2.	Klasyfikacja	104
3.12.3.	Ocena diagnostyczna	105
3.12.3.1.	Wywiad i ocena kliniczna	105
3.12.3.2.	Badania laboratoryjne i badanie moczu	105
3.12.3.3.	Badanie ultrasonograficzne	106
3.12.3.4.	Badanie urodynamiczne/wideourodynamiczne	106
3.12.3.4.1.	Przygotowanie do badania urodynamicznego	106
3.12.3.4.2.	Uroflowmetria	107
3.12.3.5.	Badania urodynamiczne	108
3.12.3.6.	Cystouretrografia fikcyjna (CUM)	108
3.12.3.7.	Badanie scyntygraficzne nerek	108
3.12.4.	Postępowanie	108
3.12.4.1.	Wczesne postępowanie z przerywanym cewnikowaniem	109
3.12.4.2.	Leczenie zachowawcze	110
3.12.4.3.	Postępowanie w przypadku nietrzymania stolca	112
3.12.4.4.	Zakażenia układu moczowego	113
3.12.4.4.1.	Zakażenie układu moczowego i czyste przerywane cewnikowanie	114

3.12.4.5	Seksualność	114
3.12.4.6	Augmentacja pęcherza moczowego	115
3.12.4.7	Procedury wpływające na opróżnienie pęcherza moczowego	117
3.12.4.8	Skórny tunel do cewnikowania	118
3.12.4.9	Szczelne i nieszczelne skórne kanały do cewnikowania	119
3.12.5	Kontrola	119
3.12.6	Samoorganizacja pacjentów	120
3.12.7	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia pęcherza neurogennego u dzieci	125
3.13	Poszerzenie górnych dróg moczowych (przeszkoda na poziomie UPJ i UVJ)	127
3.13.1	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	127
3.13.2	Ocena diagnostyczna	128
3.13.2.1	USG prenatalne	128
3.13.2.2	USG postnatalne	128
3.13.2.3	Cystoureterografia mikcyjna (CUM)	129
3.13.2.4	Renoscyntygrafia dynamiczna	129
3.13.3	Postępowanie	130
3.13.3.1	Postępowanie prenatalne	130
3.13.3.2	Profilaktyka antybiotykowa w wodonerczu rozpoznanym prenatalnie.	131
3.13.3.3	Przeszkoda na poziomie połączenia miedniczkowo-moczowodowego	132
3.13.3.4	Moczowód olbrzymi	133
3.13.3.4.1	Leczenie zachowawcze	133
3.13.3.4.2	Leczenie chirurgiczne	133
3.13.4	Wnioski	134
3.13.5	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia dzieci z przeszkodą na poziomie połączenia miedniczkowo-moczowodowego oraz moczowodowo-pęcherzowego	134
3.14	Odływ pęcherzowo-moczowodowy	136
3.14.1	Epidemiologia, etiologia, patofizjologia	136
3.14.2	Ocena diagnostyczna	139
3.14.2.1	Niemowlęta z prenatalnie zdiagnozowanym wodonerczem	141
3.14.2.2	Rodzeństwo i potomstwo pacjentów z odpływem pęcherzowo-moczowodowym	142
3.14.2.3	Zalecenia dotyczące wykonywania badań przesiewowych w kierunku odpływu pęcherzowo-moczowodowego	142
3.14.2.4	Dzieci z objawami z dolnych dróg moczowych i odpływem pęcherzowo-moczowodowym	143
3.14.3	Postępowanie	144
3.14.3.1	Leczenie zachowawcze	144
3.14.3.1.1	Kontrola	145
3.14.3.1.2	Ciągła profilaktyka antybiotykowa	145
3.14.3.2	Leczenie chirurgiczne	146
3.14.3.2.1	Podmoczowodowe podanie środków wypełniających	146
3.14.3.2.2	Otwarte techniki chirurgiczne	148
3.14.3.2.3	Laparoskopia i zabiegi wykonywane przy użyciu robota chirurgicznego	148
3.14.4	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia odpływu pęcherzowo-moczowodowego u dzieci	149
3.15	Kamica układu moczowego	154
3.15.1	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	154
3.15.2	Klasyfikacja	154
3.15.2.1	Kamienie wapniowe	154
3.15.2.2	Kamienie z kwasu moczowego	157
3.15.2.3	Kamienie cystynowe	158
3.15.2.4	Kamienie infekcyjne (kamienie struwitowe)	159
3.15.3	Ocena diagnostyczna	159
3.15.3.1	Badania obrazowe	159
3.15.3.2	Ocena metaboliczna	160
3.15.4	Postępowanie	162
3.15.4.1	Litotrypsja falą uderzeniową generowaną pozaustrojowo (SWL)	162
3.15.4.2	Przezskórna nefrolitotomia (PCNL)	164
3.15.4.3	Ureterorenoskopia	166

3.15.4.4	Leczenie chirurgiczne kamicy dróg moczowych metodą otwartą i laparoskopową	167
3.15.5	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia kamicy dróg moczowych u dzieci	170
3.16	Uropatia zaporowa w zdwojeniach nerek: ureterocele i moczowód ectopowy	171
3.16.1	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	171
3.16.2	Klasyfikacja	171
3.16.2.1	Ureterocele	171
3.16.2.2	Moczowód ectopowy	173
3.16.3	Ocena diagnostyczna	173
3.16.3.1	Ureterocele	173
3.16.3.2	Moczowód ectopowy	174
3.16.4	Postępowanie	175
3.16.4.1	Ureterocele	175
3.16.4.2	Moczowód ectopowy	177
3.16.5	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia uropatii zaporowej w zdwojeniach nerek u dzieci: ureterocele i moczowód ectopowy	178
3.17.	Zaburzenia różnicowania płci	180
3.17.1.	Wstęp	180
3.17.2.	Aktualna klasyfikacja zaburzeń różnicowania płci	182
3.17.3.	Ocena diagnostyczna	183
3.17.3.1.	Stany zagrożenia życia w okresie noworodkowym	183
3.17.3.2.	Wywiad i badanie przedmiotowe	184
3.17.4.	Ustalenie płci	186
3.17.5.	Ryzyko nowotworzenia	188
3.17.6.	Zalecenia dotyczące leczenia u dzieci zaburzeń różnicowania płci	188
3.18.	CLUTO (Congenital lower urinary tract obstruction)	189
3.18.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	190
3.18.2.	Klasyfikacja zastawki cewki tylnej	190
3.18.3.	Ocena diagnostyczna	191
3.18.4.	Postępowanie	192
3.18.4.1.	Postępowanie prenatalne	192
3.18.4.2.	Postępowanie po urodzeniu	193
3.18.5.	Kontrola	195
3.18.6.	Podsumowanie	198
3.18.7.	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia zastawki cewki tylnej u dzieci	201
3.19.	Rzadkie choroby u dzieci	202
3.19.1.	Pozostałości moczownika	202
3.19.1.1.	Epidemiologia	203
3.19.1.2.	Objawy	204
3.19.1.3.	Postawienie diagnozy	204
3.19.1.4.	Leczenie	205
3.19.1.5.	Badania histopatologiczne	205
3.19.1.6.	Rak moczownika	205
3.19.1.7.	Wnioski	206
3.19.1.8.	Zalecenia dotyczące postępowania u dzieci z pozostałościami moczownika	207
3.19.2.	Brodawkowate guzy pęcherza moczowego u dzieci i młodzieży (Brodawkowaty nowotwór urotelialny o niskim potencjale złośliwości oraz rak przejściowo nabłonkowy)	207
3.19.2.1.	Występowanie	207
3.19.2.2.	Różnice i podobieństwa brodawczakowatych guzów pęcherza moczowego u dzieci i dorosłych	208
3.19.2.3.	Czynniki ryzyka	208
3.19.2.4.	Manifestacja kliniczna	208
3.19.2.5.	Ocena diagnostyczna i leczenie	208
3.19.2.6.	Badania histologiczne	209
3.19.2.7.	Dodatkowe opcje leczenia	209
3.19.2.8.	Prognoza, nawroty i nadzór onkologiczny	209
3.19.3.	Rzadkie choroby prącia	210
3.19.3.1.	Zmiany torbielowe	210

3.19.3.2.	Malformacje naczyniowe	212
3.19.3.3.	Zmiany o podłożu neurogennym.....	213
3.19.3.4.	Guzy tkanek miękkich prącia	213
3.19.3.5.	Obrzęk limfatyczny prącia	214
3.20.	Urazy układu moczowo-płciowego u dzieci	216
3.20.1.	Urazy nerek u dzieci	216
3.20.1.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	216
3.20.1.2.	Klasyfikacja.....	216
3.20.1.3.	Ocena diagnostyczna	217
3.20.1.3.1.	Krwiomocz	217
3.20.1.3.2.	Ciśnienie tętnicze	218
3.20.1.3.3.	Wybór metody obrazowania	218
3.20.1.4.	Postępowanie.....	218
3.20.1.5.	Zalecenia dotyczące diagnostyki i postępowania u dzieci po urazie nerki	219
3.20.2.	Urazy moczowodów u dzieci	220
3.20.2.1.	Ocena diagnostyczna.....	220
3.20.2.2.	Postępowanie.....	220
3.20.2.3.	Zalecenia dotyczące diagnostyki i postępowania u dzieci po urazie moczowodu	221
3.20.3.	Urazy pęcherza moczowego u dzieci	221
3.20.3.1.	Ocena diagnostyczna	221
3.20.3.2.	Postępowanie.....	222
3.20.3.2.1.	Urazy wewnątrztrzewnowe	222
3.20.3.2.2.	Urazy pozaotrzewnowe	223
3.20.3.3.	Zalecenia dotyczące diagnostyki i postępowania u dzieci po urazie pęcherza moczowego	223
3.20.4.	Urazy cewki moczowej u dzieci	223
3.20.4.1.	Ocena diagnostyczna	223
3.20.4.2.	Postępowanie.....	224
3.20.4.3.	Zalecenia dotyczące diagnostyki i postępowania u dzieci po urazie cewki moczowej	225
3.21.	Gospodarka wodna w okresie okołoperacyjnym	226
3.21.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	226
3.21.2.	Postępowanie	226
3.21.2.1.	Okres przedoperacyjny.....	226
3.21.2.2.	Śródoperacyjna terapia płynowa	227
3.21.2.3.	Pooperacyjna dieta i terapia płynowa	228
3.21.3.	Podsumowanie dowodów i zaleceń dotyczących płynoterapii okołoperacyjnej	229
3.22.	Postępowanie z bólem pooperacyjnym: informacje ogólne	230
3.22.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	230
3.22.2.	Ocena diagnostyczna.....	230
3.22.3.	Postępowanie	231
3.22.3.1.	Leki i drogi ich podawania	231
3.22.3.2.	Obrzezanie.....	231
3.22.3.3.	Operacje prącia, okolic pachwinowych i moszny	232
3.22.3.4.	Operacje pęcherza moczowego i nerek	232
3.22.4.	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia bólu pooperacyjnego	233
3.23.	Podstawowe zasady chirurgii laparoskopowej u dzieci.....	233
3.23.1.	Epidemiologia, etiologia i patofizjologia	233
3.23.2.	Kwestie techniczne dotyczące laparoskopii oraz jej wpływ na poszczególne układy	234
3.23.2.1.	Ocena przedoperacyjna	234
3.23.2.2.	Insufiacja	234
3.23.2.3.	Wpływ na układ oddechowy	235
3.23.2.4.	Wpływ na układ krążenia	236
3.23.2.5.	Wpływ na układ moczowy	236
3.23.2.6.	Wpływ na układ nerwowy.....	236
3.23.3.	Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące laparoskopii u dzieci	237

4. BIBLIOGRAFIA	238
5. KONFLIKT INTERESÓW	287
6. INFORMACJE DOTYCZĄCE CYTOWANIA.....	287

1. WSTĘP

1.1. Cel

Najnowsze „Wytyczne Urologii Dziecięcej” zostały przygotowane przez członków Europejskiego Towarzystwa Urologii (European Association of Urology, EAU), którzy stanowią panel ekspertów w kwestiach dotyczących urologii dziecięcej. Wytyczne powstały, aby podwyższyć jakość opieki nad dziećmi z chorobami układu moczowo-płciowego. Zakres „Wytycznych” został ograniczony do najczęściej występujących w populacji pediatrycznej patologii urologicznych, gdyż zebranie wszystkich nie byłoby niemożliwe.

Większość patologii układu moczowo-płciowego u dzieci różni się od tych samych jednostek chorobowych występujących u osób dorosłych. „Wytyczne” mają na celu przedstawienie wstępnego i praktycznego podejścia do problemów urologicznych u dzieci. Złożone i rzadkie przypadki, które wymagają zaawansowanej opieki medycznej, powinny być przekazywane do wysokospecjalistycznych ośrodków posiadających doświadczony zespół składający się z lekarzy różnych specjalności.

Na przestrzeni lat urologia dziecięca rozwinęła się i dojrzała jako osobna specjalizacja. Dzięki zgromadzonemu doświadczeniu obecnie może funkcjonować niezależnie od specjalizacji, z których się wywodzi. Taką tendencję obserwujemy w ostatnim czasie w wielu europejskich krajach. Urologia dziecięca ma swoje korzenie zarówno w urologii ogólnej, jak i chirurgii dziecięcej - w związku z tym charakteryzuje się ogromem i różnorodnością sposobów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Wiedza uzyskiwana wraz z rosnącym doświadczeniem, rozwój nowych technologii oraz nieinwazyjnych metod diagnostycznych miały ogromny wpływ na zmianę sposobów postępowania w urologii dziecięcej. Ten trend prawdopodobnie utrzyma się przez najbliższe lata.

Należy podkreślić, że „Wytyczne Urologii Dziecięcej” zostały oparte na najlepszej dostępnej autorom wiedzy, co jednak nie oznacza, iż ich ścisłe stosowanie przyniesie najlepsze oczekiwane skutki. „Wytyczne” nigdy nie zastąpią doświadczenia klinicznego, tak ważnego w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Raczej pomogą nam dokonać wyboru metody leczniczej, biorąc jednocześnie pod uwagę preferencje zarówno pacjenta, jak i jego opiekunów. „Wytyczne” nie są obowiązującym sposobem postępowania, także z prawnego punktu widzenia.

1.2. Skład zespołu

Zespół opracowujący „Wytyczne Urologii Dziecięcej” składał się z grupy członków Europejskiego Towarzystwa Urologicznego posiadających szczególne doświadczenie w urologii dziecięcej i

pochodzących z różnych krajów. Wszyscy eksperci biorący udział w tworzeniu „Wytycznych” podpisali oświadczenie o możliwości zaistnienia konfliktu interesów. Informacja na ten temat jest dostępna na stronie <http://uroweb.org/guideline/peadiatric-urology/>.

1.3. Dostępne publikacje

Dostępna jest skrócona (kieszonkowa) wersja „Wytycznych Urologii Dziecięcej”, zarówno w wersji do druku, jak i aplikacji na urządzenia iOS oraz Android. Może ona wymagać uzupełniania wiadomości z podstawowej wersji „Wytycznych”. Oprócz licznych tłumaczeń „Wytycznych”, zarówno publikacje naukowe jak i całe czasopisma naukowe dostępne są na stronie <http://uroweb.org/giudeline/paediatic-urology/>. [1 - 7]

1.4. Historia publikacji

„Wytyczne Urologii Dziecięcej” po raz pierwszy zostały wydane w 2001 roku [8]. Obowiązująca aktualnie wersja „Wytycznych” z 2021 roku zawiera szereg zaktualizowanych rozdziałów i sekcji, które zostały wyszczególnione poniżej.

1.5. Podsumowanie zmian

Zmiany i aktualizacje w rozdziałach zostały wprowadzone w odpowiednich miejscach. Najważniejsze zmiany w publikacji z 2021 roku to:

- rozdział 3.2 - postępowanie w przypadku niezstąpienia jąder: Zarówno tekst jak i piśmiennictwo zostały skorygowane.
- rozdział 3.3 – guzy jąder u chłopców w okresie przedpokwitaniowym: To nowy rozdział w „Wytycznych”.
- rozdział 3.5 – ostra moszna: Zarówno tekst jak i piśmiennictwo zostały skorygowane.
- rozdział 3.6 – spodziectwo: Zarówno tekst jak i piśmiennictwo zostały skorygowane.
- rozdział 3.7 - wrodzone skrzywienie prącia: Zarówno tekst jak i piśmiennictwo zostały skorygowane.
- rozdział 3.9 – zakażenia układu moczowego u dzieci: Zarówno tekst jak i piśmiennictwo zostały skorygowane.
- rozdział 3.10 - dzienne objawy z dolnych dróg moczowych: Aktualizacja piśmiennictwa spowodowała niewielkie poprawki w tekście.
- rozdział 3.13 - poszerzenie górnych dróg moczowych (przeszkoda na poziomie UPJ i UVJ): Aktualizacja piśmiennictwa spowodowała niewielkie poprawki w tekście.

- rozdział 3.15 – kamica układu moczowego: Aktualizacja piśmiennictwa spowodowała niewielkie poprawki w tekście.
- rozdział 3.18 - CLUTO (Congenital lower urinary tract obstruction): Zarówno tekst jak i piśmiennictwo zostały skorygowane.
- rozdział 3.19 - rzadkie urologiczne choroby u dzieci: To nowy rozdział w „Wytycznych”; dotyczy pozostałości moczownika, brodawczakowatych guzów pęcherza moczowego u dzieci i młodzieży, rzadkich chorób prącia.

1.5.1. Nowe zalecenia

3.3 Zalecenia dotyczące leczenia guzów jąder u chłopców w okresie przedpokwitaniowym

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Badanie ultrasonograficzne o wysokiej rozdzielczości, najlepiej z opcją doppler, powinno być zastosowane do potwierdzenia diagnozy.	3	Silna
Poziom alfa-fetoproteiny powinien być oznaczony u pacjentów z guzem jądra przed leczeniem operacyjnym.	2b	Silna
Leczenie operacyjne powinno obejmować śródoperacyjne badanie histopatologiczne; leczenie nie musi być przeprowadzone w trybie natychmiastowym.	3	Silna
Leczenie operacyjne oszczędzające gonadę powinno być przeprowadzone w przypadku wszystkich zmian o charakterze łagodnym.	3	Silna
Badanie MR brzucha oraz TK klatki piersiowej jest konieczne tylko u pacjentów ze zmianami złośliwymi celem wykluczenia obecności przerzutów.	3	Silna
Badanie z zastosowaniem MR powinno być przeprowadzone tylko u pacjentów z guzami z komórek Leydiga i Sertolego celem wykluczenia obecności powiększenia węzłów chłonnych.	4	Słaba
Pacjenci ze zmianami, które nie są ograniczone do samego jądra, powinni być objęci opieką onkologa dziecięcego.	4	Słaba

3.19 Zalecenia dotyczące leczenia rzadkich urologicznych chorób u dzieci

3.19.1 Pozostałości moczownika

Zalecenia	Sila zaleceń
Pozostałości moczownika bez elementów nabłonkowych wiążą się z niskim ryzykiem transformacji nowotworowej.	Silna
Bezobjawowe i niespecyficzne pozostałości moczownika mogą bezpiecznie być leczone zachowawczo.	Silna
URs stwierdzone incydentalnie także powinny podlegać obserwacji, ponieważ cechują się spontanicznym zanikiem.	Silna
Niewielka pozostałość moczownika stwierdzona po urodzeniu może być uznana za fizjologiczną.	Silna
URs u pacjentów < 6 miesięcy życia zazwyczaj ustępują bez leczenia operacyjnego.	Silna
Kontrola jest konieczna jeżeli URs są objawowe przez 6 – 12 miesięcy.	Silna
Profilaktyczne wycięcie chirurgiczne URs w obawie przed zezłośliwieniem ma niewielkie poparcie w piśmiennictwie.	Silna
Tylko objawowe URs powinny być leczone operacyjnie metodą otwartą lub laparoskopową.	Silna
CUM jest zalecany tylko u pacjentów z współistniejącymi ZUM z gorączką.	Silna

3.19.2 Brodawczakowate guzy pęcherza moczowego

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Badanie ultrasonograficzne jest badaniem z wyboru w diagnostyce guzów	3	Silna

pęcherza u dzieci.		
Cystoskopia powinna być wykonana u dzieci z podejrzeniem guza pęcherza w badaniach obrazowych.	3	Silna
Po potwierdzeniu histopatologicznym miofibroblastyczne guzy zapalne pęcherza moczowego (IMTB) powinny być wycięte miejscowo.	4	Słaba
Zaleca się kontrolę co 3 do 6 miesięcy w pierwszym roku od zakończenia leczenia, a następnie minimum jeden raz w roku wraz z kontrolnym badaniem ogólnym moczu i badaniem ultrasonograficznym.	4	Słaba

3.19.3 Choroby prącia

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Leczenie torbielowatych zmian prącia to leczenie chirurgiczne; jest zalecane głównie ze względów kosmetycznych oraz w przypadku torbieli objawowych (na przykład infekcja).	4	Słaba
Propranolol to w chwili obecnej leczenie z wyboru dla naczynek wczesnodziecięcych.	2b	Silna
Leczenie zachowawcze obrzęku limfatycznego prącia to w chwili obecnej leczenie z wyboru.	4	Słaba
W przypadku nasilających się objawów lub ograniczenia funkcji, leczenie chirurgiczne obrzęku limfatycznego prącia może być konieczne.	4	Słaba

2. METODYKA

2.1. Wstęp

„Wytyczne” opracowano na podstawie aktualnego piśmiennictwa z uwzględnieniem wiadomości z baz danych takich jak: Pubmed, Ovid, EMBASE, Cochran Central Register of Controlled Trials oraz Cochran Database of Systemic Reviews. Zaprezentowanie szczegółowej analizy

piśmiennictwa nie zawsze było możliwe z powodu braku właściwie zaplanowanych i przeprowadzonych badań. Ograniczona możliwość przeprowadzenia dużych badań randomizowanych - na co wpływ ma między innymi mnogość opcji leczenia chirurgicznego różnych chorób wrodzonych - oznacza, że to opracowanie jest publikacją zbiorczą. Stale istnieje potrzeba ponownego oceniania i uzupełniania informacji zaprezentowanych w „Wytycznych”.

W „Wytycznych” we wszystkich zaleceniach zastosowano modyfikację metodologii z wykorzystaniem skali ocen [9, 10]. Dla każdego zalecenia znajdującego się w „Wytycznych” został dołączony wskaźnik siły, którego wartość odnosi się do kluczowych aspektów takich jak:

1. ogólna jakość dowodu, który jest podstawą dla wytycznych; odnośniki użyte w tekście są stopniowane zgodnie z klasyfikacją systemową zmodyfikowaną przez Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence [11];
2. wielkość efektu (pojedyncze lub mieszane wyniki);
3. pewność wyników (precyzja, logika, różnorodność i inne statystyczne lub związane z badaniami wskaźniki);
4. równowaga między pożądanymi i niepożądanymi wynikami;
5. wpływ wyborów i preferencji pacjenta na leczenie;
6. pewność wyborów i preferencji pacjenta.

Wymienione wyżej elementy są podstawową wartością używaną przez zespół ekspertów do zdefiniowania siły każdego z dowodów. Jest ona wyrażana przez słowo "silny" lub "słaby" [12]. Siła każdej rekomendacji jest dodatkowo zdefiniowana poprzez równowagę pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi wynikami alternatywnych metod postępowania, jakością dowodów (włączając pewność oceny) i naturą oraz różnorodnością preferencji i wyborów pacjenta.

Dodatkowe informacje są dostępne w ogólnej części tego rozdziału oraz na stronie EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

Lista Stowarzyszeń, które podpisały się pod „Wytycznymi” EAU jest dostępna na stronie internetowej, której adres podano powyżej.

2.2. Recenzje

Wszystkie rozdziały „Wytycznych Urologii Dziecięcej” zostały zrecenzowane w 2015 roku.

3. WYTYCZNE

3.1. Stulejka

W tym rozdziale nie znajdziecie Państwo ani informacji dotyczących powszechnego w Stanach Zjednoczonych obrzezania noworodków, ani informacji dotyczących masowych obrzezań w wielu afrykańskich krajach – tam stanowią one element programów państwowych w walce z HIV. Również obrzezanie związane z kulturą i religią nie zostanie tutaj omówione. W chwili obecnej w części krajów europejskich takie postępowanie nie jest akceptowane, przez co nie jest finansowane ze środków publicznych. Powstały specjalne centra, w których wykonanie obrzezania przez wykwalifikowany personel medyczny, w znieczuleniu, jest dostępne za niewielką opłatą. Każde takie centrum musi spełniać wymogi epidemiologiczne, dysponować odpowiednim sprzętem, zapewniać pacjentom leczenie przeciwbólowe oraz kontrolę. W razie wystąpienia działań niepożądanych i konieczności natychmiastowego leczenia pacjenta w warunkach szpitalnych, centra te są związane umową z najbliższym szpitalem. Szacuje się, że 37 – 39% mężczyzn na świecie jest obrzezanych [13].

3.1.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Odprowadzenie napletka poza rowek założędy jest możliwe u około 50% chłopców pod koniec pierwszego roku życia; liczba ta wzrasta do około 89% w trzecim roku życia. Częstość występowania stulejki wynosi 8% w wieku 6 - 7 lat oraz zaledwie 1% w wieku 16 - 18 lat [14].

3.1.2. Klasyfikacja

Wyróżniamy stulejkę pierwotną - bez widocznej blizny oraz wtórną (patologiczną) - spowodowaną bliznowaceniem napletka wskutek między innymi zwężającego zapalenia żołądki i napletka (balanitis xerotica obliterans, BXO) [14]. Cechy BXO, określanego także liszajem twardzinowym, wykryto ostatnio u 35% dzieci i nastolatków po obrzezaniu oraz u 17% chłopców poniżej 10 roku życia z rozpoznaną stulejką. Kliniczna manifestacja BXO u dzieci może być bardzo różna i nie koreluje z ostatecznym rozpoznaniem histopatologicznym. Najczęściej stwierdzaną zmianą w badaniu mikroskopowym jest przewlekły proces zapalny z udziałem limfocytów [15, 16] (LE: 2b).

Stulejkę należy odróżnić od naturalnie występującego sklejenia (*preputium accreta* – przypis tłumacza) napletka z żołądkiem prącia. Jest to zjawisko fizjologiczne, w którym widoczne jest ujście zewnętrzne cewki moczowej a częściowe swobodne odprowadzenie napletka jest możliwe [17]. Oddzielanie się napletka od żołądki następuje wskutek gromadzenia złuszczonego nabłonka

oraz występowania wzwodów. Należy unikać forsownego odklejania napletka, aby nie doprowadzić do jego bliznowacenia [18].

Załupek powinien być traktowany jako sytuacja wymagająca pilnego zaopatrzenia; odprowadzenie zbyt wąskiego napletka poniżej żołądzi prącia, aż do rowka zażołądnego, może doprowadzić do ucisku trzonu prącia z następowym obrzękiem żołądzi oraz odprowadzonego napletka. Niesie to ze sobą ryzyko powstania martwicy napletka, dystalnie od zaciskającego pierścienia, powstającej wskutek zaburzeń krążenia.

3.1.3. Ocena diagnostyczna

Rozpoznanie stulejki bądź załupka stawia się na podstawie badania przedmiotowego pacjenta. Nieodprowadzalny lub częściowo odprowadzalny napletek z widocznym pierścieniem przewężającym ponad żołądź prącia wskazuje na dysproporcję pomiędzy jego szerokością a wielkością żołądzi. Dodatkowo, poza pierścieniem przewężającym napletka, pomiędzy jego blaszką wewnętrzną a nabłonkiem żołądzi oraz/lub wędzidełkiem napletka, mogą występować zrosty. Charakterystycznym dla załupka jest zaciskający pierścień zlokalizowany na wysokości rowka zażołądnego, który uniemożliwia odprowadzenie napletka z powrotem na żołądź prącia.

3.1.4. Postępowanie

Stulejka pierwotna można być leczona zachowawczo. Udowodniono większą skuteczność leczenia zachowawczego z zastosowaniem preparatów sterydowych w porównaniu z placebo i stopniowym rozciąganiem napletka [19]. Stosowanie maści lub kremu ze sterydem (0.05 - 0.1%) dwa razy dziennie przez okres 4-8 tygodni jest skuteczne w > 80% przypadków [20 - 23] (LE: 1b). Nawrotów możemy spodziewać się u 17% pacjentów [24]. Nie stwierdzono działań niepożądanych w tym typie leczenia, a średni poziom kortyzolu we krwi u pacjentów leczonych nie odbiega od poziomów stwierdzanych w grupie kontrolnej [25] (LE: 1b). Miejscowe leczenie z zastosowaniem sterydu nie wpływa również na oś podwzgórze - przysadka - nadnercza [26]. Sklejka napletka (*preputium accreta*) nie odpowiada na leczenie miejscowe preparatem sterydowym [20] (LE: 2).

Operacyjne leczenie stulejki u dzieci zależy od preferencji opiekunów i może polegać na operacji plastycznej napletka lub na jego całkowitym usunięciu. Obrzezanie proponowane jest z reguły po ukończeniu przez pacjenta 2 roku życia. Alternatywą jest użycie pierścienia Shanga, który stosuje się zwłaszcza w krajach rozwijających się [27]. Operacje plastyczne mają na celu zachowanie części napletka oraz uzyskanie szerokiego, w pełni odprowadzalnego napletka (grzbietowe nacięcie napletka, częściowe obrzezanie, plastyka napletka metodą "trident", Z-plastyki, Y-plastyki) [28, 29]. Te procedury niosą za sobą ryzyko nawrotu stulejki [30]. W czasie operacji plastycznych uwalniane są również zrosty napletka oraz, w razie potrzeby, korygowane

jest wędzidełko napletka. W przypadku zwężenia ujścia zewnętrznego cewki moczowej wykonywana jest meatoplastyka. We wszystkich przypadkach staranna hemostaza jest obowiązkowa; najczęściej używa się szwów wchłanialnych, którymi wykonuje się szwy pojedyncze.

Wskazaniem do obrzezania jest stulejka wtórna. Nawracające zapalenia żołądźi i napletka oraz zakażenia układu moczowego u pacjentów z wadami układu moczowego w przypadku stulejki pierwotnej są wskazaniami do interwencji chirurgicznej [31 - 34] (Le:2b). Obrzezanie znacząco zmniejsza ryzyko kolonizacji bakteryjnej żołądźi, zarówno bakteriami uropatogennymi jak i nieuropatogennymi [35] (LE: 2b). Okresowe wypełnianie się napletka moczem podczas mikcji nie stanowi wskazania do obrzezania.

Rutynowe obrzezanie noworodków w celu zapobiegania nowotworom prącia nie jest zalecane. Ostatnie metaanalizy nie wykazały zwiększonego ryzyka występowania nowotworów prącia u pacjentów nieobrzezanych, u których w wywiadzie rozpoznano stulejkę [36]. Przeciwwskazaniami do obrzezania są: miejscowy stan zapalny oraz wady wrodzone prącia, szczególnie spodziectwo lub prącie pogrążone, ponieważ napletek może być później potrzebny do operacji rekonstrukcyjnych [37, 38]. Obrzezanie może być wykonywane u pacjentów ze stwierdzoną koagulopatią pod warunkiem, że użyte zostaną czynniki krzepnięcia lub elektrokoagulacja. Takie postępowanie wiąże się z 1 - 5% ryzykiem krwawienia [39, 40]. Obrzezanie u dzieci obarczone jest znaczną ilością powikłań i przy braku wskazań medycznych nie powinno być zalecane; przy kwalifikacji do obrzezania należy uwzględnić także czynniki epidemiologiczne oraz względy społeczne [41 - 45] (LE: 1b). BXO z towarzyszącymi zmianami ujścia zewnętrznego cewki moczowej (zwężenie) występuje u 20% obcięzanych chłopców. W związku z powyższym zaleca się zastosowanie uzupełniającego miejscowego leczenia sterydem [16, 46].

Leczenie załupka polega na ręcznym uciśnięciu obrzękniętych tkanek z jednoczesną próbą nasunięcia napletka z powrotem na żołądź prącia. Podawanie hialuronidazy lub 20% mannitolu pod miejsce zwężenia może pomóc w uwolnieniu napletka [47, 48] (LE: 3 - 4). Jeżeli to postępowanie nie przynosi efektu, wskazane jest leczenie operacyjne polegające na grzbietowym nacięciu napletka. W zależności od stanu miejscowego, obrzezanie może być przeprowadzone jednocześnie z odprowadzeniem załupka bądź w trybie odroczone.

3.1.5. Powikłania

Występują różne powikłania po obrzezaniu, częstość ich występowania wynosi 0 – 30% [45]. W niedawno przeprowadzonym badaniu autorstwa Hung i wsp., które objęło 5-letnią obserwację

pacjentów po operacji obrzezania przeprowadzonej po okresie noworodkowym, powikłania wykazano u 2.9% pacjentów. 2.2% z nich wystąpiło we wczesnym okresie pooperacyjnym – do 30 dni od zabiegu. Trudno gojące się rany, krwawienie, zakażenie brzegów rany, zwężenie ujścia zewnętrznegocewki moczowej, nadmiar skóry oraz niezadowalający efekt kosmetyczny, jak również bliznowacenie mogą wystąpić jako powikłania leczenia operacyjnego [49].

3.1.6. Kontrola

Każdy pacjent po leczeniu operacyjnym stulejki wymaga wczesnej kontroli ambulatoryjnej w okresie 4 - 6 tygodni po zabiegu.

3.1.7. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia stulejki u dzieci

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Leczenie stulejki zazwyczaj rozpoczyna się po ukończeniu 2 roku życia w zależności od preferencji opiekuna.	3
W przypadku stulejki pierwotnej zastosowanie maści lub kremu ze sterydem jest uznanym leczeniem pierwszego rzutu ze skutecznością powyżej 80%.	1b

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Należy zalecić maść lub krem ze sterydem w leczeniu objawowej stulejki pierwotnej.	1b	Silna
Opcją terapeutyczną w tych przypadkach jest także obrzezanie.	2b	Silna
Stulejkę pierwotną należy leczyć u pacjentów z nawracającymi ZUM oraz/lub u pacjentów z wadami układu moczowego.	2b	Silna
Obrzezanie jest leczeniem z wyboru u pacjentów z liszajem twardzinowym oraz stulejką bliznowatą.	2b	Silna
W razie niepowodzenia leczenia zachowawczego załupek należy leczyć operacyjnie.	3	Silna
Należy unikać odklejania napletka u pacjentów bezobjawowych.	2b	Słaba

3.2. Postępowanie w przypadku niezstąpienia jąder

3.2.1. Wstęp

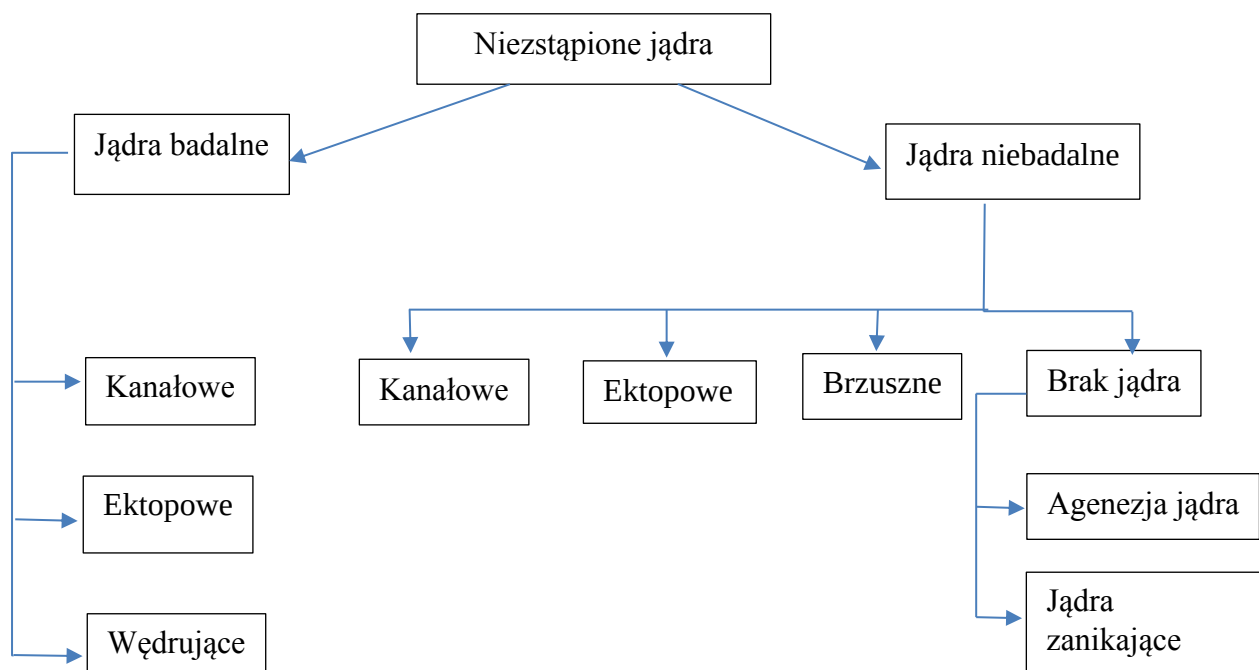
Wnętrostwo (niezstąpione jądro) jest jedną z najczęstszych wad wrodzonych u chłopców. Częstość występowania różni się w zależności od wieku ciążowego i wynosi 1.0 – 4.6% dla noworodków urodzonych o czasie oraz 1.1 - 45% dla wcześniaków. Pomimo spontanicznego procesu zstępowania jądra w pierwszych miesiącach życia, około 1% pacjentów urodzonych o czasie w wieku 1 roku życia ma rozpoznane wnętrostwo [50]. Występowanie obustronnego wnętrostwa może dotyczyć 30% przypadków [51]. W przypadku noworodka z obustronnie niebadalnymi lub niezstąpionymi jądrami i jakimikolwiek objawami zaburzenia różnicowania płci np. spodziectwem, wskazana jest pilna diagnostyka genetyczna oraz endokrynologiczna [52].

3.2.2. Klasyfikacja

Termin wnętrostwo jest najczęściej używany wymiennie z określeniem niezstąpienie jądra. Najbardziej użytecznym podziałem w przypadku tej patologii jest podział na jądra badalne i niebadalne, ponieważ wybór sposobu leczenia dokonywany jest w zależności od obecności i lokalizacji gonady. (Rycina 1) Około 80% niezstąpionych jąder to jądra badalne [53]. Wnętrostwo nabyte może być spowodowane zrostami pooperacyjnymi po operacji przepukliny pachwinowej lub być tzw. jądrem wstępującym.

Wśród jąder badalnych wyróżniamy tzw. wnętrostwo prawdziwe oraz jądra położone ektopowo. Termin jądro niebadalne obejmuje: brak gonady, jądro brzuszne, jądro w kanale pachwinowym lub rzadziej w miejscu ektopowym. Rozpoznanie jądra badalnego lub niebadalnego musi być w każdym przypadku potwierdzone po wprowadzeniu pacjenta do znieczulenia ogólnego, a przed rozpoczęciem procedury chirurgicznej, ponieważ warunkuje to dalsze postępowanie.

Rycina 1: Klasyfikacja niezstąpionych jąder



3.2.2.1. Jądra badalne

Jądra niezstąpione

W przypadku wnętrstwa prawdziwego jądro zostaje zatrzymane na swojej fizjologicznej drodze zstępowania do moszny. W zależności od lokalizacji, jądra mogą być badalne lub nie, tak jak w przypadku jąder zlokalizowanych w kanale pachwinowym.

Jądra ektopowe

W przypadku ektopii, jądro jest poza swoją fizjologiczną drogą zstępowania do moszny. Najczęstsza lokalizacja jądra ektopowego to okolica pierścienia pachwinowego powierzchownego. Inne pozycje to: udowa, kroczoowa, łonowa, prąciowa oraz przeciwna strona. Nie jest możliwe samoistne przemieszczenie się jądra ektopowego do prawidłowej lokalizacji i z tego powodu zawsze wymagane jest tu leczenie chirurgiczne. Jądra ektopowe, z uwagi na swoje położenie, mogą być niebadalne.

Jądra "wędrujące"

Jądro wędrujące zstąpiło do swojej prawidłowej lokalizacji w mosznie. Z powodu nadmiernej aktywności mięśnia dźwigacza jądra, ulega ono okresowemu podciągnięciu - może wówczas

wtórnie znaleźć się w innym położeniu na drodze swojego zstępowania [54]. Podczas badania jest bez trudu sprowadzone do moszny, w której pozostaje przynajmniej przejściowo.

Jest zwykle prawidłowej wielkości i konsystencji. Jądra wędrujące powinny pozostawać pod kontrolą, ponieważ nawet w 1/3 przypadków mogą ulec stałemu przemieszczeniu w kierunku dogłowym [55].

3.2.2.2. Jądra niebadalne

Spośród 20% niebadalnych jąder, 50 - 60% to jądra wewnątrzbrzusne, kanałowe lub tzw. peeping testis, czyli położone dokładnie w okolicy pierścienia pachwinowego głębokiego. Pozostałe 30% to jądra atroficzne lub hipotroficzne, w 20% mamy do czynienia z brakiem jądra.

Jądra wewnątrzbrzusne

Jądra wewnątrzbrzusne mogą znajdować się w różnych lokalizacjach, chociaż większość z nich położona jest w pobliżu pierścienia pachwinowego głębokiego. Inne możliwe lokalizacje to: okolica nerek, przedniej ściany jamy brzusznej, przestrzeń za pęcherzem moczowym. W przypadku otwartego pierścienia pachwinowego głębokiego, jądro może wchodzić do kanału pachwinowego.

Brak jąder

Obecność tylko jednego jądra stwierdzana jest u maksymalnie 4% chłopców z wnetrostwem, natomiast anorchia (obustronny brak jąder) u < 1%. Możliwe przyczyny to agenezja jądra lub jego atrofia będąca skutkiem wewnątrzmacicznego skrętu. Skręt ten najprawdopodobniej spowodowany jest zawałem prawidłowego jądra in utero będącego skutkiem skrętu naczyń gonadalnych. Jest to powszechnie określane terminem „vanishing testis” [56].

3.2.3. Ocena diagnostyczna

Wywiad i badanie przedmiotowe są kluczowe w ocenie pacjentów z niezstąpieniem jąder. Badania obrazowe zazwyczaj nie wnoszą istotnych informacji.

3.2.3.1. Wywiad

Opiekunowie powinni zostać zapytani o matczyne i ojcowskie czynniki ryzyka, włączając w to ekspozycję na hormony oraz wszelkie zaburzenia genetyczne i hormonalne. Jeżeli w wywiadzie jądro było obecne w mosznie, może to sugerować jego wtórne wstępowanie [57]. Przebyty zabieg

operacyjny w okolicy pachwinowej wskazuje na wnętrstwo wtórne, spowodowane uwięzieniem jądra przez zrosty pooperacyjne.

3.2.3.2. *Badanie przedmiotowe*

Niezstąpione jądro badane jest poprzez przesuwanie palców wzdłuż kanału pachwinowego w kierunku wzgórka łonowego, do takiego badania można dodatkowo użyć żelu. Podczas badania jądra „przeskakują” pod palcami [58]. Jądro niebadalne w pozycji leżącej pacjenta może być wyczuwalne w pozycji siedzącej bądź w przysiadzie. W przypadku braku jądra wzdłuż jego fizjologicznej drogi zstępowanie, należy wziąć pod uwagę jego ektopowe położenie.

W przypadku jednostronnie niebadalnego jądra należy dokładnie zbadać jądro po stronie przeciwnej. Jego położenie oraz wielkość może mieć wartość prognostyczną. Przerost wyrównawczy sugeruje atrofię bądź agenezję jądra po stronie przeciwnej [59]. Niemniej jednak rewizja chirurgiczna jest konieczna gdyż hipertrofia pojedynczej gonady nie jest wystarczająco specyficzna dla postawienia ostatecznej diagnozy [60, 61].

W przypadku wnętrstwa obustronnego oraz stwierdzenia nieprawidłowości w zakresie narządów płciowych, jak na przykład obojnacze narządy płciowe zewnętrzne lub hiperpigmentacja skóry moszny, konieczna jest dalsza diagnostyka endokrynologiczna oraz genetyczna w kierunku zaburzeń różnicowania płci (DSD) [62].

3.2.3.3. *Badania obrazowe*

Badania obrazowe nie są rozstrzygające [63]. Ultrasonografia (US) nie pozwala jednoznacznie potwierdzić lub wykluczyć obecności jądra w jamie brzusznej [64]. Badania obrazowe, takie jak US czy rezonans magnetyczny [65] mają więc ograniczone zastosowanie w diagnostyce niezstąpionych jąder i zalecane są jedynie w wybranych przypadkach klinicznych (np.: identyfikacja struktur Mullerowskich u pacjenta z podejrzeniem zaburzeń różnicowania płci) [64].

3.2.4. *Postępowanie*

Leczenie powinno być rozpoczęte w wieku 6 miesięcy. Po osiągnięciu tego wieku niezstąpione jądra rzadko już zstępują [66]. Leczenie zakończone sprowadzeniem jądra do moszny powinno zakończyć się przed ukończeniem przez pacjenta 12 m.ż., i nie później niż 18 m.ż., ponieważ badania histologiczne niezstąpionych jąder wykazały, że już w tym wieku następuje nieodwracalny, postępujący proces zaniku komórek płciowych oraz komórek Leydiga [67]. Wczesne rozpoczęcie

leczenia jest zatem podyktowane wpływem na prawidłowy rozwój spermatogenezy i czynność hormonalną w wieku dorosłym, a także na ryzyko rozwoju nowotworów [68].

3.2.4.1. Leczenie zachowawcze

Niestety, większość badań klinicznych dotyczących leczenia hormonalnego pacjentów z wewnątrzwardziastym jest wątpliwej wartości. Grupy badane są niehomogenne, różnią się pod względem lokalizacji jąder, schematów podaży i dawek leków. Brak jest również wyników odległych.

Krótkotrwałe działania niepożądane leczenia hormonalnego obejmują: zaczerwienienie lub hiperpigmentację skóry moszny, pojawienie się owłosienia łonowego i wzrost prącia. Zdarzają się również dolegliwości bólowe związane z domięśniowym podawaniem ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Po przerwaniu leczenia objawy te ustępują [69, 70].

Leczenie zachowawcze niezstąpionych jąder

Terapia hormonalna z wykorzystaniem hCG lub gonadoliberyny (GnRH) jest oparta na zależności procesu zstępowania jąder od aktywności tych hormonów. Leczenie to jest skuteczne tylko w około 20% przypadków [71]. Jednakże należy pamiętać, że w około 20% przypadków jąder, które zstąpiły po leczeniu hormonalnym, istnieje ryzyko ich ponownego wstąpienia [72]. Powodzenie leczenia zależy w dużej mierze od lokalizacji jądra. Im wyżej położone jest jądro, tym mniejszy sukces terapii hormonalnej. Sugeruje to, że lokalizacja jądra jest ważnym czynnikiem rokowniczym [69]. Niektórzy autorzy zalecają połączenie leczenia hCG z GnRH. Niestety brakuje dowodów potwierdzających skuteczność takiego leczenia. Według niektórych badań, u 38% pacjentów nieodpowiadających na monoterapię, odnotowano zstąpienie jądra zakończone sukcesem po zastosowaniu leczenia łącznego [73]. Panel ekspertów nie zaleca leczenia hormonalnego u pacjentów z wewnątrzwardziastym (LE: 4).

Ludzka gonadotropina kosmówkowa

Ludzka gonadotropina kosmówkowa stymuluje wytwarzanie endogennego testosteronu i jest podawana domięśniowo. Stosowane są różne schematy dawkowania. Nie udowodniono różnicy pomiędzy podawaniem dawki 1.50 IU, a stosowaniem dawek przeliczanych na masę ciała pacjenta do 3.0 IU podawanych co drugi dzień przez 14 dni [74]. Podobne efekty zostały osiągnięte podczas podawania 500 IU jeden raz w tygodniu oraz 1.50 IU trzy razy w tygodniu [75]. Istnieją dowody świadczące, iż częstość podawania leku może mieć wpływ na proces zstępowania jądra. Kilka niższych dawek podawanych w czasie jednego tygodnia przez 5 kolejnych tygodni wydaje się mieć

lepszą skuteczność niż podawanie jednej wyższej dawki hormonu co 7 - 10 dni przez 3 tygodnie [76].

Hormon uwalniający gonadotropinę

Analogi gonadoliberyny (np. buserelina, gonadorelina) są dostępne w postaci preparatów donosowych, co pozwala uniknąć bolesnych iniekcji domięśniowych. Typowe dawkowanie to 1.2 mg dziennie w trzech dawkach podzielonych przez 4 tygodnie. Skuteczność leczenia waha się w bardzo szerokich granicach, od 9 do 60%, prawdopodobnie w związku z różnymi schematami podawania leku oraz brakiem homogenności grup pacjentów [77].

Leczenie w celu zachowania funkcji rozrodczych

Leczenie hormonalne może poprawić współczynnik płodności (fertility index) [77, 78] i z tego powodu może być stosowane jako dodatkowa terapia do leczenia chirurgicznego. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy podawaniem GnRH przed (leczenie neoadjuwantowe) i po (leczenie adjuwantowe) chirurgicznej orchidopeksji w odniesieniu do poprawy współczynnika płodności, który mógłby posłużyć jako czynnik prognostyczny zachowania płodności w starszym wieku [79]. Wciąż nie wiadomo czy wpływ takiego leczenia na budowę histologiczną jądra będzie miał znaczenie u dorosłego pacjenta. Udowodniono natomiast, że mężczyźni leczeni w dzieciństwie busereliną mają lepsze parametry nasienia w porównaniu z grupą mężczyzn, która poddana była tylko leczeniu chirurgicznemu bądź otrzymała placebo [77].

Leczenie hCG może upośledzać późniejszą spermatogenezę poprzez zwiększanie apoptozy komórek rozrodczych, która przebiega z ostrymi zmianami zapalnymi w jądrach i może prowadzić do zmniejszenia objętości jąder u dorosłych pacjentów [80].

Ustalenie grupy pacjentów z wnetrostwem, dla której korzystne byłoby leczenie hormonalne, jest trudne. Z powodu braku wystarczającej ilości danych dotyczących specyfiki grup badanych, jak również braku danych dotyczących odległych efektów leczenia wspomagającego, „porozumienie Norweskie” nie zaleca stosowania hormonoterapii [81]. Panel ekspertów zaleca leczenie endokrynologiczne z użyciem analogów GnRH w dawkach opisanych powyżej u chłopców z obustronnym wnetrostwem w celu zachowania potencjału rozrodczego (LE: 4).

3.2.4.2. Leczenie chirurgiczne

Po ukończeniu 6 miesiąca życia (skorygowany wiek ciążowy), z uwagi na bardzo małe prawdopodobieństwo samoistnego zstąpienia, zalecane jest leczenie chirurgiczne. Powinno ono być

przeprowadzone w ciągu kolejnego roku, i nie później niż przed ukończeniem 18 miesiąca życia [68]. Wczesna orchidopeksja może spowodować częściowy wyrównawczy wzrost jądra, czego nie obserwujemy w przypadku zabiegu wykonanego w późniejszym okresie [79]. Te argumenty przemawiają za wykonaniem orchidopeksji pomiędzy 6 a 12 miesiącem życia dziecka [66]. Niestety pomimo wczesnie wykonanej prawidłowo orchidopeksji w pierwszym roku życia nawet u 25% chłopców z wnetrostwem może rozwinąć się niepłodność co potwierdzono ostatnio w wywiadach medycznych oraz badaniach histologicznych w grupie 333 chłopców. Dotyczyło to szczególnie pacjentów z obustronnym wnetrostwem, ale u około 5% pacjentów z jednostronnym wnetrostwem wykazano mniejszą liczbę komórek rzdrczych [82].

3.2.4.2.1. Jądra badalne

Leczenie chirurgiczne jąder badalnych polega wypreparowaniu struktur powrózka nasiennego i jądra (orchidofuniculolysis) oraz umocowaniu jądra w mosznie (orchidopeksja), wykonane z dostępu mosznowego bądź pachwinowego. Dostęp przez mosznę zarezerwowany jest dla jąder położonych nisko. Każdy z tych dostępów ma swoje wady i zalety, które należy rozważyć przed wyborem konkretnej metody [83].

3.2.4.2.1.1. Orchidopeksja z dostępu pachwinowego

Orchidopeksja z dostępu pachwinowego jest powszechnie stosowaną metodą operacyjną z wysokim odsetkiem powodzenia sięgającym 92% [84]. Istotne etapy zabiegu to: uwolnienie jądra i powrózka nasiennego do wysokości pierścienia pachwinowego głębokiego z odpreparowaniem i rozdzieleniem wszystkich włókien mięśnia dźwigacza jądra, celem uniknięcia wtórnego podciągnięcia jądra oraz oddzielenie jądra od jądrovodu. Drożny wyrostek pochwy otrzewnej musi zostać podwiązany w części bliższej, na wysokości pierścienia pachwinowego wewnętrznego. Zaniechanie tej czynności często prowadzi do niepowodzenia leczenia [85]. Podczas zabiegu należy zwrócić uwagę na towarzyszące patologie, na przykład usunąć przyczepki jądra (Morgagniego). Podczas zabiegu można dokonać pomiarów jądra oraz ocenić jakość jego połączenia z najądrzem, a wszystkie te informacje należy odnotować w protokole operacyjnym. U niektórych pacjentów stwierdza się znacznego stopnia oddzielenie jądra od najądra, co jest niekorzystne prognostycznie w odniesieniu do płodności. Ostatnim etapem zabiegu jest umieszczenie zmobilizowanego jądra bez napięcia w kieszonce wytworzonej pod błoną kurczliwą. W przypadku niedostatecznej długości powrózka nasiennego opcjonalnie można zastosować manewr Prentisa, polegający na przemieszczeniu powrózka nasiennego przyśrodkowo w stosunku do naczyń nabrzusnych, co pozwala skrócić „drogę” jądra do moszny [86]. Jeżeli potrzebne są szwy mocujące jądro w mosznie

należy założyć je pomiędzy osłonką pochwową jądra a mięśniówką błony kurczliwej [87]. Drenaż limfatyczny po stronie jądra operowanego może się zmienić z wysokiego zaotrzewnowego na biodrowy lub pachwinowy, co może mieć znaczenie w przypadku rozwoju choroby nowotworowej w przyszłości [88].

3.2.4.2.1.2. Orchidopeksja z dostępu mosznowego

Jądro badalne, położone nisko w pachwinie, można operować z dostępu mosznowego. Podczas zabiegu należy oddzielić jądrawód oraz sprawdzić obecność uchyłka pochwowego otrzewnej [89]. W każdym innym przypadku fiksacja jądra jest wykonywana z dostępu pachwinowego. W około 20% przypadków niezbędne jest dodatkowe cięcie w pachwinie celem zaopatrzenia towarzyszącej przepukliny pachwinowej [90]. Wszystkie obecne przyczepki jądra i najądrza można łatwo zidentyfikować i usunąć. Według danych z piśmiennictwa skuteczność zabiegu z dostępu mosznowego wynosi 88 - 100%, a ryzyko nawrotu, atrofii bądź hipotrofii jądra wykazano w mniej niż 1% przypadków [83]. W opublikowanym ostatnio przeglądzie systematycznym z metaanalizą dotyczącym operacyjnego leczenia niezstąpionych badalnych jąder położonych nisko wykazano podobną ilość powikłań względem dostępu pachwinowego. Były to zakażenia rany operacyjnej, atrofia jądra, nawrót choroby czy przepuklina pachwinowa. Jediną różnicą był krótszy czas operacyjny [91].

3.2.4.2.2. Jądra niebadalne

W przypadku jąder niebadalnych zabieg operacyjny musi odpowiedzieć na pytanie czy jądra są obecne czy nie [92]. Gdy jądro zostanie zidentyfikowane należy zdecydować, czy należy je usunąć czy sprowadzić do moszny. Ważnym krokiem leczenia operacyjnego jest staranne zbadanie pacjenta po wprowadzeniu do znieczulenia ogólnego. Jądro, wcześniej uznane za niebadalne, może być wyczuwalne po wprowadzeniu do znieczulenia, co zmienia postępowanie chirurgiczne na opisaną powyżej standardową orchidopeksję z dostępu pachwinowego. W pozostałych przypadkach najprostszym i najwłaściwszym sposobem zlokalizowania jądra wewnątrzbrzusznego jest laparoscopia [93]. W zależności od stanu i położenie jądra, podjęta zostaje decyzja o usunięciu gonady lub orchidopeksji. [94]. Niektórzy rozpoczynają zabieg od rewizji kanału pachwinowego, z możliwością wykonania laparoskopii o ile to konieczne [95]. W przypadku podejrzenia obecności w mosznie szczątkowego jądra, przy stwierdzanym jednocześnie przeroście wyrównawczym drugiego jądra, operacja z dostępu mosznowego z usunięciem pozostałości jądra, bądź potwierdzenie jego zaniku, pozwala uniknąć zabiegu laparoskopowego [96].

Podczas laparoskopii diagnostycznej wykonywanej u pacjenta z jądrem niebadalnym możemy stwierdzić: naczynia jądrowe wnikaące do kanału pachwinowego (40%), jądro wewnątrzbrzuszne (40%) bądź tzw. peeping testis (10%) lub ślepo zakończone naczynia powrózka nasiennego, które świadczą o zaniku jądra (10%) [97].

W przypadku zaniku jądra zabieg kończy się z chwilą jednoznacznego stwierdzenia obecności ślepo zakończonych naczyń jądrowych. W razie stwierdzenia naczyń jądrowych wnikaających do kanału pachwinowego, podczas jego rewizji można znaleźć albo jądro zanikowe albo jądro prawidłowe, które należy sprowadzić do moszny [98]. Tzw. peeping testis można sprowadzić do moszny laparoskopowo lub przez cięcie pachwinowe [99]. Sprowadzenie do moszny jądra brzuszego może stanowić wyzwanie dla operatora. Jądra położonego > 2cm powyżej pierścienia pachwinowego głębokiego zazwyczaj nie da się sprowadzić do moszny bez przecięcia naczyń jądrowych [100]. W tych przypadkach opcjonalnie wykonuje się zabieg metodą Fowler-Stephens. [101] (Ryc.2).

Proksymalne przecięcie naczyń jądrowych, z zachowaniem unaczynienia od naczyń nasieniowodowych oraz naczyń mięśnia dźwigacza jądra, stanowią kluczowe etapy zabiegu Fowler-Stephensa. Ostatnio popularność zyskała modyfikacja tej metody, która polega na niskim podwiązaniu naczyń jądrowych, umożliwiając dopływ krwi z tętnicy jądrowej do tętnicy powrózkowej. Dodatkową jej zaletą jest takie nacięcie otrzewnej, które ułatwia umieszczenie jądra w mosznie [102]. Ryzykiem takiego dojścia operacyjnego jest hipotrofia lub zanik jądra w przypadkach, gdy pozostające unaczynienie nie jest wystarczające [103]. Przeżywalność jądra po jednoetapowym zabiegu Fowler-Stephens wynosi od 50 do 65%, podczas gdy po dwuetapowym wzrasta aż do 90% [104, 105]. Zalety metody dwuetapowej, w której przerwa między zabiegami wynosi zazwyczaj 6 miesięcy, to rozwój unaczynienie obocznego oraz większa mobilność jądra [106]. Ponadto, zachowanie jądrovodu zmniejsza ryzyko zaniku jądra [107]. Alternatywną metodą może być autotransplantacja jądra z zespoleniem mikrochirurgicznym. Zabieg kończy się sukcesem w 90% przypadków, wymaga jednak doświadczenia i jest stosowany w niewielkiej liczbie placówek [108].

3.2.4.2.3. Powikłania leczenia chirurgicznego

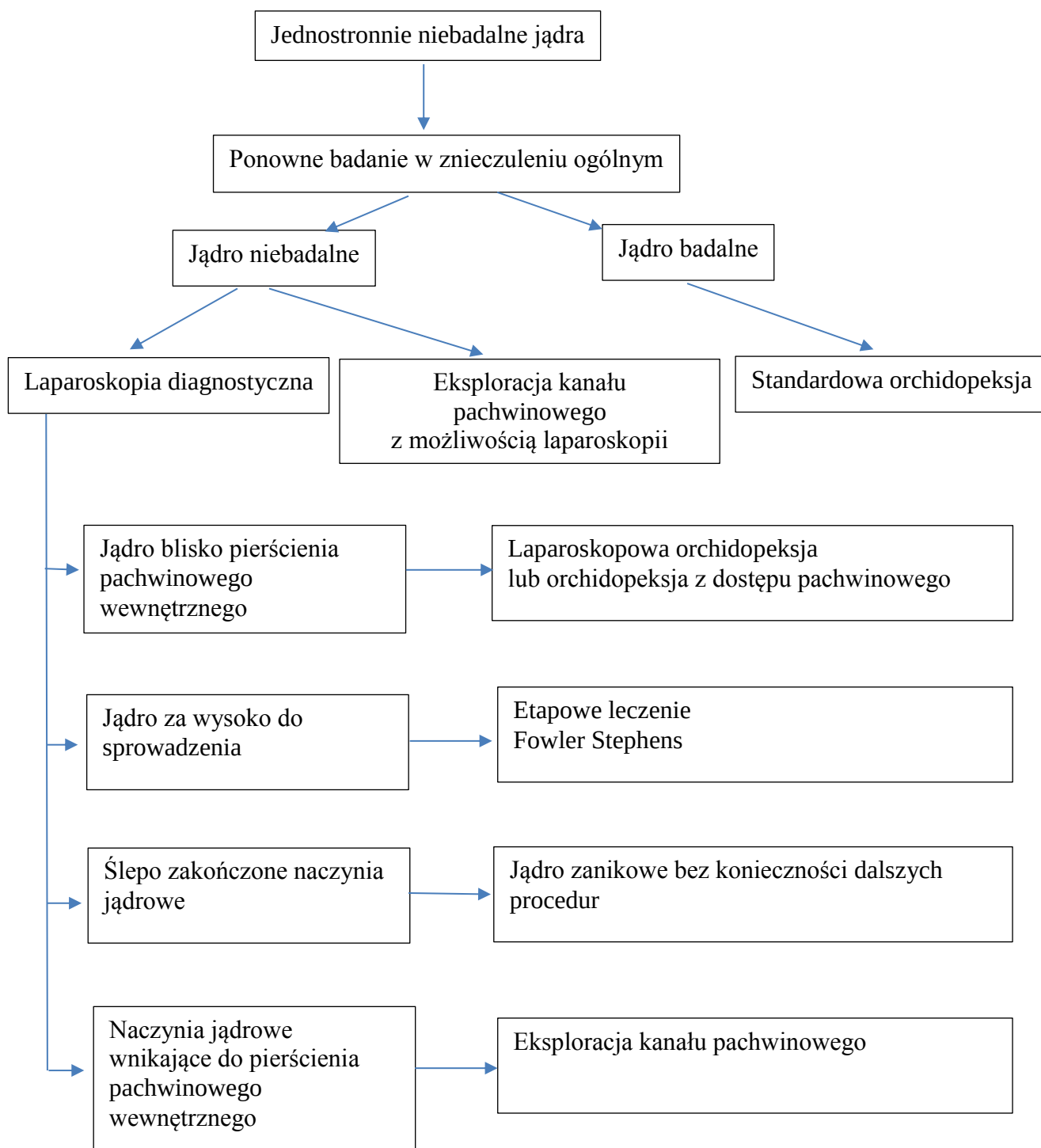
Powikłania leczenia chirurgicznego nie są częste, a najpoważniejszym z nich jest zanik jądra. Systematyczny przegląd piśmiennictwa wykazał, iż ogólny odsetek zaniku jądra po orchidopeksji wynosi 1.83%, w przypadku jednoetapowej operacji Fowler-Stephens ryzyko to wynosi 28.1%, a dwuetapowej 8.2%. [109]. Inne rzadkie powikłania obejmują: nawrót wnetrostwa oraz uszkodzenie nasieniowodu, a ponadto miejscowe zakażenie, rozejście się rany pooperacyjnej lub krwiak.

3.2.4.2.4. Leczenie chirurgiczne wnetrostwa po okresie dojrzewania

Badanie obejmujące grupę 51 mężczyzn z jądrem badalnym w kanale pachwinowym, z prawidłową drugą gonadą i bez podjętego w przeszłości leczenia, pokazuje szerokie spektrum zmian histologicznych takich gonad. U prawie połowy populacji badanej wykazano znaczącą aktywność komórek rozrodczych (germ cell), które znajdowały się na różnych poziomach dojrzewania. Co ważne, częstość występowania wewnątrzkanalikowych guzów zarodkowych wynosiła 2% [110].

Panel ekspertów zaleca wykonanie orchidektomii u chłopców w wieku popokwitaniowym z wnetrostwem jednostronnym oraz prawidłowym drugim jądrem.

Rycina 2: Postępowanie w jednostronnie niebadalnych jądrach



3.2.5. *Wnętrostwo a płodność*

Związek pomiędzy niezstąpieniem jądra a funkcją rozrodczą [111] jest szeroko dyskutowany w piśmiennictwie i wydaje się być wynikiem wielu czynników, takich jak: zmniejszenie liczby

komórek rozrodczych (germ cells), ich osłabione dojrzewanie [112], zmniejszenie liczby komórek Leydiga oraz zwłóknienie jąder [113].

Pomimo, że chłopcy z jednym niezstąpionym jądrem mają niższy współczynnik płodności, wskaźnik ojcostwa (paternity index) jest u nich taki sam jak w grupie pacjentów z obustronnie zstąpionymi jądrami. U chłopców z obustronnym wnetrostwem zarówno współczynnik płodności jak i ojcostwa są niższe. Współczynnik płodności to liczba potomstwa urodzonego na parę przypadająca na osobnika populacji, podczas gdy wskaźnik ojcostwa odzwierciedla faktyczny potencjał posiadania potomstwa przez mężczyznę [114]. Wiek, w którym pacjent z wnetrostwem poddany jest interwencji chirurgicznej wydaje się być ważnym czynnikiem prognostycznym. Badania endokrynologiczne wykazały wyższy poziom inhibiny-B i niższy hormonu folikulotropowego (FSH) u mężczyzn poddanych orchidopeksji w 2 roku życia w porównaniu z grupą, w której zabieg wykonany był w starszym wieku. Jest to dowód, iż wcześniejsza interwencja chirurgiczna jest korzystna [115]. Dodatkowo, inne badania wykazały związek między niezstąpieniem jądra a zwiększoną utratą komórek płciowych i komórek Leydiga, co również sugeruje, iż istotną rolę w zachowywaniu płodności ma wcześniejsza orchidopeksja [116]. Wyniki badań nasienia nieleczonych pacjentów ze stwierdzonym wnetrostwem obustronnym wykazały oligospermię w 100%, a azospermię w 75% przypadków. Wśród leczonych z powodzeniem pacjentów z obustronnym wnetrostwem u 75% można stwierdzić oligospermię a u 42% w azospermię [113].

Biorąc pod uwagę zachowanie potencjału płodności, wczesne leczenie chirurgiczne niezstąpionych jąder jest wysoce zalecane przed upływem 12, a najpóźniej do 18 miesiąca życia [67].

3.2.6. Niezstąpione jądra a nowotworzenie

Chłopcy leczeni z powodu wnetrostwa mają zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór jądra. Zaleca się badanie przesiewowe jąder oraz samobadanie w trakcie i po okresie dojrzewania [117]. Szwedzkie badanie z udziałem prawie 17 000 mężczyzn, którzy byli leczeni operacyjnie z powodu wnetrostwa i obserwowani przez 210 000 „osobolat” wykazało, że leczenie wnetrostwa przed rozpoczęciem okresu dojrzewania zmniejszyło ryzyko rozwoju raka jądra (u 56 z nich rozwinął się guz jądra). Względne ryzyko zachorowania na raka jądra u pacjentów poddanych orchidopeksji przed ukończeniem trzynastego roku życia jest o 2.2 wyższe w porównaniu ze szwedzką populacją ogólną; a liczba ta wzrosła do 5.4 u osób leczonych chirurgicznie po trzynastym roku życia [118].

Przegląd i metaanaliza piśmiennictwa wykazały również, że przedpokwitaniowa orchidopeksja może zmniejszyć ryzyko wystąpienia raka jądra oraz że wczesna interwencja chirurgiczna jest wskazana u chłopców z niezstąpionymi jądrami [119].

3.2.7. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia niezstąpionych jąder u dzieci

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Niezstąpione jądro jest wskazaniem do leczenia we wczesnym okresie, aby uniknąć utraty jego potencjału spermatogennego.	2a
Nieudana lub opóźniona orchidopeksja może zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworu jądra w późniejszym okresie życia	2a
Im wcześniej podjęte zostanie leczenie wnętrza, tym mniejsze ryzyko upośledzenia płodności i rozwoju raka jąder.	2a
W jednostronnie niezstąpionym jądrze współczynnik płodności jest zmniejszony, natomiast wskaźnik ojcostwa pozostaje w normie.	1b
W obustronnie niezstąpionych jądrach obniżony jest zarówno wskaźnik płodności jak i ojcostwa.	1b
Leczeniem z wyboru niezstąpionego jądra jest chirurgiczne sprowadzenie go do moszny.	1b
Jądro badalne jest leczone chirurgicznie z wykorzystaniem dostępu pachwinowego.	2b
Jądro niebadalne jest najczęściej operowane laparoskopowo.	2b
Brak jest jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia hormonalnego.	2b

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Panel ekspertów nie zaleca ani zachowawczego ani chirurgicznego leczenia jąder podciągających się. Zalecona jest ścisła, coroczna kontrola tych pacjentów aż do osiągnięcia dojrzałości płciowej.	2a	Silna
Orchidopeksja powinna być wykonana przed ukończeniem 12 miesiąca życia, a najpóźniej do 18 miesiąca życia.	2b	Silna
Noworodki płci męskiej z obustronnym wnątrostwem powinny być ocenione pod kątem możliwych zaburzeń różnicowania płci.	1b	Silna
Diagnostyczna laparoscopia powinna być wykonana celem zlokalizowania jądra brzuszego.	1a	Silna
Terapia hormonalna we wnątrostwie jednostronnym nie przynosi korzyści w zakresie współczynnika ojcostwa.	2a	Silna
Leczenie endokrynologiczne powinno zostać zaproponowane w przypadku jąder niezstąpionych obustronnie.	4	Słaba
Poinformuj pacjenta / opiekunów o zwiększonym ryzyku nowotworu jądra, które w przypadku wnątrostwa występuje zarówno po okresie pokwitania jak i w starszym wieku. Przedyskutuj usunięcie jądra w przypadku kiedy drugie jądro jest prawidłowe i znajduje się w mosźnie.	3	Słaba

3.3. Guzy jąder u chłopców w okresie przedpokwitaniowym

3.3.1. Wstęp

Guzy jądra stanowią 1 - 2% wszystkich guzów litych występujących u dzieci [120]. Guzy występujące u chłopców w okresie przedpokwitaniowym pod wieloma względami różnią się od guzów jąder starszych chłopców i dorosłych mężczyzn: występują rzadziej, dominują inne typy histologiczne (potworniaki oraz guzy pęcherzyka żółtkowego są częstsze, guzy zarodkowe rzadsze) a zmiany częściej są łagodne. Przeprowadzone w ostatnim czasie badanie epidemiologiczne wykazało, że u pacjentów < 15 roku życia częstość występowania guzów jąder jest najwyższa w Azji (4.2 na milion) i Ameryce Południowej (5 na milion) a najniższa w Europie (2.1 na milion)

oraz Ameryce Północnej (2.5 na milion). Częstość występowania guzów jąder w starszych populacjach prezentuje się odwrotnie: najwyższa jest w Europie (137.4 na milion) i Ameryce Północnej (94.9 na milion), najniższa w Ameryce Południowej i Centralnej (66.5 na milion) i Azji (27.1 na milion) [121]. U chłopców w wieku przedpokwitaniowym szczyt występowania przypada na około 2. rok życia [122]. Kilka przeprowadzonych w ostatnim czasie badań wykazało, że 60 – 75% guzów to zmiany łagodne [120, 123 – 127]. TIN (ang. testicular intratubular neoplasia) w zasadzie nie występuje u dzieci [128 – 131]. Guzy jąder mogą być sklasyfikowane jako guzy zarodkowe albo guzy wywodzące się z komórek zrębowych. Specyficznym typem nowotworu jest gonadoblastoma – ten guz zawiera zarówno elementy zarówno zarodkowe jak i stromalne i prawie wyłącznie spotykamy go u pacjentów z zaburzeniami różnicowania płci [132].

W ostatnich 30 latach wykazano, że różnica pomiędzy guzami występującymi u dzieci i u dorosłych jest znacząca. Dotyczy ona nie tylko różnorodności i częstości występowania guzów [121], ale także ich histopatologii [128]. U chłopców w wieku przedpokwitaniowym większość guzów to zmiany łagodne, w okresie popokwitaniowym złośliwe.

3.3.2. *Obraz kliniczny*

U ponad 90% pacjentów w obrazie klinicznym dominuje obecność niebolesnej masy w obrębie moszny, która zauważona jest przez opiekuna prawnego, lekarza lub samego pacjenta. Występujący w wywiadzie uraz, ból czy przepuklina są rzadkie. Wodniaki stwierdzane są u 15 – 50% pacjentów [124, 133]. U chłopców, u których występują cechy przedwczesnego pokwitania (wzrost prącia, pojawienie się owłosienia łonowego) z towarzyszącym wysokim stężeniem testosteronu i niskim gonadotropiny, należy wykluczyć guz z komórek Leydiga [134].

U pacjentów ze stwierdzoną masą w obrębie moszny należy, jako rozpoznanie różnicowe, rozważyć obecność guzów pozajądrowych. Są one zdecydowanie rzadsze od guzów jąder. Spektrum guzów pozajądrowych obejmuje: mięśniaki gładkokomórkowe, włókniaki, tłuszczaki, naczyniaki, naczyniaki limfatyczne torbielowate oraz z guzów złośliwych mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego, który charakteryzuje się doskonałym rokowaniem i rzadko występujący barwnikowy neuroektodermalny nowotwór wieku dziecięcego, który charakteryzują się dużym odsetkiem nawrotów [135 – 138]. Ponieważ większa część guzów jąder to zmiany łagodne, śródoperacyjne badanie histopatologiczne powinno być dostępne. W przypadku zmian łagodnych zalecane jest postępowanie oszczędzające gonadę, orchidektomia wykonywana jest w przypadku zmian złośliwych.

3.3.3. Ocena

Do potwierdzenia diagnozy konieczne jest wykonanie badania USG o wysokiej rozdzielczości (7.5 – 12.5 MHz), najlepiej z opcją doppler. Odsetek wykrycia guza podczas takiego badania jądra zbliżony jest do 100% [139 - 142]. Wraz z użyciem ultrasonografii o wysokiej rozdzielczości coraz częściej u chłopców w wieku przedpokwitaniowym można stwierdzić obecność mikrozwapnień. Wykonana w ostatnim czasie metaanaliza wykazała, że tylko u 4 z 296 chłopców (wiek < 19 roku życia, stwierdzone mikrozwapnienia) rozwinął się guz jądra; dodatkowo u 2 z nich w wywiadzie obecny był guz tego samego lub przeciwnego jądra [143]. W przypadku stwierdzenia mikrozwapnień u pacjenta obciążonego dodatkowymi czynnikami ryzyka, należy poinformować go o zwiększonym prawdopodobieństwie wystąpienia guza jądra i zachęcić do samokontroli – podobnie jak pacjentów z wnetrostwem w wywiadzie [144]. Brakuje dowodów jakoby regularnie powtarzane badania ultrasonograficzne były przydatne [143]. Ryzyko niepłodności może być wyższe u pacjentów, u których stwierdzono mikrozwapnienia, a w przypadku gdy potwierdzi się u nich niepłodność wzrasta ryzyko rozwoju guza w porównaniu z pacjentami bez mikrozwapnień czy kłopotów z płodnością [145]. Ze względu na niskie ryzyko wystąpienia guza w drugim jądrze, nawet w przypadku mikrozwapnień, nie określono wskazań do zastosowania biopsji u chłopców w wieku przedpokwitaniowym.

W przypadku posługiwania się markerami nowotworowymi podczas diagnostyki, należy wziąć pod uwagę wiek pacjenta. Ludzka gonadotropina kosmówkowa (beta-hCG) pochodzi z raka kosmówkowego, embrionalnego oraz nasieniaka. Te guzy są niezwykle rzadkie u chłopców w wieku przedpokwitaniowym i dlatego ten marker nie jest przydatnym w tej grupie wiekowej. Badanie poziomu alfa-fetoproteiny (AFP) ma ograniczone zastosowanie w pierwszych miesiącach życia [133] - czasami dopiero po około 12 miesiącach życia osiąga ona prawidłowe wartości (<10 ng/mL) [127, 146]. W > 90% przypadków jest produkowana przez guzy pęcherzyka żółtkowego. Potworniaki także mogą produkować AFP, chociaż jej poziom jest wówczas dużo niższy [147]. Ten marker powinien być oznaczany przed każdą interwencją operacyjną (operacja oszczędzająca/orchidektomia). Czas półtrwania AFP wynosi 5 dni i u pacjentów z podwyższonym poziomem powinna być oznaczona po 5 dniach od leczenia operacyjnego. Nie ma wskazań do przedoperacyjnego oceniania stopnia zaawansowania nowotworu - nie ma on znaczenia bez końcowego wyniku badania histopatologicznego.

3.3.4. Postępowanie

W przypadku podejrzenia guza jądra, powinien on być leczony operacyjnie ze śródoperacyjnie przeprowadzonym badaniem histopatologicznym. Nie ma wskazań, aby taki zabieg wykonywany był w trybie natychmiastowym. Oczywiście celem potwierdzenia diagnozy oraz redukcji niepokoju w rodzinie pacjenta taki zabieg powinien być wykonany w trybie pilnym, najlepiej w przeciągu kilku dni od wstępnego rozpoznania. Zabieg oszczędzający powinien być wykonany zawsze, jeżeli tylko istnieje taka możliwość. W niedawno opublikowanym artykule wykazano, że tylko u 2 pacjentów spośród 227 leczonych operacyjnie z oszczędzeniem gonady doszło do nawrotu (u jednego pacjenta była to torbiel naskórkowa, u drugiego dojrzały potworniak) [148 – 150].

Orchidektomia może być rozważana jeżeli w przedoperacyjnym badaniu ultrasonograficznym o wysokiej rozdzielczości nie można stwierdzić prawidłowego miąższu jądra i/lub w przypadku poziomu AFP > 100 ng/mL u pacjenta powyżej 12 miesiąca życia – istnieje tutaj wysokie prawdopodobieństwo guza pęcherzyka żółtkowego.

Dostęp chirurgiczny, który zaaprobował Panel Ekspertów to dostęp pachwinowy. Zamknięcie naczyń podczas operacji pozwala na lepszy wgląd, szczególnie podczas zabiegów oszczędzających gonadę. Takie zabiegi wraz ze śródoperacyjnym badaniem histopatologicznym powinny być wykonywane celem potwierdzenia rozpoznania (guz łagodny vs. złośliwy) oraz celem potwierdzenia obecności odpowiedniego marginesu resekcji (R0 – brak obecności elementów guza w łoży). W przypadku resekcji określanej jako R0, osłonki jądra są zamknięte a jądro umieszczone w mosznie. W przypadku resekcji określanej jako R1 (usunięto zmiany makroskopowe, margines jest dodatni) potwierdzonej śródoperacyjnym badaniem histopatologicznym, należy wykonać orchidektomię. Jeżeli w końcowym badaniu histopatologicznym resekcja będzie określona jako R1, pomimo ujemnego marginesu podczas badania śródoperacyjnego, orchidektomia z dostępu pachwinowego może być bezpiecznie wykonana.

U pacjentów ze złośliwym guzem (guz pęcherzyka żółtkowego, niedojrzały potworniak) należy ocenić rozległość procesu nowotworowego i wykonać badanie MR brzucha oraz TK klatki piersiowej. Jeżeli zaistnieje podejrzenie obecności guza niezwiązanego z żadnym narządem, pacjenta należy skierować do onkologa. W przypadku pacjentów z rzadkim rozpoznaniem guza z komórek ziarnistych (Granulosa cell tumor) obrazowanie brzucha, celem wykluczenia powiększenia węzłów chłonnych, jest kluczowe, ponieważ może to być guz złośliwy; w przypadku guzów wywodzących się z komórek Sertolego oraz Leydiga wykonanie badania MR brzucha jest

zalecane – około 10% z tych guzów to zmiany złośliwe a, zgodnie z danymi z piśmiennictwa dotyczącymi pacjentów dorosłych, przerzuty nie odpowiadają dobrze na chemii- i radioterapię [151, 152]. W przypadku zmian złośliwych klasyfikacja guzów jąder pacjentów dorosłych TNM z 2015 roku może być zastosowana [153]. W przypadku guzów łagodnych (dojrzały potworniak, torbiel naskórkowa) nie ma konieczności poszerzania klasyfikacji.

3.3.5. Typy guzów jąder u chłopców w okresie przedpokwitaniowym

Potworniki to zazwyczaj zmiany łagodne u chłopców w wieku przedpokwitaniowym; są najczęściej rozpoznawane w tej grupie wiekowej (u około 40% pacjentów) [120, 154]. Średni wiek występowania tych guzów to 13 miesiąc życia (0 – 18 miesięcy). U starszych chłopców i w wieku dorosłym uznawane bywają za guzy złośliwe. Histologicznie składają się z elementów ekto-, endo- i mezodermy, większość z których mikroskopowo wykazuje cechy dojrzałości [155]. Należy jednak pamiętać, że i w tej grupie wiekowej zdarzają się zmiany o charakterze niedojrzałych potworników [156]. Aby wykluczyć obszary o charakterze złośliwym, jak między innymi ogniska guza z pęcherzyka żółtkowego, cały preparat powinien być przebadany. W badaniu ultrasonograficznym obraz tych guzów jest niejednorodny, występują w nim zwapnienia [157]. Poziom AFP nie powinien przekraczać 100 ng/mL w wieku niemowlęcym. W piśmiennictwie odnotowano tylko jeden nawrót choroby po operacji oszczędzającej gonadę [150].

Torbiele naskórkowe to guzy wywodzące się z ektodermy, wydają się być spokrewnionymi z dobrze zróżnicowanymi potworniakami. Są to zmiany łagodne [155]. Nabłonek produkujący keratynę jest odpowiedzialny za depozyty widoczne w badaniu ultrasonograficznym jako obszary hyperechogenne [157]. Leczenie operacyjne oszczędzające gonadę powinno być zastosowane a rozpoznanie potwierdzone histopatologicznie. Nie ma konieczności dalszego monitorowania pacjenta; w piśmiennictwie odnotowano jeden przypadek nawrotu: wystąpił 13 lat po rozpoznaniu [149].

Młodzieńczy guz z komórek ziarnistych (ang. juvenile granulosa cell tumour) występuje zazwyczaj w pierwszym roku życia, typowo w jego pierwszych sześciu miesiącach [158]. Guzy te są wyraźnie ograniczone, mają ciemnożółty kolor; 2/3 z nich zawiera elementy torbielowate a 1/3 to guzy lite [158]. Zręb guza może być zarówno włóknisty, jak i włóknisto-śluzowy. Dotychczas nie odnotowano żadnego nawrotu po leczeniu oszczędzającym gonadę [158, 159].

Guzy z komórek Leydiga powstają z komórek produkujących testosteron. Powinny być podejrzewane u chłopców z cechami przedwczesnego dojrzewania, wysokimi poziomami testosteronu i niskimi gonadotropiny [134]. Typowy wiek występowania to 5 – 10 rok życia. Guzy te są wyraźnie odgraniczone, w swojej budowie zawierają żółto-brązowe guzki. Do tej pory u dzieci nie odnotowano ani guzów złośliwych wywodzących się z komórek Leydiga, ani nawrotów po oszczędzającym leczeniu operacyjnym [160, 161]. U dorosłych zmiany te są złośliwe w 10% i pierwotne zaotrzewnowe usunięcie powiększonych węzłów chłonnych powinno być rozważone w tej grupie wiekowej. Przerzuty nie reagują dobrze ani na chemio- ani na radioterapię [162].

Około 1/5 guzów z komórek Sertolego występuje u dzieci; zazwyczaj w pierwszym roku życia [163]. W populacji pediatrycznej LCCSCT (ang. large-cell calcyfying Sertoli cell tumours) stanowią najczęstszy wariant tych guzów [164, 165]. Mogą występować u pacjentów z zespołami dysplastycznymi takimi jak: zespół Carney'a czy Peutz-Jeghers'a [165 – 167]. Za wyjątkiem jednego guza LCCSCT o charakterze złośliwym [164], wszystkie inne opisane guzy były łagodne. Z tego względu zalecana jest operacja oszczędzająca gonadę.

Guzy pęcherzyka żółtkowego to najczęstsze złośliwe guzy zarodkowe u chłopców w wieku przedpokwitaniowym; stanowią około 15% guzów [120]. Występują podr. różnymi nazwami: endodermal sinus tumours, juvenile embryonal carcinoma, clear cell carcinoma, orchioblastoma, vitellineum, archenteronoma, extraembryonal mesoblastoma [168]. Histologicznie są guzami litymi o żółto-szarym kolorze. Zazwyczaj występują w pierwszych 2 latach życia [169]. Do 80 – 85% tych guzów ograniczonych jest do jąder (Stadium 1) [170]. Rozsiew nowotworowy zazwyczaj następuje drogą krwi (klatka piersiowa). 20% zmian w Stadium 1 może w przeciągu 2 lat powodować przerzuty u 20% chorych. W niemieckim badaniu, które objęło 91 pacjentów w Stadium 1, u 14 stwierdzono nawrót choroby. Wszyscy pacjenci zostali wyleczeni przy zastosowaniu samej chemioterapii. Czterech z 5 pacjentów z chorobą przerzutową stwierdzoną na początku terapii zareagowało na chemioterapię po orchidektomii [171]. W ostatnio opublikowanym chińskim badaniu 21 pacjentów z 90 w Stadium 1 choroby otrzymało pierwotnie chemioterapię. Jeden pacjent z 21 miał nawrót choroby, podczas gdy u 29 z 69 pacjentów objętych obserwacją po radykalnym leczeniu operacyjnym odnotowano nawrót. Odsetek przeżycia podczas 4-letniej obserwacji wyniósł 97.8% [169], prawie taki sam odsetek nawrotów odnotowały amerykańskie grupy onkologów [172, 173]. W związku z powyższym pacjenci w Stadium 1 choroby (bez stwierdzonych przerzutów w badaniu MR brzucha i KT klatki piersiowej, prawidłowy dla wieku poziom AFP) powinni być objęci opieką onkologa dziecięcego. Poziom AFP oraz badanie MR

brzucha powinny być kontrolowane 1 raz na 2 - 3 miesiące, przynajmniej w pierwszych 2 - 3 latach [133]. Jest to szczególnie zalecane u pacjentów z zajęciem naczyń limfatycznych, ponieważ jest to jeden z czynników prognostycznych określony w ostatnio przeprowadzonych badaniach [169]. W przypadku nawrotu pacjent powinien być poddany leczeniu onkologicznemu, zgodnie z obowiązującymi protokołami.

3.3.6. Kontrola

Regularnie przeprowadzane badanie ultrasonograficzne jest zalecane celem wykrycia nawrotów oraz innych patologii w obrębie moszny. W związku z niewielką liczbą badań dotyczących nawrotów po leczeniu oszczędzającym i orchidektomii, nie ma możliwości stworzenia jasnych zaleceń co do długości i częstości kontroli. Powtarzanie badania ultrasonograficznego co 3 – 6 miesięcy w pierwszym roku obserwacji wydaje się być rozsądnym postępowaniem – w tym okresie stwierdzono kilka nawrotów, a odsetek atrofii gonady po leczeniu oszczędzającym jest niski [148]. Tylko u pacjentów z potwierdzonymi zmianami o charakterze złośliwym regularne badania kontrolne w okresie > 1 roku wydają się rozsądne (patrz wyżej). Kontrole pacjentów, u których potwierdzono guz z komórek Leydiga powinny obejmować także badania endokrynologiczne. Zgodnie z danymi dostępnymi w bazie SEER, 5-letnie przeżycie pacjentów < 14 roku życia z rozpoznanymi złośliwymi guzami jąder wyniosło 97.4%, u pacjentów z przerzutami 72.6% [174].

3.3.7. Wrodzony przerost nadnerczy

Chłopcy z wrodzonym przerostem nadnerczy (CAH) stanowią szczególną grupę chorych. U 1/3 z nich mogą wystąpić TART (ang. testicular adrenal rest tumours). Częstość ich występowania wzrasta z wiekiem [175, 176] . Prawdopodobnie jest to spowodowane obecnością ektopowo położonych komórek nadnerczowych, które powiększają się pod wpływem patologicznej stymulacji przez ACTH [177]. Zmiany te nie mają potencjału onkogenego, ale mogą mieć negatywny wpływ na płodność poprzez zastępowanie prawidłowej tkanki jądra [177, 178]. Tacy pacjenci powinni być objęci przesiewowymi badaniami ultrasonograficznymi; powinni otrzymać rzetelną informację dotyczącą płodności oraz możliwość zamrożenia nasienia [178]. Do tej pory nie opisano guza złośliwego, który rozwinął się u pacjentów z TART. W związku z powyższym leczenie operacyjne powinno być rozważone bardzo ostrożnie.

3.3.8. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia guzów jąder u chłopców w okresie przedpokwitaniowym

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Guzy jąder u chłopców w wieku przedpokwitaniowym występują rzadziej i różnią się histologicznie od guzów występujących u młodych dorosłych i dorosłych pacjentów.	2a
U chłopców w wieku przedpokwitaniowym 60 – 75% guzów to zmiany łagodne.	3

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Badanie ultrasonograficzne o wysokiej rozdzielczości, najlepiej z opcją doppler, powinno być zastosowane do potwierdzenia diagnozy.	3	Silna
Poziom alfa-fetoproteiny powinien być oznaczony u pacjentów z guzem jądra przed leczeniem operacyjnym.	2b	Silna
Leczenie operacyjne powinno obejmować śródoperacyjne badanie histopatologiczne; leczenie nie musi być przeprowadzone w trybie natychmiastowym.	3	Silna
Leczenie operacyjne oszczędzające gonadę powinno być przeprowadzone w przypadku wszystkich zmian o charakterze łagodnym.	3	Silna
Badanie MR brzucha oraz TK klatki piersiowej jest konieczne tylko u pacjentów ze zmianami złośliwymi celem wykluczenia obecności przerzutów.	3	Silna
Badanie z zastosowaniem MR powinno być przeprowadzone tylko u pacjentów z guzami z komórek Leydiga i Sertolego celem wykluczenia obecności powiększenia węzłów chłonnych.	4	Słaba
Pacjenci ze zmianami, które nie są ograniczone do samego jądra, powinni być objęci opieką onkologa dziecięcego.	4	Słaba

3.4. Wodniak jądra

3.4.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Wodniakiem jądra określamy nagromadzenie się surowiczego płynu pomiędzy blaszkami: ścienną i trzewną, osłonki pochwowej jądra [179]. Patogenetycznie pierwotny wodniak jądra jest konsekwencją utrzymywanej drożności wyrostka pochwowego otrzewnej. Wtórny wodniak jądra powstaje w innym mechanizmie. Niekompletne zamknięcie się wyrostka pochwowego otrzewnej wiąże się z powstaniem różnorodnych typów komunikującego wodniaka jądra. Szeroko otwarty wyrostek pochwoy otrzewnej, który pozwala na swobodne przemieszczanie się narządów jamy brzusznej, definiujemy jako przepuklinę pachwinową [180]. Dokładny moment spontanicznego zamknięcia się wyrostka pochwowego otrzewnej nie został poznany. W grupie 80 - 94% noworodków i u około 20% pacjentów dorosłych pozostaje on otwarty [181]. W przypadku braku zarośnięcia środkowej części wyrostka pochwowego otrzewnej mamy do czynienia z wodniakiem powrózka nasiennego. U noworodków obserwuje się również wodniak jądra, w którym brak jest potwierdzonej drożności wyrostka pochwowego otrzewnej [182]. Niekomunikujący wodniak jądra, którego patogenеза oparta jest na braku równowagi pomiędzy tworzeniem i wchłanianiem się surowiczego płynu, może być konsekwencją niewielkiego urazu moszny, skrętu jądra, zapalenia najądrza, operacji żyłaków powrózka nasiennego, a także nawrotowym wodniakiem jądra.

3.4.2. Ocena diagnostyczna

Klasyczny obraz komunikującego wodniaka jądra obejmuje zmiany wielkości moszny, często kojarzone z poruszaniem się pacjenta. Wodniak jądra może być zdiagnozowany na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego pacjenta. W większości przypadków transiluminacja moszny potwierdza wstępną diagnozę wodniaka jądra. Nie możemy jednak zapomnieć, że płynna treść w jelitach i niektóre guzy charakterystyczne dla wieku przedpokwitaniowego mogą wyglądać w tym badaniu w taki sam sposób [183, 184]. Wodniak jądra nie podlega redukcji manualnej oraz nie towarzyszą mu inne objawy. Pomimo poszerzenia swojego obwodu sama moszna jest miękka, przezierna i bez wyczuwalnego napięcia. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących zawartości worka mosznowego wskazane jest wykonanie badania USG. Jego czułość wynosi niemal 100% w wykrywaniu patologii w tej lokalizacji. Badanie USG moszny z opcją Doppler pomaga różnicować wodniak jądra od żyłaków powrózka nasiennego i skrętu jądra. Należy jednak pamiętać, że wodniak jądra może towarzyszyć obu tym jednostkom chorobowym.

3.4.3. Postępowanie

Ze względu na możliwość spontanicznego ustąpienia objawów wodniaka jądra, u większości dzieci brak jest wskazań do chirurgicznego leczenia w pierwszych dwunastu miesiącach życia [185] (LE: 2). Ryzyko progresji wodniaka jądra poddanego obserwacji w kierunku więznej przepukliny pachwinowej jest niskie [185]. Wczesne leczenie chirurgiczne zalecane jest u pacjentów z podejrzeniem towarzyszącej przepukliny pachwinowej lub patologii w obrębie samego jądra. [186, 187] (LE: 2). Utrzymywanie się objawów wodniaka jądra powyżej dwunastego miesiąca życia może być wskazaniem do leczenia operacyjnego. Brak jest dowodów jakoby pozostawienie tego typu wodniaka jądra miało wpływ na uszkodzenie jądra. Naturalny przebieg wodniaka jądra powyżej drugiego roku życia jest słabo udokumentowany i brak jest dowodów na poparcie obecnej praktyki. Być może wydłużenie okresu obserwacji przyczyniłoby się do obniżenia liczby koniecznych operacji bez wzrostu zachorowalności [188].

Podczas pierwszej wizyty pacjenta należy uzupełnić zarówno wywiad jak i badanie przedmiotowe o dolegliwości związane z drugim jądrem [189] (LE: 2). W przypadku wodniaka jądra pojawiającego się u chłopców w starszym wieku najczęściej mamy do czynienia z wodniakiem niekomunikującym. Wobec dużej szansy samoistnego wchłonięcia się takiego wodniaka (75%) zalecana jest postawa wyczekująca. Czas obserwacji określony został na 6 – 9 miesięcy [190]. W grupie pacjentów pediatrycznych leczenie operacyjne polega na podwiązaniu przetrwałego wyrostka pochwowego otrzewnej z pozostawieniem otwartego kikuta dystalnego. Wodniak powrózka nasiennego powinien być wycięty w całości lub otwarty [184, 186, 191, 192] (LE: 4). Zabieg wykonywany jest z dostępu pachwinowego. Przy prawidłowo wykonanym zabiegu ryzyko uszkodzenia jądra podczas operacyjnego leczenia wodniaka jądra lub przepukliny pachwinowej jest bardzo niskie (0,3%) (LE: 3). Operacja przepukliny pachwinowej z przezskórnym zamknięciem otwartego wyrostka pochwiwegootrzewnej to alternatywne leczenie małoinwazyjne dla procedury otwartej [193, 194]. Środki sklerotyzujące nie powinny być używane w leczeniu wodniaka jądra. Jest to związane z ryzykiem chemicznego zapalenia otrzewnej poprzez otwarty wyrostek pochwy otrzewnej [184, 186] (LE: 4). Dostęp mosznowy (metoda Lorda albo Jaboulaya) stosowany jest w przypadku wtórnego, niekomunikującego wodniaka jądra.

3.4.4. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia wodniaka jądra u dzieci

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
U większości dzieci chirurgiczne leczenie wodniaka jądra nie jest zalecane w pierwszych dwunastu miesiącach życia. Jest to spowodowane tendencją do jego samoistnego zanikania. Ryzyko progresji wodniaka jądra poddanego obserwacji w kierunku przepukliny pachwinowej określone jest jako niskie.	2a
U pacjentów pediatrycznych leczenie operacyjne wodniaka jądra będzie polegać na podwiązaniu przetrwałego wyrostka pochwowego otrzewnej z dostępu pachwinowego.	4

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Przed podjęciem decyzji o chirurgicznym leczeniu wodniaka jądra u większości dzieci zalecana jest jego obserwacja przez dwanaście miesięcy.	2a	Silna
Wczesne leczenie chirurgiczne zalecane jest u pacjentów z podejrzeniem towarzyszącej przepukliny pachwinowej lub patologii w obrębie jądra.	2b	Silna
Badanie USG moszny jest zalecane w przypadku wątpliwości dotyczących zawartości worka mosznowego.	4	Silna
Wobec zagrożenia chemicznym zapaleniem otrzewnej używanie środków sklerotyzujących do leczenia wodniaka jądra nie jest zalecane.	4	Silna

3.5. Ostra moszna

3.5.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

„Ostra moszna” jest stanem nagłym wymagającym pilnej konsultacji specjalistycznej. Najczęstsze przyczyny to: skręt jądra, skręt przyczepka jądra, zapalenie najądrza lub zapalenie najądrza i jądra [195 - 200]. Spośród innych przyczyn ostrego bólu moszny wymienić należy: idiopatyczny obrzęk moszny, zapalenie jądra na podłożu wirusa świnki, żylaki powrózka nasiennego, krwiak moszny,

uwięźniętą przepuklinę pachwinową, ostre zapalenie wyrostka robaczkowego oraz choroby ogólnoustrojowe (np. plamica Schoenleina-Henocha) [201 - 213]. Uraz może być także przyczyną ostrej moszny – może doprowadzić do krwiaka w obrębie moszny, zmiążdżenia, rozerwania, przemieszczenia albo skrętu jądra [214 - 219]. U otyłych chłopców w wieku przedpokwitaniowym obserwujemy czasem, w odpowiedzi na zimno, ból moszny o natężeniu od łagodnego do średniego. Dolegliwości te powstają na podłożu martwicy tkanki tłuszczowej okolicy krocza [220].

W tym rozdziale dokładnie omówiony będzie skręt jądra i zapalenie najądrza. Informacji dotyczących nawracającego zapalenia najądrza należy szukać w rozdziale na temat infekcji. Skręt jądra występuje najczęściej w wieku noworodkowym oraz pokwitaniowym, podczas gdy skręt przyczepka jądra obserwujemy u pacjentów w prawie każdej grupie wiekowej [221]. Zapalenie najądrza obserwujemy głównie u pacjentów poniżej 1 roku życia oraz pomiędzy 12 a 15 rokiem życia [222, 223]. W jednym z badań oszacowano roczną częstość występowania tej jednostki chorobowej na około 1.2 na 1000 dzieci [224].

Do skrętu jądra stwierdzonego w okresie okołoporodowym dochodzi najczęściej w okresie prenatalnym. W 11 – 21% przypadków mamy tu do czynienia ze skrętem obustronnym [225]. W przeciwieństwie do wewnątrzosłonkowych skrętów jądra, typowych dla pacjentów w wieku pokwitaniowym, większość skrętów jądra okresu okołoporodowego to skręty zewnątrzosłonkowe.

3.5.2. Ocena diagnostyczna

Poza przypadkami skrętu jądra u noworodków, pacjent zgłasza dolegliwości bólowe zlokalizowane w obrębie moszny. Nagły epizod silnego bólu tej okolicy z towarzyszącymi wymiotami to typowy obraz skrętu jądra lub przyczepka jądra [226, 227].

Czas trwania objawów, zarówno w skręcie jądra (69% objawów rozwija się w ciągu 12 godzin) jak i skręcie przyczepka jądra (62%), jest zazwyczaj krótszy niż w zapaleniu najądrza (31%) [197, 198, 223]. Chłopcy w wieku przedpokwitaniowym częściej niż w wieku popokwitaniowym prezentują nietypowe objawy choroby, co skutkuje późniejszym postawieniem diagnozy, interwencji chirurgicznej i częstszą orchidektomią [228].

We wczesnym stadium choroby umiejscowienie bólu może ułatwić postawienie diagnozy. U pacjentów z ostrym zapaleniem najądrza jest ono wyczuwalnie napięte, podczas gdy u pacjentów ze skrętem jądra napięte jest całe jądro. Pacjenci ze skrętem przyczepka jądra odczuwają izolowane napięcie w górnym biegunie jądra [223].

Patologiczne (poziome) ułożenie jądra w mosznie częściej spotykane jest w skręcie jądra niż w przypadku zapalenia najądrza [197]. Sprawdzenie odruchu mięśnia dźwigacza jądra jest prostą

metodą diagnostyczną. Jego brak jest charakterystyczny dla skrętu jądra – czułość badania oceniana jest na 100%, a swoistość na 66% [222, 227] (LE: 3). Uniesienie moszny do góry może uśmierzyć dolegliwości bólowe w zapaleniu najądrza, ale nie w przypadku skrętu jądra.

Gorączka towarzyszy częściej przypadkom zapalenia najądrza (11 - 19%). Klasyczny objaw „błękitnej plamy” był stwierdzony u zaledwie 10 - 23% pacjentów ze skrętem przyczepka jądra [196, 197, 222, 229]. Jednoznaczne określenie przyczyny ostrego bólu moszny na podstawie samego wywiadu i badania przedmiotowego często jest trudne [195 - 200, 222, 229]. Dodatni posiew moczu stwierdza się u bardzo nielicznych pacjentów z zapaleniem najądrza [199, 222, 229, 230]. Należy jednak pamiętać, że prawidłowy wynik posiewu moczu nie wyklucza zapalenia najądrza, a nieprawidłowy nie wyklucza skrętu jądra.

Badanie USG moszny z opcją Doppler jest wykorzystywane do uzupełnienia diagnostyki różnicowej. Czułość tego badania oceniono na 63.6 - 100%, a swoistość na 97 - 100%, z pozytywną wartością prognostyczną rzędu 100% a negatywną 97.5% [231 - 236] (LE: 3). Jego zastosowanie może pomóc w zredukowaniu liczby pacjentów poddawanych leczeniu chirurgicznemu. Doświadczenie radiologa ma duże znaczenie, ponieważ dodatkowo samo badanie pacjenta w wieku przedpokwitaniowym może być trudne [233, 237]. Przepływ naczyniowy przez jądro może być zachowany we wczesnej fazie jego skrętu jak również w częściowym lub nawracającym skręcie jądra. Przepływ naczyniowy przez jądro nie wyklucza skrętu gonady. W badaniu wieloośrodkowym przeprowadzonym na grupie 208 chłopców ze skrętem jądra, u 24% pacjentów stwierdzono prawidłowy lub wzmożony przepływ naczyniowy przez jądro [233]. U każdego pacjenta należy przeprowadzić badanie porównawcze drugiego jądra.

Lepsze wyniki uzyskano przy zastosowaniu badania USG o wysokiej rozdzielczości (HRUS), które umożliwia bezpośrednią wizualizację skrętu powrózka nasiennego, co poprawia wartość diagnostyczną. Czułość tego badania oceniono na 97.3%, a swoistość na 99% [233, 238] (LE: 2). Obecność tak zwanego „objawu wiru” charakteryzuje się czułością 0.73 (95% CI, 0.65 – 0.79) i swoistością 0.99 (95% CI, 0.92 – 0.99) i może być pewnym objawem skrętu jądra. Jego rola w grupie noworodków jest ograniczona [239].

Scyntygrafia moszny oraz dynamiczny rezonans magnetyczny z kontrastem zapewniają porównywalną do badania USG czułość i swoistość [240 - 243]. Te badania mogą być wykorzystane w przypadku, gdy skręt jądra jest mało prawdopodobny, ale nie może być wykluczony na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego. Badania te nie powinny być przeprowadzane jeżeli mogłyby spowodować opóźnienie leczenia chirurgicznego [229].

Diagnoza ostrego zapalenia najądrza u chłopców najczęściej stawiana jest na podstawie danych klinicznych oraz badań dodatkowych. Należy pamiętać że wtórne zmiany zapalne, wobec braku guzkowej zmiany uwidocznionej w badaniu USG, mogą mylnie sugerować zapalenie najądrza u dzieci ze skrętem przyczepka jądra [244]. Anomalie układu moczowo-płciowego mogące być przyczyną zapalenia najądrza stwierdza się u 25 – 27.6% chłopców w wieku przedpokwitaniowym. Konieczność przeprowadzenia pełnej diagnostyki urologicznej u pacjentów z ostrym zapaleniem najądrza wciąż poddawana jest dyskusji [199, 222, 224].

3.5.3. Postępowanie

3.5.3.1. Zapalenie najądrza

U większości chłopców w wieku przedpokwitaniowym etiologia ostrego zapalenia najądrza jest niejasna. Posiew moczu jest zazwyczaj ujemny a choroby przenoszone drogą płciową są bardzo rzadkie w porównaniu z grupą starszych chłopców.

Antybiotykoterapia włączana jest często pomimo, iż w większości przypadków ostrego zapalenia najądrza nie jest zalecana. Wyjątkiem są tutaj pacjenci ze zmianami w badaniu ogólnym i posiewie moczu wskazującymi na infekcję bakteryjną [224, 225]. Ostre zapalenie najądrza jest jednostką chorobową zazwyczaj samoograniczającą się i leczone zachowawczo (ograniczenie wysiłku fizycznego oraz leki przeciwbólowe) goi się bez powikłań (LE: 3). Nie możemy jednak zapomnieć, że ostre zapalenie najądrza na podłożu bakteryjnym może być powikłane ropniem czy martwicą jądra i w takich przypadkach konieczne jest leczenie chirurgiczne [246].

3.5.3.2. Skręt jądra

Ręczne odprowadzenie skrętu jądra jest zalecane u wszystkich pacjentów ponieważ poprawnie wykonane poprawia odsetek uratowanych gonad [247]. Jest wykonywane doraźnie, bez znieczulenia – w tym celu skręconą gonadę rotuje się ‘na zewnątrz’ pod warunkiem, że nie nasila to dolegliwości bólowych i nie wyczuwa się wyraźnego oporu. Natychmiastowe ustąpienie dolegliwości bólowych oraz brak odchyień w badaniu przedmiotowym potwierdzają poprawne wykonanie tego manewru [248] (LE: 3). Badanie USG moszny z opcją Doppler może być wykorzystane do monitorowania odprowadzenia skrętu jądra [249]. Obustronna fiksacja jąder w mosznie powinna być przeprowadzona bezpośrednio po odprowadzeniu skrętu jądra a nie w trybie planowym. W jednym z badań przedstawiono grupę 53 pacjentów po ręcznym odprowadzeniu

skrętu jądra. Aż u 17 z nich śródoperacyjnie stwierdzono utrzymujący się skręt jądra, w tym u 11 chłopców, u których odnotowano ustąpienie dolegliwości bólowych [248, 250].

Chłodzenie moszny z zewnątrz poprzedzające leczenie chirurgiczne wydają się redukować stopień uszkodzenia jądra związany z mechanizmem „niedokrwienie-przekrwienie”, zarówno po stronie ze skrętem, jak i po stronie przeciwnej [251]. Leczenie zachowawcze z użyciem leków jest obecnie w fazie eksperymentalnej [252 – 255].

Skręt przyczepka jądra może być leczony zachowawczo z zastosowaniem leków przeciwzapalnych (LE: 4). Sześciotygodniowy okres obserwacji zakończony prawidłowym badaniem przedmiotowym i sonograficznym nie wykazał żadnego przypadku zaniku jądra. Leczenie chirurgiczne przeprowadzane jest u pacjentów z niejednoznacznym obrazem klinicznym oraz u pacjentów z przetrwałym bólem moszny [236]. Skręt przyczepka drugiego jądra występuje u 8.5% pacjentów. Nie jest koniecznym przeprowadzanie rewizjimoszny po obu stronach. NNT (ang. *Number Needed to Treat*) dla tej jednostki chorobowej wynosi 24 [256].

3.5.3.3. Leczenie chirurgiczne

Skręt jądra wymaga natychmiastowego leczenia chirurgicznego. Dwa najważniejsze czynniki, które mają wpływ na uratowanie jądra to: czas od wystąpienia objawów do odprowadzenia skrętu oraz stopień skrętu powrózka nasiennego [257]. Przy skręcie powrózka nasiennego $> 360^\circ$ martwica jądra pojawia się po upływie zaledwie czterech godzin. W przypadkach niepełnego skrętu powrózka nasiennego ($180 - 360^\circ$) przy wywiadzie bólowym trwającym nawet 12 godzin nie zaobserwowano martwicy jądra. Całkowita martwica jądra stwierdzona została we wszystkich przypadkach skrętu jądra z dolegliwościami bólowymi trwającymi powyżej 24 godzin i stopniem skrętu $> 360^\circ$ [258].

Wczesna interwencja chirurgiczna obejmująca odprowadzenie skrętu jądra (oznacza to czas skrętu jądra krótszy niż 13 godzin) ma wpływ na zachowanie płodności [259]. Natychmiastowa interwencja chirurgiczna zalecana jest u wszystkich pacjentów ze skrętem jądra, u których dolegliwości bólowe trwają krócej niż 24 godziny. U pacjentów z wywiadem dłuższym niż 24 godziny rewizja chirurgiczna powinna odbyć się w trybie przyspieszonym [257, 258] (LE: 3). W przypadku skrętu jądra dłuższego niż 24 godziny wciąż kontrowersyjną pozostaje kwestia czy lepszym jest podjęcie próby odprowadzenia skrętu z pozostawieniem gonady czy też usunięcie jądra w celu utrzymania prawidłowej funkcji przeciwległego jądra. Jedno z badań wykazało, że jakość nasienia pacjentów po skręcie jądra w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych mężczyzn zachowana była zarówno po umocowaniu jądra w mosznie jak i jego usunięciu. U pacjentów po

usunięciu jądra morfologia plemników była lepsza [260]. Aby leczyć lub zapobiegać zespołowi ciasnoty jedną z sugerowanych opcji terapeutycznych jest nacięcie osłonki białawej jądra i zastosowanie przeszczepu z jego osłonki pochwowej [261].

Długość trwania objawów u noworodków ze skrętem jądra jest niejasna. Decyzja dotycząca leczenia chirurgicznego powinna być podjęta po zapoznaniu się ze stanem ogólnym dziecka. W tej grupie wiekowej operacja może być bezpiecznie przeprowadzona w znieczuleniu podpajęczynówkowym. Wystąpienie objawów skrętu jądra w okresie noworodkowym wymaga natychmiastowego leczenia operacyjnego dokładnie tak jak u starszych chłopców.

W trakcie rewizji chirurgicznej wykonuje się umocowanie drugiego jądra. Uważa się, że w przypadku okołoporodowego skrętu jądra powinno się usunąć martwiczo zmienione jądro i umocować w mosznie gonadę przeciwną. W piśmiennictwie brakuje jednak dowodów dotyczących tego postępowania [262]. Nawrót skrętu jądra po jego umocowaniu jest rzadki (4.5%) i może wystąpić nawet kilka lat po pierwotnym epizodzie. Do tej pory brak jest jednoznacznych wytycznych dotyczących zarówno sposobu jak i materiału szewnego stosowanych podczas mocowania jąder w mosznie [260, 261, 264].

3.5.4. Kontrola

U pacjentów leczonych z powodu ostrej moszny wymagana jest odległa kontrola pooperacyjna, ze szczególnym uwzględnieniem kwestii płodności oraz zmian w gospodarce hormonalnej. Pomimo właściwie i w odpowiednim czasie przeprowadzonego odprowadzenia skrętu jądra wraz z jego umocowaniem w mosznie, nawet u połowy pacjentów leczenie może zakończyć się zanikiem jądra. Dotyczy to też sytuacji, w których podczas zabiegu jądro ocenione było jako ukrwione [264, 265].

3.5.4.1. Płodność

Badania oceniające płodność u pacjentów z ostrą moszną różnią się między sobą i są niejednoznaczne. W jednym z badań u 50% pacjentów stwierdzono znacznego stopnia upośledzenie spermatogenezy, a u kolejnych 20% jej obniżenie do wartości granicznych [242]. Pomimo, iż 30% jąder po zapaleniu na podłożu wirusa świnki wykazuje jakiś stopień martwicy, brak jest jednoznacznych długoterminowych wyników dotyczących płodności [266].

Jedno z przeprowadzonych w ostatnim czasie badań wykazało normalny współczynnik ojcostwa u pacjentów po jednostronnym skręcie jądra – nie odnotowano różnic pomiędzy grupą po umocowaniu jądra w mosznie a grupą po usunięciu jądra [267].

3.5.4.2. Zaburzenia płodności

Zaburzenia płodności spotykane są u 36 - 39% pacjentów po skręcie jądra. Analiza nasienia w odległym terminie wykazała prawidłowe wartości tylko u 5 - 50% pacjentów [257]. Wczesna interwencja chirurgiczna z odprowadzeniem skrętu jądra (czyli czas skrętu jądra krótszy niż 13 godzin) jest uważana za czynnik mający wpływ na utrzymanie płodności u pacjenta. Przedłużony czas skrętu z usunięciem jądra (średnia trwania 70 godzin) zagraża płodności [259].

Obniżenie płodności oraz bezpłodność to konsekwencje bezpośredniego uszkodzenia jądra po jego skręcie. Jest to spowodowane zarówno brakiem zaopatrzenia w krew jak również skutkiem niedokrwienia z następującą po odprowadzeniu skrętu jądra reperfuzją, podczas której uwolnione z tlenu wolne rodniki zaczynają szybko krążyć w mięszu jądra [257].

3.5.4.3. Poziom androgenów

Pomimo, iż poziomy FSH, LH i testosteronu są wyższe u pacjentów po skręcie jądra w porównaniu z grupą kontrolną, hormonalna funkcja jądra po skręcie pozostaje na normalnym poziomie [260].

3.5.4.4. Pytania bez odpowiedzi

Pomimo, iż skręt jądra jest częstym problemem to jego mechanizm, zarówno w wieku prenatalnym jak i noworodkowym, nie jest dokładnie poznany. Bez odpowiedzi pozostaje tutaj pytanie czy w tych przypadkach umocowanie drugiego jądra w mosznie jest konieczne. Wpływ martwiczo zmienionego jądra na płodność również pozostaje niejasny.

3.5.5. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia 'ostrej moszny' u dzieci

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Rozpoznanie skrętu jądra stawiane jest na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego.	
Badanie USG moszny z opcją Doppler jest użytecznym narzędziem służącym ocenie jądra w przypadku bólu moszny. Jego wartość jest porównywalna z badaniem scyntygraficznym i dynamicznym MR z kontrastem.	2a
Noworodek z obrzękiem moszny/jądra powinien być traktowany jako przypadek nagły.	3

Zalecenia	Sila oceny
Skręt jądra to stan nagły, który wymaga natychmiastowego leczenia.	Silna
U noworodków po skręcie jądra zalecane jest umocowanie drugiego jądra w mosznie. W przypadku skrętu jądra, do którego doszło w wieku prenatalnym, czas operacyjnego leczenia podyktowany jest stanem klinicznym pacjenta.	Słaba
Decyzja o sposobie leczenia powinna być podjęta po badaniu przedmiotowym pacjenta. Wykorzystanie badania USG moszny z opcją Doppler jest użyteczne, ale nie powinno opóźniać interwencji chirurgicznej.	Silna
Skręt przyczepka jądra może być leczony zachowawczo. Leczenie chirurgiczne zarezerwowane jest dla pacjentów z niejednoznacznym obrazem klinicznym oraz przetrwałym bólem.	Silna
Operacyjne leczenie skrętu jądra powinno być przeprowadzone w trybie natychmiastowym w pierwszych 24 godzinach od wystąpienia objawów. W przypadku skrętu jądra, do którego doszło w wieku prenatalnym czas operacyjnego leczenia podyktowany jest stanem klinicznym pacjenta.	Silna

3.6. Spodziektwo

3.6.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

3.6.1.1. Epidemiologia

Według ostatnich badań przeprowadzonych przez rejestr EUROCAT, występowanie spodziektwa w Europie wynosi 18.6 nowych przypadków na 10 000 urodzeń (5.1 - 36.8). Częstość jego występowania była stała w okresie od 2001 do 2010 roku [268, 269]. Według dostępnego piśmiennictwa występowanie spodziektwa różni się w zależności od szerokości geograficznej i wynosi: w Europie 19.9 (zakres: 1 - 464), w Ameryce Północnej 34.2 (6 – 129.8), w Ameryce Południowej 5.2 (2.8 - 110), w Azji 0.6 - 69, w Afryce 5.9 (1.9 - 110) i w Australii 17.1 - 34.8. W ostatnim czasie ukazują się sprzeczne dane dotyczące tendencji występowania spodziektwa - różne w Europie i wzrostowe w USA [270, 271].

3.6.1.2. Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka dla spodziectwa obejmują czynniki genetyczne, łożyskowe i / lub środowiskowe [268, 269] (LE: 2b). W badaniach genetycznych dotyczących spodziectwa wzajemne oddziaływania pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskowymi mogą pomóc w wytłumaczeniu braku replikacji. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu wydaje się mieć wpływ na ryzyko spodziectwa tylko w ujawnionych przypadkach [269, 272] (LE: 2b).

- Dodatkowy członek rodziny ze spodziectwem występuje w 7% rodzin, częściej w przednich i środkowych postaciach spodziectwa [272 - 275].
- Zaburzenia hormonalne spotykane są rzadko.
- U dzieci z niską masą urodzeniową istnieje większe ryzyko spodziectwa [272 - 275].
- Na przełomie ostatnich 25 lat odnotowano znaczący wzrost występowania spodziectwa.
- Związki zaburzające wydzielanie hormonów są jednym z czynników biorących udział w wieloczynnikowym modelu powstawania spodziectwa.
- Przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych przed ciążą nie jest związane ze wzrostem ryzyka spodziectwa u potomstwa, ale ich zażywanie po zajściu w ciążę powoduje wzrost ryzyka dla środkowej i tylnej postaci tej wady [273 – 276] (LE: 2a).

3.6.2. Klasyfikacja

Klasyfikacja spodziectwa oparta jest na anatomicznej lokalizacji przemieszczonego proksymalnie ujścia zewnętrznego cewki moczowej:

- spodziectwo dalsze - przednie (ujście cewki moczowej zlokalizowane jest na żołądki lub części dalszej trzonu prącia i jest to najczęstszy typ spodziectwa);
- spodziectwo pośrednie – środkowe (prąciowe);
- spodziectwo bliższe – tylne (prąciowo-mosznowe, mosznowe, kroczone).

Postać choroby może ulec zmianie po uwolnieniu skóry i z tego względu prącie powinno zostać ocenione i sklasyfikowane ponownie. Samo położenie ujścia zewnętrznego cewki moczowej nie wystarcza do wytłumaczenia ciężkości i złożonej natury tej wady. Dlatego też powszechnie stosowana jest prosta klasyfikacja oceniająca ciężkość spodziectwa, uwzględniająca także długość prącia, rozmiar i kształt żołądki, jakość płytki cewkowej i stopień przygięcia prącia. W klasyfikacji tej wyróżniamy dwa typy spodziectwa:

- łagodne (spodziectwo żołądziowe lub prąciowe bez towarzyszących: przygięcia prącia, micropenis czy nieprawidłowej budowy moszny)
- ciężkie (spodziectwo prąciowo-mosznowe, kroczone z towarzyszącymi: przygięciem prącia i nieprawidłową budową moszny)

3.6.3. Ocena diagnostyczna

Większość przypadków spodziectwa jest z łatwością rozpoznawana po urodzeniu (z wyjątkiem postaci MIP - *megameatus intact prepuce*). Rozpoznanie spodziectwa obejmuje dokładny opis:

- położenia, kształtu i szerokości ujścia zewnętrznego cewki moczowej;
- obecności hipoplastycznej cewki moczowej i podziału ciała gąbczastego;
- rozszczepionego napletka i moszny;
- rozmiaru prącia;
- stopnia skrzywienia prącia w czasie erekcji.

Ocena diagnostyczna uwzględnia również ocenę obecności nieprawidłowości towarzyszących, do których zaliczają się:

- wnętrostwo (do 10% przypadków spodziectwa);
- otwarty wyrostek pochwy otrzewnej lub przepuklina pachwinowa (9 - 15% przypadków).

Ciężkie postacie spodziectwa z jednostronnie lub obustronnie występującymi jądrami niebadalnymi lub z obojnaczymi narządami płciowymi zewnętrznymi, wymagają pilnej oceny genetycznej i endokrynologicznej pacjenta po urodzeniu, aby wykluczyć zaburzenia różnicowania płci, a zwłaszcza wrodzony przerost kory nadnerczy. Kroplowy wyciek moczu i balonowato poszerzona cewka moczowa wymagają wykluczenia zwężenia jej ujścia zewnętrznego. Związek pomiędzy ciężkością spodziectwa i współtowarzyszącymi wadami dolnych oraz górnych dróg moczowych nie został potwierdzony [277] (LE: 3).

3.6.4. Postępowanie

3.6.4.1. Wskazania do rekonstrukcji i zasady leczenia

Rozróżnienie pomiędzy operacją spodziectwa konieczną z funkcjonalnego punktu widzenia oraz możliwą do wykonania z estetycznego punktu widzenia jest ważne podczas podejmowania decyzji terapeutycznych.

Wskazania do zabiegu obejmują:

- proksymalnie położone (ektopowe) ujście zewnętrzne cewki moczowej, które skutkuje skierowanym w dół lub rozpryskującym się strumieniem moczu;
- zwężenie ujścia zewnętrznego cewki moczowej;
- przygięcie prącia;
- rozszczep żołądzi;
- rotacja prącia z nieprawidłowo biegnącym szwem;
- rozszczepiony napletek;
- transpozycja mosznowo-prąciowa;
- dwudzielna moszna.

Badanie przedmiotowe powinno objąć oceną wszystkie anatomiczne składowe wady prącia, nasilenie każdej z nich musi być osobno ocenione. Badaniem powinno się ocenić położenie ujścia zewnętrznego cewki moczowej, stopień niedorozwoju ciała gąbczastego, obecność i stopień przygięcia prącia, szerokość i głębokość płytkicewkowej, rozmiar żołądzi, stopień ubytku skórniego na brzusznej powierzchni prącia, obecność i jakość napletka a także obecność patologii mozny, takich jak transpozycja mosznowo-prąciowa czy moszna dwudzienna.

Ponieważ wszystkie zabiegi chirurgiczne niosą za sobą ryzyko powikłań, szczegółowa przedoperacyjna rozmowa z opiekunami jest kluczowa.

Aby osiągnąć ogólnie akceptowalny wynik leczenia, zarówno funkcjonalny jak i kosmetyczny, należy skorygować przygięcie prącia, wytworzyć nową cewkę moczową o odpowiednim rozmiarze, z ujściem na żołądzi oraz odpowiednio pokryć skórą trzon prącia [278] (LE: 4) (Ryc. 3). Wymagane jest użycie powiększających lup oraz cienkich wchłanialnych nici chirurgicznych (6.0 - 7.0). Tak samo jak w innych zabiegach na prąciu, koagulacja powinna być używana z wyjątkową rozważą. Zaleca się stosowanie koagulacji bipolarnej. Znajomość różnych technik rekonstrukcyjnych prącia, pielęgnacja ran pooperacyjnych oraz opieka pooperacyjna są niezbędne dla osiągnięcia satysfakcjonujących wyników leczenia.

3.6.4.2. Przedoperacyjne leczenie hormonalne.

Brakuje twardych dowodów, które mogłyby potwierdzić, że stosowanie przedoperacyjnego stymulującego leczenia hormonalnego poprawia wyniki chirurgicznego leczenia spodziectwa. Niemniej jednak przedoperacyjne leczenie hormonalne, zarówno miejscowe jak i ogólne, które obejmuje stosowanie testosteronu, dihydrotestosteronu lub beta-hCG jest stosowane w celu

przedoperacyjnego powiększenia żołądzi – ma ułatwić yubularyzację płytki cewkowej i zapobiegać rozejściu się rany w okolicy żołądzi. Leczenie takie jest zwykle ograniczone do pacjentów ze spodziectwem proksymalnym z małym prąciem, ze zmniejszonym obwodem żołądzi i niewielką płytką cewkową [276, 279, 280]. Taka terapia prowadzi do znaczącego powiększenia żołądzi i trzonu prącia (LE: 1b) [281, 282].

Średniej jakości dowody z trzech randomizowanych badań wykazały znacząco mniejszą ilość przetok cewkowo-skórnych oraz konieczność reoperacji u pacjentów, którzy otrzymali przedoperacyjne leczenie hormonalne [283].

Przedoperacyjne podawanie testosteronu jest w większości przypadków dobrze tolerowane przez pacjentów. Przemijające efekty uboczne w postaci: zmiany zachowania, wzmożonej pigmentacji genitaliów, pojawienia się owłosienia łonowego, zaczerwienienia i zwiększonej wrażliwości skóry prącia, wzrostu częstości erekcji czy krwawienia okołoperacyjnego są obserwowane, ale trwałe skutki uboczne związane ze stosowaniem stymulacji hormonalnej nie były odnotowane w piśmiennictwie. Nie ma również dowodów świadczących o wpływie tej terapii na proces dojrzewania kości [280, 283, 284].

Istnieją obawy dotyczące negatywnego wpływu testosteronu na gojenie się ran oraz zwiększonego krwawienia śródoperacyjnego. Przerwanie terapii jest w związku z powyższym zalecane na miesiąc do dwóch przed planowanym leczeniem chirurgicznym [285].

3.6.4.3. *Wiek leczenia operacyjnego*

Pierwotna operacja rekonstrukcyjna spodziectwa wykonywana jest zazwyczaj pomiędzy 6 a 18 (24) miesiącem życia [278, 286, 287] (LE: 3). Wiek leczenia operacyjnego nie jest czynnikiem ryzyka dla powikłań pooperacyjnych w zabiegach wykonywanych w wieku przedpokwitaniowym metodą TIP [286] (LE: 2b). Według ostatnich prospektywnych kontrolowanych badań, częstość powikłań po pierwotnej rekonstrukcji spodziectwa metodą TIP była 2.5 razy większa u pacjentów dorosłych niż w grupie dzieci [288] (LE: 2a).

3.6.4.4. *Przygięcie prącia*

Przygięcie prącia, jeżeli obecne, często uwalniane jest przez oddzielenie skóry od trzonu prącia (tzw. *struna skórna*) oraz przez wycięcie tkanki łącznej z prawdziwej struny znajdującej się po brzusznej stronie prącia w aż 70 % przypadków [289]. W płytce cewkowej występuje dobrze unaczyniona tkanka łączna, która w większości przypadków nie powoduje skrzywienia prącia [290, 291]. Resztkowe przygięcie spowodowane jest dysproporcją ciał jamistych i wymaga korekcji,

najczęściej z wykorzystaniem grzbietowej pośrodkowej plikacji lub ortoplastyki (modyfikacja plikacji Nesbita z lub bez uniesienia pęczka naczyniowo-nerwowego). W przygięciach wyższego stopnia ($> 45^{\circ}$), którym często towarzyszy krótka płytka cewkowa wymagająca przecięcia, zalecane jest brzuszne wydłużenie prącia celem uniknięcia skrócenia. Na to postępowanie składa się: brzuszne poprzeczne przecięcie błony białawej na długości od 3. do 9. godziny z następczym uzupełniającym płatem lub przeszczepem z osłonki pochwowej lub wykonaniem kilku krótkich, brzusznych nacięć ciał jamistych bez przeszczepu. (LE: 2b) [292]. Po brzuszным wydłużeniu prącia zazwyczaj dodatkowo wykonywana jest krótsza grzbietowa plikacja w linii pośrodkowej.

Według badań retrospektywnych, niezależnie od innych czynników, plikacja grzbietowa pozostaje znacząco związana z nawrotami brzusznego przygięcia prącia. Brzuszny przeszczep na ciała jamiste wykonywany w przypadkach znacznego przygięcia prącia daje dobre wyniki długotrwałe oraz bezpiecznie przygotowuje do erekcji [293] (LE: 2b).

3.6.4.5. *Rekonstrukcja cewki moczowej*

Podstawą rekonstrukcji spodziectwa, a zarazem standardem postępowania podczas jego operacji, jest zachowanie dobrze unaczynionej płytki cewkowej i jej wykorzystanie w rekonstrukcji cewki moczowej [291]. Mobilizacja ciała gąbczastego, płytki cewkowej i części opuszkowej cewki zmniejszają potrzebę przecinania płytki cewkowej [292] (LE: 2b). Jeżeli płytka cewkowa jest szeroka, może być zrulonizowana według metody Thiersch-Duplay. Jeżeli jest zbyt wąska, zalecane jest uwolnienie płytki poprzez jej pośrodkowe nacięcie z następczą rulonizacją według metody TIP opisanej przez Snodgrassa-Orkiszewskiego. Metoda ta stała się leczeniem z wyboru w dystalnych i pośrednich postaciach spodziectwa [294 – 297]. Jeżeli nacięcie płytki cewkowej jest zbyt głębokie zaleca się pokrycie rany przeszczepem typu *inlay* pobranym z wewnętrznej blaszki napletka (lub błony śluzowej jamy ustnej) zarówno w operacjach pierwotnych jak i wtórnych [298]. Takie postępowanie umożliwia również wydłużenie nacięcia poza płytkę, aby zapobiegać zwężeniu ujścia zewnętrznego cewki moczowej [299, 300] (LE: 2a).

W dystalnych postaciach spodziectwa dostępny jest cały szereg innych technik operacyjnych (np.: Mathieu, urethral advancement) [301] (LE: 2b). Także w przypadkach spodziectwa proksymalnego metoda TIP stała się opcją leczenia [294 – 297, 302]. Należy jednak pamiętać, że podniesienie płytki cewkowej wraz z mobilizacją cewki, nie powinny być wykonywane w połączeniu z metodą TIP. Skutkuje to ogniskami niedokrwienia nowej cewki z jej następczym objawowym zwężeniem [303] (LE:2b). W metodzie *onlay*, standardowo wykonywanej zwłaszcza w proksymalnych postaciach spodziectwa, jeżeli płytka cewkowa jest słabej jakości lub zbyt wąska, wykorzystywany

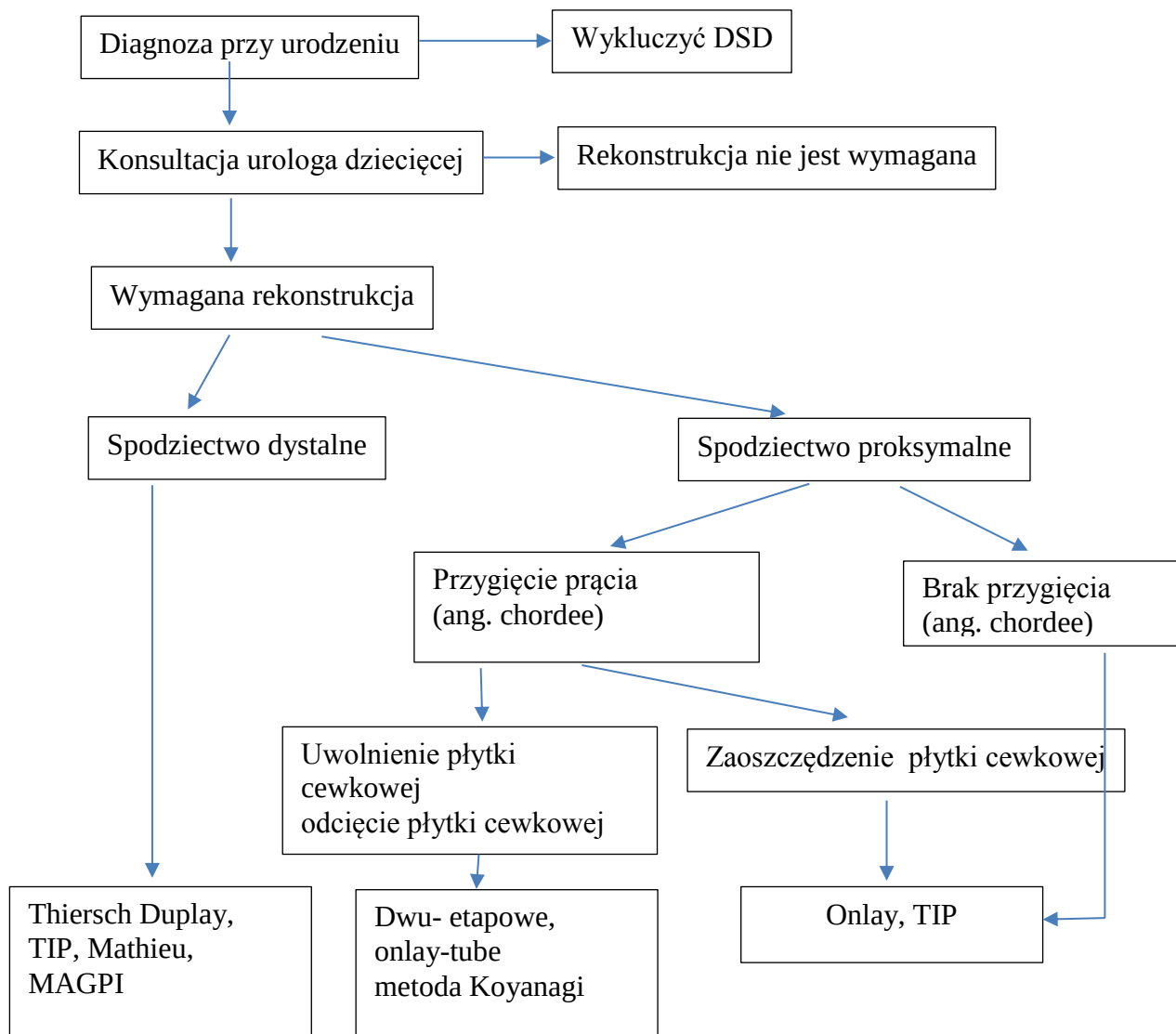
jest wyspowy płat napletka [289]. Przeszczep napletka typu onlay jest opcją rekonstrukcji jednoetapowej [304] (LE: 2b).

Jeżeli ciągłość płytki cewkowej nie może być zachowana, wykonywana jest jedno- lub dwuetapowa rekonstrukcja. W metodach jednoetapowych, celem zapobiegania zwężeniu cewki, stosuje się modyfikacje zrulonizowanego płata (Duckett tube) takie jak: onlay-tube, inlay-onlay flap czy onlay-flap położonych na błonę białawą [305 - 307] (LE:3); alternatywnie wykorzystywana jest metoda Koyanagi-Hayashi [308 - 311]. Ze względu na mniejszą ilość nawrotów przygięcia prącia oraz korzystniejsze wyniki leczenia ze zmienną częstością powikłań późnych, w ostatnich latach preferuje się wykonywanie zabiegu dwuetapowo [300, 305, 312 - 316].

3.6.4.6. Reoperacje spodziectw

Brakuje jednoznacznych wytycznych dotyczących reoperacji spodziectw. Wszystkie powyżej wymienione metody są używane w różnorodny sposób i są często modyfikowane w zależności od stanu i potrzeb pacjenta.

Rycina 3: Algorytm postępowania w spodziectwie



3.6.4.7. *Rekonstrukcja prącia po wytworzeniu nowej cewki moczowej*

Po wytworzeniu nowej cewki wykonywana jest plastyka żołądździ oraz rekonstrukcja skóry prącia. W przypadku braku skóry do pokrycia prącia, wykorzystywane są metody “double-face” z napletka lub przesunięcie lini szwów w kierunku moszny według Cecil-Michalowskiego. W krajach, w których obrzezanie nie jest wykonywane rutynowo, można rozważyć rekonstrukcję napletka. Rekonstrukcja napletka niesie za sobą ryzyko szczególnych powikłań, ale nie wydaje się wpływać na zwiększenie ryzyka powikłań plastyki cewki [317]. W rekonstrukcjach wykonywanych metodą TIP, użycie płata błony kurczliwej napletka zmniejsza ryzyko przetoki [294, 295] (LE: 2b).

3.6.4.8. Odprowadzanie moczu i opatrunki

Mocz odprowadzany jest przez cewkę moczową (np. cewnik moczowy) lub poprzez cewnik wyprowadzony nadłonowo. W dystalnych postaciach spodziectwa opcją pozostaje brak cewnika [318, 319]. Zastosowanie okrężnego opatrunku z delikatnym uciskiem oraz profilaktyczna antybiotykoterapia okołoperacyjna to ustalone postępowanie w przypadku operacji rekonstrukcyjnej spodziectwa [319] (LE: 4). Pooperacyjna antybiotykoterapia pozostaje kwestią kontrowersyjną – na pewno obniża ryzyko wystąpienia bezobjawowej bakterii [320 - 322] (LE: 2b). Nie ma jednoznacznej zgody co do długości stosowania drenażu oraz opatrunków.

3.6.4.9. Wyniki

W niektórych badaniach próbowano ustalić czynniki ryzyka powikłań po operacjach spodziectwa. Niezależnymi czynnikami ryzyka powikłań po rekonstrukcji cewki, według analizy prospektywnych badań, są: rozmiar żołądki (szerokość < 14mm), proksymalne położenie ujścia zewnętrznego cewki moczowej oraz reoperacje [319, 323]. Mała ilość wykonanych operacji przez chirurga zwiększa ryzyko przetok, zwężenia oraz konieczność korekcji uchyłków [319, 324] (LE:3).

Metaanaliza częstości niepowodzeń po użyciu techniki TIP wykazała niższy odsetek powikłań oraz reoperacji w pierwotnych dystalnych naprawach (4.5%) w porównaniu z pierwotnymi naprawami proksymalnymi (12.2%) oraz naprawami wtórnymi (23.3%) [294 – 297, 301, 319]. Oczekiwane prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań leczenia dystalnej postaci spodziectwa powinno wynieść mniej niż 10% (przetoka, zwężenie ujścia zewnętrznego cewki moczowej, rozejście się rany, nawrotowe przygięcie prącia, krwiak) [324, 325]. W dystalnych postaciach spodziectwa operowanych metodą Mathieu oraz TIP oczekiwana częstość wystąpienia przetok jest podobna (3.4-3.6%) [302, 326 - 328].

Częstość powikłań po operacji metodą TIP i onlay, w przypadku pierwotnych ciężkich postaci spodziectwa, jest podobna i wynosi odpowiednio 24% i 27%. Większa częstość powikłań występuje po zabiegach z użyciem wolnych przeszczepów oraz wyspowych płatów z napletka rulonizowanych w płytkę cewkową [289]. Brakuje twardych dowodów, że zastosowanie przeszczepów typu inlay w operacjach TIP poprawia wynik leczenia [329].

Według prac porównawczych, częstość powikłań po jednoetapowej operacji Koyanagi z modyfikacją Hayashi wynosi 61% [226, 237]. Wieloetapowe leczenie operacyjne z wykorzystaniem przeszczepów ze śluzówki jamy ustnej wymaga powtórnego przeszczepu w 13% przypadków, po drugim etapie więcej niż u 1/3 pacjentów występują powikłania związane zwłaszcza z różego

stopnia włóknieniem przeszczepu [327, 330]. W wykonanym w ostatnim czasie długoterminowym badaniu dotyczącym dwuetapowego leczenia operacyjnego z użyciem płata, powikłania wykazano w 68% przypadków, w innym badaniu konieczność reoperacji dotyczyła 28% pacjentów [300, 319].

3.6.5. Kontrola

Odległe badania kontrolne są konieczne aż do okresu dojrzewania celem wykluczenia zwężenia cewki moczowej, dysfunkcji mikcji, nawrotowego przygięcia prącia, uchyłków oraz rozejścia się żołądźci [331]. Prawie połowa powikłań wymagających reoperacji występuje w okresie powyżej roku od zabiegu [332] (LE: 2b).

Przeszkodowy wykres krzywej mikcyjnej jest częsty po operacji spodziectwa i pomimo, iż w większości przypadków nie jest to klinicznie istotne, odległe kontrole są wymagane [333 - 336] (LE: 2a). Przepływ moczu jest znacząco gorszy u pacjentów po operacyjnym leczeniu spodziectwa. Dotyczy to szczególnie grupy pacjentów, u których korygowano przygięcie prącia. Jednocześnie nie zaobserwowano innych istotnych objawów ze strony dolnych dróg moczowych [337] (LE: 2a).

Celem oceny operacyjnego leczenia spodziectwa opracowano obiektywne systemy oceniające wyniki (HOSE) [338] (LE:2b) oraz kosmetyczny wygląd prącia (HOPE - Hypospadiasis Objective Penile Evaluation) [339] (LE:2a). Pediatric Penile Perception Score (PPPS) jest wiarygodnym narzędziem służącym ocenie prącia po leczeniu operacyjnym zarówno przez same dzieci, jak i przez opiekunów i urologów niebiorących udziału w procesie leczenia [340] (LE: 2a). W porównaniu z oceną rodziców, wynik kosmetyczny operacyjnego leczenia spodziectwa zazwyczaj oceniany jest bardziej optymistycznie przez chirurgów [341]. Używanym skalom brakuje jednak systemów oceniających wyniki odległe oraz funkcję seksualną [342].

Nastolatki i dorośli, którzy przeszli operację spodziectwa w dzieciństwie, są znacznie częściej niezadowoleni z rozmiaru prącia. Dotyczy to zwłaszcza grupy pacjentów z proksymalnymi postaciami spodziectwa. Ich zachowania seksualne nie różnią się od grupy kontrolnej [343, 344] (LE: 2a-b). Inne długoterminowe kontrolne badanie przeprowadzone wśród mężczyzn po operacji spodziectwa ujawniło, że ci pacjenci są mniej zadowoleni z kosmetycznego wyglądu prącia. Dotyczyło to wszystkich parametrów PPPS - w porównaniu z grupą kontrolną wystąpiły różnice w długości prącia (9.7 vs 11.6 cm) oraz u większej ilości pacjentów wykazano niższy Qmax w uroflowmetrii; wyższy poziom niezadowolenia wykazano u pacjentów z proksymalną postacią spodziectwa w porównaniu z grupą kontrolną [319, 345].

Zgodnie z systematycznym przeglądem odległych wyników dotyczących zadowolenia z wyglądu kosmetycznego prącia po operacji spodziectwa [346]:

- odczucia pacjentów związane z wielkością prącia nie różnią się znacząco od normy;
- odczucia pacjentów osiągających dojrzałość płciową są bardziej negatywne, ci pacjenci są bardziej krytyczni w ocenie kosmetycznego wyniku leczenia operacyjnego;
- odczucie oszpecenia oraz społecznego zakłopotania zgłaszane przez pacjentów są wysokie.

W piśmiennictwie znajdziemy szeroki wachlarz parametrów, które są oceniane po operacjach spodziectwa. Potrzeba stworzenia zestawów, które będą korelować z wiekiem pacjenta [347].

Większość zidentyfikowanych narzędzi badawczych skupia się na pooperacyjnym wyniku kosmetycznym, tylko jeden bierze pod uwagę funkcję; brakuje narzędzi do zbadania funkcji seksualnej oraz problemów psychosocjalnych [348].

3.6.6. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia spodziectwa u dzieci

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Sugerowany wiek leczenia operacyjnego pierwotnego spodziectwa to 6 - 18 (24) miesiąc życia.	3
Cele terapeutyczne leczenia operacyjnego to: korekcja przygięcia prącia, wytworzenie nowej cewki moczowej odpowiedniej dla wieku dziecka, przeniesienie ujścia zewnętrznego cewki moczowej na szczyt żołądzi oraz, jeżeli to możliwe, osiągnięcie powszechnie akceptowalnego wyniku kosmetycznego.	4
Terapia androgenowa skutkuje zwiększeniem długości prącia i powiększeniem obwodu żołądzi	1b
Częstość powikłań wynosi około 10% w dystalnych i 25% w proksymalnych postaciach spodziectwa leczonych jednoetapowo. Większa i bardziej różnorodna częstość powikłań (między 28 i 68%) może wystąpić w leczeniu dwuetapowym.	3
Funkcje seksualne są zwykle dobrze zachowane, ale pacjenci zgłaszają wysoki poziom odczucia oszpecenia i społecznego wstydu.	2b

Zalecenia	Sila oceny
Po urodzeniu należy rozróżnić izolowane postacie spodziectwa od postaci związanych z zaburzeniami różnicowania płci - te najczęściej związane są z wnątrostwem i mikropenisem.	Silna
Należy przedstawić opiekunom funkcjonalne wskazania do operacyjnego leczenia spodziectwa, możliwości korekcji estetycznej (wskazania psychologiczne i kosmetyczne) i możliwe powikłania.	Silna
U dzieci z proksymalną postacią spodziectwa i małym prąciem, zmniejszonym obwodem żołądki oraz wąską płytką cewkową, przedoperacyjne leczenie hormonalne pozostaje opcją leczenia. Dowody podkreślające jego szkodliwość i korzyści są niewystarczające.	Słaba
W dystalnych postaciach spodziectwa należy zaproponować plastykę cewki metodą Duplay-Thiersch lub metodą TIP, zarówno oryginalną jak i zmodyfikowaną; w proksymalnych postaciach spodziectwa - plastykę onlay lub leczenie dwuetapowe. Algorytm leczenia zaprezentowano na Rycinie 3. Należy skorygować znaczące ($> 30^{\circ}$) przygięcie prącia.	Słaba
Po operacyjnym leczeniu spodziectwa należy wykonać odległe badania kontrolne celem wykrycia zwężenia cewki moczowej, dysfunkcyjnych mikcji, nawrotu przygięcia prącia, zaburzeń ejakulacji oraz ocenić zadowolenie pacjenta.	Silna
Należy używać obiektywnego systemu oceny zarówno funkcjonalnych jak i kosmetycznych wyników leczenia.	Silna

3.7. Wrodzone skrzywienie prącia

3.7.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Wrodzonym skrzywieniem prącia określamy przygięcie prawidłowo uformowanego prącia, którego przyczyną jest dysproporcja ciał jamistych. Częstość jego występowania przy urodzeniu oceniana jest na 0.6%. Wrodzone skrzywienie prącia spowodowane jest asymetrią ciał jamistych, podczas gdy ujście zewnętrzne cewki moczowej znajduje się w prawidłowym miejscu [349] - jest to wynikiem zatrzymania ich rozwoju w okresie embriogenezy [350]. W rzeczywistości częstość występowania klinicznie znaczącego wrodzonego skrzywienia prącia jest dużo niższa, ponieważ zakres skrzywienia i związane z tym zaburzenia funkcji seksualnych różnią się znacząco między

pacjentami [351]. W większości przypadków obserwujemy przygięcie brzuszne (48%), następnie boczne (24%), grzbietowe (5%) i kombinację brzuszno-boczną (23%) [352]. Większość brzusznych przygięć prącia związana jest ze spodnictwem i towarzyszącą tej wadzie struną lub brzuszną dysplazją ciał jamistych [353]. Adekwatnie, przygięcia grzbietowe są często związane z zespołem wycinowania i wierzchniactwa. Wrodzone skrzywienie prącia może zmniejszać jakość życia w sferze seksualności u pacjentów dorosłych. W tych sytuacjach zabieg operacyjny może przywrócić dobre samopoczucie [354].

Skrzywienie prącia $> 30^\circ$ określane jest jako znaczące klinicznie. Skrzywienie $> 60^\circ$ może obniżać satysfakcję seksualną w dorosłym życiu (LE: 4). Mniejszy stopień skrzywienia może być wynikiem niedoboru skóry na brzusznej stronie prącia i powinien być różnicowany z zaburzeniami rozwojowymi ciał jamistych. Skrzywienie prącia związane ze spodnictwem czy zespołem wycinowania i wierzchniactwa omówione jest w odpowiednich rozdziałach.

3.7.2. Ocena diagnostyczna

Ponieważ ocena prącia jako nieprawidłowego jest możliwa podczas wzwodu, do okresu późnego dzieciństwa skrzywienie prącia często nie jest udokumentowane. Pacjenci są zwykle zaniepokojeni estetycznymi oraz funkcjonalnymi aspektami dotyczącymi prącia [355]. Poza dokładnym wywiadem, wykluczającym możliwość nabytego skrzywienia (np. pourazowo), konieczne jest dokładne badanie przedmiotowe pacjenta. Dodatkowo, dokumentacja fotograficzna prącia podczas wzwodu, wykonana pod różnymi kątami, służy jego wstępnej ocenie przed kwalifikacją do leczenia operacyjnego [356]. Dokładny stopień skrzywienia prącia jest oceniany w czasie operacji po wykonaniu sztucznego wzwodu.

3.7.3. Postępowanie

Leczenie wrodzonego skrzywienia prącia jest operacyjne. Zabieg zaczyna się od wykonania sztucznego wzwodu, podczas którego określany jest stopień przygięcia prącia; po operacji w ten sam sposób sprawdza się jego symetrię [357]. Głównym celem każdej z metod operacyjnych jest uzyskanie ciał jamistych o podobnym rozmiarze. Wykorzystywane są różne techniki chirurgiczne: wymienić można techniki najprostsze obejmujące odpreparowanie skóry prącia oraz plikację, następnie techniki wykorzystujące rotację ciał jamistych, użycie wolnych przeszczepów skórnych czy przeszczepów z osłonki pochwowej, po techniki całkowicie obnażające prącie [358, 359]. Przegląd wyników porównujących metodę Nesbita [360], z modyfikacją lub bez, z techniką plikacji [361] wykazał mniejsze ryzyko powikłań oraz utraty czucia w przypadku tej pierwszej metody. Niejasnym pozostaje czy wykorzystanie metod plikacji prowadzi do zwiększonego ryzyka

nawrotów [362, 363]. Użycie którejkolwiek z wymienionych powyżej metod obejmuje ryzyko pooperacyjnego skrócenia prącia średnio o 2.5 cm mierzonych na wyprostowanym prąciu. Stopień skrócenia zależy zarówno od przedoperacyjnego stopnia skrzywienia prącia jak i rodzaju wykorzystanej techniki chirurgicznej [364 - 366].

Wyniki wprowadzonej w ostatnim czasie techniki, która nie wymaga wycinania ciał jamistych, wydają się być obiecujące. Umożliwia ona korekcję brzuszego przygięcia prącia każdego stopnia bez konieczności skracania długości prącia oraz bez zaburzeń wzvodu [367].

3.7.4. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia wrodzonego skrzywienia prącia u dzieci

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Izolowane wrodzone skrzywienie prącia jest relatywnie rzadkie.	2a
Wrodzone skrzywienie prącia jest często związane ze spodnictwem.	2a
Wrodzone skrzywienie prącia jest często diagnozowane w okresie późnego dzieciństwa.	2a
Prącie wygląda nieprawidłowo tylko podczas wzvodu.	1b
Wrodzone skrzywienie prącia może powodować zarówno problemy estetyczne jak również zaburzenia czynności seksualnej.	1b
Wrodzone skrzywienie prącia jest leczone operacyjnie.	1b
Celem leczenia operacyjnego jest uzyskanie ciał jamistych o podobnym rozmiarze.	1b

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
U pacjentów z wrodzonym skrzywieniem prącia, celem wykluczenia współistniejących patologii, należy zebrać dokładny wywiad oraz przeprowadzić szczegółowe badanie przedmiotowe.	1a	Silna
Należy przygotować dokumentację fotograficzną prącia we wzwodzie wykonaną pod różnymi kątami. Dokumentacja ta posłuży jako wstępna ocena skrzywienia prącia podczas badania przedoperacyjnego.	1b	Silna

Leczenie operacyjne powinno być przeprowadzone po rozważeniu zarówno estetycznych jak i funkcjonalnych konsekwencji skrzywienia prącia.	2b	Słaba
Przed i po rozpoczęciu leczenia operacyjnego należy wykonać sztuczny wzwód.	2a	Silna

3.8. Żylaki powrózka nasiennego u dzieci i młodzieży

3.8.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Żylakami powrózka nasiennego nazywamy poszerzenie żył splotu wiciowatego, spowodowane wstecznym odpływem żylnym. U chłopców poniżej dziesiątego roku życia są rzadko obserwowane. Częstość ich występowania wzrasta w okresie pokwitania. Występują u 14 - 20% nastolatków i w podobnym odsetku w wieku dorosłym. Żylaki powrózka nasiennego najczęściej występują po stronie lewej (78 - 93% przypadków). Rzadziej patologię tę stwierdza się po stronie prawej, sytuacja taka ma miejsce głównie w przypadkach żylaków występujących obustronnie, ponieważ izolowane żylaki prawego powrózka nasiennego występują bardzo rzadko [368 - 370].

Żylaki powrózka nasiennego rozwijają się w okresie intensywnego wzrostu (skoku pokwitaniowego), któremu towarzyszy zwiększony napływ krwi do jąder. Mechanizm tego zjawiska nie jest do końca poznany. W patomechanizmie powstawania żylaków powrózka nasiennego mogą brać udział również czynniki genetyczne. Za częstsze występowanie żylaków powrózka nasiennego po stronie lewej odpowiada anatomicznie utrudniony spływ krwi z lewej żyły jądrowej, która uchodzi do lewej żyły nerkowej. Żylaki powrózka nasiennego mogą pobudzać szlaki apoptotyczne na skutek stresu cieplnego, braku androgenów oraz gromadzenia się toksycznych substancji. Poważne uszkodzenie tkanek jądra stwierdzono u 20% nastolatków z rozpoznanymi żylakami powrózka nasiennego, z kolei nieprawidłowe wyniki u 46% badanych nastolatków. Wyniki badań histologicznych są podobne u dzieci, młodzieży oraz u niepłodnych mężczyzn. U 70% pacjentów z żylakami II i III stopnia stwierdzono obniżoną objętość lewego jądra.

Istnieją doniesienia autorów potwierdzających przywrócenie zahamowanego wzrostu jądra po operacji żylaków u młodzieży [371, 372]. Według ostatnich metaanaliz średni odsetek wzrostu jądra po operacji wynosił 76.4% (zakres: 52.6 – 93.8%) [373] (LE: 2a). Jednak może to częściowo wynikać z obrzęku jądra związanego z przecięciem naczyń limfatycznych [374] (LE: 2).

U około 20% nastolatków z żylakami powrózka nasiennego w przyszłości wystąpią zaburzenia płodności [375]. Niekorzystny wpływ żylaków powrózka nasiennego na jądro wzrasta z upływem czasu. W badaniach wykazano poprawę parametrów nasienia pacjentów po operacji żylaków w wieku młodzieńczym [376 - 379] (LE: 1).

3.8.2. Klasyfikacja

Żylaki powrózka nasiennego dzielimy na 3 stopnie zaawansowania [380]:

- Stopień I – wyczuwalne palpacyjnie wyłącznie podczas próby Valsalvy;
- Stopień II – wyczuwalne palpacyjnie w spoczynku, bez manewru Valsalvy
- Stopień III - widoczne (widoczne z odległości).

3.8.3. Ocena diagnostyczna

Żylaki powrózka nasiennego rzadko powodują ból, najczęściej nie dają objawów. Mogą być zauważone przez samego pacjenta, jego rodziców (opiekunów) lub wykryte przez pediatrę podczas rutynowej wizyty. Rozpoznanie ustalane jest na podstawie badania przedmiotowego pacjenta w pozycji stojącej, podczas którego stwierdza się obecność konglomeratu krętych żył w mosznie. Żylaki powrózka są bardziej wyraźne podczas próby Valsalvy. Podczas badania przedmiotowego należy ocenić rozmiar obu jąder.

Wsteczny odpływ krwi do spłotu wiciowatego diagnozuje się podczas ultrasonograficznego badania Doppler kodowanego kolorem wykonywanym w pozycji leżącej na plecach i stojącej [381]. Odpływ wykryty tylko w badaniu ultrasonograficznym, przy braku obecności żylaków w badaniu przedmiotowym, klasyfikowany jest jako subkliniczna postać żylaków powrózka nasiennego. Niedorozwój jądra oceniany jest w badaniu ultrasonograficznym (wymagana porównawcza ocena objętości obu jąder) lub przy pomocy orchidometru. U nastolatków jądro mniejsze o więcej niż 2 ml lub o 20% objętości w porównaniu z drugim jądrem, uważa się za hipoplastyczne [382] (LE: 2).

Możliwe jest występowanie wtórnych żylaków powrózka nasiennego jako następstwo naciekania żyły nerkowej i żyły głównej dolnej przez guz Wilmsa. Badanie USG nerek powinno być rutynowo wykonywane u chłopców w wieku przedpokwitaniowym z rozpoznanymi żylakami powrózka nasiennego oraz w przypadkach izolowanych żylaków powrózka nasiennego po stronie prawej (LE: 4). W celu oceny stopnia uszkodzenia jąder u młodzieży z żylakami powrózka nasiennego ocenić można poziom FSH i LH w odpowiedzi na test z gonadotropiną (LHRH).

Badanie to uważane jest za wiarygodne, z uwagi na potwierdzone zmiany histopatologiczne w tkance jądrowej u tych pacjentów. [378, 383].

3.8.4. Postępowanie

Brakuje dowodów potwierdzających korzystny wpływ leczenia żyłaków powrózka nasiennego w wieku pokwitaniowym na lepsze wyniki andrologiczne, w porównaniu z operacją wykonaną w okresie późniejszym. Mając na uwadze podobne wyniki dotyczące płodności (szansy na ojcostwo) pomiędzy grupami pacjentów poddanych leczeniu w okresie nastoletnim oraz pacjentów dorosłych, przewaga wcześniejszego leczenia operacyjnego żyłaków powrózka nasiennego jest kwestionowana [384] (LE: 4). Wskazania do operacyjnego leczenia żyłaków powrózka nasiennego u dzieci i młodzieży stanowią [369]:

- żyłaki powiązane z obecnością małego jądra;
- dodatkowo występująca patologia jąder wpływająca na płodność;
- żyłaki wyczuwalne obustronnie;
- patologiczna jakość nasienia (u starszych nastolatków);
- żyłaki objawowe [384].

Utrata objętości jąder (lewego + prawego) porównana ze zdrową populacją jest istotnym wskazaniem do leczenia operacyjnego [385]. Rozważyć można operacyjne leczenie olbrzymich żyłaków powrózka nasiennego powodujących u pacjenta dyskomfort fizyczny lub psychiczny. W pozostałych przypadkach pacjentów należy objąć obserwacją do czasu uzyskania nieprawidłowego wyniku badania nasienia (LE: 4).

Interwencja chirurgiczna polega na podwiązaniu lub zamknięciu żyły jądrowej. Podwiązanie to może odbywać się na różnych poziomach:

- pachwinowe (lub podpachwinowe) podwiązanie mikrochirurgiczne;
- podwiązanie nadpachwinowe wykonywane przy użyciu technik otwartych lub laparoskopowych [386 - 389].

Zaletą pierwszej techniki jest jej mniejsza inwazyjność. W przypadku metod nadpachwinowych ilość naczyń wymagających podwiązania jest mniejsza.

Do podwiązania chirurgicznego należy użyć powiększenia obrazu (mikroskopowego lub laparoskopowego), ponieważ na poziomie pierścienia pachwinowego głębokiej tętnicy jądrowej ma średnicę 0.5 mm [386, 388]. Częstość nawrotów wynosi zwykle poniżej 10%.

Preferowana jest operacja żyłaków powrózka nasiennego oszczędzająca naczynia limfatyczne, co pozwala zapobiec tworzeniu się wodniaków jąder, przerostowi jąder oraz pozwala osiągnąć lepszą funkcję jąder ocenioną na podstawie testu stymulacji LHRH [374, 386, 387, 390] (LE: 2). Metodami z wyboru są mikrochirurgiczne (mikroskopowe) zabiegi pod pachwinowe lub pachwinowe oraz nad pachwinowe otwarte lub laparoskopowe operacje oszczędzające naczynia limfatyczne [386, 388, 391, 392]. W celu uwidocznienia naczyń limfatycznych zalecano domosnowe podawanie błękitu izosulfanowego [393, 394]. W dojściu nad pachwinowym operacja żyłaków oszczędzająca tętnicę może nie dawać żadnych korzyści dotyczących wyrównawczego wzrostu jądra i wiązać się z większą ilością nawrotów [395, 396].

Wewnątrznaczyniowa okluzja żył jądrowych także spełnia wymagania operacji oszczędzającej naczynia limfatyczne. Opiera się ona na wstecznej lub zstępującej sklerotyzacji żył jądrowych [397, 398]. Chociaż ta metoda jest mniej inwazyjna i może być wykonywana bez znieczulenia ogólnego, wiąże się z zastosowaniem promieniowania, które w przypadku sklerotyzacji zstępującej jest słabo kontrolowane [369, 397, 398] (LE: 2).

W obecnie dostępnych randomizowanych badaniach kontrolnych brakuje dowodów na to, że skleroterapia oraz chirurgiczne leczenie żyłaków powrózka nasiennego mają wpływ na poprawę wielkości/tempo wzrostu jąder czy jakość nasienia. Ostateczny wpływ żyłaków powrózka nasiennego na płodność i ojcostwo nie jest znany [399].

Mikrochirurgiczna operacja żyłaków powrózka nasiennego u nastolatków znacznie zwiększa wskaźnik płodności oraz skraca czas do poczęcia potomka po operacji. U pacjentów po mikrochirurgicznym leczeniu żyłaków powrózka nasiennego parametry nasienia poprawiły się a szansa na ojcostwo była 3.63 x wyższa w porównaniu z pacjentami, którzy nie przeszli operacji żyłaków [400].

Panel ekspertów przeprowadził w ostatnim czasie przegląd systematyczny oraz metaanalizę dotyczące leczenia żyłaków powrózka nasiennego u dzieci i młodzieży [401]. Z 1550 ocenionych artykułów wykorzystano 98 (12 badań randomizowanych, 47 nierandomizowanych i 39 opisów przypadków); ocena objęła 16130 pacjentów. Najważniejsze spostrzeżenia przedstawiono poniżej:

Metaanaliza 12 badań randomizowanych wykazała, że leczenie żyłaków powrózka nasiennego pozytywnie wpływa na objętość jądra (średnia różnica wyniosła 1.52ml, 95% CI 0.73 – 2.31) oraz na całkowitą ilość plemników (średnia różnica 25.54, 95% CI 12.84 – 38.25) w porównaniu z

pacjentami poddanymi tylko obserwacji. Zabiegi operacyjne oszczędzające naczynia limfatyczne znacząco obniżają ryzyko wystąpienia wodniaka jądra ($p = 0.02$). Brak wystarczającej liczby RCT nie pozwolił na określenie techniki nadrzędnej względem innych. Wciąż jest niejasnym która z metod operacyjnych – otwarta vs. laparoskopowa jest lepsza (wskaźnik OR wyniósł 0.13 – 2.84).

W analizowanych badaniach odsetek leczenia zakończonego sukcesem (zanik żylaków) wyniósł pomiędzy 85.1 a 100%, podczas gdy odsetek powikłań pomiędzy 0 a 29%. Najczęstszym powikłaniem było wystąpienie wodniaka jądra. Ustąpienie dolegliwości bólowych odnotowano u 90% pacjentów.

Podsumowując: istnieją dowody, że leczenie żylaków powrózka nasiennego udzieci i nastolatków pozytywnie wpływa na objętość jąder oraz ilość plemników. Na podstawie zgromadzonych badań nie wykazano żadnej z technik operacyjnych jako nadrzędnej względem pozostałych. Leczenie operacyjne oszczędzające naczynia limfatyczne znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia wodniaka. Wyniki długoterminowe dotyczące ojcostwa i płodności wciąż nie są znane.

3.8.5. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia żylaków powrózka nasiennego u dzieci

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Żylaki pojawiają się częściej na początku okresu dojrzewania i występują u 14–20% nastolatków. Spodziewane są problemy z płodnością nawet u 20% nastolatków z żylakami powrózka nasiennego.	
U pacjentów w okresie dojrzewania z rozpoznanymi żylakami lewego powrózka nasiennego w stopniach II i III jądro jest mniejsze nawet w 70% przypadków, a w późnym okresie dojrzewania przeciwne jądro prawe również staje się mniejsze.	1b
Po operacyjnym leczeniu żylaków powrózka nasiennego u nastolatków wykazano wyrównawczy wzrost jądra i poprawę parametrów nasienia.	1a
Brakuje dowodów potwierdzających wpływ leczenia żylaków powrózka nasiennego w wieku dziecięcym na lepsze wyniki andrologiczne w porównaniu z operacją wykonaną później.	1b

Przecięcie naczyń limfatycznych w czasie operacji wiąże się z występowaniem powikłań pod postacią wodniaka nawet u 40% pacjentów, a także może powodować przerost jąder.	1b
Leczenie operacyjne oszczędzające naczynia limfatyczne znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia wodniaka	1a

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Badaj żylaki w pozycji stojącej i klasyfikuj według trzystopniowej skali.	4	Silna
Wykonaj badanie ultrasonograficzne z funkcją Doppler w celu wykrycia odpływu żylnego bez manewru Valsalvy w pozycji leżącej i stojącej oraz celem potwierdzenia niedorozwoju jądra.		Silna
U wszystkich chłopców w wieku przedpokwitaniowym z rozpoznanymi żylakami powrózka nasiennego i we wszystkich przypadkach izolowanych żylaków po stronie prawej wykonaj badanie ultrasonograficzne nerek, aby wykluczyć guz przestrzeni zaotrzewnowej.		Silna
Poinformuj opiekunów i pacjentów oraz zaproponuj operację w sytuacji gdy rozpoznasz: • żylaki powiązane z obecnością małego jądra (różnica wielkości > 2 ml lub 20%); • żylaki związane z obecnością dodatkowej patologii jądra, która wpływa na płodność (wnętrostwo, skręt jądra w wywiadzie, uraz); • żylaki związane z patologiczną jakością nasienia (u starszych nastolatków); • objawowe żylaki.	2	Słaba
Użyj powiększenia optycznego w czasie operacji (mikroskopowe lub laparoskopowe) do chirurgicznego podwiązania żyły jądrowej.	2	Silna
Wykonaj operację żylaków powrózka nasiennego z oszczędzeniem naczyń limfatycznych, aby zapobiec tworzeniu się wodniaków oraz przerostowi jąder.	1	Silna

3.9. Zakażenia układu moczowego u dzieci

3.9.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Zakażenia układu moczowego to najczęstsze zakażenia bakteryjne występujące u dzieci [403 - 404]. Istnieje wiele systemów używanych do klasyfikacji tych zakażeń. Objawy ZUM u noworodków różnią się pod wieloma względami od objawów u niemowląt i dzieci starszych: zachorowalność w tej grupie wiekowej jest wyższa, dominuje płeć męska, infekcje spowodowane są głównie przez bakterie inne niż *E. coli*, istnieje większe ryzyko wystąpienia posocznicy o punkcie wyjścia w układzie moczowym [405, 406].

U dzieci zgłaszających się do lekarza z powodu dolegliwości związanych z układem moczowym częstość występowania zakażeń to 7.8% (CI: 6.6 – 6.9) [405]. Częstość występowania ZUM różni się w zależności od wieku i płci. W jednej z metaanaliz w pierwszych trzech miesiącach życia ZUM wystąpiło u: 7.5% dziewcząt, 2.4% (CI: 1.4 – 3.5) obrzezanych chłopców i 20.1% (CI: 16.8 – 23.4) nieobrzezanych chłopców, którzy zgłosili się do lekarza z gorączką [405]. W pierwszych sześciu miesiącach życia zakażenia układu moczowego są częstsze u chłopców (5.3%), ich częstość spada z wiekiem dookoła 2% w wieku 0 – 6 lat. U dziewczynek zachorowalność zmienia się: w pierwszym półroczu jest niższa (2%) i wzrasta z wiekiem do około 11% w wieku 0 – 6 lat [407].

Czynniki ryzyka wystąpienia nawrotowych zakażeń układu moczowego to dysfunkcja jelit i pęcherza (*BBD – bladder and bowel dysfunction*), odpływ pęcherzowo-moczowodowy (*VUR*) oraz otyłość [408 – 410]. U starszych dzieci częściej obserwuje się opóźnienie leczenia [411]. Kombinacja wymienionych powyżej czynników ryzyka wraz z opóźnieniem włączenia leczenia łącznie jest z częstszym występowaniem blizn nerkowych [412]. Nawracające zakażenia układu moczowego z gorączką, szczególnie z współistniejącym odpływem pęcherzowo-moczowodowym wysokiego stopnia, prowadzą do powstania blizn nerkowych [413, 414]. Każdy epizod ZUM z gorączką zwiększa ryzyko wystąpienia blizn nerkowych – po pierwszym odsetek wynosi 2.8% (CI: 1.2 – 5.8), po kolejnym 25.7% (CI: 12.5 – 43.3), i aż do 28.6% (CI: 8.4 – 58.1) w przypadku trzech lub większej liczby epizodów ZUM z gorączką [414].

E. coli był wiodącym czynnikiem patogennym dla wystąpienia ZUM, obecnie coraz częściej opisuje się też inne bakterie. Zgodnie z wynikami dużego badania przeprowadzonego w Europie był potwierdzany w mniej niż 50% posiewów. W zakażeniach szpitalnych dominują szczepy: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.* i *Candida spp.*, ich częstość wzrosła także w zakażeniach pozaszpitalnych [415]. Noworodkowe zakażenia układu moczowego są często powikłane bakteriami. W badaniach retrospektywnych

12.4% posiewów krwi noworodków przyjętych do szpitala z powodu zakażenia układu moczowego było dodatnich [416]. Do zakażenia uogólnionego dochodzi rzadziej w przypadku zakażeń pozaszpitalnych niż szpitalnych [416, 417].

3.9.2. Klasyfikacja

Istnieje pięć powszechnie stosowanych systemów klasyfikacji ZUM opartych na: lokalizacji, ciężkości przebiegu, ilości epizodów zakażeń, objawach i powikłaniach. Dla leczenia przypadków ostrych najważniejsze są lokalizacja i ciężkość objawów.

3.9.2.1. Klasyfikacja ZUM według lokalizacji

Infekcja dolnych dróg moczowych (zapalenie pęcherza moczowego) jest stanem zapalnym błony śluzowej pęcherza moczowego o ogólnych objawach przedmiotowych i podmiotowych obejmujących: zakażenie, bolesne oddawanie moczu (objawy dyzuryczne), częstomocz, parcie na pęcherz, cuchnący mocz, mimowolne oddawanie moczu (enuria), krwimocz i ból nad spojeniem łonowym.

Zapalenie górnych dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek) jest rozlanym zapaleniem ropnym miedniczki nerkowej i miąższu nerki. Początek odmiedniczkowego zapalenia nerek zazwyczaj jest nagły. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe to: gorączka ($> 38^{\circ}\text{C}$), dreszcze, ból w kącie żebrowo-kręgowym lub okolicy lędźwiowej oraz tkliwość tych okolic.

3.9.2.2. Klasyfikacja ZUM według ciężkości

W prostym zakażeniu dróg moczowych u dzieci może występować nieznaczna gorączka. Te dzieci są w stanie przyjmować płyny i leki doustne, nie są odwodnione lub tylko nieznacznie odwodnione i można oczekiwać, że uda się uzupełnić płyny doustnie. Dzieci, które nie współpracują należy leczyć tak, jak dzieci z ciężkim zakażeniem dróg moczowych. W ciężkim zakażeniu dróg moczowych obserwujemy: gorączkę $> 39^{\circ}\text{C}$, apatię, osłabienie, uporczywe wymioty i umiarkowane lub ciężkie odwodnienie. Większość ZUM o ciężkim przebiegu to zapalenia górnych dróg moczowych.

3.9.2.3. Klasyfikacja ZUM według liczby epizodów zakażeń

Pierwsze zakażenie układu moczowego może być objawem wad anatomicznych. Zaleca się ocenę anatomiczną dróg moczowych (patrz poniżej).

Nawracające zakażenia można podzielić na: zakażenia niedoleczone i przetrwałe.

W zakażeniach niedoleczonych początkowe leczenie jest niewystarczające aby wyeliminować wzrost bakterii w układzie moczowym (niewłaściwe leczenie, niewłaściwe stężenie antybiotyku w moczu (niskie stężenie w nerkach/niewłaściwe wchłanianie w żołądku i jelitach) oraz zakażenia wywołane wieloma organizmami o zmiennej wrażliwości na antybiotyki).

Zakażenia przetrwałe są spowodowane ponownym pojawieniem się bakterii w układzie moczowym - są to bakterie z ognisk przetrwałego zakażenia, które nie mogą zostać całkowicie wyeliminowane (np. zakażone kamienie w drogach moczowych, afunkcyjne lub hypofunkcyjne nerki/segmenty nerek, kikuty moczowodów pozostałe po wycięciu nerki, martwica brodawek nerkowych, torbiel moczownika, uchyłek cewki moczowej, gruczoł okołocewkowy i przetoki: pęcherzowo-jelitowa, odbytniczo-cewkowa i pęcherzowo-pochwowa). Ten sam patogen jest identyfikowany w zakażeniach nawracających, lecz podczas terapii antybiotykowej i zaraz po niej mocz może być jałowy.

W infekcjach opornych na profilaktykę, które występują u pacjentów ją przyjmujących, zakażenia są zazwyczaj wywołane bakteriami opornymi na leczenie, brakiem współpracy z rodzicami dziecka oraz/lub ciężkimi wadami anatomicznymi układu moczowo-płciowego [418, 419].

W powtarzających się zakażeniach każdy epizod może być spowodowany przez inny, nowy patogen w przeciwieństwie do zakażeń przetrwałych, w których izolowany jest ten sam patogen. Najczęściej zakażenia układu moczowego wywołuje *E. coli*, która występuje w wielu różnych serotypach. W związku z tym nawracające zakażenia dróg moczowych *E. coli* nie są równoznaczne z zakażeniem tym samym organizmem.

3.9.2.4. *Klasyfikacja ZUM według objawów*

Dzieci mogą mieć typowy i atypowy przebieg zakażenia układu moczowego.

U noworodków i niemowląt najczęstsze objawy obejmują gorączkę, wymioty, apatię oraz/lub wzmożoną drażliwość. U dzieci młodszych mogą występować nieswoiste objawy, takie jak: zmniejszenie apetytu, niechęć do picia, apatia, wzmożona drażliwość, wymioty lub biegunka. Starsze dzieci mogą zgłaszać objawy zapalenia pęcherza moczowego wraz z gorączką/bólem w boku.

Bezobjawowa obecność bakterii w moczu wskazuje, że organizm osłabia możliwości uropatogennych bakterii do wywołania infekcji lub oznacza kolonizację pęcherza przez bakterie, które nie potrafią wywołać odpowiedzi organizmu (brak leukocyturii, brak objawów). Bezobjawowe zakażenie układu moczowego obejmuje leukocyturię bez innych objawów.

Objawowe zakażenia układu moczowego (ZUM) obejmuje dyskomfort przy oddawaniu moczu, ból nad spojeniem łonowym (zapalenie pęcherza moczowego), gorączkę oraz złe samopoczucie (odmiedniczkowe zapalenie nerek). Zapalenie pęcherza moczowego może stanowić wczesne stadium infekcji, która przejdzie w odmiedniczkowe zapalenie nerek lub namnoży się bakterii, które kontrolowane jest poprzez równowagę między ich zjadliwością a odpowiedzią gospodarza.

3.9.2.5. *Klasyfikacja ZUM według obecności powikłań*

W niepowikłanych ZUM zakażenie występuje u pacjentów z anatomicznie i funkcjonalnie prawidłowymi górnymi i dolnymi drogami moczowymi, prawidłową funkcją nerek i wydolnym układem odpornościowym. Ta kategoria obejmuje pojedyncze lub nawracające bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego, zazwyczaj powiązane z wąskim zakresem chorobotwórczych patogenów, które są łatwo eliminowane przy zastosowaniu krótkiej serii doustnej antybiotykoterapii. Pacjenci mogą być leczeni ambulatoryjnie, z naciskiem na udokumentowanie ustąpienia bakteriurii i następną planową oceną potencjalnych nieprawidłowości anatomicznych lub funkcjonalnych układu moczowego [420].

Uznaje się, że u wszystkich dzieci z rozpoznaną mechaniczną lub funkcjonalną przeszkodą w układzie moczowym występują zakażenia powikłane. Mechaniczna przeszkoda jest zazwyczaj spowodowana obecnością zastawek cewki tylnej, zwężeń lub kamieni bez względu na ich umiejscowienie. Przeszkoda funkcjonalna jest często wynikiem dysfunkcji dolnych dróg moczowych pochodzenia neurogennego lub nieneurogennego oraz odpływu pęcherzowo-moczowodowego. Pacjenci z powikłanym ZUM wymagają hospitalizacji i pozajelitowej antybiotykoterapii. Pilna ocena anatomiczna dróg moczowych jest niezwykle istotna dla wykluczenia istotnych nieprawidłowości [421]. Jeśli występują mechaniczne lub funkcjonalne nieprawidłowości, niezbędny jest odpowiedni drenaż zakażonego układu moczowego.

3.9.3. *Ocena diagnostyczna*

3.9.3.1. *Wywiad*

Badanie podmiotowe obejmuje pytania dotyczące pierwotnego (pierwszego) lub wtórnych (nawracających) zakażeń układu moczowego; możliwe wady rozwojowe układu moczowego (pre- i postnatalne ultrasonograficzne badania przesiewowe układu moczowego); wcześniejsze operacje; wywiad rodzinny i występowanie zapań lub objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS).

3.9.3.2. Objawy

Noworodki z ZUM o ciężkim przebiegu mogą prezentować nieswoiste objawy (zaburzenia rozwoju, żółtaczkę, nadpobudliwość i brak gorączki). Bardzo istotnym elementem oceny klinicznej noworodka jest wykluczenie współistniejącego zapalenia opon [422]. ZUM jest przyczyną gorączki u 4.1 - 7.5% dzieci, które zgłaszają się do pediatry [423, 424]. Wstrząs septyczny jest rzadki, nawet przy bardzo wysokiej gorączce. U dzieci młodszych objawy ZUM mogą być niejednoznaczne i nieswoiste. Później, powyżej 2 roku życia, obserwujemy częstomocz, bolesne oddawanie moczu oraz ból zlokalizowany nad spojeniem łonowym, w okolicy brzucha i okolicy lędźwiowej.

3.9.3.3. Badanie przedmiotowe

Badanie przedmiotowe obejmuje badanie ogólne gardła, węzłów chłonnych, brzucha (zaparcia, wyczuwalna i bolesna nerka lub wyczuwalny pęcherz moczowy), okolicy lędźwiowej, pleców (oznaki rozszczepu kręgosłupa lub agenezji okolicy krzyżowej), narządów płciowych (stulejka, zrośnięcie warg sromowych, zapalenie sromu, zapalenie najądrza i jąder) oraz pomiar temperatury.

3.9.3.4. Pobieranie moczu do badania, badanie ogólne i posiew moczu

Pobieranie moczu do badań należy przeprowadzać przed włączeniem antybiotykoterapii. Technika pozyskiwania moczu do badania ogólnego oraz posiewu wpływa na stopień zanieczyszczenia. Ma to wpływ na interpretację wyniku. Jest to szczególnie trudne u dzieci młodszych i zależy od sposobu pobierania moczu [425].

3.9.3.4.1. Pobieranie moczu do badań

Mocz musi być pobierany w określonych warunkach i zbadany jak najszybciej po pobraniu w celu potwierdzenia lub wykluczenia ZUM, zwłaszcza u dzieci z gorączką. U noworodków, niemowląt i dzieci bez ukończonego treningu czystościowego dostępne są cztery główne metody pobierania moczu różniące się stopniem zanieczyszczenia i inwazyjnością:

- (1) Plastikowa torebka przymocowana do czystych narządów płciowych: ta technika jest najczęściej stosowana w codziennej praktyce, stopień zanieczyszczeń jest znaczny 50 – 60% [426]. Jest pomocna, gdy wyniki posiewu są ujemne, jak również jeśli badanie za pomocą testu paskowego nie wykazuje obecności esterazy leukocytów i azotynów (nitratów) lub

analiza mikroskopowa nie wykazuje ropomoczu i bakteriomoczu. ZUM można wówczas wykluczyć bez potrzeby wykonania potwierdzającego posiewu [427].

(2) Czysta próbka moczu: niemowlę jest umieszczone na kolanach opiekuna albo członka personelu pielęgniarskiego trzymającego pod narządami płciowymi niemowlęcia sterylną foliową miseczkę. Dziecku podaje się płyn doustny i czeka na mikcję [428]. Masaż okolic lędźwiowych oraz uciskanie okolicy nadłonowej może zastymulować dziecko do oddania moczu [426, 429]. Wydaje się, że występuje dobra korelacja pomiędzy wynikami posiewu moczu pozyskanego tą metodą a pobraniem nadłonowym, ze współczynnikiem wyników fałszywie dodatnich wynoszącym 5%, zaś fałszywie ujemnych 12% [428, 430]; jednakże stopień zanieczyszczenia jest wyższy (26%) w porównaniu z pobraniem nadłonowym (1%) czy cewnikowaniem (10%) [426, 431]. W jednym z przeprowadzonych badań kohortowych u dzieci poniżej 6 miesięcy życia, odsetek prawidłowo pobranych badań wyniósł 49%, zanieczyszczenia obecne były u 16%, a także wystąpiły niewielkie różnice w wynikach badań posiewów moczu między moczem pobranym metodą czystej próbki a moczem pobranym bardziej inwazyjnymi metodami [432].

(3) Cewnikowanie pęcherza moczowego: jest to najszybsza i najbezpieczniejsza metoda służąca pobraniu moczu do badania ogólnego i posiewu, która pozwala potwierdzić lub wykluczyć obecność ZUM u dzieci bez opanowanego treningu czystościowego.

(4) Nadłonowe pobranie moczu z pęcherza moczowego jest najbardziej czułą metodą pozyskiwania niezanieczyszczonej próbki moczu w tej grupie wiekowej [433, 434]. Badanie USG powinno być wykorzystane do oceny wypełnienia.

Dwuetapowa procedura, podczas której przesiewowo oceniana jest czysta próbka moczu, a następnie, w przypadku wyniku dodatniego, mocz pobrany drogą cewnikowania lub nadłonowo może zmniejszyć konieczność stosowania procedur inwazyjnych [426, 431].

U starszych dzieci, które opanowały trening czystościowy i mogą oddać mocz na polecenie, wykorzystanie czystej próbki moczu pobranej po dokładnym odsłonięciu napletka i umyciu żołędzi prącia u chłopców i rozsunięciu warg sromowych i umyciu okolicy okołocewkowej u dziewcząt, szczególnie moczu ze środkowego strumienia, jest akceptowalną techniką pozyskania moczu. Po dwukrotnym umyciu ujścia cewki moczowej i krocza gazą i mydłem w płynie ryzyko

zanieczyszczenia zostało zredukowane z 23.9% (41/171) do 7.8% (14/171) według przeprowadzonego randomizowanego badania klinicznego [435].

3.9.3.4.2. Badanie ogólne moczu

Istnieją trzy metody powszechnie wykorzystywane podczas analizy moczu:

(1) Testy paskowe: są wygodne ponieważ dają szybkie wyniki, nie wymagają badania mikroskopowego i są gotowe do użycia. Esteraza leukocytów (jako zastępczy marker ropomoczu) i azotyny (które są przekształcane z azotanów z diety przez większość bakterii jelitowych Gram(-) w moczu) są najczęstszymi markerami i występują razem w teście paskowym. Przemiana azotanów z diety w azotyny przez bakterie w pęcherzu trwa około 4 godziny [430, 436]. Jednakże azotyny nie są bardzo czułym markerem dla dzieci z gorączką < 2 roku życia i ZUM może być przeoczony. Swoistość testu jest wysoko dla dzieci w każdym wieku [437, 438]. U gorączkujących dzieci młodszych niż 3 miesiące, test paskowy może być użyty w czystej próbce moczu jako badanie przesiewowe. Ma on czułość rzędu 86%, a swoistość 80% [439].

(2) Badanie mikroskopowe: jest to standardowa metoda oceny ropomoczu po jego odwirowaniu przy progu 5 białych krwinek w polu widzenia pod dużym powiększeniem (25 WBC/ul) [440]. W moczu nieodwirowanym wykazano, że obecność powyżej 10 WBC/ul jest czułym wskaźnikiem ZUM [441] i powinno sprawdzać się dobrze w sytuacjach klinicznych [442]. Jednak badanie to jest rzadko wykonywane w warunkach ambulatoryjnych. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy badaniem mikroskopowym a badaniem z użyciem paska [438]. Metaanalizy wykazała, że badanie mikroskopowe z wykorzystaniem barwienia Gram ma wyższą czułość niż badanie z wykorzystaniem pasków [443].

(3) Technologia analizy obrazowania przepływowego: jest używana coraz częściej do klasyfikowania cząstek w nieodwirowanych próbkach moczu [444]. Liczby białych krwinek, komórek nabłonka płaskiego i czerwonych krwinek korelują dobrze z liczbami wykrytymi w metodach ręcznych [430]. Badania przepływowe, które opierają się na ocenie liczby bakterii i leukocytów, przy zastosowaniu progu 250 bakterii na uL w obecności leukocyturii, mają czułość 0.97 i swoistość 0.91 w diagnozie ZUM [445].

3.9.3.4.3. Posiew moczu

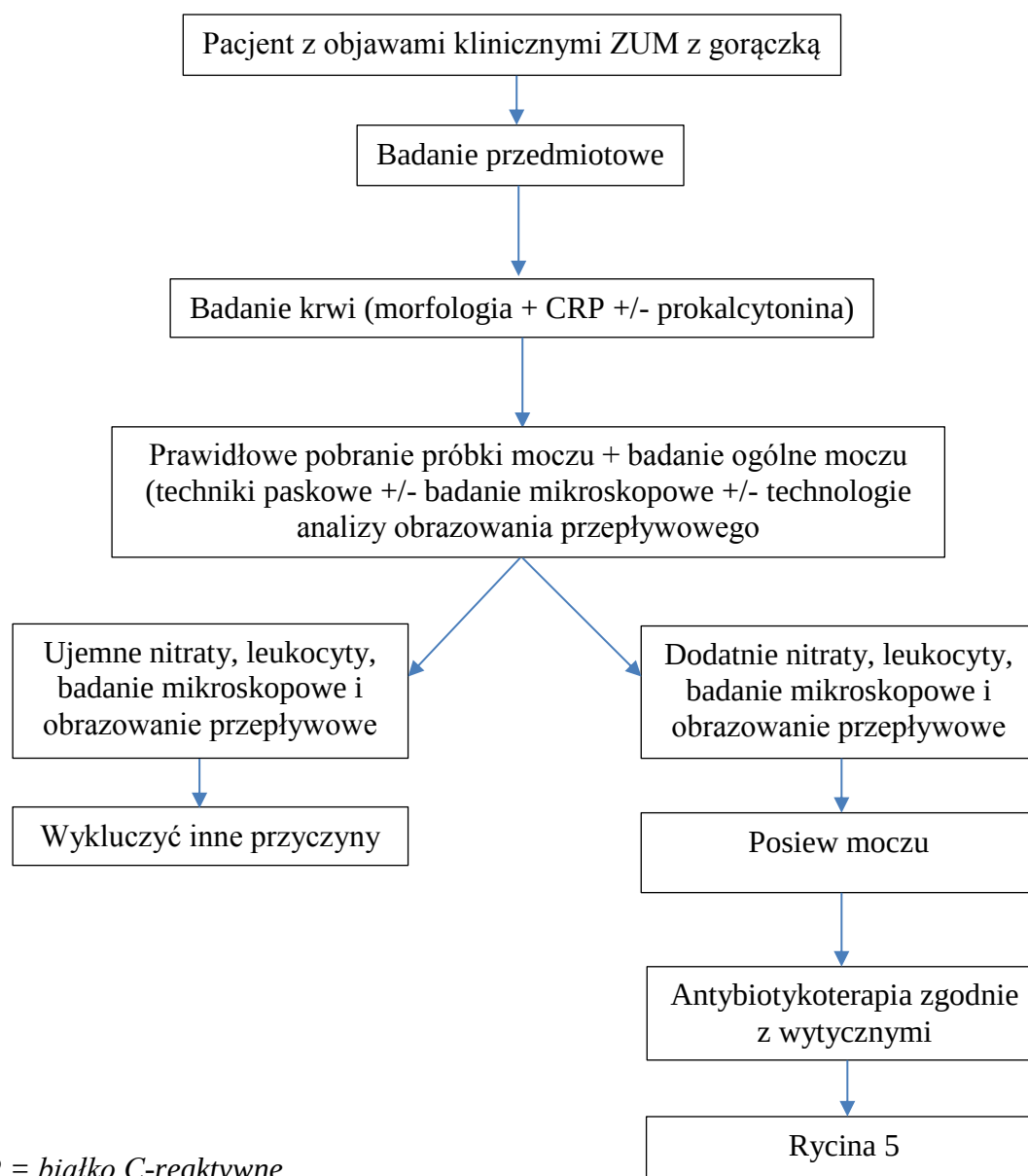
W przypadku ujemnych wyników testu paskowego, badania mikroskopowego lub zautomatyzowanej analizy moczu, posiew moczu nie jest konieczny, szczególnie jeśli występuje inna przyczyna gorączki. Jeśli wynik testu paskowego jest dodatni, wykonanie posiewu moczu jest wysoce zalecane.

Nie ma definicji istotnego ZUM. W ciężkim ZUM można oczekiwać $>10^5$ jtk/ml. Jednakże liczba ta może się różnić; może być związana z metodą uzyskania próbki, diurezą oraz czasem i temperaturą przechowywania moczu do posiewu [406]. Jeżeli mocz jest pozyskiwany jako czysta próbka moczu, ze środkowego strumienia lub przez cewnikowanie obecność jednego rodzaju bakterii $10^3 - 10^5$ jtk/ml uznaje się za posiew dodatni, a w przypadku nadłonowego nakłucia pęcherza każda obecność bakterii należy być uznana za istotną. Mieszane posiewy wskazują na zanieczyszczenie. U gorączkujących dzieci < 4 miesiąca życia obecność bakterii 10^3 jtk/ml w moczu pobranym prawidłowo, przy spójnym wywiadzie i wynikach badań laboratoryjnych, można rozpoznać ZUM [446].

Ropomocz bez bakteriomoczu (sterylny ropomocz) może być wynikiem niekompletnej antybiotykoterapii, kamicy lub ciał obcych w układzie moczowym a także zakażeń spowodowanych przez *Mycobacterium tuberculosis* lub *Chlamydia trachomatis*.

Poniższa rycina (Ryc. 4) przedstawia algorytm postępowania u pacjentów z podejrzeniem ZUM przebiegającym z gorączką (podstawowa diagnostyka, działanie)

Rycina 4: Ocena diagnostyczna i postępowanie z pacjentem z podejrzeniem ZUM przebiegającym z gorączką



CRP = białko C-reaktywne

3.9.3.5. *Badania obrazowe*

3.9.3.5.1. Badanie ultrasonograficzne

Wykonanie badania ultrasonograficznego nerek i pęcherza moczowego w ciągu 24h od początku objawów jest zalecane u niemowląt z ZUM przebiegającym z gorączką. Jest wykonywane celem wykluczenia istotnego zastoju moczu w górnych i dolnych drogach moczowych. W 15% przypadków stwierdza się nieprawidłowe wyniki badania, spośród których 1 - 2% będzie wymagało natychmiastowego działania (np. dodatkowej oceny, przekazania pacjenta lub operacji) [427]. Jeżeli USG nerek jest wykonywane u wszystkich pacjentów z ZUM, u 7% z nich zaistnieją wskazania do dalszej diagnostyki [447]. Czulość wykrywania odpływu pęcherzowo-moczowodowego wysokiego stopnia podczas badania ultrasonograficznego wynosi 0.59 (CI: 0.45 – 0.72) a swoistość 0.79 (CI: 0.65 – 0.87) [448]. Badanie USG powinno być wykonane przed i po mikcji. Mocz zalegający po mikcji powinien być zmierzony u dzieci, które opanowały trening czystościowy, aby wykluczyć nieprawidłowości w oddawaniu moczu jako przyczyny ZUM. Zwiększona objętość moczu zalegającego po mikcji zwiastuje nawrót ZUM u dzieci po opanowaniu treningu czystościowego [449]. W przypadku stwierdzenia w badaniu USG ropnia okołonerkowego, ropnia okolicy lędźwiowej lub zmian w nerkach należy rozważyć rozpoznanie *xanthogranulomatous pyelonephritis*, zalecane jest pogłębienie diagnostyki obrazowej o badanie TK [450].

3.9.3.5.2. Obrazowanie radioizotopowe/MRI

Zmiany w klirensie kwasu dimerkaptobursztynowego (DMSA) podczas ostrego epizodu ZUM wskazują na odmiedniczkowe zapalenie nerek lub uszkodzenie miąższu nerek, które korelują z obecnością odpływu pęcherzowo-moczowodowego z poszerzeniem, ryzykiem kolejnych epizodów odmiedniczkowego zapalenia nerek, obecnością infekcji opornych na profilaktykę [451] oraz przyszłym bliznowaceniem nerek. W ostrej fazie ZUM przebiegającego z gorączką (w okresie 4 do 6 tygodni) renoscyntygrafia DMSA może wykazać odmiedniczkowe zapalenie nerek poprzez zaburzenia perfuzji. Blizny nerek mogą być wykryte po 3 do 6 miesięcy [452]. Badanie MRI doskonale obrazuje ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz późne blizny nerkowe i może być wykorzystywane jako alternatywa dla DMSA, bez narażania pacjenta na promieniowanie [453]. Przeciętna skuteczna dawka promieniowania w pojedynczej renoscyntygrafii wynosiła 2.84 (1-12) mSv w pojedynczym badaniu [454]. Obserwacje te są inne u noworodków. Po pierwszym objawowym pozaszpitalnym ZUM większość nerek z odpływem pęcherzowo-moczowodowym stopnia III lub wyższego miała prawidłowy wynik badania renoscyntygraficznego [455]. Czulość DMSA w zobrazowaniu odpływu pęcherzowo-moczowodowego wynosi 0.75 (CI: 0.67 – 0.81),

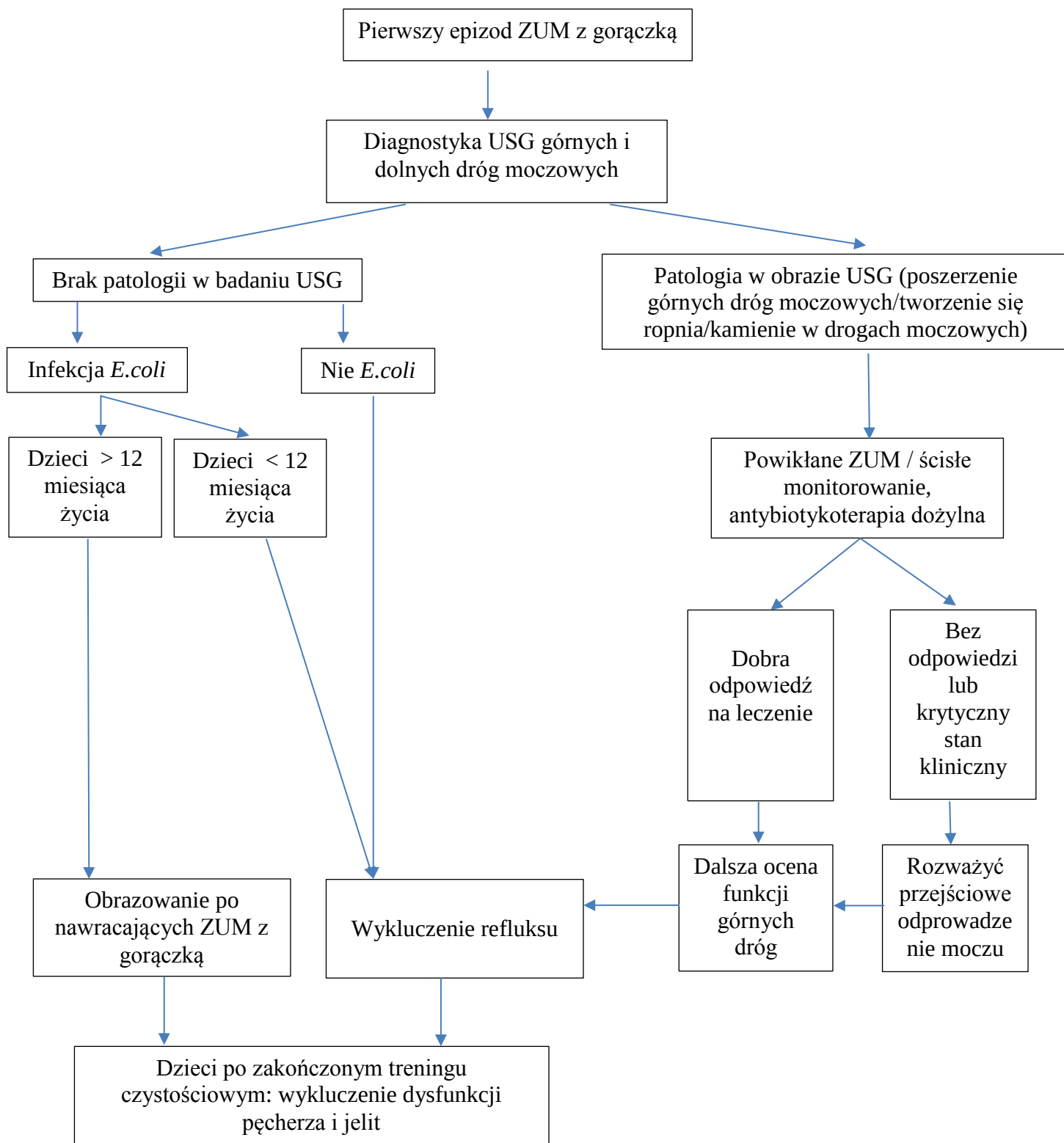
swoistość 0.48 (CI: 0.38 – 0.57), a negatywne badanie DMSA oznacza bardzo niskie prawdopodobieństwo obecności odpływu wysokiego stopnia [456].

3.9.3.5.3. Cystografia mikcyjna/urosonografia

Złotym standardem służącym wykluczeniu lub potwierdzeniu obecności odpływów pęcherzowo-moczowodowych jest cystografia mikcyjna. Czas wykonania cystografii mikcyjnej nie wpływa na obecność i zaawansowanie odpływu moczowodowo-pęcherzowego [457]. Wykonanie wczesnej cystografii mikcyjnej u pacjentów z potwierdzonym jałowym moczem nie powoduje zwiększonej zachorowalności [458]. Badanie urosonograficzne, które nie obciąża pacjenta promieniowaniem jonizującym [459], może być alternatywą dla CUM. Zobrazowanie cewki moczowej w tej metodzie może być trudne.

Ze względu na ryzyko bliznowacenia nerek cystografia mikcyjna jest zalecana po pierwszym epizodzie ZUM przebiegającym z gorączką celem wykrycia odpływu pęcherzowo-moczowodowego wysokiego stopnia. Ze względu na narażenia pacjenta na promieniowanie jonizujące oraz inwazyjny charakter badania, lekarze chcą ograniczać niepotrzebne wykonywanie badań [447, 460]. W wielu badaniach poszukiwano czynników ryzyka dla wystąpienia odpływu pęcherzowo-moczowodowego wysokiego stopnia, aby ograniczać wykonywanie badań. Najważniejsze z czynników ryzyka obejmują: nieprawidłowe badanie USG, ZUM przebiegający z wysoką gorączką, zakażenie innym patogenem niż *E.coli* i dotyczą także następującego po ZUM bliznowacenia nerek. Zaproponowano także inne strategie postępowania służące ograniczeniu badań CUM [461 – 465]. Na podstawie tych badań prezentujemy zalecaną ścieżkę postępowania (Ryc. 5).

Rycina 5: Algorytm postępowania w pierwszym zakażeniu dróg moczowych (ZUM) z towarzyszącą gorączką



ZUM – zakażenie układu moczowego; USG - ultrasonografia

3.9.4. Postępowanie

3.9.4.1. Droga podania

Wybór pomiędzy terapią doustną i pozajelitową powinien być uzależniony od: wieku pacjenta, ryzyka wystąpienia posocznicy z punktem wyjścia w układzie moczowym, zaawansowania choroby, możliwości podawania płynów, pokarmów i/lub leków doustnych, obecności wymiotów, biegunki, stopnia współpracy z pacjentem i obecności powikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek (np. zastoju w drogach moczowych). W wyniku częściej występujących w wieku noworodkowym i wczesnoniemowlęcym (do 2-go miesiąca życia) posocznicy z punktem wyjścia w układzie moczowym i ciężkiego odmiedniczkowego zapalenia nerek u tych pacjentów zaleca się antybiotykoterapię pozajelitową. Tutaj także mogą wystąpić zaburzenia elektrolitowe z zagrażającą życiu hiponatremią i hiperkaliemią ze względu na pseudohipoaldosteronizm [466, 467].

Wybór leku jest także oparty na lokalnych układach wrażliwości przeciwbakteryjnej i powinien być zweryfikowany po uzyskaniu antybiogramu wyizolowanych patogenów układu moczowego [430]. Nie wszystkie dostępne antybiotyki, szczególnie u niemowląt, zostały zatwierdzone przez władze krajowej służby zdrowia. Jeżeli mamy wyniki badań z poprzednich posiewów, leczenie może być włączone na ich podstawie. U pacjentów z prawidłową funkcją nerek w leczeniu dożylnym tobramycyna i gentamycyna są zalecane. Przy podejrzeniu nieprawidłowej funkcji nerek do leczenia wykorzystujemy ceftriakson lub cefotaksym. U dzieci, u których można włączyć antybiotykoterapię doustną ze względu na brak stwierdzonych bakterii opornych, lekami z wyboru będą cefiksym lub amoksycylina z kwasem klawulanowym [468]. Niektóre badania wykazały, że w leczeniu ambulatoryjnym pozajelitowe podanie gentamycyny albo ceftriaksonu jeden raz dziennie jest bezpieczne, skuteczne i ekonomiczne u dzieci z ZUM [469 - 471]. Opóźnienie leczenia ZUM przebiegającego z gorączką o więcej niż 48 - 72 godziny zwiększa ryzyko powstawania blizn nerkowych [412, 472].

3.9.4.2. Czas trwania leczenia

Szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia ZUM może zapobiec rozprzestrzenianiu się zakażenia i powstawaniu blizn nerkowych. U noworodków i małych dzieci z ZUM przebiegającym z gorączką aż do 20% pacjentów ma dodatni posiew krwi [416, 421]. U dzieci z potwierdzoną bakteriemią nie stwierdzono znaczących różnic w obrazie klinicznym choroby w porównaniu z dziećmi bez bakteriemii; otrzymały jednak dłuższy kurs leczenia parenteralnego [473]. W późnym niemowlęctwie na częstość występowania blizn nerkowych, w oparciu o obrazowanie radioizotopowe (renoscyntyografię), nie wpływa tryb leczenia [474]. Wyniki dotyczące krótkich sesji terapeutycznych (1 do 3 dni) są gorsze od wyników sesji trwających 7 do 14 dni [430].

Niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego może być leczone antybiotykiem podawanym 3 – 5 dni [468]. U małych dzieci nie stwierdzono istotnej różnicy dotyczącej nawrotów ZUM czy konieczności powtórnej hospitalizacji pomiędzy grupą pacjentów leczonych parenteralnie przez 7 dni, a grupą, w której stosowano dłuższe leczenie ZUM z bakterią [475]. U małych dzieci można rozważyć krótki cykl leczenia dożylnego z wczesną zmianą na leczenie doustne. Terapia doustna samą cefalosporyną III generacji (np. cefiksym lub ceftibuten) jest traktowana jak odpowiednik 2 do 4 dni terapii dożylniej, a po niej terapii doustnej [476 - 479]. Podobne dane przedstawiono dla amoksycyliny z kwasem klawulanowym [480]. W przypadku leczenia ambulatoryjnego należy zagwarantować pacjentowi odpowiedni nadzór lekarski i jeśli to konieczne, zmianę terapii. W początkowej fazie leczenia ambulatoryjnego zaleca się ścisły kontakt z rodziną pacjenta [481].

W powikłanym ZUM patogeny układu moczowego inne niż *E. coli*, takie jak: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *enterococi* i *staphylococi* są częściej przyczyną infekcji [421]. Czasowe odprowadzenie moczu (nadłonowe nakłucie pęcherza lub przezskórna nefrostomia) może być wymagane w przypadku niepowodzenia leczenia zachowawczego w uropatii zaporowej. U dzieci z ostrym ogniskowym bakteryjnym zapaleniem nerek (płatowe zapalenia nerek) często nie obserwuje się ani ropo- ani bakteriomoczu. U większości dzieci patogenezą jest zakażeniem wstępującym na podłożu istniejącej wcześniej uropatii, w szczególności refluksu pęcherzowo-nerkowego lub zastoju w układzie moczowym (moczowód olbrzymi). Leczenie pierwszego rzutu obejmuje terapię antybiotykami o szerokim spektrum działania z dobrą penetracją tkankową. Antybiotykoterapia włączona na 3 tygodnie, początkowo dożylnie a następnie doustnie, zgodna z antybiogramem jest obecnie zalecanym postępowaniem [482].

3.9.4.3. Środki przeciwbakteryjne

Istnieją ogromne różnice w występowaniu oporności na antybiotyki bakterii *E. coli* wywołującej choroby dróg moczowych w różnych krajach, z niepokojąco wysoką opornością w krajach niezrzeszonych w ramach Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD) [483]. Dostępnych jest coraz więcej doniesień dotyczących ZUM u dzieci spowodowanego przez enterobakterie syntetyzujące β -laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ESBL) – szacuje się, że ich częstość wynosi około 14% [484]. W krajach OECD stwierdzono bakterie ESBL(+), które były odporne na ampicylinę w 53%, trimetoprym w 24%, amoksycylinę z kwasem klawulonowym w 8%, ciprofloksacynę w 2% i nitrofurantoinę w 1% [483]. Zidentyfikowano kilka czynników ryzyka dla ZUM wywołanych przez bakterie inne niż *E.coli* oraz ESBL (+); obciążony wywiad dotyczący

zakażeń, niedawna hospitalizacja, krótkie kursy antybiotykoterapii w przeszłości oraz profilaktyka [483, 485, 486]. Niezależnie, nitrofurantoina wydaje się być dobrym wyborem w leczeniu zapalenia pęcherza moczowego [487].

Wybór antybiotykoterapii powinien być nadzorowany. Należy znać lokalnie pojawiające się szczepy oporne. Istnieją różnice pomiędzy krajami a nawet szpitalami. Protokoły lokalne dotyczące antybiotykoterapii, w połączeniu z wytycznymi dostępnymi powszechnie mogą naprowadzić na wybór stosownej terapii. Wcześniejsze wyniki badań bakteriologicznych pacjentów powinny być brane pod uwagę podczas wyboru leku. Dawkowanie antybiotyków jest zależne od wieku i masy ciała pacjenta, ale także od funkcji nerek i wątroby.

3.9.4.4. Zapobieganie zakażeniom

Nawracające ZUM są problematyczne, ponieważ dla dzieci są kłopotliwe; ZUM przebiegające z gorączką są odpowiedzialne za powstawanie blizn nerkowych [414]. Z powyższych względów to bardzo istotne, aby móc zapobiegać ZUM.

3.9.4.4.1. Profilaktyka

Profilaktyka antybakteryjna jest używana powszechnie celem zapobiegania ZUM u dzieci. W związku z narastającą opornością bakterii leczenie przeciwbakteryjne, dobór pacjentów do takiego leczenia powinien być ostrożny. Dowody świadczące o jej skuteczności bywają sprzeczne. Zastosowanie profilaktyki powoduje spadek liczby nawrotowych ZUM, ale jej długie stosowanie jest łączone ze wzrostem oporności bakterii [418, 488]. Zastosowanie profilaktyki nie wpływa na ograniczenie uszkodzenia nerek powstającego podczas pierwszego lub drugiego epizodu ZUM [488]. U dzieci z wadami anatomicznymi w obrębie układu moczowego, u których stosowano leczenie profilaktyczne, wykazano spadek częstości ZUM oraz zmniejszoną częstość blizn nerkowych [418, 488]. U pacjentów z dysfunkcją jelit i pęcherza moczowego oraz odpływem pęcherzowo-moczowodowym zastosowanie profilaktyki antybakteryjnej obniżyło ryzyko rozwinięcia kolejnego ZUM [489, 490] (patrz rozdział 3.14 na temat refluksu pęcherzowo-moczowodowego).

W szczególnej grupie pacjentów: z niepełnym opróżnianiem pęcherza moczowego, prawidłowo wykonujących CIC, z nawracającymi ZUM, wykazano, że dopęcherzowe podanie gentamycyny jest skuteczne [491].

Tabela 1: Leki w profilaktyce antybakteryjnej*

Substancja	Profilaktyczna dawka (mg/kg m.c./d)	Ograniczenia dla noworodków i niemowląt
Trimetoprym**	1	6 tydzień życia
Trimetoprym Sulfametoksazol	1-2 10-15	nie jest polecany poniżej 2. miesiąca życia
Sulfametoksazol	1 – 2	3 miesiące życia
Nitrofurantoina**	1	2 miesiące życia
Cefaklor	10	bez limitu wiekowego
Cefiksym	2	w wcześniaki i noworodki

* Użyto za zgodą *International Consultation on Urological Diseases, International Consultation on Urogenital Infections, 2009. Copyright © by European Association of Urology [492].*

** Leki pierwszego rzutu to nitrofurantoina i trimetoprym; w wyjątkowych przypadkach można zastosować doustną cefalosporynę.

*** W Niemczech ceftibuten nie jest zarejestrowany dla niemowląt poniżej 3 miesiąca życia.

3.9.4.4.2. Suplementy diety

Żurawina, zwłaszcza w postaci soku, jest skuteczna w zapobieganiu ZUM u zdrowych dzieci. U dzieci z wadami układu moczowego jej skuteczność jest podobna do profilaktyki antybakteryjnej [493]. Wyniki zastosowania probiotyków są bardziej mylące: jeden przegląd systematyczny nie wykluczył braku ich efektu [494], podczas gdy randomizowane badanie z grupą kontrolną wykazało obiecujące wyniki u dzieci bez wad układu moczowego [494]. Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała istotnego efektu ich zastosowania, poza dodatkiem do profilaktyki antybakteryjnej [495].

Inne analizowane suplementy to witamina A, której zastosowanie wykazało obiecujące wyniki w zakresie zapobiegania bliznom nerkowym u dzieci z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek [496, 497]. Zastosowanie witaminy E może poprawić objawy towarzyszące ZUM. [498]. Konieczne są dalsze badania dotyczące tych suplementów.

3.9.4.4.3. Napletek

Obniżenie ryzyka wystąpienia ZUM związanego z obecnością napletka wykazano w dwóch badaniach. W przypadku obecności stulejki fizjologicznej u chłopców z ZUM zastosowanie kremu

ze sterydem znacznie zmniejszało ryzyko wystąpienia ZUM [499]. U chłopców z nawracającym ZUM i wodonerczem, 10 chłopców należałoby obrzezać, aby uniknąć ZUM u jednego z nich [34].

3.9.4.4. Dysfunkcja pęcherza moczowego i jelit

Dysfunkcje pęcherza moczowego i jelit są czynnikami ryzyka, w kierunku których każde dziecko z ZUM powinno być badane przesiewowo [409]. Normalizacja zaburzeń mikcji lub nadreaktywności pęcherza moczowego jest ważna dla obniżenia częstości występowania ZUM. Jeżeli w okresach wolnych od zakażeń występują objawy dysfunkcji pęcherza i jelit, zaleca się postępowanie diagnostyczno-lecznicze [490]. Leczenie zaparć prowadzi do zmniejszenia nawrotów ZUM i zalecane jest podejście wielospecjalistyczne [409, 489, 490]. Z wyżej wymienionych powodów wykluczenie dysfunkcji pęcherza i jelit u każdego dziecka z ZUM przebiegającego z gorączką i/lub ZUM nawracającym jest zalecane, a w przypadku obecności dysfunkcji należy rozpocząć ich leczenie (informacje dotyczące leczenia znajdują się w rozdziale 3.11).

3.9.4.5. *Monitorowanie ZUM*

Przy skutecznym leczeniu mocz staje się jałowy po 24 godzinach a leukocyturia ustępuje w ciągu 3 do 4 dni. Normalizacji temperatury ciała można spodziewać się w 90% przypadków w ciągu 24 - 48 godzinach po rozpoczęciu terapii. U pacjentów z przedłużającą się gorączką należy rozważyć obecność opornych na leczenie patogenów układu moczowego lub obecność wrodzonej uropatii lub ostrego zatrzymania moczu. W tych przypadkach zaleca się natychmiastowe wykonanie badania USG.

Prokalcytonina (wśród innych laboratoryjnych parametrów zapalenia, takich jak CRP i liczba leukocytów) może być użyta jako wiarygodny marker w surowicy dla wczesnego przewidywania zapalenia miąższu nerek wraz z pierwszym epizodem ZUM przebiegającym z gorączką [500]. Poziom prokalcytoniny powyżej 1.0 ng/mL koreluje z częstością występowania ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek u małych dzieci [501]. U pacjentów z ZUM przebiegającym z gorączką należy zbadać poziom elektrolitów w surowicy oraz wykonać badanie morfologii krwi.

3.9.5. *Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia ZUM u dzieci*

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
ZUM stanowi najczęstszą infekcję bakteryjną u dzieci do 2. roku życia. Częstość występowania ZUM jest zależna od wieku i płci.	1b
Klasyfikacji ZUM dokonuje się na podstawie lokalizacji, ilości epizodów, ciężkości, objawów i czynników wnikających. Dla leczenia ostrych przypadków najważniejsze są lokalizacja i ciężkość	2b
Liczba jednostek tworzących kolonie (jtk) w posiewach moczu może być różna, ale kolonia jednego rodzaju bakterii może świadczyć o obecności ZUM.	2b
Ze względu na wzrastającą oporność patogenów powodujących ZUM, dobór antybiotyków powinien być nadzorowany. Należy wziąć pod uwagę lokalnie występujące szczepy odporne, wcześniejsze wyniki bakteriologiczne oraz obraz kliniczny.	2a
Zapobieganie zakażeniom obejmuje wykorzystanie profilaktyki antybakteryjnej (doustnej lub dopęcherzowej), preparaty z żurawiną, probiotyki oraz witaminę A i E.	2a
Badanie moczu z wykorzystaniem testu paskowego jest szybkie, ale metoda ta musi być stosowana rozważnie. Badanie mikroskopowe osadu moczu pozostaje podstawowym badaniem w kierunku ropomoczu.	2a
Zarówno scyntygrafia DMSA, jak i MRI podczas epizodu ostrego ZUM mogą potwierdzić odmiedniczkowe zapalenie nerek lub uszkodzenie miąższu.	2a

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Zbierz wywiad medyczny, oceń objawy kliniczne oraz przeprowadź badanie przedmiotowe celem postawienia diagnozy u dzieci podejrzewanych o ZUM.	3	Silna
Wyklucz dysfunkcje pęcherza i jelit u każdego dziecka z ZUM przebiegającym z gorączką i/lub nawracającym ZUM.	3	Silna

Badanie czystej próbki moczu jest traktowane jako badanie przesiewowe. Nadłonowe nakłucie oraz cewnikowanie pęcherza mogą być stosowane podczas pobierania moczu do badań bakteriologicznych.	2a	Silna
Nie używaj plastikowych torebek do pobierania próbki moczu u dzieci przed zakończeniem treningu czystościowego, ponieważ wiąże się to z wysokim ryzykiem wyników fałszywie dodatnich.	2a	Silna
Badanie moczu ze środkowego strumienia jest dopuszczalną metodą pobrania materiału do badania u dzieci, które zakończyły trening czystościowy.	2a	Silna
Wybór pomiędzy terapią doustną i pozajelitową powinien być uzależniony od: wieku pacjenta, ryzyka wystąpienia posocznicy, zaawansowania choroby, możliwości podawania płynów, pokarmów i/lub leków doustnych, obecności wymiotów, biegunki, stopnia współpracy z pacjentem i obecności powikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek.	2a	Silna
Lecz ZUM z gorączką w sesjach trwających od 4 do 7 dni doustnej lub pozajelitowej terapii.	1b	Silna
Powikłany ZUM z gorączką należy leczyć antybiotykami o szerokim spektrum działania.	1b	Silna
Zaproponuj profilaktykę antybaktryjną pacjentom z wysoką podatnością na ZUM , ryzykiem wytworzenia blizn nerkowych oraz dolegliwościami z dolnych dróg moczowych.	1b	Silna
W wybranych przypadkach rozważ włączenie suplementów jako postępowania alternatywnego lub dodatkowego.	2a	Silna
U niemowląt z ZUM przebiegającym z gorączką należy wykonać USG nerek i pęcherza moczowego w celu wykluczenia niedrożności górnych i dolnych dróg moczowych.	2a	Silna
U wszystkich niemowląt po pierwszym epizodzie ZUM przebiegającym z gorączką, niewywołanym przez E.coli, należy wykluczyć odpływ pęcherzowo-moczowodowy. U dzieci powyżej 1 roku życia należy wykluczyć odpływy pęcherzowo-moczowodowe po drugim epizodzie ZUM z gorączką.	2a	Silna

3.10. Zaburzenia dolnych dróg moczowych w ciągu dnia

3.10.1. Terminologia, klasyfikacja, epidemiologia i patofizjologia

Nietrzymanie moczu u dzieci może być spowodowane wrodzonymi wadami anatomicznymi lub neurologicznymi takimi jak: ektopowy moczowód, wynicowanie pęcherza, przepuklina oponoworzeniowa (MMC). Jednak u wielu dzieci nie występują tak oczywiste przyczyny nietrzymania moczu jak wymienione powyżej, a grupę występujących zaburzeń określamy wspólnie jako zaburzenia czynnościowe pęcherza moczowego. Najnowszy dokument ICCS sugeruje zastosowanie terminu „dzienne zaburzenia dolnych dróg moczowych” w celu objęcia wszystkich problemów czynnościowych pęcherza moczowego u dzieci.

Prawidłowe gromadzenie moczu i opróżnianie pęcherza w społecznie akceptowalnym miejscu i czasie jest najczęściej osiąganym przez dzieci w wieku trzech do czterech lat. Dzieci z zaburzeniami czynnościowymi w obrębie dolnych dróg moczowych prezentują: trudności w trzymaniu moczu (mocząc się po czwartym roku życia), parcia naglące, słaby strumień moczu, trudności z rozpoczęciem mikcji, częstomocz i towarzyszące zakażenia układu moczowego. Izolowane nocne moczenie bez objawów dziennych określa się terminem „enuresis” i uważane jest za odrębne zaburzenie (patrz rozdział 3.11) [502].

Ponieważ w przeprowadzonych badaniach zastosowane definicje i kryteria różnią się między sobą, trudno jest podać wiarygodne wartości procentowe co do częstości występowania tego problemu. Zgłaszana chorobowość waha się w szerokim zakresie, od 1% do 20% [503 - 511]. Z powodu wzrostu świadomości, co do choroby w populacji oraz lepszego dostępu do specjalistycznej opieki zdrowotnej, współczynniki chorobowości wydają się wzrastać [512, 513].

Zaburzenia czynnościowe dolnych dróg moczowych u dzieci mogą wynikać z nieprawidłowości fazy wypełniania, fazy mikcji lub kombinacji obu tych faz w różnym nasileniu. Zaburzenia czynnościowe dolnych dróg moczowych zostały podzielone na dwie główne grupy: nadaktywny pęcherz (OAB) i dysfunkcyjną mikcję. Nieprawidłowości te mogą się oczywiście pokrywać lub wynikać z siebie. Nieprawidłowe opróżnianie jelit może być również częścią problemu. Dysfunkcja jelit i pęcherza moczowego (*Bowel Bladder Disease, BBD*) jest terminem stosowanym do określenia wspólnych zaburzeń czynnościowych pęcherza i jelit.

Zaburzenia czynnościowe dolnych dróg moczowych uważa się za wynik niepełnego lub opóźnionego dojrzewania kompleksu zwieracza pęcherza moczowego. Uważa się, że most odpowiedzialny jest za koordynację kompleksu zwieracz-wypieracz, a obszar korowy za

hamowanie odruchu mikcji i dobrowolne rozpoczynanie mikcji. Dlatego nadaktywność byłaby wynikiem opóźnionego dojrzewania kontroli korowej, a dysfunkcyjna mikcja, wynikiem niedojrzałości koordynacji. Nadmierna aktywność wypieracza nie powinna być zatem uważana za problem związany wyłącznie z pęcherzem, ale traktowana jako objaw centralnie zlokalizowanej dysfunkcji wpływającej na pęcherz, jelito a nawet nastrój i zachowanie [514].

Wykazano związek między zaburzeniami czynnościowymi dolnych dróg moczowych a behawioralnymi, takimi jak ADHD [515 - 517].

Zaburzenia fazy wypełniania (gromadzenia)

W zaburzeniu fazy wypełniania wypieracz może być nadaktywny lub niedostatecznie aktywny, czyli niedoczynny. Nadaktywność pęcherza jest najczęstszym problemem, obserwowanym głównie w wieku od około pięciu do siedmiu lat. Może ona prowadzić do nieprawidłowości takich jak: parcia nagłace, częstomocz, czasem parcia nagłace z popuszczaniem moczu. Niektóre dzieci nawykowo odkładają w czasie oddawania moczu. W tej grupie często obserwujemy wykonywanie charakterystycznych manewrów takich jak krzyżowanie nóg czy kucanie na pięcie. Nawracające zakażenia układu moczowego są powszechne, a utrzymujące się wysokie ciśnienie w pęcherzu moczowym może być przyczyną powstania odpływu pęcherzowo-moczowodowego. Także zaparcia mogą być przyczyną nadaktywności, którą należy rozważyć. U dzieci z niedoczynnym wypieraczem mikcja występuje przy zmniejszonych lub minimalnych jego skurczach, po mikcji w pęcherzu obecne są zalegania moczu. Zakażenia dróg moczowych, wysiłkowe mikcje, zaparcia i nietrzymanie moczu są powszechne. Nietrzymanie moczu często występuje jako nietrzymanie z przepełnienia, ponieważ pęcherz moczowy jest nadmiernie wypełniony.

Zaburzenia fazy mikcji (opróżniania)

W fazie mikcji (opróżniania), niepełne rozluźnienie lub nadmierne napięcie mechanizmu zwieraczowego oraz przepony dna miednicy powodują mikcje, których krzywa ma charakter staccato (ciągły przepływ moczu z jego okresowymi ograniczeniami, które spowodowane są gwałtownym wzrostem aktywności dna miednicy) lub charakter przerywany (nietrwałe skurcze wypieracza, które skutkują rzadkimi mikcjami z niepełnym opróżnieniem pęcherza, oddawaniem moczu porcjami). Terminem oznaczającym ten stan jest mikcja dysfunkcyjna i jest ona związana z podwyższonym ciśnieniem śródpęcherzowym oraz zaleganiem moczu po mikcji. Objawy będą różnić się w zależności od nasilenia dyskoordynacji między pęcherzem a zwieraczem. Mikcje o typie staccato występują w mniej nasilonych postaciach dysfunkcji mikcji, natomiast mikcje o charakterze przerywanym z wysiłkiem, w cięższych formach. Dzieci z dysfunkcją mikcji są

również podatne na zaparcia i nawracające zakażenia układu moczowego [518]. Brakuje danych, które z tych zaburzeń (jelita czy pęcherz) jest zaburzeniem wiodącym. U starszych dzieci zaparcia występują w 5 – 27%, w 90% są to zaparcia czynnościowe. U dzieci z zaparciami zaburzenia dolnych dróg moczowych występują w 64% [519, 520]. Niepełne opróżnianie pęcherza, wysokie ciśnienie śródpecherzowe, generowane przez pęcherz walczący z przeszkodą czynnościową spowodowaną spastycznym zwieraczem, mogą wywołać nie tylko zakażenia układu moczowego, ale także odpływ pęcherzowo-moczowodowy. Udowodniono, że zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych mają większe znaczenie dla pojawienia się zakażeń niż odpływu [521]. U większości dzieci z dysfunkcyjną mikcją, nawracające zakażenia zanikają po włączeniu właściwego leczenia, co potwierdza hipotezę, jakoby mikcja dysfunkcyjna była główną przyczyną zakażeń. Spontaniczne ustąpienie odpływu pęcherzowo-moczowodowego również jest obserwowane po wyleczeniu mikcji dysfunkcyjnej.

3.10.2. Ocena diagnostyczna

Ocena zaburzeń czynnościowych dolnych dróg moczowych obejmuje wywiad chorobowy z uwzględnieniem zaburzeń w zakresie mikcji (dzienniczek mikcji, specjalne kwestionariusze), badanie przedmiotowe, analizę moczu i uroflowmetrię z oceną zalegania moczu po mikcji. Oceny górnych dróg moczowych należy dokonać u dzieci z nawracającymi zakażeniami układu moczowego i dysfunkcyjną mikcją. Uroflowmetrię można połączyć z elektromiografią dna miednicy w celu wykazania nadaktywności przepony dna miednicy podczas mikcji. Badania urodynamiczne są zwykle zarezerwowane dla pacjentów z dysfunkcyjną mikcją oporną na leczenie i dla osób nieodpowiadających na leczenie, u których rozważane jest leczenie inwazyjne [517, 522 - 525].

Oprócz obszernej historii choroby, szczegółowy dzienniczek mikcji zawiera informacje dotyczące nawyków mikcji i wypróżniania, częstotliwości i objętości mikcji, diurezy nocnej, liczby i czasu epizodów nietrzymania moczu oraz objętości przyjmowanych płynów. Prowadzenie dzienniczka mikcji powinno odbywać się przez minimum dwa dni, choć preferowane są dłuższe okresy obserwacji. Dzienniczek mikcji dostarcza informacji o fazie gromadzenia moczu i częstotliwości epizodów nietrzymania moczu, podczas gdy test wkładowy może pomóc oszacować utratę moczu podczas epizodu nietrzymania. W pediatrycznej grupie wiekowej, gdzie wywiad zbierany jest zarówno od opiekunów jak i od dziecka, zaleca się stosowanie odpowiednio dostosowanego kwestionariusza. Wiele objawów związanych z wypróżnianiem i moczeniem dla opiekunów może być niejasna i dlatego należy wyszczególnić je w kwestionariuszu, który spełni funkcję listy kontrolnej. Istnieją zobiektywizowane skale oceniające objawy [526, 527]. Chociaż niezawodność

kwestionariuszy jest ograniczona to pozostają one praktycznym narzędziem klinicznej oceny obecności objawów. Są również wiarygodne w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. Sam wywiad powinien obejmować też ocenę czynności jelit. Przydatnym narzędziem do oceny funkcji jelit u dzieci jest Bristolska Skala Uformowania Stolca [528, 529].

Badanie ogólne i posiew moczu są niezbędne w diagnostyce zakażeń układu moczowego. Ponieważ przejściowe objawy dysfunkcji mikcji są częste w przypadku zakażenia, jego wykluczenie jest niezbędne przed dalszym leczeniem. Podczas badania przedmiotowego ocena narządów płciowych, odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa oraz kończyn dolnych są konieczne, aby wykluczyć przyczynę uropatii i neuropatii.

Uroflowmetria z oceną zalegania moczu po mikcji umożliwia ocenę zdolności opróżniania pęcherza, podczas gdy przesiewowe badanie ultrasonograficzne pozwala na ocenę ewentualnych (wtórnych) zmian anatomicznych górnych dróg moczowych. Przepływ, który po szybko osiągniętym maksimum wyrównuje się („kształt wieży”), może wskazywać na nadaktywność pęcherza, podczas gdy krzywa przerywana lub staccato mogą być widoczne w dysfunkcyjnej mikcji. Płaskie krzywe mikcyjne są zwykle widoczne w przypadku obecności przeszkody anatomicznej. Pojedyncza uroflowmetria nie zawsze jest reprezentatywna dla danej sytuacji klinicznej. W związku z tym dopiero kilkukrotne wykonanie badania z powtarzalnym wynikiem da pewniejszą ocenę. Badanie uroflowmetryczne należy wykonać, gdy pacjent odczuwa potrzebę opróżnienia pęcherza. Objętość mikcyjna powinna wynosić u dzieci co najmniej 50% oczekiwanej dla wieku pojemności pęcherza: $[(\text{wiek w latach}) + 1] \times 30 \text{ ml}$. Podczas badania dziecka w warunkach placówki ochrony zdrowia należy wziąć pod uwagę wpływ stresu i zmian nastroju na funkcjonowanie pęcherza [530, 531].

W przypadku niepowodzenia leczenia niezbędna jest ponowna ocena pacjenta. Należy również rozważyć badanie wideourodynamiczne i neurologiczne. W niektórych przypadkach mamy do czynienia z zaburzeniami urologicznymi lub neurologicznymi, które można rozpoznać tylko na podstawie badania wideourodynamicznego. W tych przypadkach należy także uwzględnić diagnostykę psychologiczną ukierunkowaną na ocenę stresu społecznego [532] (LE: 1b).

Wideourodynamiczna może być również zastosowana jako wstępne narzędzie diagnostyczne u pacjentów z podejrzeniem odpływu pęcherzowo-moczowodowego. Umożliwia ona równoczesną obserwację odpływów i czynności pęcherza moczowego. W przypadku nieprawidłowości anatomicznych takich jak: zastawka cewki tylnej, uchyłek cewki moczowej, wrodzona przeszkodowa błona cewki tylnej (*COPUM*) lub pierścień Moormann’a, konieczne może być wykonanie cystoskopii diagnostyczno-terapeutycznej. Jeśli istnieje podejrzenie dysfunkcji o

podłożu neuropatycznym, MRI kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego może pomóc wykluczyć zakotwiczenie rdzenia kręgowego, tłuszczaka lub inne rzadkie wady.

3.10.3. Postępowanie

Leczenie zaburzeń dolnych dróg moczowych wymaga podejścia wielopłaszczyznowego, obejmującego modyfikację nawyków, terapię lekami antycholinergicznymi, a także leczenie leżących u podstaw zaburzeń dolnych dróg moczowych zaparć i zakażeń układu moczowego, które mogą komplikować przebieg leczenia.

Modyfikacja nawyków, określana terminem uroterapia, obejmuje wszystkie nefarmakologiczne i niechirurgiczne metody leczenia poprzez standaryzację przyjmowania płynów, prewencję zaparć, regularne oddawanie moczu oraz naukę podstaw relaksacji podczas mikcji. Dziecko i jego opiekunowie są edukowani w zakresie prawidłowego funkcjonowania pęcherza moczowego i reakcji na parcia naglące. Ustalane są zasady prawidłowej mikcji, a zakażenia układu moczowego i zaparcia podlegają leczeniu. Leczenie ma na celu optymalizację opróżniania pęcherza i wywołanie pełnego rozluźnienia zwieracza lub przepony dna miednicy przed i podczas mikcji.

Strategie osiągnięcia tych celów obejmują:

1. Rzetelną informację i demistyfikację problemu, w tym objaśnienie prawidłowej funkcji dolnych dróg moczowych oraz ocenę w jakim stopniu dziecko odbiega od normy.

2. Instrukcje dotyczące postępowania z następującymi problemami:

- Regularne oddawanie moczu, wyprostowana pozycja w trakcie mikcji, świadomość i czucie oraz trening relaksacji przepony dna miednicy i unikanie wstrzymywania moczu.
- Porady dotyczące stylu życia określające zasady przyjmowania płynów, zapobiegania zaparciom itp.
- Rejestracja objawów i nawyków mikcyjnych przy użyciu dzienników mikcji oraz kart rejestrujących częstość i objętość mikcji.
- Wsparcie i zachęta poprzez stałe monitorowanie wyników przez opiekuna.

Nawracające infekcje dróg moczowych i zaparcia również powinny być leczone i należy im zapobiegać podczas leczenia. W przypadku dysfunkcji jelit i pęcherza zaleca się rozpoczęcie terapii od leczenia zaburzeń czynności jelit [512], ponieważ dysfunkcja dolnych dróg moczowych może ustąpić po udanym ich leczeniu.

Potrzebne może być dodanie innych metod terapeutycznych:

- Trening świadomej modulacji przepony dna miednicy z powtarzalnymi sesjami biofeedbacku z wizualizacją krzywych mikcyjnych i/lub aktywacji i relaksacji przepony dna miednicy.
- Czyste przerywane cewnikowanie w przypadku dużych objętości zalegających po mikcji.
- Terapia farmakologiczna lekami przeciwmuskarynowymi, jeśli występuje nadaktywność wypieracza.
- Jeśli szyja pęcherza stanowi przeszkodę zwiększającą opór podczas mikcji, można zastosować blokery receptora alfa-adrenergicznego.

Skuteczność leczenia można ocenić na podstawie poprawy opróżniania pęcherza moczowego i ustępowania związanych z tym objawów. Potrzebne są badania kliniczne z randomizacją oceniające różne formy terapii. Podobnie jak w przypadku nadaktywności wypieracza, naturalna historia nieleczonych dysfunkcji mikcji nie jest dobrze poznana a optymalny czas trwania terapii nieznany. Wskaźnik powodzenia programów uroterapii jest wysoki, niezależnie od składowych programu terapeutycznego. Jednak siła dowodów jest słaba, ponieważ większość badań dotyczących skuteczności programów uroterapii jest retrospektywna i niekontrolowana [533]. Przeprowadzona w ostatnim czasie analiza Cochrane wykazała, że wciąż brakuje rzetelnych danych dla stworzenia schematu leczenia opartego na faktach [534].

3.10.3.1. Szczególne terapie

Oprócz uroterapii istnieją inne szczególne metody terapeutyczne: fizjoterapia (np. ćwiczenia przepony dna miednicy), biofeedback, alarm wybudzeniowy i neuromodulacja. Chociaż dostępne w literaturze wyniki uzyskane dzięki tym zabiegom były korzystne, poziom dowodów pozostaje słaby, ponieważ opublikowano tylko kilka randomizowanych badań klinicznych [535 - 541].

Przeglądy systematyczne donoszą, że biofeedback jest skuteczną, nieinwazyjną metodą leczenia zaburzeń mikcji, z której skorzystało około 80% dzieci. W większości raportów poziom dowodów był słaby, dlatego niezbędne jest przeprowadzenie badań o silnym poziomie dowodów, takich jak randomizowane badania kliniczne [542].

W niedawno opublikowanym wielośrodkowym badaniu porównującym terapię behawioralną, placebo, chlorowoderek oksybutyniny, trening pęcherza i przepony dna miednicy, nie wykazano lepszych wyników treningu pęcherza i dna miednicy oraz oksybutyniny w porównaniu do standardowej uroterapii [532] (LE: 1b).

Opublikowano w ostatnim czasie 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące niedoczynnego pęcherza bez choroby neuropatycznej. Wykazano skuteczność przezskórnej interferencyjnej stymulacji elektrycznej i animowanego biofeedbacku z ćwiczeniami przepony dna miednicy [543, 544]. W niektórych przypadkach można dodatkowo zastosować farmakoterapię. Nieliczne badania dotyczące zastosowania ortosympatykomimetyków były opublikowane, ale poziom dowodów był słaby [545].

Nadaktywny pęcherz jest zjawiskiem dość powszechnym w populacji pediatrycznej. Chociaż zalecane jest etapowe podejście do leczenia, które zaczyna się od terapii behawioralnej, to leki przeciwmuskarynowe pozostają podstawą leczenia nadaktywności pęcherza. Oksybutynina jest najczęściej stosowanym lekiem przeciwmuskarynowym w populacji pediatrycznej. Odpowiedź na tę grupę leków jest zróżnicowana i u części pacjentów występują poważne skutki uboczne. Chociaż pojawiły się doniesienia o stosowaniu tolterodyny, fezoterodyny, trospium, propiweryny i solifenacyny u dzieci, to większość z nich stosowana była poza wskazaniami w odniesieniu do wieku i przepisów krajowych. Opublikowano kilka randomizowanych badań klinicznych, z których jedno dotyczące tolterodyny wykazało bezpieczeństwo jej stosowania, ale nie skuteczność [546], podczas gdy inne dotyczące propiweryny wykazało zarówno jej bezpieczeństwo, jak i skuteczność [547] (LE:1). Ostatnie badanie nad solifenacyną wykazało jej skuteczność, ale także działania niepożądane, takie jak zaparcia i zaburzenia w EKG [548].

Różnica w wynikach prawdopodobnie zależy od sposobu zaprojektowania badania. Pomimo słabego poziomu dowodów dotyczących skuteczności terapii leków antycholinergicznymi i przeciwmuskarynowymi, ich stosowanie jest zalecane ze względu na pozytywny wpływ na objawy nadaktywności pęcherza, co zostało opisane w wielu badaniach klinicznych. Sporadycznie stosowane są także α -blokery, choć w żadnym z randomizowanych badań klinicznych nie wykazano korzyści z takiej terapii [549]. Zastrzyk toksyny botulinowej wydaje się być obiecującym narzędziem terapeutycznym, ale może być stosowany wyłącznie poza wskazaniami ujętymi w rejestracji leku [550].

Według jednej z metaanaliz terapia neuromodulacyjna może prowadzić do lepszej częściowej poprawy nieneurogennej nadaktywności pęcherza; może jednak nie wywołać pełnej odpowiedzi na leczenie. Neuromodulacja stosowana w trybie ambulatoryjnym wydaje się być bardziej skuteczna niż neuromodulacja wykonywana samodzielnie [551]. Nowe sposoby leczenia mogą być zalecane tylko w przypadkach opornych na standardową terapię [552]. Pomimo dobrych wczesnych wyników leczenia istnieją dowody na wysoką częstość nawrotów choroby w długim okresie

obserwacji, co wymusza długoterminową obserwację pacjenta [553]. Ponadto wielu pacjentów może powrócić w okresie dorosłości z różnymi postaciami choroby dolnych dróg moczowych [554].

3.10.4. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia dziennych zaburzeń czynnościowych dolnych dróg moczowych u dzieci.

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Termin „dysfunkcja jelit i pęcherza” powinien być stosowany zamiast terminu „zespół dysfunkcji wydalania i mikcji”.	4
Dzienne zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych charakteryzują się wysokim współczynnikiem chorobowości (1% - 20%).	2

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Używaj dwudniowych dzienników mikcji i/lub dostosowanych kwestionariuszy do obiektywnej oceny objawów, nawyków przyjmowania płynów i oddawania moczu oraz odpowiedzi na leczenie.	2	Silna
Stosuj podejście etapowe, zaczynając od najmniej inwazyjnego leczenia w postępowaniu z dziennymi zaburzeniami czynnościowymi dolnych dróg moczowych u dzieci.	4	Słaba
W początkowej fazie leczenia zalecaj uroterapię obejmującą rehabilitację pęcherza oraz jelit.	2	Słaba
Jeśli występuje dysfunkcja jelit i pęcherza, najpierw należy leczyć dysfunkcję jelit.	2	Słaba
Używaj farmakoterapii (głównie leków przeciwskurczowych i antycholinergicznym) jako leczenie drugiego rzutu w terapii nadaktywnego pęcherza.	1	Silna
Używaj profilaktyki antybiotykowej tylko jeśli występują nawracające zakażenia.	2	Słaba
Ponowna ocena w przypadku niepowodzenia leczenia może obejmować badanie wideourodynamiczne, rezonans magnetyczny odcinka lędźwiowo-	3	Słaba

krzyżowego kręgosłupa i inne modyfikacje diagnostyczne. Użycie narzędzi terapeutycznych poza wskazaniami powinno być oferowane tylko w bardzo doświadczonych ośrodkach.		
---	--	--

3.11. Monosymptomatyczne moczenie nocne

3.11.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Monosymptomatyczne moczenie nocne jest definiowane jako przerywane nocne nietrzymanie moczu. U dzieci występuje stosunkowo często: w 5 – 10% u pacjentów w wieku siedmiu lat i w 1 – 2% u młodzieży. Ponieważ u około 15% pacjentów rocznie ustępuje samoistnie (w każdym wieku), jest uważane za stosunkowo łagodne schorzenie [530, 555]. U 7/100 moczących się siedmiolatków moczenie nocne przetrwa do wieku dorosłego. Moczenie nocne pierwotne rozpoznajemy gdy u dziecka nie wystąpił dłuższy niż 6 miesięcy okres suchości. Termin „wtórne moczenie nocne” jest używany wówczas, gdy dziecko lub osoba dorosła po okresie suchości trwającym minimum 6 miesięcy ponownie zaczyna się moczyć.

Niemonosymptomatyczne moczenie nocne definiuje się jako moczenie nocne współwystępujące z dziennymi objawami z dolnych dróg moczowych (LUTS, nawracające ZUM i/lub zaburzenia czynności jelit) [555, 556].

Konsekwencje moczenia nocnego, zarówno stres, konsekwencje emocjonalne i socjalne, mają ogromny wpływ na dziecko i jego opiekunów. Z tego względu leczenie moczenia nocnego zalecane jest już u pacjentów w 6 - 7 roku życia, biorąc pod uwagę stan psychiczny, oczekiwania rodzinne, problemy społeczne i pochodzenie kulturowe.

Istnieje wyraźny wpływ czynników genetycznych na moczenie nocne. Jeżeli nie występowało ono u żadnego z rodziców ani ich najbliższych krewnych, u dziecka istnieje 15% szans na wystąpienie moczenia nocnego. Jeżeli u jednego z rodziców lub ich najbliższych krewnych rozpoznano moczenie nocne, szansa wzrasta do 44%, a jeżeli występowało u obojga rodziców, prawdopodobieństwo wzrasta do 77%. Z genetycznego punktu widzenia moczenie nocne jest złożonym i niejednorodnym zaburzeniem. Na chromosomach 12, 13 i 22 opisano *loci* z nim związane [556]. Istnieje różnica w występowaniu zależna od płci niezależnie od wieku: moczenie nocne 2 razy częściej występuje u chłopców niż u dziewczynek.

Zaburzenia odbioru i przewodzenia bodźców są najważniejszym czynnikiem patofizjologicznym dla moczenia nocnego; dziecko nie budzi się, gdy pęcherz jest pełny. Oprócz zawyżonego progu pobudliwości, musi zaistnieć nierównowaga między produkcją moczu, a pojemnością i aktywnością

pęcherza w godzinach nocnych [530, 555, 556]. W ostatnim czasie zwrócono uwagę na chronobiologię mikcji, w której postuluje się istnienie zegara dobowego zlokalizowanego w nerkach, mózgu i pęcherzu moczowym [557] (LE: 1).

Stwierdzono i zbadano wysoką częstość współwystępowania zaburzeń oddychania podczas snu, takich jak obturacyjny bezdech senny, z nocną produkcją moczu. Objawy, takie jak nawykowe chrapanie, bezdechy, nadmierne pocenie się w nocy i oddychanie przez usta sugerują występowanie obturacyjnego bezdechu sennego i obligują do wypełnienia kwestionariusza snu mogącego naprowadzić na rozpoznanie przerostu migdałka podniebiennego.

3.11.2. Ocena diagnostyczna

Diagnoza stawiana jest głównie na podstawie wywiadu. Należy posługiwać się pytaniami ukierunkowanymi aby zróżnicować moczenie monosymptomatyczne od niemonosymptomatycznego, pierwotne od wtórnego oraz współistniejące problemy behawioralne lub psychologiczne czy zaburzenia oddychania podczas snu. Dodatkowo prawidłowo poprowadzony dwudniowy dzienniczek mikcji, pozwoli wykluczyć współistniejące LUTS czy polidypsję.

Nocna produkcja moczu oceniana jest poprzez zważenie pieluszek zużytych w nocy oraz dodanie do nich porannej porcji moczu [558]. Nocna produkcja moczu powinna być rejestrowane przez (co najmniej) dwutygodniowy okres – pozwoli to na ewentualne rozróżnienie pomiędzy nadmierną produkcją moczu w nocy (ponad 130% oczekiwanej pojemności pęcherza) a nocną nadreaktywnością pęcherza moczowego.

Badanie przedmiotowe należy wykonać ze szczególnym zwróceniem uwagi na zewnętrzne narządy płciowe wraz z otaczającą je skórą oraz na stan ubrań (mokra bielizna lub zabrudzenie stolcem).

Badanie ogólne moczu jest wskazane w przypadkach: nagłego moczenia nocnego, podejrzenia lub dodatniego wywiadu w kierunku zakażeń dróg moczowych lub polidypsji.

Uroflowometria i badanie ultrasonograficzne układu moczowego są wskazane w przypadkach: dodatniego wywiadu w kierunku operacyjnego leczenia układu moczowego, mikcji z użyciem tłoczni brzusznej, mikcji przerywanej, nieprawidłowego (słaby lub silny) strumienia moczu, wydłużonego czasu mikcji. Jeżeli współwystępuje czynnik mogący powodować zaburzenia oddychania podczas snu, pacjentowi należy zalecić konsultację laryngologiczną.

Jeżeli u pacjenta współwystępują zaburzenia rozwojowe, kłopoty z utrzymaniem uwagi lub trudności w nauce, problemy rodzinne i podejrzenie karania dziecka należy powiadomić o tym psychologa i skontrolować sytuację w przyszłości.

3.11.3. Postępowanie

Przed wprowadzeniem jakiegokolwiek formy leczenia najważniejszym jest wytłumaczenie zarówno dziecku jak i jego opiekunom patofizjologii moczenia nocnego aby wyjaśnić problem.

3.11.3.1. Środki wspomagające

Początkowo należy przeanalizować sposoby wspomagające proces leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem prawidłowych i regularnych nawyków żywieniowych. Należy podkreślić jak ważne jest spożywanie płynów w ciągu dnia i zmniejszenie ich spożycia przed snem. Prowadzenie kalendarza nocy mokrych i suchych, zwane również podstawowymi wskazówkami dla pęcherza, nie okazało się skuteczne we wczesnym leczeniu moczenia nocnego [559] (LE: 1a).

3.11.3.2. Postępowanie wyczekujące – poczekaj i zobacz

Jeżeli dziecko i jego rodzina nie są w stanie zastosować zaproponowanego sposobu leczenia lub metody leczenia nie są możliwe do zaakceptowania z powodu sytuacji rodzinnej, jeżeli brakuje determinacji, można wybrać podejście *poczekaj i zobacz*. Ważnym tutaj jest zwrócenie uwagi na konieczność noszenia przez dziecko pieluchy w nocy, aby zapewnić normalną jakość snu.

3.11.3.3. Alarm nocny

Zastosowanie tej metody leczenia polega na użyciu urządzenia, które jest aktywowane przez zmoczenie bielizny. Celem leczenia jest wybudzenie dziecka przez alarm, który może być akustyczny lub dotykowy, samemu lub z pomocą opiekuna. Metoda działania polega na powtarzaniu wybudzenia, przez co zmieniamy wysoki próg pobudzenia na niski i to w momencie wypełnienia pęcherza moczowego. Warunkiem powodzenia tej metody leczenia jest dobra współpraca z dzieckiem. Skuteczność alarmu nocnego wynosi w rzeczywistości 80% a odsetek nawrotów jest niski, szczególnie w przypadkach, gdy diureza nocna nie przekracza oczekiwanej pojemności pęcherza [560]. Regularne kontrole poprawiają skuteczność metody.

3.11.3.4. Leczenie farmakologiczne

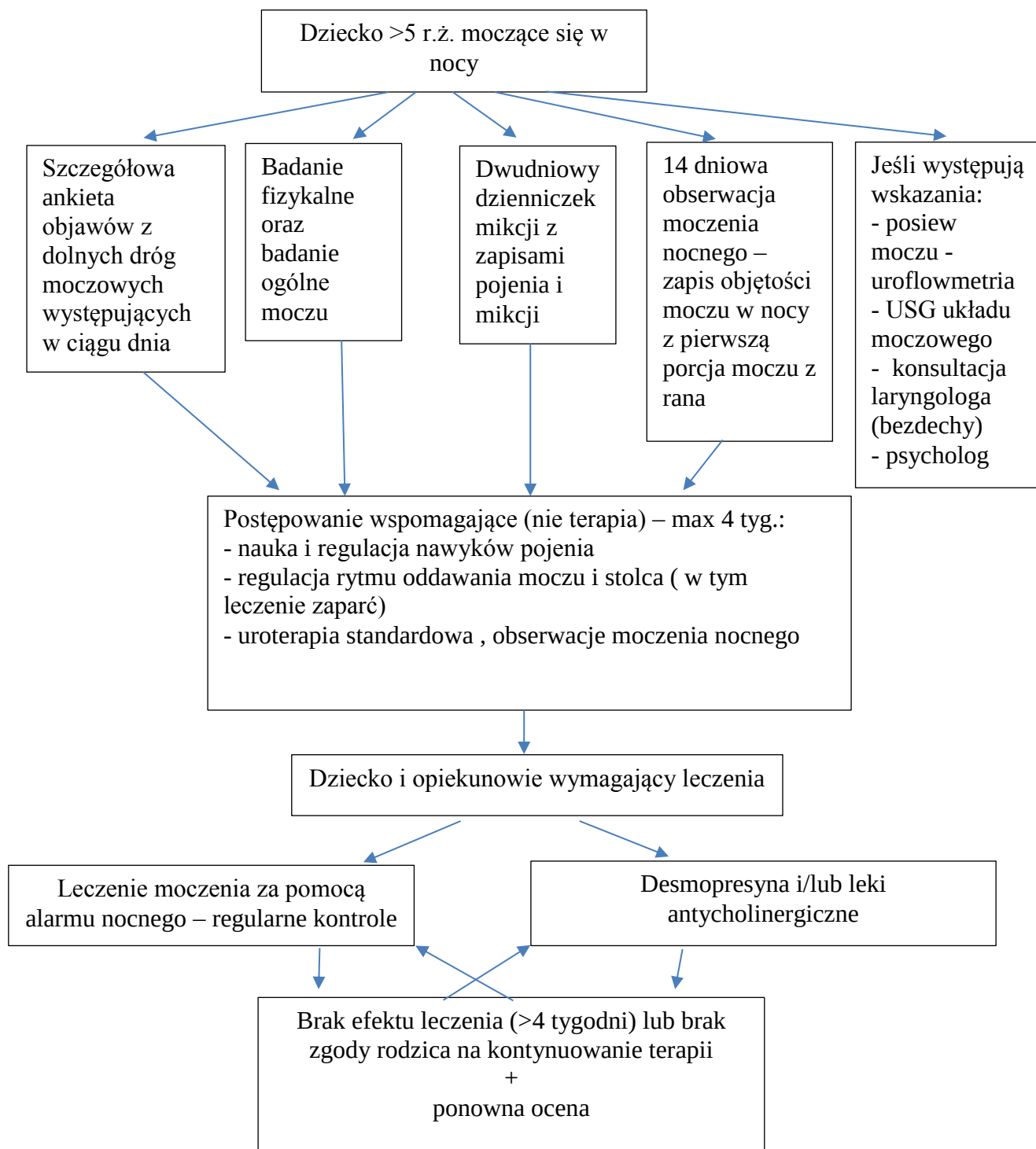
W przypadku poliurii nocnej ustąpienie objawów u 70% pacjentów można osiągnąć podczas leczenia desmopresyną, która podawana jest albo w postaci tabletek (200 - 400µg) albo podjęzykowego doustnego liofilizatu (120 - 240µg). Aerosol do nosa nie jest już zalecany ze

względu na podwyższone ryzyko przedawkowania [561, 562] (LE: 1). Wskaźniki nawrotów mogą być wysokie po przerwaniu terapii desmopresyną [555], chociaż ostatnio zaprezentowane wyniki badań wykazały niższe wskaźniki nawrotów [563] (LE: 1).

W przypadku leczenia moczenia nocnego opornego na desmopresynę lub w przypadku podejrzenia nocnej nadczynności pęcherza moczowego kombinacja desmopresyny z lekami przeciwskurczowymi lub antycholinergicznymi jest bezpieczna i skuteczna [558]. Imipramina, która była popularna w leczeniu moczenia nocnego, osiąga umiarkowany odsetek odpowiedzi wynoszący 50% i ma wysoki wskaźnik nawrotów po zaprzestaniu leczenia. Ponadto opisane zostało jej kardi toksyczne działanie oraz zgon w wyniku przedawkowania i dlatego nie należy jej stosować jako leczenie pierwszego rzutu [564] (LE: 1). Rycina 6 przedstawia stopniową ocenę i możliwości leczenia moczenia nocnego.

Pomimo przeprowadzenia licznych badań wykorzystujących neuromodulację i akupunkturę w leczeniu moczenia nocnego, obecnie zgodnie z danymi dostępnymi w piśmiennictwie brakuje dowodów na ich skuteczność, a tym samym ich zastosowanie jest wykluczone.

Rycina 6: Stopniowa ocena i możliwości leczenia moczenia nocnego



3.11.4. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia monosymptomatycznego moczenia nocnego

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Chronobiologia mikcji, w której udowodniono istnienie zegara dobowego w nerkach, mózgu i pęcherzu oraz zaburzenia w tej chronobiologii odgrywają główną rolę w patofizjologii moczenia nocnego.	1

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Nie należy leczyć dzieci w wieku poniżej pięciu lat, u których prawdopodobne jest spontaniczne ustąpienie dolegliwości. Należy poinformować rodzinę o mimowolnej naturze choroby, o wysokiej częstotliwości jej spontanicznego ustąpienia oraz o tym, że kara nie pomoże w leczeniu moczenia nocnego.	2	Silna
Użyj dzienników mikcji oraz kwestionariuszy aby wykluczyć dzienne objawy z dróg moczowych.	2	Silna
Wykonaj badanie ogólne moczu, aby wykluczyć obecność infekcji lub potencjalnych przyczyn, takich jak moczówka prosta.	2	Silna
Zaproponuj środki wspomagające w połączeniu z innymi metodami leczenia, z których dwie najważniejsze to: leczenie farmakologiczne i alarm nocny.	1	Silna
Zastosuj desmopresynę w potwierdzonej nocnej poliurii.	1	Silna
Zaoferuj alarm nocny w zmotywowanych i współpracujących rodzinach.	1	Silna

3.12. Postępowanie w przypadku pacjenta z pęcherzem neurogennym

3.12.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Pęcherz neurogeny rozumiany jako neurogenna dysfunkcja wypieraczowo - zwieraczowa (*NDSD – neurogenic detrusor sphincter dysfunction*) może być konsekwencją uszkodzenia układu nerwowego na różnym poziomie. Dysfunkcja ta przyczynia się do wystąpienia szeregu zaburzeń dolnych dróg moczowych (*LUTD - Lower Urinary Tract Disease*), które mogą prowadzić do nietrzymania moczu, zakażeń układu moczowego, odpływów pęcherzowo - moczowodowych, a ostatecznie do powstawania blizn w miąższu nerek i niewydolności nerek wymagającej dializy i/lub transplantacji. W pierwszym roku życia leczenie zachowawcze jest leczeniem z wyboru, niemniej w późniejszych etapach pacjent może wymagać leczenia operacyjnego, które pozwoli zapewnić odpowiednie warunki gromadzenia, utrzymywania i wydalania moczu [565 - 567]. Głównymi celami terapii są: zapobieganie zakażeniom układu moczowego i pogorszeniu jego stanu, uzyskanie stosownego dla wieku poziomu trzymania moczu a także osiągnięcie jak najwyższej jakości życia (*QoL – Quality of Life*). Z uwagi na współistniejące zaburzenia funkcji jelit, kolejnym celem jest uzyskanie trzymania stolca z zapewnieniem wypróżnień w akceptowalnych społecznie warunkach. Istotna jest także edukacja i leczenie zaburzeń funkcji seksualnych. Ze względu na zwiększone ryzyko rozwinęcia się reakcji alergicznej na lateks, od początku terapii należy korzystać z produktów bezlateksowych (np. rękawiczki, cewniki itp.) [568].

Pęcherz neurogeny u dzieci z mielodysplazją obejmuje różnorodne warianty dyssynergii zwieraczowo - wypieraczowej (*DSD – Detrusor-Sphincter Dyssynergia*) o szerokim zakresie nasilenia objawów [569]. U około 12% noworodków z mielodysplazją nie stwierdza się objawów dysfunkcji neurourologicznej przy urodzeniu [570]. Noworodki z mielodysplazją i początkowo prawidłowym wynikiem badania urodynamicznego są zagrożone pogorszeniem stanu neurologicznego w wyniku zakotwiczenia rdzenia kręgowego, szczególnie w czasie pierwszych sześciu lat życia. Ścisła obserwacja tych dzieci jest konieczna w celu wczesnego postawienia diagnozy i kwalifikacji tych pacjentów do operacyjnego leczenia zakotwiczonego rdzenia kręgowego, a także aby zapobiec postępującej destrukcji układu moczowego [570]. W chwili urodzenia u większości tych dzieci obraz górnych dróg moczowych jest prawidłowy, ale u 60% z nich, jeżeli nie będą prawidłowo leczone, dojdzie do uszkodzenia górnych dróg moczowych na podłożu zmian w pęcherzu moczowym, infekcji układu moczowego i/lub odpływów pęcherzowo - moczowodowych [571 - 574]. Współczesne analizy wykazują, że u około 50% z tych pacjentów stwierdza się nietrzymanie moczu, a u 15% z nich w 29 roku życia obserwuje się upośledzenie funkcji nerek [575]. Przegląd wyników terapii przeprowadzony w ostatnim czasie w grupie

pacjentów dorosłych po leczeniu przepukliny oponowo – rdzeniowej wykazał, że około 37% z nich (8 - 85%) trzyma mocz, u 25% obserwowane jest różnego stopnia uszkodzenie nerek, a 1.3% rozwinęło schyłkową niewydolność nerek [576]. Termin „trzymanie moczu” w raportach nie był jednoznaczny, a określenie „zawsze suchy” zastosowano tylko w co czwartej analizie [577].

Najczęstszą postacią wady jest mielodysplazja. Częstość występowania wad cewy nerwowej u dzieci w Europie wynosi 9.1 na 10 000 urodzeń i nie zmniejszyła się w ostatnich latach, pomimo zalecanej suplementacji kwasu foliowego [578]. Termin mielodysplazja obejmuje grupę anomalii rozwojowych, które wynikają z zaburzeń zamknięcia się cewy nerwowej. Te zmiany to: otwarty i zamknięty rozszczep kręgosłupa, przepuklina oponowa, oponowo – tłuszczowa lub oponowo – rdzeniowa. Ta ostatnia jest zdecydowanie najczęstsza i obarczona największą ilością współistniejących zaburzeń.

Badania prenatalne pozwalają zdiagnozować rozszczep kręgosłupa, dzięki czemu istnieje możliwość podjęcia próby wewnątrzmacicznego zaopatrzenia tej wady [579, 580]. Zmiany pourazowe i onkologiczne w obrębie rdzenia kręgowego, rzadziej spotykane w populacji dziecięcej, także mogą powodować poważne problemy urologiczne. Również inne wady wrodzone lub choroby nabyte mogą być przyczyną występowania pęcherza neurogennego. Zalicza się do nich całkowity lub częściowy zanik kości krzyżowej, który może być składową zespołu regresji kaudalnej [581]. U każdego dziecka z wadami anorektalnymi czy przetrwałą kloaką możliwy jest rozwój pęcherza neurogennego [582]. Pacjenci z mózgowym porażeniem dziecięcym mogą prezentować różnego stopnia zaburzenia mikcji, zwykle pod postacią niepohamowanych skurczów pęcherza moczowego (z powodu wzmożonej spastyczności mięśni dna miednicy mniejszej i kompleksu zwieraczy) oraz moczenie. Opisano również tzw. „nieneurogeny pęcherz neurogeny” w zespole Hinmana czy Ochoa, w których bez cech wady układu nerwowego, obserwuje się ciężką dysfunkcję pęcherza moczowego, dokładnie taką jak w typowym pęcherzu neurogenym [583, 584].

3.12.2. Klasyfikacja

Ponieważ dysfunkcja zwieracza pęcherza jest słabo skorelowana z typem i poziomem uszkodzenia rdzenia kręgowego, klasyfikacje urodynamiczna i funkcjonalna znajdują bardziej praktyczne zastosowanie w definiowaniu patologii dolnych dróg moczowych i planowaniu leczenia.

Pęcherz i zwieracz to dwa elementy działające synchronicznie jako jedna jednostka funkcjonalna. U pacjentów z zaburzeniami neurogennymi, faza wypełniania i opróżniania pęcherza mogą być

zakłócone. Pęcherz i zwieracz mogą wykazywać zarówno nadczynność funkcji jak i jej niedoczynność, oraz występować w czterech różnych kombinacjach. Ten system klasyfikacji opiera się na wynikach badań urodynamicznych [585 - 587]:

- nadczynny zwieracz i nadczynny pęcherz (wypieracz)
- nadczynny zwieracz i niedoczynny pęcherz (wypieracz)
- niedoczynny zwieracz i nadczynny pęcherz (wypieracz)
- niedoczynny zwieracz i niedoczynny pęcherz (wypieracz)

3.12.3. Ocena diagnostyczna

Aktualnie zastosowanie ma kilka schematów diagnostycznych [588 - 590]. Panel ekspertów opowiada się za aktywnym postępowaniem u dzieci z dysrafią. U pacjentów z pęcherzem ocenionym jako ‘bezpieczny’ podczas pierwszego badania urodynamicznego, kolejne badanie może być odroczone do ukończenia 1. roku życia.

3.12.3.1. Wywiad i ocena kliniczna

Wywiad powinien zawierać pytania dotyczące częstotliwości czystego przerywanego cewnikowania (CIC), wycieków moczu, pojemności pęcherza moczowego, zakażeń układu moczowego, przyjmowanych leków, funkcji układu pokarmowego, jak również zmian w obrazie neurologicznym. Szczegółowe badanie kliniczne jest konieczne, obowiązkowo z uwzględnieniem badania narządów płciowych zewnętrznych i płeców. Dwudniowy dzienniczek mikcji z zapisem objętości i czasu spożywanych płynów oraz częstotliwością CIC, objętością pęcherza i wyciekiem moczu może dostarczyć dodatkowych informacji o skuteczności leczenia.

3.12.3.2. Badania laboratoryjne i badanie moczu

Prawidłowy poziom kreatyniny powinien zostać osiągnięty po pierwszym tygodniu życia; w późniejszym okresie życia, poziom cystatyny jest bardziej adekwatnym parametrem monitorowania wydolności nerek [591, 592]. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy upośledzenia czynności nerek, leczenie powinno zostać zmodyfikowane. Kryteria badania ogólnego moczu są takie same jak dla zakażenia układu moczowego (ZUM) (patrz rozdział 3.9). Znacznie łatwiej jest uzyskać mocz cewnikowany u tych pacjentów, którzy prowadzą CIC. Do monitorowania zakażeń układu

moczowego w domu można wykorzystać testy paskowe. Szczegóły postępowania przedstawiono w rozdziale 3.12.4.5.

3.12.3.3. Badanie ultrasonograficzne

Po urodzeniu należy wykonać badanie USG nerek i pęcherza moczowego, a następnie powtarzać je co roku. Jeśli w międzyczasie nastąpiły jakiekolwiek zmiany kliniczne, badanie należy przyspieszyć. Poszerzenia w obrębie górnych dróg moczowych powinny być odnotowane zgodnie z systemem klasyfikacji Towarzystwa Urologii Płodowej (*Society of Foetal Urology*) [593] i zawierać wymiary kielichów nerkowych oraz wymiar przednio-tylny (AP) miedniczki nerkowej. Opis badania powinien uwzględniać ocenę zalegania moczu w pęcherzu jak i grubość ściany pęcherza moczowego. Odnotowane powinno być poszerzenie moczowodu za pęcherzem moczowym. Wykazano, że grubość ściany pęcherza moczowego nie jest czynnikiem prognostycznym występowania wysokiego ciśnienia w pęcherzu moczowym podczas mikcji i gromadzenia moczu. Parametr ten nie może być wykorzystany jako nieinwazyjny marker pomiaru ryzyka uszkodzenia górnych dróg moczowych [594].

3.12.3.4. Badanie urodynamiczne/wideourodynamiczne

Badanie urodynamiczne (UD) jest jednym z najważniejszych narzędzi w diagnostyce pacjentów z pęcherzem neurogennym. U noworodków z rozszczepem otwartym kręgosłupa (nieprawidłowe zamknięcie listka mezodermalnego nad rozwijającym się kanałem kręgowym, skutkujące otwartą raną najczęściej występującą w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, która zawiera rozszczepione, niepokryte skórą kręgi) pierwsze badanie urodynamiczne powinno być wykonane po ustąpieniu wstrząsu rdzeniowego, a więc po operacji zamknięcia ubytku powłok, zwykle pomiędzy 2 a 3 miesiącem życia. Badanie urodynamiczne i jego interpretacja, zwłaszcza u noworodków, mogą być trudne - dotychczas nie zostały opracowane wartości standardowe. Kolejne badania powinny być powtarzane co roku, w zależności od stanu klinicznego dziecka. Od okresu dojrzewania pojemność pęcherza, maksymalne ciśnienie wypieracza, ciśnienie wycieku moczu (*leak point pressure*) wzrastają znacząco [596]. Dlatego w tym okresie uważna obserwacja jest obowiązkowa.

3.12.3.4.1 Przygotowanie do badania urodynamicznego

Przed każdym badaniem urodynamicznym należy wykonać badanie ogólne moczu. Przed pierwszym badaniem należy zastosować profilaktykę antybiotykową. Analiza Cochrane obejmująca dziewięć randomizowanych, kontrolowanych prób wykazała, że podanie profilaktyki

antybiotykowej w porównaniu do placebo zmniejsza ryzyko znaczącej bakterii z 12% do 4% po przeprowadzonym badaniu urodynamicznym. Nie stwierdzono jednak istotnych różnic dotyczących ilości objawowych zakażeń układu moczowego (20% vs 28%), gorączki i objawów dyzurycznych [597]. Jeśli stwierdza się znaczącą bakterię, antybiotykoterapia powinna zostać rozważona; u starszych pacjentów wystarczająca może być pojedyncza dawka antybiotyku [598].

Badanie urodynamiczne powinno zawierać:

- pojemność cystometryczną pęcherza moczowego;
- wewnątrzpęcherzowe ciśnienie wypełniania;
- podatność wypieracza;
- ciśnienie wewnątrzpęcherzowe w momencie mikcji lub wycieku moczu;
- obecność lub brak nadczynności wypieracza;
- ocenę funkcji zwieracza wewnętrznego i zewnętrznego;
- stopień współdziałania wypieracza i zwieracza podczas mikcji;
- objętość moczu zalegająca w pęcherzu po mikcji.

W okresie niemowlęcym można uzyskać informację o ciśnieniu wypełnienia pęcherza moczowego oraz ciśnieniu i objętości pęcherza moczowego, przy których dziecko oddaje mocz lub następuje jego wyciek [595]. Wysokość ciśnienia śródpęcherzowego, przy którym następuje wyciek moczu jest bardziej adekwatną wartością niż wysokość ciśnienia śródprzysadnego, przy którym następuje wyciek moczu, ale utrzymanie sondy doodbytniczej u niemowlęcia może być trudne [595]. Dołączenie obrazowania z użyciem fluoroskopii (badanie wideourodynamiczne) dostarcza informacji na temat występowania odpływu pęcherzowo - moczowodowego, ciśnienia przy jakim ten odpływ występuje oraz położenia szyi pęcherza moczowego zarówno podczas jego wypełniania, wycieku jak i mikcji.

3.12.3.4.2 Uroflowmetria

Uroflowmetria rzadko znajduje zastosowanie u chorych z zaburzeniami o podłożu neurogennym, ponieważ nie dochodzi tu do mikcji spontanicznej. Uroflowmetria może być jednak przydatnym narzędziem diagnostycznym u pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym, nie-neurogennym pęcherzem neurogennym lub innymi chorobami neurologicznymi pozwalającymi na aktywną mikcję. Badanie to zapewnia obiektywny sposób oceny wydolności oddawania moczu, a przy użyciu elektromiografii przepony miednicy mniejszej pozwala określić współdziałanie mięśni

wypieracza i zwieracza. Zaleganie moczu po mikcji mierzy się przy pomocy badania USG. Głównym ograniczeniem uroflowmetrii jest uzyskanie odpowiedniego poziomu współpracy z dzieckiem [599 - 602].

3.12.3.5 Badania urodynamiczne

Należy zachować standardy ICCS w prowadzeniu i opisywaniu badań urodynamicznych [522, 585]. Badanie oparte na fizjologicznym wypełnianiu pęcherza moczowego u dzieci z pęcherzem neurogennym wykazały zwiększoną nadaktywność w porównaniu z diagnozami opartymi na badaniu konwencjonalnym [603, 604]. Może to stanowić opcję diagnostyczną dla pacjentów, których wyniki klasycznej UD są niespójne z objawami klinicznymi i wynikami innych badań [604].

3.12.3.6 Cystouretrografia fikcyjna (CUM)

Jeżeli niedostępny jest sprzęt do badania wideourodynamicznego, wówczas CUM połączona z badaniem urodynamicznym jest alternatywą dla potwierdzenia lub wykluczenia odpływów pęcherzowo – moczowodowych oraz zobrazowania dolnych dróg moczowych, w tym cewki moczowej.

3.12.3.7 Badanie scyntygraficzne nerek

Scyntygrafia DMSA (*Technetium Dimercapto-Succinic Acid*) jest złotym standardem w ocenie miąższu nerek. We współczesnych analizach blizny nerkowe można wykryć u nawet 46% pacjentów w miarę upływu lat [605 - 607]. Pozytywny wynik scyntyigrafii DMSA dobrze koreluje z występowaniem nadciśnienia tętniczego w wieku dorosłym, podczas gdy USG słabo uwidacznia blizny nerkowe [607]. Z tego też powodu, scyntygrafia DMSA zalecana jest jako badanie podstawowe w pierwszym roku życia.

3.12.4 Postępowanie

Opieka medyczna nad dzieckiem z pęcherzem neurogennym wymaga stałego, długotrwałego, wielospecjalistycznego podejścia. Istnieją rozbieżności w poglądach na temat optymalnego czasu rozpoczęcia leczenia: podejście czynne vs podejście wyczekujące [565 - 567]. Przyjmując postawę wyczekującą w jednym z badań 11 z 60 dzieci wymagało augmentacji pęcherza podczas obserwacji trwającej 16 lat, a u 7 z 58 stwierdzono spadek funkcji nerek, w tym u 2 pacjentów spadek był

istotny (krytyczny) [608]. Jakość życia u pacjentów po rozszczepie kręgosłupa zależy od możliwości trzymania moczu, niezależnie od typu i poziomu rozszczepu kręgosłupa czy obecności lub braku zastawki komorowo - otrzewnowej [609].

Otwarta i endoskopowa chirurgia płodu pozwala zamknąć ubytek w przepuklinie oponowo – rdzeniowej tak wcześnie jak to możliwe, w celu ograniczenia uszkodzeń neurologicznych, ortopedycznych i urologicznych [610]. Brooks i wsp. w badaniu MOMS nie wykazali różnicy w konieczności prowadzenia cewnikowania przerywanego u dzieci po przebytej operacji wewnątrzmaciczej i wykonanej po urodzeniu [580]. Stwierdzili natomiast mniejsze trabekulowanie ściany pęcherza moczowego u pacjentów operowanych prenatalnie. Średni czas trwania ciąży (28.3 vs 35.2) wydaje się nie mieć wpływu na funkcję pęcherza moczowego w pierwszych latach życia dziecka [611]. Pomimo obiecujących doniesień [611 - 614] opiekunowie powinni być świadomi ryzyka wystąpienia u takiego pacjenta pęcherza neurogennego, zgodnie z wynikami brazylijskiej grupy badawczej [615]. Regularne i szczegółowe badania kontrolne, w tym UD, są wskazane u wszystkich pacjentów.

3.12.4.1 Wczesne postępowanie z przerywanym cewnikowaniem

Wprowadzenie czystego przerywanego cewnikowania tuż po urodzeniu oraz operacja naprawcza wady OUN wykazały zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań nerkowych i konieczności przeprowadzenia augmentacji pęcherza moczowego w późniejszym wieku [616 - 618]. U niemowląt bez jakichkolwiek oznak utrudnionego wydalania moczu, cewnikowanie może być opóźnione tylko w wybranych przypadkach. Dzieci te powinny podlegać szczególnej obserwacji i kontroli pod kątem wystąpienia ZUM lub jakichkolwiek innych zmian w drogach moczowych widocznych w badaniach: USG i urodynamicznym. Wczesne wprowadzenie cewnikowania pozwala opiekunom opanować technikę wykonywania procedury, a dziecku zaakceptować ją w starszym wieku [619, 620].

Analiza Cochrane, jak i aktualne doniesienia pokazują, że brakuje dowodów, które mogłyby stwierdzić z czym związane jest ryzyko wystąpienia ZUM u pacjentów stosujących CIC. Ryzyko ZUM nie koreluje z zastosowaniem sterylnej lub czystej techniki cewnikowania, z zastosowaniem powlekanego lub niepowlekanego, jednorazowego (sterylnego) lub wielorazowego (czystego) cewnika moczowego, samocewnikowaniem lub cewnikowaniem przez inną osobę czy jakiegokolwiek innej strategii postępowania [621 - 624]. Oceniając florę bakteryjną cewnika, zaobserwowano spadek wzrostu potencjalnie chorobotwórczych bakterii przy zastosowaniu cewników hydrofilowych. Ich użycie wiązało się również ze wzrostem zadowolenia pacjentów

[625]. W oparciu o aktualne dane nie można stwierdzić przewagi któregośkolwiek rodzaju cewnika, techniki czy strategii postępowania nad innymi.

3.12.4.2 Leczenie zachowawcze

Leki antycholinergiczne/antymuskarynowe redukują/zapobiegają nadreaktywności wypieracza i zmniejszają ciśnienie wewnątrz pęcherza moczowego [626, 627]. Efekty działania tej grupy leków oraz skutki uboczne zależą od rozmieszczenia receptorów M1-M5 [628]. W pęcherzu moczowym obecne są receptory M2 i M3 [627, 629]. Najczęściej stosowanym lekiem u dzieci z pęcherzem neurogennym jest oksybutynina. Skuteczność oksybutyniny obserwowana jest nawet w 93% przypadków [630, 631]. Działania niepożądane zależne są od dawki leku (np. suchość w ustach, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia widzenia, nietolerancja ciepła itp.), co ogranicza jej stosowanie. Podanie leku wprost do pęcherza moczowego ma znacząco wyższą biodostępność, która wynika z pominięcia metabolizmu odbywającego się w przewodzie pokarmowym po doustnym podaniu leku. Dodatkowo obserwujemy miejscowy wpływ na aktywność włókien C, co może być przyczyną zróżnicowanego efektu terapeutycznego leku podanego tym sposobem [632, 633]. U pacjentów z ciężkimi skutkami ubocznymi należy rozważyć dopęcherzowe podanie leku. Taka droga podania (dopęcherzowa), jak wykazały odległe wyniki, jest dobrze tolerowana i efektywna [634, 635]. Przeszkórne podanie leku także prowadzi do obniżenia stosunku N-desetyloksybutyniny do oksybutyniny w surowicy, aczkolwiek u 12 z 41 pacjentów obserwowano odczyny skórne [636]. Istnieją pewne obawy działań niepożądanych oksybutyniny na OUN [637, 638]. Badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą oraz analizy przypadków nie wykazywały szkodliwego wpływu na uwagę i pamięć u dzieci [639, 640]. Tolterodyna, solifenacyna, chlorek trospium i propyweryna oraz ich kombinacje to substancje, które również można stosować u dzieci [641 – 647]. Doustna dawka oksybutyniny wynosi do 0.2mg/kg m.c. co 8 godzin [627] i podawana jest trzy razy dziennie. Dawka dopęcherzowa może wynosić nawet 0.7 mg/kg m.c./dobę, a przezskórna 1.3-3.9 mg/dobę. Dawkowanie innych leków jest następujące: tolterodyna 0.5 - 4 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych, solifenacyna 1.25 do 10 mg na dobę (pojedyncza dawka), propyweryna 0.8 mg/kg m.c./dobę w dwóch dawkach podzielonych i chlorek trospium do 3 razy po 15 mg, począwszy od 3 razy po 5 mg. Z wyjątkiem oksybutyniny pozostałe leki antycholinergiczne są stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami (*off label*), co musi zostać wyjaśnione opiekunom.

Wprowadzenie wczesnej profilaktyki lekami antycholinergicznymi spowodowało obniżenie poziomu uszkodzenia nerek oraz spowolnienie zmian prowadzących do operacji augmentacji pęcherza moczowego [616, 618, 648]. Agoniści receptora β_3 , jak mirabegron, mogą być

alternatywnymi, skutecznymi lekami u pacjentów z pęcherzem neurogennym. Dotychczasowe doświadczenie w stosowaniu tych substancji jest znikome [649], dlatego brakuje zaleceń dotyczących ich stosowania.

Antagoniści receptora α mogą usprawnić opróżnianie pęcherza u dzieci z pęcherzem neurogennym [650]. Doksazosyna w początkowej dawce 0.5 do 1.0 mg lub chlorowodorkiem tamsulozyny w średniej (0.0002-0.0004 mg/kg m.c./dobę) lub wysokiej dawce (0.0004-0.0008 mg/kg m.c./dobę) podawane były dzieciom z pęcherzami neurogennymi [650 - 652]. Były dobrze tolerowane, ale nie przynosiły efektu, przynajmniej w jednym badaniu [651].

Iniekcje z toksyny botulinowej A: w pęcherzach neurogennych opornych na leczenie antycholinergiczne, opcjonalnym sposobem leczenia są podśluzówkowe lub śródmięśniowe podania toksyny onabotulinowej A w mięsień wypieracz. Jest to leczenie poza zarejestrowanymi wskazaniami (off label) [653, 654]. W populacji dziecięcej trzymanie moczu można uzyskać u 32 - 100% pacjentów, zmniejszenie maksymalnego ciśnienia wypieracza z 32 do 54%, wzrost maksymalnej pojemności cystometrycznej z 27 do 162% oraz poprawę podatności pęcherza na poziomie 28 -176% [653]. Skuteczność toksyny botulinowej A wydaje się być większa w pęcherzach z wyraźną nadmierną aktywnością mięśnia wypieracza, podczas gdy jej stosowanie w pęcherzach niepodatnych, bez czynności skurczowej może nie przynieść efektu leczniczego [655, 656]. Badana jest również skuteczność iniekcji toksyny botulinowej w okolicę trójkąta pęcherza. Takie podanie wydaje się być bezpieczne w kontekście ryzyka spowodowania odpływów lub uszkodzenia górnych dróg moczowych [657].

Najczęściej stosowana dawka toksyny botulinowej A wynosi od 10 do 12 U/kg m.c. przy maksymalnej dawce od 200 U do 360 U [653]. W jednym z badań użyto dawki 5U/kg m.c. uzyskując porównywalne wyniki [658]. Brak badań z randomizacją określających skuteczną dawkę toksyny botulinowej A u dzieci. Dawka optymalna i czas zastosowania preparatu w populacji dziecięcej pozostają wciąż niejednoznaczne. Toksyna botulinowa A utrzymuje swoje działanie przez 3 do 12 miesięcy (0-25), a skuteczność jej powtarzanych podań wynosiła, według jednego z badań, 10 lat [654, 659, 660].

Ostrzyknięcie zwieracza cewki moczowej toksyną botulinową A powoduje obniżenie oporu cewki moczowej i poprawia mikcję. Dowody takiej podaży są jednak zbyt słabe, aby zalecić jej rutynowe stosowanie w celu zmniejszania oporu cewkowego. U pacjentów opornych na inne metody lecznicze podanie toksyny w okolicę zwieracza cewki moczowej może zostać uznane za alternatywną metodę leczenia [661, 662].

Neuromodulacja

Wewnątrzpęcherzowa stymulacja elektryczna pęcherza moczowego [663 - 665], stymulacja nerwów krzyżowych [666, 667] i neuromodulacja przezskórna [668] znajdują się w fazie doświadczalnej i nie mogą być stosowane poza badaniami klinicznymi. Podobnie jest w przypadku wewnątrżoponowych zabiegów łączenia dróg nerwowych somatyczno – autonomicznych [669, 670].

Poszerzanie cewki moczowej

Celem takiego postępowania jest obniżenie ciśnienia otwarcia poprzez obniżenie ciśnienia wypływu moczu (leak – point). W tym celu należy poszerzyć ujście zewnętrzne cewki moczowej w znieczuleniu ogólnym do rozmiaru 36Ch. Szczególnie u kobiet, procedura ta jest bezpieczna i skuteczna w wybranych przypadkach [671 - 673].

Przetoka pęcherzowo – skórna (vesicostmia)

Przetoka pęcherzowo – skórna (zalecana jest metoda Blocksom'a [674]) jest metodą obniżającą ciśnienie w pęcherzu moczowym u dzieci/novorodków, w przypadku gdy opiekunowie nie zgadzają się na czyste przerywane cewnikowanie (CIC) lub jest ono trudne bądź niemożliwe do przeprowadzenia [675]. Szczególnie u noworodków i niemowląt ze znacznym poszerzeniem górnych dróg moczowych, wyprowadzenie przetoki powinno być brane pod uwagę podczas planowania leczenia. Wadą tej metody jest trudność dopasowania zbiornika moczu u starszych pacjentów. Alternatywą może być *cystostomy button*, z powikłaniami rzędu 34% (głównie ZUM) w średnim okresie obserwacji wynoszącym 37 miesięcy [676].

3.12.4.3 Postępowanie w przypadku nietrzymania stolca

Dzieci z pęcherzem neurogennym mają zwykle upośledzoną neurogennie także funkcję jelit. Nietrzymanie stolca może mieć nawet bardziej negatywny wpływ na jakość życia tych pacjentów, ponieważ nieprzyjemny zapach może być przyczyną społecznej izolacji. Celem leczenia jest doprowadzenie do prawidłowego rytmu wypróżnień oraz uzyskanie trzymania stolca. Schemat postępowania powinien być dostosowany do potrzeb pacjenta, które z wiekiem ulegają zmianom. Poza dietą małymi porcjami bogatymi w błonnik i prawidłową podażą płynów [627], pacjent i opiekunowie powinni uzyskać informacje dotyczące miejsc ewentualnej kontroli.

Nietrzymanie stolca jest początkowo najczęściej kontrolowane za pomocą łagodnych środków przeczyszczających, takich jak oleje mineralne połączone z lewatywami w celu ułatwienia

usuwania treści jelitowej. Aby umożliwić dziecku defekację raz dziennie o określonej porze można zastosować czopki doodbytnicze lub ręczną stymulację, która wykonywana jest przez rodziców lub opiekunów. Obecnie to lewatywa jest jednym z najważniejszych środków leczniczych pacjentów z nietrzymaniem stolca o podłożu neurogennym. Regularne płukanie jelita grubego znacząco zmniejsza ryzyko nietrzymania stolca i może pozytywnie wpływać zarówno na stopień napięcia zwieracza odbytu jak i na pojemność odbytnicy [677]. Ryzyko perforacji jelita związane z wykonaniem lewatywy jest niskie i wynosi 1 na 50 tysięcy pacjentów [678]. W okresie dziecięcym, większość pacjentów jest w tym zakresie zależna od rodziców lub opiekunów. W późniejszym okresie, płukanie przezodbytnicze staje się trudne ze względów anatomicznych i społecznych. U starszych pacjentów sposobem oczyszczania przewodu pokarmowego jest jego płukanie zgodne z perystaltyką jelit. Służy temu przetoka Malone'a (MACE – Malone Antegrade Continence Enema), którą można także wytworzyć po stronie lewej [679, 680]. W długoterminowym badaniu 105 pacjentów, 69% z nich zachowało prawidłowe opróżnianie jelit. Płukanie rozpoczynali od roztworu soli fizjologicznej, następnie używali *GoLYTELY* (PEG-3350 i roztwór elektrolitów). Dodatki takie jak bisacodyl, gliceryna itp. potrzebne były u 34% pacjentów. U 63% pacjentów wystąpiły powikłania związane z samą przetoką (zakażenia, wycieki, zwężenie), 33% wymagało rewizji operacyjnej, a u 6% stomię zamknięto [681]. Pacjent powinien zostać poinformowany, że ten sposób opróżniania jelita jest czasochłonny i wymaga co najmniej 20-60 min.

3.12.4.4 Zakażenia układu moczowego

Infekcje dróg moczowych występują często u dzieci z pęcherzami neurogennymi. Dotychczas brakuje konsensusu dotyczącego profilaktyki, diagnostyki i leczenia dzieci z pęcherzem neurogennym, które prowadzą CIC [682]. Chociaż bakteriuria spotykana jest u więcej niż połowy prowadzących CIC, pacjenci bez objawów ZUM nie wymagają leczenia [683, 684]. Jak wynika z badań z randomizacją, stała profilaktyka antybiotykowa (*CAP – continous antibiotic prophylaxis*) prowadzi do wzrostu oporności bakterii. U osób, u których zaprzestano stosowania profilaktyki, oporność bakterii zmniejszyła się. Jednakże u 38 spośród 88 pacjentów ponownie rozpoczęło profilaktykę antybiotykową z powodu nawracających ZUM lub na prośbę opiekunów [685]. Badanie kohortowe 20 pacjentów potwierdziło to doniesienie. Stała profilaktyka antybiotykowa nie chroni przed rozwojem objawowych zakażeń układu moczowego ani powstawaniem nowych blizn nerkowych zwiększając ryzyko oporności bakterii [686]. Badanie z randomizacją na populacji 20 dzieci wykazało, że kapsułki z żurawiną znamienne zmniejszyły poziom zarówno ZUM jak i

bakteriurii [687]. Profilaktykę antybiotykową w przypadkach nawracających ZUM należy zastosować jeśli stwierdzony został odpływ pęcherzowo - moczowodowy [688, 689].

3.12.4.4.1 Zakażenie układu moczowego i czyste przerywane cewnikowanie

Częstość występowania bezobjawowej bakteriurii wynosi od 42% do 76% [619, 627, 690]. Badanie przekrojowe u 40 dzieci z pęcherzem neurogennym wykazało, że używanie cewników CIC przez okres trzech tygodni, w porównaniu z jednym tygodniem zwiększyło częstość występowania bakteriurii z 34% do 74% (na początku badania wynosiło 60%). Podczas badania żaden pacjent nie rozwinął objawowego ZUM [691]. Nie wykazano korzyści prowadzenia profilaktyki antybiotykowej u pacjentów z pęcherzem neurogennym, którzy prowadzą CIC [627]. U pacjentów z nawracającymi ZUM opcją leczenia jest dopęcherzowe podawanie gentamycyny [692, 693].

Odpływ pęcherzowo - moczowodowy

Wtórny odpływ pęcherzowo - moczowodowy u pacjentów z pęcherzem neurogennym zwiększa ryzyko odmiedniczkowego zapalenia nerek. Leczenie odpływów jest zależne od funkcji pęcherza moczowego i związane z leczeniem antycholinergicznym, CIC i w późniejszym okresie – augmentacją pęcherza [694]. U pacjentów z wcześniej zdiagnozowanymi odpływami lub odpływami przetrwałymi po włączeniu leczenia, ujawnionymi podczas badania wideourodynamicznego przy niskim ciśnieniu śródpęcherzowym, istnieje wysokie ryzyko odmiedniczkowego zapalenia nerek [695]. Pacjenci z odpływem wysokiego stopnia przed augmentacją pęcherza, są bardziej zagrożeni uporczywymi objawowymi odpływami po enterocystoplastyce [696]. Dlatego jednoczesne przeszczepienie moczowodów w objawowych odpływach wysokiego stopnia, zwłaszcza u osób z odpływami przy niskim ciśnieniu, powinno być omówione z rodzicami/opiekunami pacjenta. Wskaźnik niepowodzeń w leczeniu endoskopowym sięga 75% w okresie obserwacji wynoszącym średnio 4.5 roku [697]. W metodzie otwartej, w której obserwujemy wyższy wskaźnik powodzenia leczenia, mamy jednak do czynienia ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zwężenia [698].

3.12.4.5 Seksualność

Seksualność, która nie jest istotnym problemem w dzieciństwie, staje się ważną kwestią w późniejszym okresie życia pacjenta. Pacjenci z mielodysplazją, pomimo iż temat ten był przez lata pomijany, utrzymują kontakty seksualne [699]. Częstość występowania przedwczesnego dojrzewania płciowego jest wyższa u dziewcząt z przepukliną oponowo – rdzeniową [700]. Badania

wskazują, że co najmniej 15 - 20% mężczyzn jest zdolnych do ojcostwa, a 70% kobiet może zająć w ciąży i utrzymać ją do rozwiązania. Ważne jest by zapewnić pacjentom doradztwo seksualne już we wczesnym okresie dojrzewania.

W niektórych badaniach pochodzących z USA i Holandii, kobiety wydają się być bardziej aktywne seksualnie niż mężczyźni [699, 701]; we włoskim badaniu bardziej aktywni byli mężczyźni [701]. Aktywność seksualna związana jest z poziomem wystąpienia uszkodzenia układu nerwowego [702, 703]. Erekcję można poprawić dzięki sildenafilowi u 80% mężczyzn [704, 705]. Zespolenie neurochirurgiczne między nerwem pachwinowym a grzbietowym prącia u pacjentów z uszkodzeniem poniżej L3 i zaburzeniami czucia wciąż należy traktować jako leczenie eksperymentalne [701, 706]. Tylko 17% do 1/3 pacjentów rozmawia ze swoim lekarzem na tematy dotyczące seksualności, 25 - 68% pacjentów zostało poinformowanych przez swoich lekarzy o funkcjach rozrodczych [699]. Wczesne rozmowy na temat seksualności w okresie dojrzewania są zlecane i powinny być prowadzone przez urologów dziecięcych leczących tę grupę pacjentów.

3.12.4.6 Augmentacja pęcherza moczowego

U pacjentów, u których leczenie zachowawcze, w tym zastosowana toksyna botulinowa A, (wskazania patrz rozdział 3.12.4.3) nie przyniosło skutków w postaci niskociśnieniowego zbiornika o dobrej pojemności i podatności, należy proponować augmentację pęcherza moczowego. Do zabiegu augmentacji można wykorzystać fragmenty zarówno jelita cienkiego jak i grubego [707]. Ze względu na powikłania takie jak zespół krwimoczu z bolesną mikcją oraz wtórne nowotwory złośliwe, które pojawiają się wcześniej niż przy zastosowaniu innych odcinków przewodu pokarmowego, żołądek jest rzadko wykorzystywany do augmentacji pęcherza moczowego [708 - 711]. Enterocystoplastyka zwiększa pojemność pęcherza, zmniejsza ciśnienie wypełniania i może poprawić spływ moczu z górnych dróg moczowych [712]. Akceptowalny społecznie poziom trzymania moczu można osiągnąć wytwarzając dodatkowy sposób opróżniania pęcherza moczowego [713]. Pacjentom, którzy nie są w stanie prowadzić CIC przez cewkę moczową należy proponować szczelną przetokę pęcherzowo-skórną do cewnikowania. Poziom powikłań i rewizji chirurgicznych u tych pacjentów jest wysoki. Według *American College of Surgeons` National Surgica Quality Database* w okresie 30 dniowej obserwacji u około 30% pacjentów doszło do powikłań (23-33%). Odsetek reoperacji w krótkim okresie od zabiegu wynosił 13% [714, 715]. Liczba powikłań wzrasta wraz z wydłużeniem się czasu obserwacji tych pacjentów [714 - 717]. Po 10 latach obserwacji, według *Paediatric Health Information System*, ilość pęknięć pęcherza

moczowego wynosiła 6.4%, zwężeń jelita cienkiego 10.3%, kamicy pęcherza moczowego 36%, odmiedniczkowego zapalenia nerek więcej niż 30%, a 13% pacjentów wymagało ponownej augmentacji [718]. Perforację pęcherza moczowego, jako najgorsze możliwe powikłanie, odnotowano w 6 - 13% przypadków [719]. Poziom zakażeń w układzie drenu komorowo – otrzewnowego po zabiegach gastroenterologicznych i urologicznych waha się pomiędzy 0 a 22%. W ostatnim badaniu wykazano, iż przygotowanie jelita cienkiego nie miało wpływu na ilość tego typu zakażeń (10.5 vs 8.3%) [720]. Nie tylko powikłania chirurgiczne należy brać pod uwagę przy ocenie augmentacji pęcherza moczowego. Istotne są również powikłania metaboliczne takie jak: zaburzenia równowagi kwasowo – zasadowej, zmniejszenie poziomu witaminy B12 i utrata gęstości kości. Biegunki oraz częstość oddawania stolca może się zwiększyć po resekcjach jelitowych [721]. U pacjentów po augmentacji pęcherza, ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów zośliwych jest wyższe [722, 723]. Wskazana jest stała obserwacja tej grupy pacjentów, która obejmować powinna: badanie fizykalne, badanie USG, gazometrię krwi (pH, poziom zasad), ocenę funkcji nerek i poziom witaminy B12, jeśli podczas zabiegu użyto fragmentu jelita cienkiego. Cystoskopia wykonywana dziesięć lat po zabiegu augmentacji nie wpływa na obniżenie kosztów leczenia [724, 725], ale może pomóc we wczesnym rozpoznaniu choroby nowotworowej. Woodhouse i wsp. nie zalecają cystoskopii w ciągu pierwszych piętnastu lat od zabiegu [726]. Wartość corocznej oceny cystoskopowej pęcherza po zabiegu jak dotąd nie została potwierdzona w badaniach. Badanie urodynamiczne po augmentacji pęcherza moczowego jest wskazane tylko wówczas, gdy doszło do poszerzenia górnych dróg moczowych lub/i nietrzymania moczu po operacji [727].

Sposobem na uniknięcie skutków ubocznych plastyki pęcherza z użyciem wstawki jelitowej jest wykorzystanie do zabiegu własnego moczowodu pacjenta. Współwystępowanie małego, obkurczonego pęcherza ze znacznym poszerzeniem moczowodu i afunkcyjnej nerki jest rzadkim zjawiskiem. Procedura została po raz pierwszy opisana w 1973 r. przez Ecksteina [728]; powodzenie zależy od odpowiedniego doboru pacjentów, a konieczność reaugmentacji może osiągnąć nawet 73% [729, 730].

Autoaugmentacja z zastosowaniem detrusorektomii (wycięcia części wypieracza) lub detrusormyotomii (nacięcie mięśnia wypieracza) z wytworzeniem uchylka pęcherza pozwala uniknąć powikłań metabolicznych związanych z użyciem wstawki jelitowej. Doniesienia dotyczące tej metody są sprzeczne dlatego tę technikę można stosować w ściśle wybranych przypadkach [731 - 734]. Aby uzyskać dobry wynik leczenia, przedoperacyjna pojemność pęcherza powinna wynosić 75-80% pojemności oczekiwanej [735, 736]. Wykazano, że plastyka śluzówkowo – mięśniowa nie jest równie skuteczna jak zabieg standardowy z użyciem wstawki jelitowej [737]. Użycie tkanek z

inżynierii genetycznej, efektywnych in vitro i w modelu zwierzęcym, również nie przyniosło efektów odpowiadających zabiegowi z użyciem jelita cienkiego, dając więcej powikłań [738, 739]. Te alternatywne metody należy w chwili obecnej traktować jako eksperymentalne stosując tylko jako element prób klinicznych.

3.12.4.7 Procedury wpływające na opróżnienie pęcherza moczowego

Dotychczas nie zatwierdzono żadnego leczenia farmakologicznego zwiększającego opór przy opróżnianiu pęcherza moczowego. Pobudzenie receptora α -adrenergicznego w szyi pęcherza nie przyniosło oczekiwanych skutków [740 - 745]. Użycie podwieszek powięziowych autologicznych lub z tworzywa sztucznego pozwala uzyskać trzymanie moczu u 40-100% pacjentów. W większości przypadków efekt uzyskuje się łącząc taki zabieg z augmentacją pęcherza [746, 747]. Cewnikowanie przez zrekonstruowaną szyję pęcherza moczowego lub uciśniętą cewkę moczową może być trudne dlatego wielu chirurgów łączy tą technikę z wytworzeniem przetoki do cewnikowania [565]. W odróżnieniu od taśm autologicznych, użycie materiałów sztucznych wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań u dziewczynek stosujących CIC [748]. U chłopców opisana metoda mogłaby być stosowana jako alternatywa [749], jednak braku długoterminowych wyników leczenia, pozostawia tą metodą w fazie eksperymentalnej do prób klinicznych. W 1973 roku Scott wprowadził sztuczne zwieracze [750]. W wybranej grupie pacjentów ich zastosowanie pozwala w 85 % przypadków na utrzymanie moczu [751 - 754]. Dobrymi kandydatami do zastosowania tej metody są pacjenci po okresie dojrzewania, kontrolujący wydalanie moczu oraz z odpowiednią zręcznością manualną. W bardzo wyselekcjonowanej grupie pacjentów po augmentacji pęcherza moczowego, CIC przez zwieracz jest możliwe [755]. Poziom komplikacji wynosi 29% a odsetek rewizji 100% w zależności od czasu obserwacji [756].

Ryzyko konieczności wykonania augmentacji pęcherza u pacjentów po operacji szyi pęcherza sięga >30%, u połowy z nich w tym czasie dojdzie do nowych uszkodzeń górnych dróg moczowych [757, 758]. U pacjentów z dobrą objętością i podatnością pęcherza, bez wskazań do augmentacji, istnieje ryzyko pooperacyjnych zmian w funkcjonowaniu pęcherza. Wymagana jest stała obserwacja i badania urodynamiczne, by uniknąć uszkodzeń górnych dróg moczowych i przewlekłej niewydolności nerek.

Rekonstrukcja szyi pęcherza wykonywana jest najczęściej u pacjentów z wadami ekstroficznymi. Efekty są zadowalające. U dzieci z neurogennym pęcherzem wyniki są mniej korzystne [759]. U

większości pacjentów konieczne jest wytworzenie szczelnej przetoki do cewnikowania, z powodu trudności z prowadzeniem CIC przez cewkę moczową. W jednym z badań 10% - 33% pacjentów nadal wykonuje CIC przez cewkę moczową. Odsetek reoperacji wyniósł u nich 67% a 79% w okresie obserwacji wynoszącym od siedmiu do dziesięciu lat [760]. U pacjentów, którzy mimo procedury wpływającej na opróżnianie pęcherza nadal nie trzymają moczu opcją leczenia jest całkowite zamknięcie szyi pęcherza z wytworzeniem szczelnej przetoki do cewnikowania. Połączenie metod wykorzystujących podwieszki oraz wydłużenie cewki moczowej może zwiększyć stopień trzymania moczu [761].

Zastosowanie środków wypełniających daje mierne efekty (10 - 40%), które w większości przypadków są tymczasowe [762 - 764]. Postępowanie takie jednak nie wpływa negatywnie na dalsze wyniki chirurgicznego leczenia [762].

Zamknięcie szyi pęcherza jest często postrzegane jako ostateczna metoda leczenia pacjentów z przetrwałym nietrzymaniem moczu. U dziewczynek przecięcia cewki dokonuje się pomiędzy szyją pęcherza a cewką moczową, u chłopców – powyżej prostaty z zachowaniem pęczków nerwowych. Jest to skuteczna metoda uzyskania trzymania moczu w połączeniu z wytworzeniem skórno kanału do cewnikowania +/- augmentacji jako zabiegu pierwotnego lub wtórnego [765, 766]. Odsetek powikłań sięga do 1/3 przypadków. Obserwuje się możliwość wystąpienia przetoki pęcherzowo – cewkowej lub pęcherzowo – pochwowej (do 15%) [767], zwiększone ryzyko kamicy pęcherza moczowego, perforację pęcherza, uszkodzenie górnych dróg moczowych, jeśli pacjent nie akceptuje CIC i płukania pęcherza [767, 768].

3.12.4.8 Skórny tunel do cewnikowania

Większość pacjentów z pęcherzem neurogennym wymaga czystego przerywanego cewnikowania. Jeśli nie jest to możliwe, zbyt czasochłonne lub kosztowne, należy zaproponować pacjentowi możliwość wykonania trzymającej skórnej przetoki do cewnikowania. Podobny schemat dotyczy pacjentów po zabiegach w obrębie szyi pęcherza. Szczególne korzyści czerpią z tej procedury pacjenci na wózkach inwalidzkich, którzy często mają trudności z cewnikowaniem przez cewkę moczową będąc zależnymi w tej procedurze od innych osób. W badaniach długoterminowych ilość rewizji przetoki z powodu zwężenia, w zależności od jej rodzaju wynosiła 50 - 60% [769, 770].

Przetoka może być zlokalizowana w pępku lub w prawym dolnym kwadrancie brzucha. Do jej wytworzenia można wykorzystać plastykę VQZ [771]. Przed zabiegiem należy dokładnie

wyznaczyć miejsce wyłonienia przetoki tak, aby pacjent miał do niej swobodny dostęp. Czasami przetokę należy wyłonić w górnych kwadrantach brzucha, głównie z powodu znacznego skrzywienia kręgosłupa i otyłości.

3.12.4.9 Szczelne i nieszczelne skórne kanały do cewnikowania

Nieszczelne odprowadzenie moczu należy rozważyć u pacjentów, którzy nie chcą lub nie są w stanie wykonywać CIC, a którzy potrzebują odprowadzenia moczu z powodu uszkodzenia górnych dróg moczowych lub przyczyn społecznych. U dzieci i młodzieży, zbiornik moczu wytworzony z użyciem fragmentu jelita grubego okazał się obarczony mniejszą ilością powikłań niż zbiornik z fragmentu jelita cienkiego [772 - 775]. Całkowite usunięcie pęcherza moczowego u dzieci i młodzieży jest niezwykle rzadkie, ale może być konieczne u osób dorosłych z powodu wtórnych nowotworów lub trudności z odprowadzaniem moczu. Duże zabiegi na pęcherzu moczowym lub szyi pęcherza powinny być wykonywane w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie chirurgiczne i przeszkolony personel zapewniający opiekę pooperacyjną [713, 776, 777].

W procesie leczniczym tych pacjentów można zastosować algorytmy przedstawione poniżej (Ryc. 7 i 8).

3.12.5 Kontrola

Pacjenci z pęcherzem neurogennym wymagają stałego monitorowania obejmującego nie tylko opiekę urologiczną, ale także neurologiczną i ortopedyczną. Regularne badanie dolnych i górnych dróg moczowych jest obowiązkowe. W przypadku zauważonych zmian w obrębie dróg moczowych, winno się przeprowadzić reocenę stanu neurologicznego. Badanie MRI rdzenia kręgowego pozwala wykluczyć wtórne zakotwiczenie rdzenia lub nasilenie wodogłowa. Analogicznie, jeśli pojawiają się niezauważalne wcześniej zmiany w obrazie neurologicznym, należy powtórzyć diagnostykę układu moczowego.

W celu uniknięcia powikłań metabolicznych, u pacjentów po przebytych rekonstrukcjach pęcherza moczowego z użyciem wstawki z jelita, konieczne są badania okresowe określające funkcje nerek, równowagę kwasowo – zasadową, poziom witaminy B12.

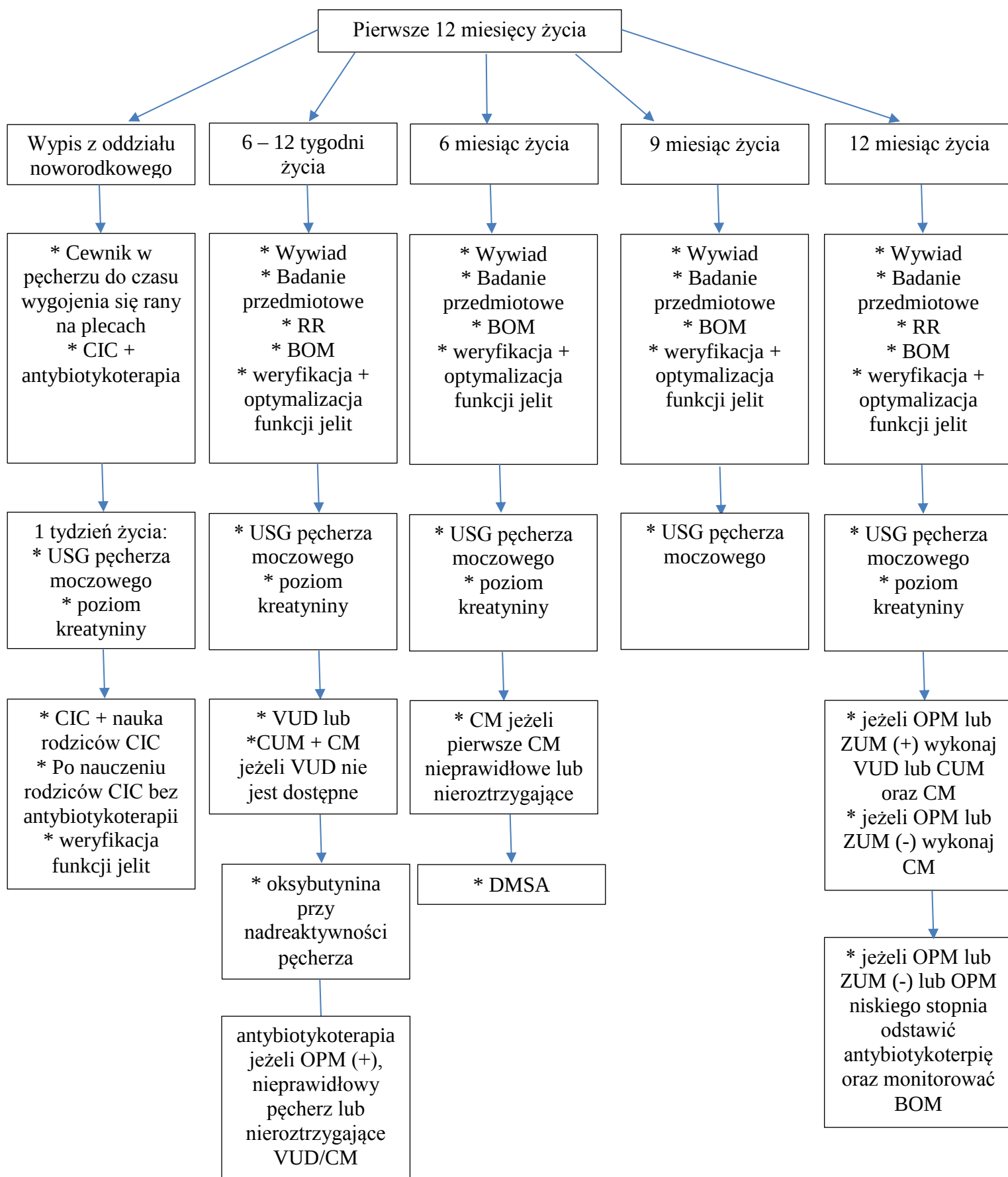
Istnieje zwiększone ryzyko wtórnych nowotworów złośliwych u pacjentów z neurogennym pęcherzem, zarówno u tych po przebytej augmentacji z użyciem wstawki jelitowej jak i u tych, którzy nie byli poddani temu zabiegowi [723, 778 - 785]. Pacjentów należy poinformować o tym

ryzyku i możliwych objawach takich jak krwimocz. Dane dotyczące odległej obserwacji są niewystarczające, ale w odpowiednim czasie (po 10 - 15 latach od zabiegu) należy rozważyć coroczną cystoskopię.

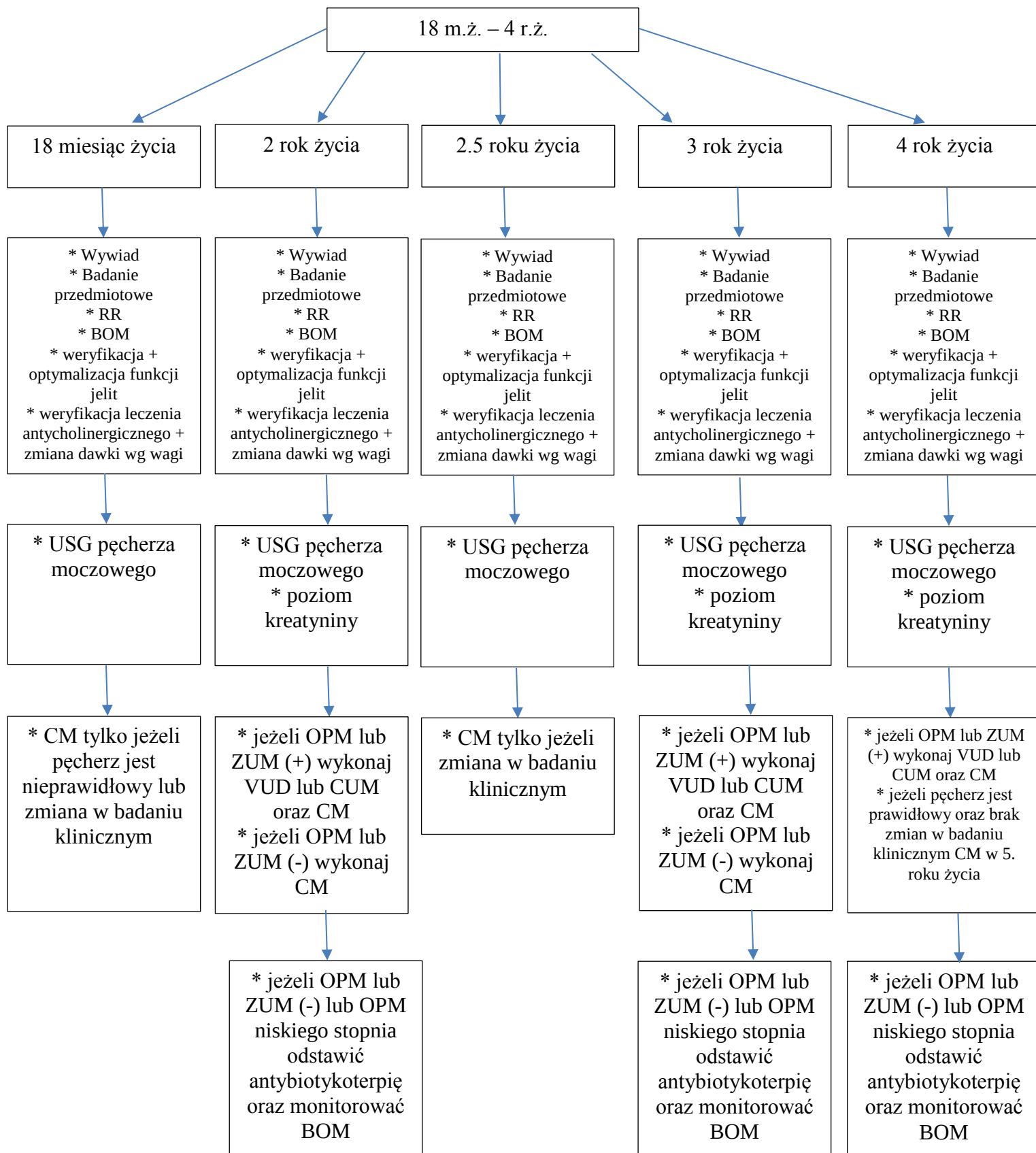
3.12.6 Samoorganizacja pacjentów

Organizacje zrzeszające pacjentów z podobnymi problemami zdrowotnymi pomagają rodzicom, opiekunom i samym pacjentom we wszystkich aspektach codziennego życia. Należy zachęcać pacjentów do angażowania się w działalność takich grup.

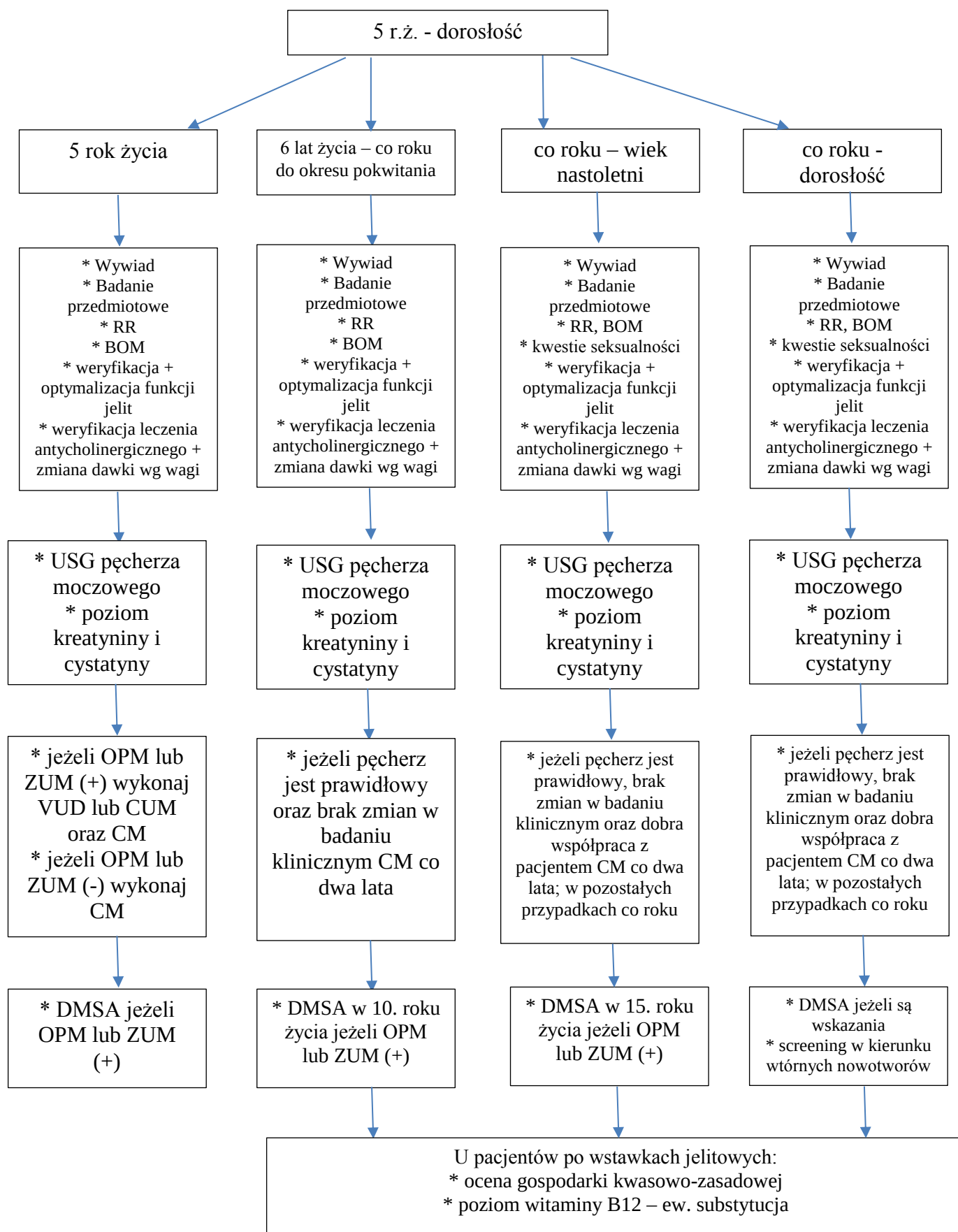
Rycina 7a: Postępowanie z pacjentem z mielodysplazją i pęcherzem neurogennym – pierwszy rok życia



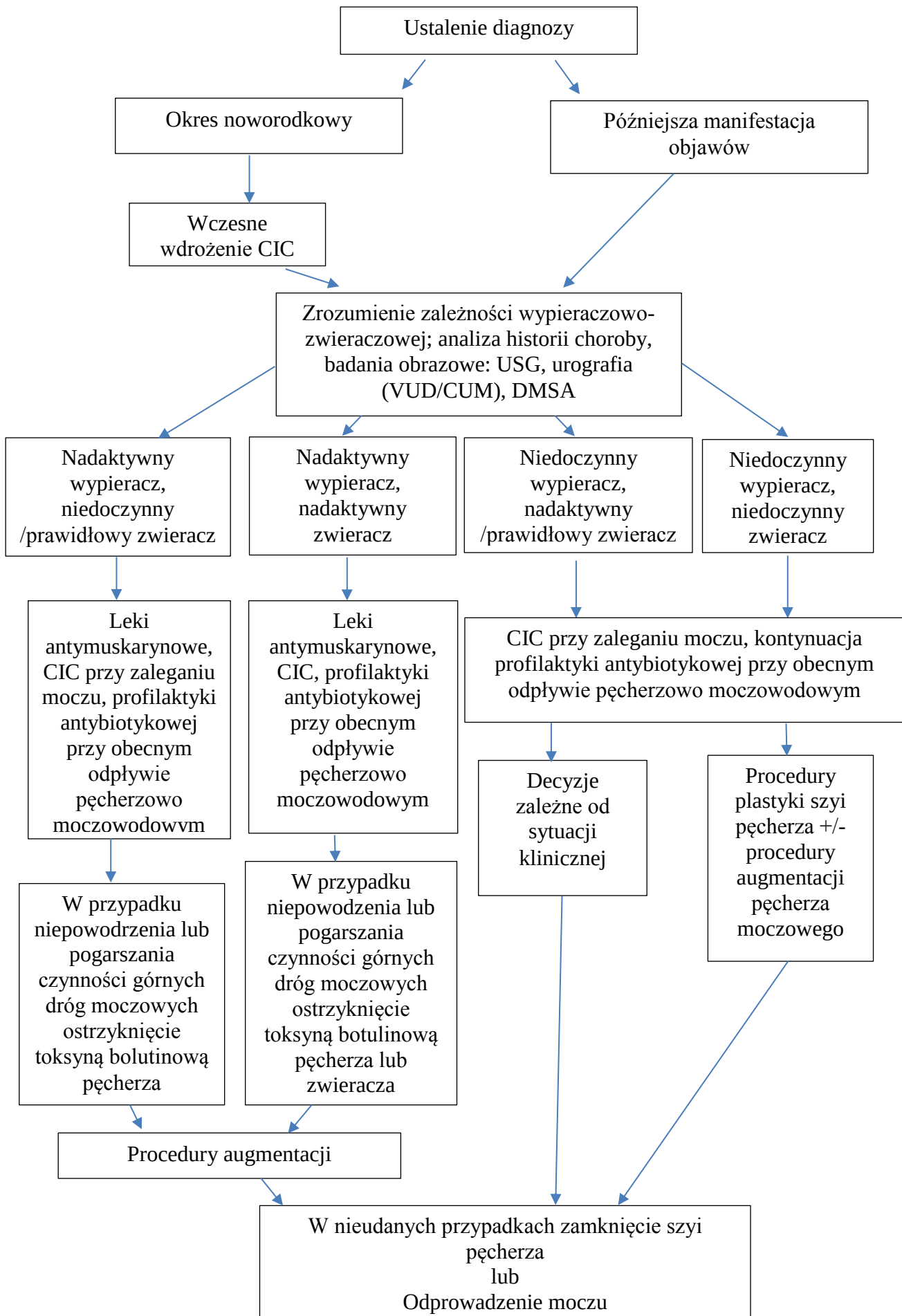
Rycina 7b: Postępowanie z pacjentem z mielodysplazją i pęcherzem neurogennym – 18 miesiąc życia – 4 rok życia



Rycina 7c: Postępowanie z pacjentem z mielodysplazją i pęcherzem neurogennym – 5 rok życia - dorosłość



Rycina 8: Algorytm postępowania u pacjentów z wadami rozszczepowymi kręgosłupa i pęcherzem neurogennym



CIC – czyste przerywane cewnikowanie; ZUM – zakażenie układu moczowego; USG – ultrasonografia; CUM – cystouretrografia mikcyjna; VUD – badanie wideourodynamiczne; DMSA – renoscyntygrafia DMSA; CM – cystometria; RR – ciśnienie krwi; BOM – badanie ogólne moczu; OPM – odpływ pęcherzowo-moczowodowy

3.12.7 Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia pęcherza neurogennego u dzieci

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Neurogenna dysfunkcja koordynacji zwieraczowo – wypieraczowej może skutkować różnymi formami zaburzeń dolnych dróg moczowych i ostatecznie prowadzić do nietrzymania moczu, ZUM, odpływów pęcherzowo – moczowodowych, tworzenia blizn w nerkach.	2a
U dzieci najczęstszą przyczyną neurogennej dysfunkcji koordynacji zwieraczowo – wypieraczowej jest mielodysplazja (grupa zaburzeń rozwojowych będąca skutkiem nieprawidłowego zamykania się cewy nerwowej).	2
Nieprawidłowa funkcja zwieracza pęcherza moczowego jest słabo skorelowana z wysokością powstania uszkodzenia rdzenia kręgowego. W związku z tym klasyfikacje urodynamiczna i funkcjonalna znajdują bardziej praktyczne zastosowanie w definiowaniu zakresu choroby i planowaniu leczenia.	2a
U dzieci z pęcherzem neurogennym obok zaburzeń układu moczowego, występują zaburzenia układu pokarmowego, które wymagają leczenia.	2a
Głównymi celami leczenia są zapobieganie dalszemu uszkodzeniu dróg moczowych oraz osiągnięcie trzymywania moczu w odpowiednim wieku.	2a
Wstrzyknięcie toksyny botulinowej w mięsień wypieracz u dzieci opornych na leczenie antycholinergiczne, wykazało pozytywny efekt kliniczny i w badaniu urodynamicznym.	2a

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Badanie urodynamiczne powinno być wykonane u każdego pacjenta z rozszczepem kręgosłupa, jak również u każdego pacjenta z podejrzeniem pęcherza neurogennego celem oceny zagrożenia dla górnych dróg moczowych oraz oceny czynności mięśnia wypieracza i zwieracza pęcherza moczowego.	2	Silna
U wszystkich noworodków należy rozpocząć czyste przerywane cewnikowanie zaraz po urodzeniu. U dzieci z niewydolnym zwieraczem oraz bez cech nadreaktywności pęcherza, cewnikowanie może być odroczone w czasie, ale dzieci te wymagają regularnego badania ogólnego moczu, wykonywania badań USG nerek oraz badania urodynamicznego.	3	Silna
U dzieci z podejrzeniem nadaktywnego wypieracza należy stosować leki antycholinergiczne.	2	Silna
U dzieci opornych na leczenie lekami antycholinergicznymi podśluzówkowe lub śródwypieraczowe podanie toksyny botulinowej A jest alternatywną i mniej inwazyjną metodą leczenia w porównaniu z augmentacją pęcherza.	2	Silna
Leczenie nietrzymania stolca jest ważnym elementem w osiągnięciu czystości i samodzielności. Leczenie to powinno rozpocząć się od łagodnych środków przeczyszczających oraz czopków. Jeżeli leczenie takie jest niewystarczające zalecane jest wykonywanie lewatyw. W przypadku niepowodzenia należy rozważyć wyłonienie szczelnej przetoki kałowej.	3	Silna
Augumentacja pęcherza z zastosowaniem jelita cienkiego lub grubego jest zalecana u pacjentów z oporną na leczenie nadaktywnością mięśnia wypieracza, małą pojemnością i słabą podatnością pęcherza, które mogą być przyczynami uszkodzenia górnych dróg moczowych i nietrzymania moczu. Ryzyko powikłań i konsekwencji zastosowania operacyjnych i nieoperacyjnych metod leczenia przewyższa ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia	2	Silna

górnych dróg moczowych +/- nietrzymania moczu.		
U pacjentów z pęcherzem neurogennym i niewydolnym zwieraczem należy zaproponować wyłonienie szczelnej przetoki moczowej. U większości pacjentów operacja ta powinna być przeprowadzona równocześnie z augmentacją pęcherza.	3	Słaba
Wyłonienie skórnej przetoki moczowej do cewnikowania powinno być wykonane u pacjentów, którzy nie mogą cewnikować się przez cewkę.	3	Słaba
Każdy pacjent powinien być objęty stałą, trwającą całe życie, opieką lekarską. Kwestie dotyczące sfery seksualnej oraz płodności powinny być podjęte przed lub w czasie okresu pokwitania.	3	Słaba
Zakażenia układu moczowego są bardzo częste u dzieci z pęcherzem neurogennym, ale tylko objawowe zakażenia powinny być leczone.	3	Słaba

3.13 Poszerzenie górnych dróg moczowych (przeszkoda na poziomie UPJ i UVJ)

3.13.1 Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Określenie, który pacjent uzyska poprawę po interwencji chirurgicznej w przypadku poszerzenia górnych dróg moczowych pozostaje istotnym problemem klinicznym. Przeszkodę podmiędniczkową definiuje się jako zaburzenie spływu moczu z miedniczki do bliższej części moczowodu (ang. *UPJ – ureteropelvic junction*), z następowym poszerzeniem układu zbiorczego nerki oraz ryzykiem uszkodzenia nerek. Jest to najczęstsza przyczyna wodonercza u noworodków [786]. W populacji noworodków całkowita częstość występowania tej patologii wynosi 1:1500, a stosunek płci męskiej do żeńskiej 2:1.

Przeszkoda w połączeniu pęcherzowo-moczowodowym (ang. *UVJ - ureterovesical junction*) jest zlokalizowana w obrębie dystalnej części moczowodu, w miejscu jego połączenia z pęcherzem moczowym - powszechnie definiujemy ten stan jako pierwotny zwężeniowy moczowód olbrzymi. Moczowody olbrzymie są drugą najczęstszą przyczyną wodonercza u noworodka. Występują częściej chłopców i częściej po lewej stronie [787]. Zróznicowanie pomiędzy przeszkodowym a nieprzeszkodowym poszerzeniem dróg moczowych może być bardzo trudne, ponieważ zdefiniowanie „przeszkody” nie jest jednoznaczne. Obecnie najpopularniejsza definicja określa ją

jako dowolne ograniczenie odpływu moczu, które nieleczone prowadzi do postępującego pogorszenia czynności nerek [788].

3.13.2 Ocena diagnostyczna

Powszechnie stosowana diagnostyka ultrasonograficzna płodu skutkuje wyższym wskaźnikiem wykrywalności prenatalnego wodonercza [789]. Wyzwaniem terapeutycznym jest decyzja, które spośród dzieci z poszerzeniem górnych dróg moczowych wymagają tylko obserwacji, które leczenia zachowawczego, a które interwencji chirurgicznej. Pomimo ogromnej dostępności narzędzi diagnostycznych nie istnieje jedno badanie pozwalające zróżnicować postacie przeszkodowe od nieprzeszkodowych. (patrz Ryc. 9)

3.13.2.1 USG prenatalne

Rutynowo ocena obecności nerek płodu odbywa się pomiędzy 16 a 18 tygodniem ciąży, kiedy prawie całość płynu owodniowego składa się z moczu. Najlepszym czasem dla oceny płodowych dróg moczowych jest 28 tydzień ciąży. Jeśli wówczas obecne jest poszerzenie, ocena ultrasonograficzna powinna zawierać następujące informacje:

- lateralizację, stopień poszerzenia i echogeniczność nerek;
- obecność wodonercza bez lub z poszerzeniem moczowodu;
- objętość pęcherza i jego opróżnianie;
- płeć dziecka;
- objętość płynu owodniowego [790].

3.13.2.2 USG postnatalne

Ponieważ po urodzeniu przejściowa oliguria noworodka trwa około 48 godzin, badania obrazowe należy wykonać po ustąpieniu poporodowej oligurii. Jedynie w ciężkich przypadkach (obustronne poszerzenie, jedyna nerka, małowodzie) zalecana jest natychmiastowa ultrasonografia [791]. Badanie powinno ocenić wymiar przednio-tylny miedniczki nerkowej, wymiary i morfologię kielichów nerkowych, rozmiar nerki, grubość miąższu, echogeniczność kory, wymiary i morfologię moczowodów, ścianę pęcherza i objętość zalegającego moczu.

3.13.2.3 Cystoureterografia mikcyjna (CUM)

U noworodków z rozpoznaniem poszerzeniem górnych dróg moczowych należy poszukiwać pierwotnych i ważnych przyczyn poszerzenia, takich jak:

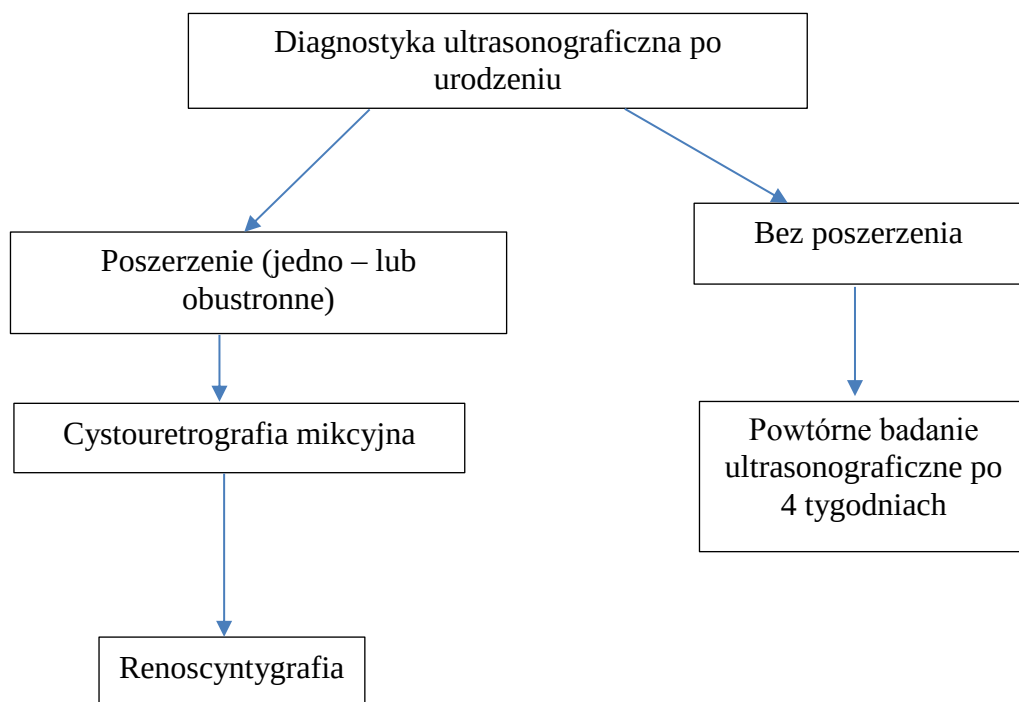
- odpływ pęcherzowo-moczowodowy (stwierdzany u nawet 25% chorych dzieci) [792];
- zastawki cewki tylnej;
- ureterocele;
- uchyłki pęcherza;
- pęcherz neurogeny.

CUM jest metodą z wyboru w podstawowej diagnostyce poszerzenia górnych dróg moczowych [793].

3.13.2.4 Renoscyntygrafia dynamiczna

Renoscyntygrafia dynamiczna jest najczęściej wykorzystywanym narzędziem do oceny nasilenia wodonercza oraz istotności zaburzeń spływu moczu z nerki. Scyntygrafia z użyciem merkaptoacetylotriglicyny (MAG3) znaczonej Technetem-99m (99mTc) jest metodą z wyboru. Istotnym jest, aby przeprowadzać badanie w wystandaryzowanych warunkach (odpowiednie nawodnienie i ewentualnie odbarczenie pęcherza cewnikiem) w okresie po czwartym i szóstym tygodniu życia [794]. Zaleca się doustną podaż płynów przed badaniem. Na piętnaście minut przed podaniem radionuklidu konieczna jest podaż roztworu soli fizjologicznej we wlewie dożylnym z prędkością 15 ml/kg m.c. przez 30 minut, a następnie z prędkością przepływu 4 ml/kg m.c./h, przez cały czas trwania badania [795]. Zalecana dawka furosemidu wynosi 1 mg/kg m.c. dla niemowląt w pierwszym roku życia oraz 0.5 mg/kg m.c. dla dzieci w wieku od pierwszego do szesnastego roku życia, do maksymalnej dawki 40 mg.

Rycina 9: Algorytm postępowania w przypadkach poszerzenia górnych dróg moczowych



** Badanie CUM musi zostać omówione z opiekunami dziecka, ponieważ rozpoznanie odpływu pęcherzowo-moczowodowego może nie mieć istotnego wpływu na postępowanie kliniczne. Należy jednak pamiętać, że odpływ stwierdzany jest nawet w 25% przypadków wodonercza rozpoznanego pre- i postnatalnie [695].*

3.13.3 Postępowanie

3.13.3.1 Postępowanie prenatalne

Dla opiekunów ciągła opieka specjalistyczna jest jednym z najważniejszych aspektów nadzoru nad chorym dzieckiem. W przypadku nerki zmienionej wodonerczowo rokowanie co do jej funkcji, nawet w przypadku ciężkiego wodonercza, jest znacząco lepsze niż w przypadku nerki z ciężką hipoplazją i dysplazją.

Ważnym jest, aby przekazać opiekunom, kiedy mogą spodziewać się ostatecznej diagnozy i jakie konsekwencje będzie ona za sobą pociągała. W niektórych przypadkach od razu będzie wiadomo, że dziecko jest bardzo poważnie obciążone - masywne obustronne poszerzenia układów elichowo- miedniczkowych, obustronna hipoplazja i dysplazja nerek, postępujące obustronne poszerzenie górnych dróg moczowych z małowodziem i hipoplazją płuc.

Wskazania do interwencji wewnątrzmacicznej występują rzadko, a sama procedura powinna być wykonywana jedynie w ośrodkach o dużym doświadczeniu [796].

3.13.3.2 Profilaktyka antybiotykowa w wodonerczu rozpoznanym prenatalnie.

Korzyści i szkody wynikające z ciągłej profilaktyki antybiotykowej w porównaniu z samą obserwacją u pacjentów z prenatalnie rozpoznanym wodonerczem to temat kontrowersyjny. Dotychczas opublikowano tylko dwa randomizowane badania kliniczne, z których jedno jest badaniem pilotażowym [797], a wyniki drugiego dostępne są wyłącznie jako abstrakt zjazdowy [798]. Obie publikacje przedstawiają niekompletne dane oraz wyniki.

Panel Ekspertów przeprowadził systematyczny przegląd publikacji oceniający piśmiennictwo od 1980 roku. [799]. Kluczowe ustalenia podsumowano poniżej.

Ze względu na różnorodność doniesień nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków, czy ciągła profilaktyka antybiotykowa przewyższa samą obserwację u dzieci, u których prenatalnie zdiagnozowano wodonercze. W pierwszym randomizowanym badaniu klinicznym, prospektywnym i długoterminowym [797] niezależnymi czynnikami predykcyjnymi dla rozwoju zakażeń układu moczowego okazały się być: płeć żeńska, brak obrzezania u chłopców, brak ciągłej profilaktyki antybiotykowej, wodonercze wysokiego stopnia, poszerzenie układu zbiorczego wraz z moczowodem i odpływ pęcherzowo-moczowodowy. Drugie randomizowane badanie kliniczne ujęte w przeglądzie zostało opublikowane jako streszczenie zjazdowe przedstawiające ograniczone dane [798]. Wydaje się, że to badanie koncentrowało się głównie na pacjentach z prenatalnie rozpoznanym wodonerczem i odpływem pęcherzowo-moczowodowym i nie wykazało korzystnego wpływu ciągłej profilaktyki antybiotykowej na odsetek zakażeń układu moczowego, ale szczegóły dotyczące populacji objętej badaniem były ograniczone.

Kluczowymi wnioskami wynikającymi z przeglądu jest informacja, że ciągła profilaktyka antybiotykowa może, ale nie musi, być lepszą opcją terapeutyczną niż sama tylko obserwacja dzieci z prenatalnie rozpoznanym wodonerczem. Ze względu na niską jakość badań nie było również możliwym ustalić, która płeć wiąże się z większym narażeniem na rozwój zakażeń układu moczowego, ani też, czy obecność odpływu pęcherzowo-moczowodowego wpływa na częstość występowania zakażeń. Nie udało się również ustalić korelacji między stopniem odpływu pęcherzowo-moczowodowego a obecnością zakażeń. Jednak nieobrzezane niemowlęta, ze zdiagnozowanym wodonerczem wysokiego stopnia i poszerzeniem moczowodów, obarczone były wyższym ryzykiem rozwoju zakażeń układu moczowego.

W przeglądzie próbowano również zidentyfikować najskuteczniejszy schemat antybiotykoterapii i przedstawić dane dotyczące ich działań niepożądanych. Z uwagi na niejednorodność dostępnych danych nie można było porównać ich z wykorzystaniem metod statystycznych. Najczęściej stosowanym antybiotykiem w populacji niemowląt z prenatalnie rozpoznanym wodonerczem jest trimetoprim, ale tylko jedno badanie określiło jego działania niepożądane [797].

Podsumowując, w oparciu o obecnie dostępne wyniki badań, korzyści i szkody związane z ciągłą profilaktyką antybiotykową u dzieci z prenatalnie rozpoznanym wodonerczem pozostają niepotwierdzone. Nieobrzezane niemowlęta i niemowlęta z poszerzeniem układów zbiorczych i moczowodów oraz z wodonerczem wysokiego stopnia, są bardziej podatne na rozwój zakażeń układu moczowego. Ciągła profilaktyka antybiotykowa powinna być zarezerwowana dla tych grup dzieci, które są szczególnie zagrożone wystąpieniem zakażeń układu moczowego.

3.13.3.3 Przeszkoda na poziomie połączenia miedniczkowo-moczowodowego

Najważniejszym jest, aby decyzje dotyczące postępowania były podejmowane na podstawie przeprowadzonych serii badań wykorzystujących tę samą technikę i wykonanych przez tę samą instytucję w wystandaryzowanych warunkach. Zgodnie z przeglądem Cochrane, zachowawcze leczenie przeszkody na poziomie połączenia miedniczkowo-moczowodowego u dzieci poniżej 2 roku życia także jest opcją terapeutyczną [800].

Objawowa przeszkoda połączenia miedniczkowo-moczowodowego (nawracający ból okolicy lędźwiowej, zakażenie układu moczowego) wymaga korekcy chirurgicznej z wykorzystaniem pieloplastyki otwartej metodą Hynesa i Andersona [801]. W doświadczonych rękach techniki laparoskopowe przezotrzewnowe bądź zaotrzewnowe lub zabiegi z wykorzystaniem chirurgii robotycznej, mają te same wskaźniki powodzenia co technika otwarta. W przypadkach bezobjawowych leczenie zachowawcze jest leczeniem z wyboru. W przeprowadzonym w ostatnim czasie badaniu interwencyjnym zasugerowano, że pozostawienie stentu w miejscu zespolenia na okres krótszy niż 6 miesięcy wiąże się z niższym odsetkiem powikłań w porównaniu z zabiegami, w których nie był on używany [802]. Do tych wyników należy podejść ostrożnie – nie wykazano takiej zależności w pozostałych grupach wiekowych.

Wskazania do interwencji chirurgicznej obejmują: upośledzoną funkcję nerki (<40%), spadek udziału procentowego nerki w oczyszczaniu o > 10% w kolejnych badaniach, upośledzenie odpływu moczu z nerki po podaniu furosemidu, zwiększony wymiar przednio-tylny miedniczki nerkowej oraz wodonercze w stopniu III i IV zgodnie z definicją Towarzystwa Urologii Płodowej [593].

Uznanymi zaletami konwencjonalnej laparoskopii w porównaniu z operacją metodą otwartą jest krótszy czas hospitalizacji, lepszy efekt kosmetyczny, mniejsze nasilenie bólu pooperacyjnego i szybsze wyzdrowienie [803, 804]. Metaanaliza przeprowadzona u dzieci w ostatnim czasie wykazała, że pieloplastyka metodą laparoskopową była związana ze skróconym czasem pobytu w szpitalu i zmniejszoną częstością powikłań oraz z wydłużonym czasem operacji, w porównaniu do operacji przeprowadzonej metodą otwartą. Obie techniki miały jednakowe wskaźniki powodzenia [805]. Pieloplastyka metodą laparoskopową może być także wykorzystywana do reoperacji, zalety są dokładnie takie same jak w przypadku pierwszej operacji [806]. Pieloplastyka laparoskopowa z wykorzystaniem chirurgii robotycznej posiada identyczne zalety jak konwencjonalna laparoscopia, a dodatkowo umożliwia większy zakres ruchów narzędzi, lepszą widoczność, łatwiejsze szycie i ergonomię, ale koszty są wyższe [807, 808]. Przeprowadzone w ostatnim czasie porównanie obu metod wykazało podobne wyniki pooperacyjne, jedynie czas operacji z użyciem robota był dłuższy [809]. Wydaje się, że procedury wykonywane metodami małoinwazyjnymi nie przynoszą wyraźnych korzyści w populacji bardzo małych dzieci, ale aktualne dane są niewystarczające, aby określić granicę wieku dla stosowania tej techniki.

3.13.3.4 Moczowód olbrzymi

Opcje leczenia wtórnych moczowodów olbrzymich omówiono w rozdziale 3.14.3.

3.13.3.4.1 Leczenie zachowawcze

Jeśli badanie funkcjonalne potwierdzi odpowiedni spływ moczu z moczowodów, leczenie zachowawcze jest najlepszą opcją. Początkowo w pierwszym roku życia, niskodawkowa profilaktyka antybiotykowa jest zalecana jako prewencja zakażeń układu moczowego. Nie istnieją żadne prospektywne badania randomizowane oceniające korzyści z takiego postępowania [810]. Przy wskaźnikach spontanicznej remisji sięgających nawet 85%, w przypadku pierwotnych moczowodów olbrzymich leczenie chirurgiczne nie jest leczeniem z wyboru. Wyjątek stanowią sytuacje, gdy moczowód olbrzymi współistnieje z nawracającymi zakażeniami układu moczowego, pogorszeniem funkcji nerki oraz istotną przeszkodą [811].

3.13.3.4.2 Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne wskazane jest u dzieci, u których występują objawy lub w kolejnych badaniach kontrolnych obserwuje się spadek funkcji nerki oraz gdy narasta poszerzenie górnych dróg moczowych [812]. Na podstawie danych z piśmiennictwa uważa się, że dzieci, u których średnica moczowodu wynosi $> 10 - 15\text{mm}$, częściej wymagają interwencji chirurgicznej [813].

Technika pierwotnego przeszczepienia moczowodu do pęcherza może być zarówno

wewnątrzpęcherzowa, zewnątrzpęcherzowa, jak i łączona. Podczas zabiegu konieczne jest wyprostowanie moczowodu bez uszkodzenia jego unaczynienia. Zwężenie (plikacja) moczowodu ma na celu poprawę spływu moczu do pęcherza. Moczowód powinien zostać zwężony tak, aby uzyskać średnicę umożliwiającą jego przeszczepienie metodą przeciwdpływową. Istnieje kilka technik zwężania moczowodu, takich jak fałdowanie lub zwężanie z wycięciem [814]. Niektóre ośrodki wykonują stentowanie metodą endoskopową, ale brakuje jeszcze danych o odległych wynikach takiego postępowania, jak i prospektywnych randomizowanych badaniach, które potwierdziłyby ich wyniki. Przegląd systematyczny ocenił odsetek powodzenia tej metody [815]. Wykazano, że leczenie endoskopowe polegające na założeniu stentu, poszerzaniu zwężenia za pomocą balonu oraz nacięcie mogą być opcją terapeutyczną dla pacjentów > 1 roku życia. Jedna trzecia pacjentów leczonych w ten sposób wymagała jednak leczenia chirurgicznego. Brakuje jeszcze odległych wyników dotyczących tej metody postępowania. Z tego względu Panel Ekspertów nie może zalecić takiego postępowania jako rutynowego.

3.13.4 Wnioski

Zastosowanie rutynowej ultrasonografii perinatalnej spowodowało wzrost wykrywalności poszerzenia górnych dróg moczowych powstałej w wyniku przeszkody na poziomie połączenia miedniczkowo-moczowodowego oraz moczowodowo-pęcherzowego. Skrupulatna i regularnie powtarzana ocena w okresie postnatalnym jest obowiązkowa, aby zidentyfikować pacjentów z istotną przeszkodą, którzy zagrożeni są pogorszeniem czynności nerek, a tym samym wymagają interwencji chirurgicznej. Metody leczenia chirurgicznego są odpowiednio wystandaryzowane i pozwalają uzyskać dobre wyniki kliniczne.

3.13.5 Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia dzieci z przeszkodą na poziomie połączenia miedniczkowo-moczowodowego oraz moczowodowo-pęcherzowego

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Obecnie większość nerek zmienionych wodonerczowo jest diagnozowana podczas USG prenatalnego wykonywanego rutynowo.	2
Przeszkoda na poziomie połączenia miedniczkowo-moczowodowego jest najczęstszą przyczyną wodonercza (40%).	1
U dzieci z prenatalnie rozpoznany wodonerczem przegląd piśmiennictwa	1b

nie zakończył się ustaleniem jednoznacznych korzyści lub szkód związanych ze stosowaniem ciągłej profilaktyki antybiotykowej.	
Zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń układu moczowego u dzieci z prenatalnie rozpoznany wodonerczem stwierdzono w grupach niemowląt: nieobrzezanych (LE: 1a), z wysokim stopniem wodonercza (LE: 2) oraz z poszerzeniem zarówno układu zbiorczego nerki jak i moczowodu (LE: 1b)	2

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
W diagnostyce postnatalnej do monitorowania pacjenta należy używać następujących narzędzi diagnostycznych: badań ultrasonograficznych, scyntygrafii dynamicznej, a w niektórych przypadkach cystouretrografii mikcyjnej.	2	Silna
W populacji dzieci z prenatalnie rozpoznany wodonerczem zaleca się stosowanie ciągłej profilaktyki antybiotykowej w grupach zwiększonego ryzyka: u nieobrzezanych niemowląt, dzieci z wysokim stopniem wodonercza oraz dzieci z poszerzeniem zarówno układu zbiorczego nerki jak i moczowodu.	2	Słaba
Decyzja o interwencji chirurgicznej powinna zostać podjęta na podstawie nasilania się zmian w górnych drogach moczowych i upośledzenia czynności nerek.	2	Słaba
Decyzja o interwencji chirurgicznej powinna zostać podjęta w przypadku: obecności przeszkody upośledzającej udział nerki w oczyszczaniu lub upośledzonego udziału procentowego nerki w oczyszczaniu w kolejnych badaniach, zwiększania się wymiaru przednio-tylnego w badaniu ultrasonograficznym oraz wodonercza IV stopnia zgodnie z definicją Towarzystwa Urologii Płodowej.	2	Słaba
Pieloplastyka wskazana jest w przypadku przeszkody na poziomie połączenia miedniczkowo-moczowodowego lub wykazania w seryjnych badaniach obrazowych znacznego upośledzenia lub postępującej utraty funkcji nerki.	2	Słaba

Leczenie chirurgiczne w przypadku pierwotnych moczowodów olbrzymich nie powinno być standardem postępowania, ponieważ odsetek spontanicznych remisji wynosi aż 85%.	2	Silna
---	---	-------

3.14 Odpływ pęcherzowo–moczowodowy

Brak odpowiednio zaprojektowanych prospektywnych, randomizowanych badań kontrolnych dotyczących odpływu pęcherzowo-moczowodowego ogranicza możliwości stworzenia odpowiednich zaleceń dotyczących leczenia tego zaburzenia. Informacje dostępne w piśmiennictwie są ograniczone, a poziom dowodów niski. Większość badań to analizy retrospektywne, które zawierają niejednorodne grupy pacjentów i słabą stratyfikację jakości. Istnieje wysokie ryzyko zaprezentowania błędnych wyników z powodu łączenia różnego typu analiz. Z tego powodu opracowanie zaleceń opartych na dowodach wysokiej jakości w przypadku odpływów pęcherzowo-moczowodowych nie jest możliwe. Wobec braku jednoznacznych badań, po zapoznaniu się z aktualnym piśmiennictwem, autorzy opracowali rekomendacje, bazując na konsensusie Panelu Ekspertów.

Celem tych wytycznych jest przedstawienie praktycznego podejścia do leczenia odpływów pęcherzowo-moczowodowych, które jest oparte na analizach ryzyka oraz wskazaniach do diagnostyki i leczenia inwazyjnego. Chociaż podjęto próbę podsumowania możliwych przebiegów choroby, nie udało się jeszcze uzyskać konsensusu. Panel podzieliła stanowisko, że stworzenie prostych i praktycznych wytycznych postępowania w przypadku odpływu pęcherzowo-moczowodowego nie oddałoby jego złożonej natury [816].

3.14.1 Epidemiologia, etiologia, patofizjologia

Odpływ pęcherzowo-moczowodowy to anatomiczne i/lub funkcjonalne zaburzenie związane z potencjalnie poważnymi konsekwencjami, takimi jak blizny nerkowe, nadciśnienie tętnicze i niewydolność nerek. Pacjenci z odpływem pęcherzowo-moczowodowym prezentują szeroką skalę ciężkości choroby, aczkolwiek wielu spośród nich nie rozwinie blizn nerkowych i prawdopodobnie nie będzie potrzebować żadnej interwencji [817]. Odpływ pęcherzowo-moczowodowy jest bardzo powszechną patologią urologiczną u dzieci, jego częstość wynosi prawie 1%.

Najważniejszym celem leczenia odpływu pęcherzowo-moczowodowego jest ochrona funkcji nerek poprzez zminimalizowanie ryzyka odmiedniczkowego zapalenia nerek. Określając i analizując czynniki ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta (są to: wiek, płeć, stopień odpływu, obecność dysfunkcji dolnych dróg moczowych, nieprawidłowości anatomiczne oraz stan nerki)

możliwym jest określenie grupy pacjentów z potencjalnym ryzykiem wystąpienia zakażeń dróg moczowych czy blizn nerkowych. Istnieją kontrowersje przy wyborze optymalnego postępowania w przypadku odpływu pęcherzowo-moczowodowego, które w szczególności dotyczą wyboru metod diagnostycznych, typu leczenia (zachowawcze, endoskopowe lub chirurgiczne) oraz czasu leczenia.

Wiele dzieci nie prezentuje objawów zakażenia układu moczowego. Inwazyjne procedury diagnostyczne wykonywane są w przypadku obecności objawów klinicznych, faktyczna częstość występowania odpływu pęcherzowo-moczowodowego jest nieznana - u dzieci bez objawów jest szacowana na 0,4 – 1,8% [818]. Wśród niemowląt, u których prenatalnie w badaniu ultrasonograficznym stwierdzono wodonercze, częstość występowania odpływu pęcherzowo-moczowodowego oceniona w badaniu przesiewowym wyniosła 16,2% (7 - 35%) [819]. Częstość występowania odpływu pęcherzowo-moczowodowego u rodzeństwa chorych dzieci wynosiła 27,7% (3 - 51%), natomiast u potomstwa rodziców z odpływem pęcherzowo-moczowodowym odpływ występował częściej – w 35,7% (21,2 - 61,4%) [819].

Odpływ pęcherzowo-moczowodowy wykryty u rodzeństwa podczas badań przesiewowych jest związany z niższym stopniem [718] i wcześniejszym ustąpieniem [820]. Należy jednak pamiętać, że w przypadku odpływu pęcherzowo-moczowodowego u rodzeństwa po zakażeniu układu moczowego, stopień odpływu jest zazwyczaj wysoki, tak samo jak ryzyko wystąpienia nefropatii refluksowej. Dotyczy to szczególnie przypadków, w których rodzeństwo jest płci męskiej, a stopień odpływu u pacjenta był wysoki [821].

Częstość występowania odpływu pęcherzowo-moczowodowego jest o wiele wyższa wśród dzieci z zakażeniami układu moczowego (30 – 50%, w zależności od wieku). Zakażenia układu moczowego są bardziej powszechne u dziewczynek niż u chłopców, co jest związane z różnicami anatomicznymi. Wśród wszystkich dzieci z zakażeniami układu moczowego, odpływ pęcherzowo-moczowodowy częściej występuje u chłopców niż u dziewczynek (29% vs 14%). Także chłopcy mają tendencję do wyższego stopnia odpływu w młodszym wieku, pomimo iż odpływ częściej ustępuje samoistnie [822 - 825].

Istnieje jasna zależność między występowaniem dysfunkcji dolnych dróg moczowych a odpływem pęcherzowo-moczowodowym [826]. Dysfunkcja dolnych dróg moczowych oznacza obecność objawów ze strony dolnych dróg moczowych takich jak: uczucie parcia, parcie z popuszczaniem moczu, słaby strumień moczu, nietrzymanie moczu, częstość występowania zakażeń układu moczowego, dysfunkcję wypełnienia i/lub opróżniania pęcherza moczowego oraz ewentualnie współtowarzyszące problemy z jelitami [826]. W kilku badaniach potwierdzono występowanie odpływu pęcherzowo-moczowodowego u dzieci z dysfunkcją dolnych dróg moczowych na poziomie 40 – 60% [827]. W szwedzkiej publikacji dotyczącej odpływu u 34%

badanych dzieci występowała dysfunkcja dolnych dróg moczowych; u 9% stwierdzono izolowaną nadreaktywność pęcherza moczowego a u 24% nieprawidłowy przepływ cewkowy [828].

Spontaniczne ustąpienie odpływu pęcherzowo-moczowodowego zależy od wieku, w którym wystąpił odpływ, płci, stopnia odpływu, lateralizacji, przebiegu klinicznego i budowy anatomicznej dróg moczowych [820]. Szybsze ustąpienie zaburzenia jest bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których odpływ został zdiagnozowany przed ukończeniem 12 miesiąca życia, z niskim stopniem odpływu (1-3), bez objawów prenatalnego wodonercza lub u pacjentów, których rodzeństwo choruje. Wrodzony odpływ pęcherzowo-moczowodowy wysokiego stopnia ustępuje w znacznym stopniu w pierwszych latach życia. W kilku badaniach skandynawskich pełne ustąpienie wysokiego stopnia odpływu odnotowano u > 25% pacjentów – procent ustąpienia jest wyższy niż w przypadku odpływu wykrytego po okresie niemowlęcym [828 – 830].

Obecność nieprawidłowości w korze nerki, dysfunkcji pęcherza moczowego i nawracających zakażeń układu moczowego z gorączką są negatywnymi czynnikami predykcyjnymi ustąpienia odpływu [831 - 833].

Odpływ pęcherzowo moczowodowy z poszerzeniem dróg moczowych zwiększa ryzyko wystąpienia odmiedniczkowego zapalenia nerek i tworzenia się blizn nerkowych. Nielezione nawracające zakażenia układu moczowego mogą mieć negatywny wpływ na rozwój i stan kliniczny dziecka. Występowanie blizn nerkowych jest potwierdzone u 10 - 40% dzieci z objawowym odpływem pęcherzowo-moczowodowym, co może wynikać albo z wrodzonej dysplazji i/lub z uszkodzeń nabytych po przebytych zakażeniu. Mogą one mieć negatywny wpływ na somatyczny i ogólny rozwój pacjenta [834 - 836].

Wyższe stopnie odpływu pęcherzowo-moczowodowego łączy się z wyższym prawdopodobieństwem obecności blizn nerkowych. Częstość występowania blizn różni się w zależności od grupy pacjentów. U pacjentów z prenatalnie rozpoznany wodonerczem blizny nerkowe występują u 10% [837 - 842], podczas gdy u pacjentów z dysfunkcją dolnych dróg moczowych ich częstość może wzrosnąć do 30% [605, 835, 843]. Blizny nerkowe mogą niekorzystnie wpływać na wzrost i funkcję nerek, obustronnie występujące blizny nerkowe zwiększają ryzyko niewydolności nerek. Nefropatia refluksowa może być główną przyczyną nadciśnienia tętniczego u dzieci. Badania kontrolne wykazały, że 10 - 20% dzieci z nefropatią refluksową rozwinię nadciśnienie tętnicze lub niewydolność nerek w końcowym stadium choroby [844].

3.14.2 Ocena diagnostyczna

Celem badań diagnostycznych jest ogólna ocena stanu zdrowia i rozwoju dziecka, stanu nerek, ocena obecności zakażeń układu moczowego, odpływu pęcherzowo-moczowodowego i funkcji dolnych dróg moczowych. Podstawowa diagnostyka powinna obejmować szczegółowo opracowaną historię choroby (w tym wywiad rodzinny i badanie przesiewowe w kierunku dysfunkcji dolnych dróg moczowych), badanie przedmiotowe z pomiarem ciśnienia krwi, badanie ogólne moczu (z oceną białkomoczu), posiew moczu, poziom kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnie występującymi nieprawidłowościami w miąższu nerek.

Standardowym badaniem obrazującym nerki i pęcherz jest badanie USG, cystouretrografia mikcyjna i renoscyntygrafia. Badaniem podstawowym w diagnostyce odpływu pęcherzowo-moczowodowego jest cystouretrografia mikcyjna, zwłaszcza w początkowej fazie diagnostycznej. Badanie to zapewnia szczegółową ocenę anatomiczną dróg moczowych i umożliwia klasyfikację odpływu pęcherzowo-moczowodowego [845]. W 1985 roku Międzynarodowe Stowarzyszenie Badań nad Refluksem wprowadziło jednolity system klasyfikacji [846, 847] (Tabela 2), który łączy dwie wcześniejsze klasyfikacje i opiera się na stopniu wstecznego napełniania i poszerzenie moczowodu, miedniczki nerkowej i kielichów, które widoczne są w cystouretrografii mikcyjnej [847]. Badania scyntygraficzne wykonywane w celu wykrycia odpływu pęcherzowo-moczowodowego charakteryzują się mniejszą ekspozycją na promieniowanie jonizujące niż cystouretrografia mikcyjna, ale przedstawione szczegóły anatomiczne są mniej precyzyjne [848]. Ostatnie badania na temat alternatywnych metod obrazowania dowodzą, że dobre wyniki można uzyskać w badaniu USG wykonywanego podczas mikcji i rezonansu magnetycznego z cystouretrografią mikcyjną [849 - 851]. Ultrasonografia z podawanym dopęcherzowo kontrastem okazała się być czułą metodą diagnostyczną, a jej wyniki są porównywalne z CUM przy uniknięciu ekspozycji na promieniowanie jonizujące [459, 852]. Pomimo wszystkich obaw związanych ze szkodliwością promieniowania jonizującego i inwazyjnego charakteru badania, konwencjonalna cystouretrografia mikcyjna nadal pozostaje złotym standardem - pozwala na lepsze określenie stopnia odpływu pęcherzowo-moczowodowego (w pojedynczej lub w zdwojonej nerce), ocenę pęcherza moczowego i cewki moczowej.

Tabela 2: System klasyfikacji odpływów pęcherzowo-moczowodowych na podstawie cystografii mikcyjnej, według Międzynarodowego Komitetu badań nad Refluksem [853]

Stopień 1	Refluks nie dociera do miedniczki nerkowej; różny stopień poszerzenia moczowodu
Stopień 2	Refluks osiąga miedniczkę nerkową; brak poszerzenia systemu gromadzenia; prawidłowe sklepienie kielichów
Stopień 3	Łagodne lub umiarkowane poszerzenie moczowodu, z lub bez załamania; umiarkowane poszerzenie systemu gromadzenia; normalne lub minimalnie zdeformowane sklepienia kielichów
Stopień 4	Umiarkowane poszerzenie moczowodu z lub bez załamania; umiarkowane poszerzenie systemu gromadzenia; wygładzone sklepienia kielichów, ale uwypuklenia brodawek nadal widoczne
Stopień 5	Poszerzenie i załamanie się / kręty przebieg moczowodu, znaczne poszerzenie systemu zbiorczego; uwypuklenia brodawkowe nie są już widoczne; intraparenchymalny refluks

Kwas dimerkaptobursztynowy (DMSA) jest najlepszym znacznikiem wykorzystywanym do wizualizacji kory nerek i oceny funkcji obu nerek. Kwas dimerkaptobursztynowy jest wchłaniany w kanalikule bliższym nerki i jest dobrym wskaźnikiem funkcji miąższu nerek. W obszarach ostrego zapalenia lub blizn, wychwyt DMSA jest słaby i pojawia się jako zimne plamy. Dlatego jest on wykorzystywany do wykrywania i monitorowania blizn nerkowych. Scyntygrafia DMSA wykonana w momencie diagnozy służy porównaniu funkcji nerek w kolejnych badaniach [854]. Scyntygrafia DMSA może być również stosowana jako narzędzie diagnostyczne podczas podejrzenia epizodów ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek [855]. Dzieci, u których scyntygrafia DMSA jest prawidłowa podczas aktywnego zakażenia dróg moczowych, mają niskie ryzyko uszkodzenia nerek [855, 856].

Badania wideourodynamiczne są istotnym narzędziem diagnostycznym u pacjentów, u których podejrzewany jest odpływ wtórny związany z rozszczepem kręgosłupa lub u chłopców, u których cystourethrografia mikcyjna sugeruje obecność zastawek cewki tylnej. W przypadku obecności objawów ze strony dolnych dróg moczowych diagnostyka i obserwacja mogą być oparte na badaniach nieinwazyjnych (np. dziennikach mikcji, badaniach USG lub przepływie

cewkowym) [826]. Cystoskopia ma ograniczoną rolę w ocenie odpływu, z wyjątkiem potwierdzenia obecności przeszkody podpęcherzowej lub anomalii położenia ujść moczowodów, które mogą wpływać na sposób leczenia.

3.14.2.1 Niemowlęta z prenatalnie zdiagnozowanym wodonerczem

Badanie USG nerek i pęcherza moczowego jest pierwszym narzędziem diagnostycznym u dzieci z prenatalnie rozpoznany wodonerczem. Jest to badanie nieinwazyjne, które dostarcza wiarygodnych informacji dotyczących struktury, wielkości, grubości kory nerek oraz ocenia poszerzenie układu kielichowo – miedniczkowego [857, 858].

Po urodzeniu wykonanie badania USG powinno być opóźnione do czasu ukończenia przez pacjenta pierwszego tygodnia życia, co związane jest z obecnością w tym okresie fizjologicznego skąpomoczu. Istotnym jest, aby ocenić zarówno pęcherz moczowy, jak i nerki oraz stopień poszerzenia układu kielichowo-miedniczkowego przy pełnym i pustym pęcherzu. Może to dostarczyć istotnych informacji dotyczących obecności odpływu pęcherzowo-moczowodowego. Grubość ściany pęcherza moczowego i jego kształt może być pośrednim objawem dysfunkcji dolnych dróg moczowych i odpływu. Brak wodonercza w postnatalnym badaniu USG wyklucza obecność znacznych przeszkód, jednak nie wyklucza odpływów pęcherzowo-moczowodowych.

Monitorowanie stanu dróg moczowych przy pomocy badań ultrasonograficznych pozwala uniknąć niepotrzebnych badań inwazyjnych i napromieniowania. Pierwsze dwa badania ultrasonograficzne wykonane w ciągu pierwszego do drugiego miesiąca życia są bardzo ważne dla określenia obecności lub braku patologii nerek. U niemowląt w przypadku uzyskania dwóch kolejnych prawidłowych badań, odpływ pęcherzowo-moczowodowy jest rzadkością i jeżeli obecny, to raczej mamy do czynienia z odpływem niskiego stopnia [837, 859]. Stopień wodonercza nie jest wiarygodnym wskaźnikiem obecności odpływu pęcherzowo-moczowodowego, chociaż nieprawidłowości kory są bardziej powszechne w wysokim stopniu wodonercza [819]. Obecność nieprawidłowości kory nerkowej w badaniu ultrasonograficznym (ścieńczenie, nieregularność, podwyższona echogeniczność) sugerują wykonanie cystouretrografii mikcyjnej do diagnostyki odpływu [819]. Kwas dimerkaptobursztynowy zapewnia bardziej wiarygodne i ilościowe pomiary stopnia nieprawidłowości kory, które pierwotnie wykryte były w badaniu USG.

Wykorzystanie cystouretrografii mikcyjnej jest zalecane u pacjentów, u których w badaniu USG stwierdzono obustronne wodonercze wysokiego stopnia, zdwojenie nerek z wodonerczem, ureterocoele, poszerzenie moczowodu oraz nieprawidłowości pęcherza moczowego, ponieważ prawdopodobieństwo obecności odpływów jest znacznie wyższe. We wszystkich innych

przypadkach stosowanie cystourethrografii mikcyjnej do wykrywania odpływu jest opcjonalne [819, 839, 860 - 862].

Jeżeli u niemowląt, u których zdiagnozowano prenatalnie wodonercze, wystąpi objawowe zakażenie układu moczowego, należy rozważyć rozszerzenie diagnostyki o badanie cystografii mikcyjnej [861]. Pacjenci z ciężką, utrzymującą się lub postępującą postacią wodonercza wymagają dalszej diagnostyki, która pozwoli wykluczyć obecność przeszkody.

3.14.2.2 Rodzeństwo i potomstwo pacjentów z odpływem pęcherzowo-moczowodowym

Wykonanie badań przesiewowych w kierunku odpływu u bezobjawowego rodzeństwa i potomstwa pacjenta ze zdiagnozowanym odpływem pęcherzowo-moczowodowym jest kontrowersyjne. Niektórzy autorzy uważają, że wczesna identyfikacja odpływu u dzieci może zapobiegać epizodom zakażenia układu moczowego, a tym samym bliznom nerkowym. Inni uważają, że badania przesiewowe przeprowadzane w grupie bezobjawowych pacjentów mogą doprowadzić do nadmiernego leczenia klinicznie nieistotnych przypadków. W populacjach w których przeprowadzono badania przesiewowe, częstość występowania odpływu pęcherzowo-moczowodowego wyniosła 27.4% u rodzeństwa i 35.7% u potomstwa pacjenta z odpływem [853]. Nieprawidłowości kory nerkowej wystąpiły u 19.3% populacji (11 - 54%), z czego u 27.8% stwierdzono uszkodzenia nerek. U bezobjawowego rodzeństwa, stopień uszkodzenia nerek wyniósł 14.4% (0 - 100%). Chociaż wczesne badania przesiewowe, a tym samym szybsza diagnoza i leczenie, wydają się być bardziej skutecznym sposobem zapobiegania uszkodzeniu nerek [819, 821, 863, 864], wobec braku dowodów nie mogą być zalecanym postępowaniem. Brak randomizowanych kontrolowanych badań przeprowadzonych na pacjentach po badaniach przesiewowych sprawia, że wytyczne postępowania są trudne do ustalenia.

3.14.2.3 Zalecenia dotyczące wykonywania badań przesiewowych w kierunku odpływu pęcherzowo-moczowodowego

Zalecenia	Sila oceny
Poinformuj rodziców dzieci z odpływem pęcherzowo-moczowodowym, że u jego rodzeństwa i potomstwa ryzyko wystąpienia odpływu jest wyższe niż populacyjne	Silna
Użyj badania USG nerek jako badania przesiewowego dla rodzeństwa.	Silna

Wykonaj cystourethrografię mikcyjną w przypadku potwierdzonych blizn nerkowych lub zakażenia układu moczowego w wywiadzie.	Słaba
Nie wykonuj badania przesiewowego u starszych dzieci z zakończonym treningiem czystościowym.	Słaba

Dzieci z zakażeniem dróg moczowych z gorączką

Rutynowe zalecenie wykonania cystourethrografii mikcyjnej w ciągu dwóch pierwszych lat życia, po udowodnionym zakażeniu układu moczowego z gorączką, jest najbezpieczniejszym podejściem. Dzieci z zakażeniem układu moczowego z gorączką i nieprawidłowym wynikiem badania USG mogą mieć większe ryzyko rozwoju blizn nerkowych i wszystkie powinny być diagnozowane w kierunku odpływu pęcherzowo-moczowodowego [462]. Jeżeli odpływ zostanie rozpoznany, dalsza ocena obejmuje wykonanie renoscyntygrafii z użyciem kwasu dimerkaptobursztynowego (DMSA).

Alternatywnym postępowaniem, zalecanym w niektórych publikacjach naukowych, jest wykonanie jako pierwszego badania diagnostycznego - scyntygrafii DMSA. Badanie to powinno być wykonane w krótkim czasie od zakażenia układu moczowego z gorączką, co pozwala potwierdzić odmiedniczkowe zapalenie nerek i wówczas zalecana jest cystourethrografia mikcyjna. Scyntygrafia nerek z użyciem DMSA bez następującej cystourethrografii mikcyjnej może nie wychwycić odpływów pęcherzowo-moczowodowych w 5 - 27% przypadkach, ale to przeoczenie wydaje się być mało znaczące. Jednakże scyntygrafia nerek z użyciem DMSA bez następującej cystourethrografii mikcyjnej pozwala uniknąć niepotrzebnego napromieniowania u > 50% pacjentów [452, 865 - 867].

3.14.2.4 Dzieci z objawami z dolnych dróg moczowych i odpływem pęcherzowo-moczowodowym

Wykrycie dysfunkcji dolnych dróg moczowych jest niezbędne podczas leczenia dzieci z odpływem pęcherzowo-moczowodowym. Sugeruje się, że odpływ z towarzyszącą dysfunkcją dolnych dróg moczowych ustępuje szybciej po korekcji zaburzeń dolnych dróg moczowych oraz że pacjenci z dysfunkcją dolnych dróg moczowych mają większe ryzyko rozwoju zakażeń układu moczowego i blizn nerkowych [825, 868]. Każdy pacjent z odpływem pęcherzowo-moczowodowym powinien być zbadany w kierunku dysfunkcji dolnych dróg moczowych. Jeżeli występują objawy sugerujące dysfunkcję dolnych dróg moczowych (np. parcia naglące, moczenie, zaparcia lub wstrzymywanie mikcji) wywiad, badanie przedmiotowe pacjenta, dzienniczki mikcji, badanie przepływu

cewkowego z zaleganiem moczu po mikcji będą potrzebne do postawienia pełnej diagnozy dysfunkcji dolnych dróg moczowych.

Dzieci, które opanowały już trening czystościowy, u których potwierdzono zarówno odpływ pęcherzowo-moczowodowy jak i dysfunkcję dolnych dróg moczowych, są bardziej narażone na występowanie nawrotowych ZUM niż dzieci z samym odpływem [490].

W dysfunkcji dolnych dróg moczowych często odpływ pęcherzowo-moczowodowy jest niskiego stopnia, a badanie USG jest prawidłowe. Nie ma wówczas wskazań do wykonywania cystourethrografii mikcyjnej u każdego pacjenta. Obecność zakażeń układu moczowego z gorączką wymaga starannie zaplanowanej diagnostyki. Współwystępowanie dysfunkcji dolnych dróg moczowych i odpływu pęcherzowo-moczowodowego sugeruje przeprowadzenie badania, które diagnozuje obie jednostki chorobowe, jak na przykład badanie wideourodynamiczne. Każdy pacjent z dysfunkcją dolnych dróg moczowych i historią zakażeń układu moczowego z gorączką powinien mieć wykonane badanie wideourodynamiczne, jeżeli jest ono dostępne. Ponadto każde dziecko, u którego standardowa terapia dysfunkcji dolnych dróg moczowych nie przynosi rezultatu, należy poddać badaniu urodynamicznemu. Na tym etapie, połączenie badania urodynamicznego z cystourethrografią mikcyjną jest wysoce zalecane.

3.14.3 Postępowanie

Istnieją dwa główne sposoby leczenia odpływu pęcherzowo-moczowodowego: zachowawcze (niechirurgiczne) i chirurgiczne.

3.14.3.1 Leczenie zachowawcze

Celem leczenia zachowawczego jest zapobieganie zakażeniom układu moczowego z gorączką. Opiera się ona na zrozumieniu, że:

- Odpływ pęcherzowo-moczowodowy ustępuje samoistnie, zwłaszcza u młodych pacjentów z niskim stopniem odpływu: u prawie 80% pacjentów w przypadku odpływów I i II stopnia oraz u 30-50% pacjentów w stopniach III do V w okresie obserwacji obejmującym cztery do pięciu lat.
- Samoistne ustąpienie odpływu jest niskie dla odpływu obustronnego w wysokim stopniu [869].
- Odpływ pęcherzowo-moczowodowy nie uszkadza miąższu nerki, gdy pacjenci są wolni od infekcji i mają prawidłową funkcję dolnych dróg moczowych.
- Brakuje dowodów, że małe blizny nerkowe mogą powodować nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek lub problemy w czasie ciąży. Jest to możliwe tylko w przypadku ciężkich obustronnie występujących uszkodzeń nerek.

- Leczenie zachowawcze obejmuje obserwację pacjenta, stosowanie przerywanej lub ciągłej profilaktyki antybiotykowej oraz rehabilitację pęcherza moczowego u pacjentów z dysfunkcją dolnych dróg moczowych [605, 868, 870 - 872].
- Obrzezanie we wczesnym dzieciństwie może być traktowane jako część leczenia zachowawczego, ponieważ przyczynia się do spadku ryzyka zakażenia układu moczowego u dzieci [873].

3.14.3.1.1 Kontrola

Regularne badania kontrolne obejmujące wykonanie badań obrazowych (np. cystourethrografii mikcyjnej, cystografii nuklearnej lub scyntygrafii DMSA) to część postępowania zachowawczego. Służą one monitorowaniu objawów i ich ustępowania oraz ocenie stanu nerek. Należy rozważyć leczenie chirurgiczne we wszystkich przypadkach zakażeń układu moczowego z gorączką, które występują mimo stosowanej profilaktyki..

3.14.3.1.2 Ciągła profilaktyka antybiotykowa

Odływ pęcherzowo-moczowodowy zwiększa ryzyko zakażeń dróg moczowych i wystąpienia blizn nerkowych, zwłaszcza w połączeniu z dysfunkcją dolnych dróg moczowych. W wielu badaniach prospektywnych oceniano rolę ciągłej profilaktyki antybiotykowej w zapobieganiu nawracającym zakażeniom układu moczowego i powstawaniu blizn nerkowych.

Jasnym jest, że profilaktyka antybiotykowa może nie być potrzebna u każdego pacjenta z odpływem pęcherzowo-moczowodowym [874 - 876]. Badania pokazują, że korzyść z ciągłej profilaktyki antybiotykowej jest żadna lub minimalna u pacjentów z niskim stopniem odpływu. Ciągła profilaktyka antybiotykowa jest przydatna u pacjentów z III i IV stopniem odpływu w zapobieganiu nawracającym infekcjom, ale jej stosowanie w zapobieganiu uszkodzeniu nerek nie jest udowodnione. Dzieci po opanowaniu treningu czystościowego oraz dzieci z dysfunkcją dolnych dróg moczowych korzystają w największym stopniu ze stosowania ciągłej profilaktyki antybiotykowej [876 - 881]. RIVUR było największym randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniem z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 607 dzieci w wieku 2 - 72 miesięcy z I - IV stopniem odpływu. Wykazało, że profilaktyka zmniejszyła ryzyko nawracających zakażeń dróg moczowych u 50% pacjentów, ale nie wpłynęła na obecność blizn nerkowych i ich konsekwencje (nadciśnienie tętnicze i niewydolność nerek), a wszystko to odbyło się kosztem wzrastającej oporności na antybiotyki. Korzyści z profilaktyki były nieznaczne u pacjentów z III lub IV stopniem odpływu i w przypadku braku dysfunkcji dolnych dróg moczowych [882 - 885]. Dodatkowa ocena danych z badania RIVUR pozwoliła określić grupę pacjentów, dla

których taka profilaktyka jest zalecana – są to nieobrzezani chłopcy, pacjenci z obecnością dysfunkcji jelit i pęcherza moczowego oraz pacjenci z odpływem wysokiego stopnia [886].

Wybór pacjentów, którzy nie potrzebują ciągłej profilaktyki antybiotykowej może być trudny i ryzykowny. Bezpieczną metodą byłoby stosowanie ciągłej profilaktyki antybiotykowej w większości przypadków. Na podejmowanie decyzji może mieć wpływ obecność czynników ryzyka zakażeń dróg moczowych, takich jak: młody wiek, wysoki stopień odpływu, stopień opanowania treningu czystościowego/objawy ze strony dolnych dróg moczowych, płeć żeńska i stan napletka. Chociaż piśmiennictwo nie dostarcza żadnych wiarygodnych informacji na temat czasu stosowania ciągłej profilaktyki antybiotykowej u pacjentów z odpływem pęcherzowo-moczowodowym, stosowanie jej obejmowałoby dzieci, które nie opanowały jeszcze treningu czystościowego oraz z dysfunkcją dolnych dróg moczowych. Ciągła profilaktyka antybiotykowa jest obowiązkowa u pacjentów z dysfunkcją dolnych dróg moczowych i odpływem. Aktywny nadzór nad zakażeniami dróg moczowych jest potrzebny po przerwaniu ciągłej profilaktyki antybiotykowej. Badania kontrolne i decyzje dotyczące leczenia chirurgicznego lub zaprzestania stosowania ciągłej profilaktyki antybiotykowej mogą również zależeć od osobistych preferencji, stanowiska pacjentów i opiekunów. Zdecydowanie zaleca się, aby wady i zalety każdego postępowania szczegółowo omówić z rodziną pacjenta.

3.14.3.2 Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne obejmuje endoskopową iniekcję środków wypełniających lub operację przeszczepienia moczowodów.

3.14.3.2.1 Podmoczowodowe podanie środków wypełniających

Wraz z dostępnością substancji ulegających biodegradacji, endoskopowe podmoczowodowe wstrzyknięcie środków wypełniających stało się doskonałą alternatywą dla długoterminowej profilaktyki antybiotykowej jak i otwartej interwencji chirurgicznej w leczeniu odpływu pęcherzowo-moczowodowego u dzieci. Przy użyciu cystoskopii materiał wypełniający podaje się pod śródścienną część moczowodu, podśluzówkowo. Środek wypełniający unosi ujście i dystalną część moczowodu. W rezultacie światło moczowodu ulega zwężeniu, co zapobiega odpływowi jednocześnie pozwalając na swobodny spływ moczu.

W ciągu ostatnich dwudziestu lat stosowano kilka środków wypełniających: politetrafluoroetylen (PTFE lub Teflon), kolagen, autologiczny tłuszcz, polidimetylsiloksan, silikon, chondrocyty, roztwór dextranomeru/kwasu hialuronowego (Deflux, Dexell), a w ostatnim czasie hydrożelowy kopolimer poliakrylanu i polialkoholu (Vantris) [887, 888].

Chociaż najlepsze wyniki uzyskano przy zastosowaniu PTFE [889] z uwagi na migrację jego cząstek, związek ten nie został zatwierdzony do stosowania u dzieci [890]. Mimo, że wszystkie substancje są biokompatybilne, podawanie kolagenu i chondrocytów nie dało dobrych wyników. Deflux został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych przez FDA do leczenia odpływu pęcherzowo-moczowodowego u dzieci w 2001 roku. Wstępne badania kliniczne wykazały, że ten środek jest bardzo skuteczny [891]. Jednak w czasie długotrwałej obserwacji badania kontrolne wykazały wysoki wskaźnik nawrotów, który może sięgać do 20% w okresie dwóch lat [876]. W metaanalizie [892] przeprowadzonej na grupie 5527 pacjentów dotyczącej 8101 nerek, stopień ustąpienia odpływu po jednym zabiegu wyniósł 78.5% dla I i II stopnia odpływu, 72% dla III stopnia, 63% dla IV i 51% dla V stopnia. Jeżeli pierwsze podanie było nieskuteczne - wskaźnik powodzenia po drugim podaniu wynosił 68%, a po trzecim 34%. Łącznie wskaźnik uzyskania poprawy z zastosowaniem jednego lub większej ilości podań wyniósł 85%. Wskaźnik powodzenia był znacznie niższy w przypadku podawania preparatu do zdwojonego UKM (50%) w porównaniu z pojedynczym (73%) oraz w przypadku pęcherza neurogennego (62%) w porównaniu z pęcherzem o prawidłowej funkcji (74%).

Powikłanie w postaci przeszkody na poziomie przejścia moczowodowo-pęcherzowego może być stwierdzone w odległych badaniach kontrolnych. Pacjenci z wysokim stopniem odpływu i poszerzonymi moczowodami są bardziej narażeni na obecność późno występującej przeszkody. Częściej jest to obserwowane po zastosowaniu hydrożelowego kopolimeru poliakrylanu i polialkoholu [893 – 895].

Kliniczne potwierdzenie skuteczności leczenia przeciwoodpływowego metodą endoskopową jest obecnie utrudnione przez brak odpowiednich badań metodologicznych. W ostatnich randomizowanych badaniach porównujących trzy rodzaje leczenia: a) iniekcje endoskopowe; b) profilaktykę antybiotykową; c) nadzór bez profilaktyki antybiotykowej u 203 dzieci w wieku od 1 do 2 roku życia z III/IV stopniem odpływu, leczenie endoskopowe dało najwyższy odsetek wyleczeń, który wyniósł 71% w porównaniu do 39% i 47% dla pozostałych rodzajów leczenia w obserwacji dwuletniej. Częstość nawrotów po dwóch latach od leczenia endoskopowego wyniosła 20%. Występowanie zakażeń układu moczowego z gorączką i obecność nowych blizn nerkowych były najwyższe w grupie obserwowanej i wyniosły odpowiednio 57% i 11%. Odsetek tworzenia się nowych blizn był wyższy w przypadku iniekcji endoskopowej (7%) w porównaniu z antybiotykami (0%) [896]. W celu potwierdzenia tych ustaleń konieczne są dłuższe badania.

3.14.3.2.2 Otwarte techniki chirurgiczne

Do chirurgicznego leczenia odpływów pęcherzowo-moczowodowych zostały opracowane zróżnicowane techniki, zarówno wewnątrz- jak i zewnątrzpęcherzowe. Pomimo zalet i wad charakterystycznych dla każdej z nich, ich wspólnym celem jest wydłużenie śródściennej części moczowodu przez jego podśluzówkowe osadzenie. Wszystkie techniki określane są jako bezpieczne. Prawdopodobieństwo powikłań jest niskie, a odsetek powodzeń wysoki (92 - 98%) [897].

Najbardziej popularną otwartą metodą leczenia jest reimplantacja opisywana przez Cohena. Główny problemem dotyczący tej procedury to trudność w endoskopowym dostępie do ujść moczowodów u dzieci w starszym wieku. Alternatywne metody leczenia to reimplantacja moczowodu powyżej (metoda Politano-Leadbetter) i poniżej pierwotnego ujścia do pęcherza moczowego (metoda Glenn-Anderson). Procedura zewnątrzpęcherzowa (metoda Lich-Gregoir) wymaga wykonania cystoskopii przed operacją, co służy ocenie błony śluzowej pęcherza oraz ocenie pozycji i konfiguracji ujść moczowodowych. Jednoczasowe przeszczepienie obu moczowodów może być rozważane przy wykorzystaniu metod wewnątrzpęcherzowych, ale takie postępowanie przy użyciu metody zewnątrzpęcherzowej niesie za sobą zwiększone ryzyko przejściowego zatrzymania moczu [898]. Wszystkie procedury chirurgiczne służące leczeniu odpływu pęcherzowo-moczowodowego charakteryzuje wysoki, podobny stopień powodzenia.

3.14.3.2.3 Laparoscopia i zabiegi wykonywane przy użyciu robota chirurgicznego

Dotychczas zaprezentowano znaczą ilość przypadków przezotrzewnowych, zapęcherzowych i wewnątrzpęcherzowych przeszczepień moczowodów wykonanych przy użyciu technik endoskopowych. Różne operacje odpływów pęcherzowo-moczowodowych wykonane były przy użyciu robota chirurgicznego, ale dojście zapęcherzowe jest najpowszechniej stosowane. Chociaż początkowe sprawozdania wykazały porównywalne wyniki do ich odpowiedników metodą otwartą to ostatnio przeprowadzona metaanaliza wyników leczenia odpływów przy użyciu robota (*RALUR – Robotic-Assisted Laparoscopic Reimplantation*) wykazała wyższość technik otwartych. Czas trwania zabiegu, koszty i powikłania pooperacyjne wymagające reoperacji były wyższe w przypadku RALUR, ale ból pooperacyjny i długość hospitalizacji krótsze [899 – 902].

Zarówno metody laparoskopowe jak i operacje wykonywane przy użyciu robota chirurgicznego są bardziej inwazyjne niż metody endoskopowe. Ich zalety nad otwartym zabiegiem chirurgicznym są wciąż dyskutowane. W związku z tym, metoda laparoskopowa nie może być

rekomendowana jako rutynowa procedura. Może być stosowana jako jest alternatywna propozycja leczenia w ośrodkach, które posiadają odpowiednie doświadczenie [873, 903 - 911].

3.14.4 Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia odpływu pęcherzowo-moczowodowego u dzieci

Podsumowanie
Brakuje dowodów, że korekcja przetrwałego niskiego stopnia odpływu (stopień I – III), przebiegającego bez objawów i z prawidłowym obrazem nerek przyniesie znaczną korzyść.
Klasyczne podejście obejmujące początkowo leczenie zachowawcze, a następnie chirurgiczne w przypadku infekcji dróg moczowych lub tworzenia nowych blizn nerkowych potrzebuje wzmocnienia, ponieważ leczenie powinno być dopasowane do różnych grup ryzyka.
Leczenie chirurgiczne powinno być rozważane u pacjentów z przetrwałym odpływem pęcherzowo-moczowodowym wysokiego stopnia (stopień IV/V). Nie ma konsensusu dotyczącego czasu i rodzaju chirurgicznego leczenia. Wyniki leczenia chirurgicznego wykonanego metodą otwartą są lepsze niż endoskopowego dla wysokiego stopnia odpływów. Satysfakcjonujące wyniki po zastosowaniu endoskopowego ostrzyknięcia ujść moczowodów mogą być osiągnięte u pacjentów z niskim stopniem odpływu.
Wybór leczenia zależy od obecności blizn nerkowych, przebiegu klinicznego, stopnia odpływu, funkcji nerki po stronie odpływu, występowania odpływu w obu nerkach, funkcji pęcherza, towarzyszących wad układu moczowego, wieku, podejścia rodziców. Zakażenia układu moczowego z gorączką, wysoki stopień odpływu, obustronne występowanie odpływu pęcherzowo-moczowodowego i nieprawidłowości w korze nerki są czynnikami ryzyka dla ewentualnego uszkodzenia nerki. Obecność dysfunkcji dolnych dróg moczowych jest dodatkowym czynnikiem ryzyka powstawania nowych blizn nerkowych.

Zalecenia	Sila oceny
Początkowo stosuj przewlekłą profilaktykę antybiotykową u wszystkich pacjentów zdiagnozowanych w ciągu pierwszego roku życia, bez względu na stopień odpływu lub obecność blizn w nerce.	Słaba
Proponuj dożylnie leczenie antybiotykiem w przypadku infekcji z gorączką.	Silna
Proponuj chirurgiczne lub endoskopowe leczenie u pacjentów z częstymi	Słaba

infekcjami.	
Proponuj otwarte leczenie chirurgiczne pacjentom z utrzymującym się wysokim stopniem odpływu, a endoskopowe - dla niższych stopni odpływu.	Silna
Początkowo lecz zachowawczo wszystkie dzieci w wieku od 1 do 5 roku życia.	Silna
Proponuj chirurgiczne leczenie dzieciom powyżej 1 roku życia, które prezentują wysoki stopień odpływu i nieprawidłowości miększu nerki.	Słaba
Proponuj obserwację bez profilaktyki antybiotykowej dzieciom z niskim stopniem odpływu i bez objawów z dróg moczowych.	Silna
Zapewnij szczegółową diagnostykę dolnych dróg moczowych u wszystkich pacjentów, a szczególnie u dzieci po opanowaniu treningu czystości. Jeżeli zostanie zdiagnozowana dysfunkcja dolnych dróg moczowych - początkowe leczenie to zawsze leczenie dysfunkcji dolnych dróg moczowych.	Silna
Proponuj leczenie chirurgiczne w przypadkach, w których rodzice preferują je w stosunku do leczenia zachowawczego.	Silna
Wybierz najbardziej odpowiednią opcję postępowania, która będzie oparta na: • obecności blizn nerkowych • klinicznym przebiegu choroby • stopniu odpływu • funkcji nerki z odpływem • obecności odpływu w drugiej nerce • funkcji pęcherza moczowego • obecności wad układu moczowego • wieku i płci • wypełnianiu zaleceń terapeutycznych • podejściu rodziców W celu oceny czynników ryzyka i postępowania patrz Tabela 3.	Słaba
U pacjentów z wysokim ryzykiem, u których już stwierdzono uszkodzenie nerek, potrzeba bardziej agresywnego, wielospecjalistycznego podejścia.	Silna

Tabela 3: Postępowanie w zależności od grupy ryzyka.

Grupa ryzyka	Aktualny stan	Początkowe leczenie	Uwagi	Postępowanie
Wysoka	Objawowi pacjenci płci męskiej lub żeńskiej, po opanowaniu treningu czystościowego z wysokim stopniem odpływu (IV-V), nieprawidłowości w nerkach, dysfunkcja dolnych dróg moczowych	Początkowe leczenie to zawsze leczenie dysfunkcji dolnych dróg moczowych - ciągła profilaktyczna antybiotykoterapia; interwencje mogą być rozważane w przypadkach przełomów infekcyjnych lub przetrwałego odpływu	Większe prawdopodobieństwo wczesnej interwencji	Bardziej agresywne postępowanie w przypadku zakażeń układu moczowego i dysfunkcji dolnych dróg moczowych; powtórna pełna ocena po 6 miesiącach
Wysoka	Objawowi pacjenci płci męskiej lub żeńskiej, po opanowaniu treningu czystościowego z wysokim stopniem odpływu (IV-V), nieprawidłowości w nerkach, bez dysfunkcji dolnych dróg moczowych	Interwencja do rozważenia	Leczenie chirurgiczne metodą otwartą daje lepsze rezultaty niż zabieg endoskopowy	Pooperacyjna cystourethrografi a mikcyjna tylko w wybranych przypadkach; powtórna pełna ocena stanu nerki po okresie pokwitania
Umiarkowana	Objawowi pacjenci płci męskiej lub żeńskiej, przed opanowaniem	Przewlekła profilaktyczna antybiotykoterapia jest początkowym	Spontaniczne ustąpienie częściej u chłopców	Kontrola zakażeń układu moczowego/obecności

	treningu czystościowego z wysokim stopniem odpływu, nieprawidłowości w nerkach	leczeniem. Interwencje mogą być rozważane w przypadkach przełomów infekcyjnych lub przetrwałego odpływu		wodonercza; powtórna pełna ocena po 12-24 miesiącach
Umiarkowana	Bezobjawowi pacjenci (z prenatalnie zdiagnozowanym wodonerczem lub odpływ pęcherzowo-moczowodowy u rodzeństwa) z wysokim stopniem odpływu, nieprawidłowości w nerkach	Przewlekła profilaktyczna antybiotykoterapia jest początkowym leczeniem. Interwencje mogą być rozważane w przypadkach przełomów infekcyjnych lub przetrwałego odpływu		Kontrola zakażeń układu moczowego/obecności wodonercza; powtórna pełna ocena po 12-24 miesiącach
Umiarkowana	Objawowi pacjenci płci męskiej lub żeńskiej, po opanowaniu treningu czystościowego z wysokim stopniem odpływu, bez nieprawidłowości w nerkach, dysfunkcja dolnych dróg moczowych	Początkowe leczenie to zawsze leczenie dysfunkcji dolnych dróg moczowych - ciągła profilaktyczna antybiotykoterapia; interwencje mogą być rozważane w przypadkach przełomów infekcyjnych lub przetrwałego odpływu	W przypadku nieustępującej pomimo uroterapii dysfunkcji dolnych dróg moczowych, interwencja powinna być rozważona. Wybór metody leczenia jest kontrowersyjny	Kontrola zakażeń układu moczowego i kontrola dysfunkcji dolnych dróg moczowych oraz stanu nerki; powtórna pełna ocena po skutecznej uroterapii

Umiarkowana	Objawowi pacjenci płci męskiej lub żeńskiej, po opanowaniu treningu czystościowego z niskim stopniem odpływu, bez nieprawidłowości w nerkach, dysfunkcja dolnych dróg moczowych obecna lub nie	Wybór leczenia jest kontrowersyjny. Endoskopowe leczenie może być opcją. Leczenie dysfunkcji dolnych dróg moczowych powinno być zastosowane jeżeli dysfunkcja jest obecna		Kontrola zakażeń układu moczowego i kontrola dysfunkcji dolnych dróg moczowych oraz stanu nerki; powtórna pełna ocena po okresie pokwitania
Umiarkowana	Wszyscy objawowi pacjenci, bez nieprawidłowości w nerkach, z niskim stopniem odpływu, dysfunkcja dolnych dróg moczowych	Początkowe leczenie to zawsze leczenie dysfunkcji dolnych dróg moczowych - można wykorzystać ciągłą profilaktyczną antybiotykoterapię		Kontrola zakażeń układu moczowego i kontrola dysfunkcji dolnych dróg moczowych
Niska	Wszyscy objawowi pacjenci, bez nieprawidłowości w nerkach, z niskim stopniem odpływu, bez dysfunkcji dolnych dróg moczowych	Bez leczenia lub przewlekła profilaktyka antybiotykowa	Jeżeli nie jest stosowane leczenie, rodzice powinni być poinformowani o ryzyku infekcji	Kontrola zakażeń układu moczowego
Niska	Wszyscy objawowi pacjenci, bez nieprawidłowości w nerkach, z niskim stopniem odpływu	Bez leczenia lub przewlekła profilaktyka antybiotykowa u niemowląt	Jeżeli nie jest stosowane leczenie, rodzice powinni być poinformowani o ryzyku infekcji	Kontrola zakażeń układu moczowego

BT – przełom; CAP – przewlekła profilaktyka antybiotykowa; LUTD – dysfunkcja dolnych dróg moczowych; PNH – prenatalna diagnoza wodonercza; UTI – zakażenie układu moczowego; VCUG - cystouretrografia mikcyjna

3.15 Kamica układu moczowego

3.15.1 Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

W praktyce urologa dziecięcego kamica moczowa u dzieci jest ważnym problemem klinicznym. Ze względu na nawracający charakter choroby należy przede wszystkim wykryć podstawowe nieprawidłowości metaboliczne, co pozwoli na dobranie odpowiedniej terapii. Uzyskanie stanu całkowitego wyleczenia, bez tworzenia się nowych złogów jest sprawą najważniejszą, ale w niektórych okolicznościach nie będzie to możliwe (np. oksaloza lub nefrokalcynoza).

Kamica pęcherza moczowego jest nadal powszechna w mniej rozwiniętych obszarach świata. Zwykle są to kamienie zbudowane z moczanu amonu oraz kwasu moczowego, co uzależnione jest od czynników żywieniowych [912]. Pacjenci po augmentacji pęcherza stanowią kolejną istotną grupę zagrożoną kamicią pęcherza moczowego, z ryzykiem sięgającym 15% [913].

Częstość występowania i charakterystyka kamieni u dzieci różnią się znacznie w zależności od regionu geograficznego świata. Chociaż kamica moczowa uważana jest za chorobę stosunkowo rzadką, w niektórych krajach jest dość powszechna. Kamica układu moczowego u dzieci ma charakter endemiczny w Turcji, Pakistanie oraz w niektórych państwach południowoazjatyckich, afrykańskich oraz południowoamerykańskich. Tymczasem ostatnie badania epidemiologiczne wykazały, że częstość występowania kamieni moczowych u dzieci wzrasta również w świecie zachodnim [914 - 916]. Dotyczy to zwłaszcza dziewcząt, rasy białej, Afroamerykanów i dzieci starszych [917]. Ponad 70% kamieni u dzieci zawiera szczawiany wapnia, natomiast kamienie infekcyjne występują częściej u dzieci młodszych [918].

3.15.2 Klasyfikacja

Tworzenie się kamieni moczowych jest wynikiem złożonego procesu obejmującego czynniki metaboliczne, anatomiczne oraz obecność infekcji.

3.15.2.1 Kamienie wapniowe

Kamienie wapniowe są zazwyczaj zbudowane ze szczawianu wapnia lub fosforanu wapnia. Wysoki poziom nasycenia wapniem (hiperkalciuria) i szczawianem (hiperoksaluria) lub obniżone stężenie inhibitorów krystalizacji, takich jak cytrynian (hypocytraturia) lub magnez (hipomagnezemia) są głównymi przyczynami formowania się kamieni zbudowanych ze szczawianu wapnia. Wyższe poziomy nasycenia szczawianem wapnia łączą się z większą ilością złogów [919].

Hiperkalciuria: jest definiowana jako wydalanie wapnia z moczem przekraczające 4 mg/kg mc./dobę (0,1 mmol/kg/dobę) u dziecka o masie ciała <60 kg. U niemowląt młodszych niż 3 miesiące za górną granicę prawidłowego wydalania wapnia uważa się 5 mg/kg mc./dobę (0,125 mmol/kg mc./dobę) [920].

Hiperkalciurię można sklasyfikować jako idiopatyczną lub wtórną. Hiperkalciuria idiopatyczna jest rozpoznawana, gdy badania kliniczne, laboratoryjne i radiologiczne nie są w stanie określić przyczyny prowadzącej do hiperkalcemii. Poziom wapnia w moczu może zwiększać się u pacjentów z wysokim spożyciem chlorku sodu. Wtórna hiperkalciuria występuje, gdy znany proces powoduje nadmierne wydalanie wapnia z moczem. W hiperkalciurii wtórnej wysoki poziom wapnia w surowicy (hiperkalcemia) może być spowodowany zwiększoną resorpcją kości (nadczynność przytarczyc, nadczynność tarczycy, unieruchomienie, kwasica, choroba przerzutowa) lub nadmiernym wchłanianiem wapnia w przewodzie pokarmowym (hiperwitaminoza D) [921].

Dobrym testem przesiewowym na występowanie hiperkalciurii jest porównanie poziomu wapnia w moczu do kreatyniny. Prawidłowy stosunek wapnia do kreatyniny u dzieci jest niższy niż 0.2. Jeżeli obliczony współczynnik jest wyższy niż 0.2, wskazane jest powtórzenie testu. Noworodki i niemowlęta wydają więcej wapnia i mniej kreatyniny niż starsze dzieci [920, 921]. Jeżeli badanie kontrolne jest prawidłowe, wykonywanie dodatkowych badań w kierunku hiperkalciurii nie jest konieczne.

Jeżeli wskaźnik ten pozostaje podwyższony należy wykonać dobową zbiórkę moczu i oznaczyć wydalanie wapnia z moczem.

24-godzinny test wydalania wapnia to standardowe kryterium rozpoznania hiperkalciurii. Jeżeli wydalanie wapnia wynosi więcej niż 4 mg/kg mc./dobę (0,1 mmol/kg mc./dobę), potwierdza się rozpoznanie hiperkalciurii i uzasadniona jest dalsza diagnostyka: ocena stężenia wodorowęglanów w surowicy, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, wapnia, fosforu, magnezu, pH i hormonów przytarczyc. Należy zmierzyć pH świeżo wydalonego moczu [920 - 922]. Oprócz wapnia, 24-godzinna analiza moczu powinna również obejmować wydalanie fosforu, sodu, magnezu, kwasu moczowego, cytrynianów i szczawianów.

Początkowe zalecenia to zwiększenie przyjmowania płynów i zwiększenie diurezy. Modyfikacja diety jest obowiązkową częścią skutecznej terapii. Dziecko powinno zostać skierowane do dietetyka, aby dokładnie ocenić dzienną dawkę wapnia, białka zwierzęcego oraz sodu. Zalecane jest dietetyczne ograniczenie ilości sodu, a także utrzymywanie spożycia wapnia zgodnie z codziennymi potrzebami dziecka [923]. Można przeprowadzić krótką próbę diety o niskiej zawartości wapnia w celu ustalenia, czy egzogenne przyjmowanie wapnia i/lub zwiększenie

wchłaniania wapnia przyczynia się do wysokiego stężenia wapnia w moczu. Należy unikać jakichkolwiek zaleceń dotyczących ograniczenia spożycia wapnia poniżej codziennych potrzeb dziecka, gdyż niskie spożycie wapnia jest czynnikiem ryzyka powstawania kamieni [924] (LE: 3).

Hydrochlorotiazyd i inne leki moczopędne typu tiazydowego można stosować w leczeniu idiopatycznej hiperkalciurii, zwłaszcza z utratą wapnia przez nerki, w początkowej dawce 0.5 - 1 mg/kg mc./dobę [925 - 928] (LE: 3). Podczas długotrwałego stosowania diuretyków tiazydowych, po 3 miesiącach można zaobserwować zmniejszenie ich działania hipokalciurogennego oraz może wystąpić hipokaliemia, hipocytraturia, hiperurykemia i hipomagnezemia. W związku z tym należy kontrolować badania krwi z oznaczeniami poziomów tych związków w surowicy w regularnych odstępach. Terapia cytrynianowa jest przydatna wówczas, gdy poziom cytrynianu jest niski lub hiperkalciuria utrzymuje się pomimo zastosowania innych terapii [925, 929] (LE: 4).

Hiperoksaluria: Tylko 10 - 15% szczawianów pochodzi z diety.

Przeciętne dziecko wydalą mniej niż 50 mg (0.57mmol) szczawianów /1,73 m²/dobę [930 - 932], natomiast niemowlęta wydalają cztery razy więcej. Hiperoksaluria może wynikać ze zwiększonej podaży szczawianów w diecie, ich nadmiernego wchłaniania jelitowego (jak w zespole krótkiego jelita) lub wrodzonego zaburzenia metabolizmu.

W rzadkich, pierwotnych hiperoksaluriach jeden z dwóch enzymów wątrobowych, które odgrywają rolę w metabolizmie szczawianu, może być niewydolny. W wyniku osadzania się szczawianu wapnia w nerkach może dojść do niewydolności nerek skutkującej odkładaniem się szczawianu wapnia w innych tkankach (oksalozą). Diagnoza jest stawiana na podstawie wyników badań laboratoryjnych świadczących o ciężkiej hiperoksalurii oraz objawów klinicznych. Ostateczne rozpoznanie wymaga biopsji wątroby w celu oceny aktywności enzymów.

Inne postacie hiperoksalurii jak wspomniano wcześniej, mogą być spowodowane nadmierną absorpcją szczawianów w przewlekłych chorobach zapalnych jelit, zapaleniu trzustki i zespole krótkiego jelita. Jednak u większości dzieci występuje "łagodna" (idiopatyczna) hiperoksaluria, w której poziom szczawianów w moczu jest umiarkowanie podwyższony. Leczenie hiperoksalurii polega na wymuszeniu obfitej diurezy, ograniczeniu spożycia szczawianów i regularnym przyjmowaniu wapnia. Pirydoksyna może być użyteczna w zmniejszaniu stężenia szczawianów w moczu, szczególnie w pierwotnej hiperoksalurii. Podawanie cytrynianu zwiększa aktywność inhibitorów krystalizacji w moczu [925, 933] (LE: 4).

Hipocytraturia: Cytrynian jest inhibitorem tworzenia się kamieni moczowych. Cytrynian wiąże wapń bezpośrednio, tym samym powstrzymując wzrost i agregację kryształów szczawianu wapnia

oraz fosforanu wapnia. Niski poziom cytrynianu w moczu może być istotną przyczyną powstawania kamieni wapniowych. Hipocytrurię u dorosłych rozpoznajemy gdy wydalanie cytrynianu w moczu wynosi poniżej 320 mg/dobę (1.5 mmol/dzień); tę wartość należy dostosować dla dzieci w zależności od wielkości ciała [934 - 936].

Hipocytraturia występuje zwykle bez jakichkolwiek współistniejących objawów lub zaburzeń metabolicznych. Może również towarzyszyć kwasicy metabolicznej, kwasicy dystalnych nerkowych kanalików lub bieguncie.

Czynnikami środowiskowymi obniżającymi poziom cytrynianu w moczu są wysokie spożycie białka i nadmierne spożycie soli. Wiele publikacji podkreśla znaczenie hipocytraturii w pediatrycznej kamicy wapniowej. Obecność hipocytraturii wynosi od 30% do 60% u dzieci z kamicą wapniową [935, 937]. Stosunek poziomu wapnia do cytrynianów w moczu był wyższy u pacjentów z nawracającymi epizodami powstawania kamieni w drogach moczowych [934, 938].

Pomimo, iż istnieje niewiele badań potwierdzających skuteczność takiej terapii u dzieci, zalecane jest przywrócenie normalnego poziomu cytrynianu. Hipocytraturia leczona jest cytrynianem potasu w początkowej dawce 1 mEq/kg, podawanej w dwóch dawkach podzielonych [926] (LE: 3). Efekty uboczne cytrynianu potasu pojawiają się bardzo rzadko i obejmują zazwyczaj niespecyficzne dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Cytrynian potasu powinien być stosowany ostrożnie w hiperkaliemii i przewlekłej niewydolności nerek.

3.15.2.2 Kamienie z kwasu moczowego

Kamienie z kwasu moczowego są odpowiedzialne za 4 - 8% kamicy moczowej u dzieci. Kwas moczowy jest końcowym produktem metabolizmu puryn. Hiperurykozuria (zwiększone wydalanie kwasu moczowego z moczem) to główna przyczyna powstawania kamieni z kwasu moczowego u dzieci. Dzielne wydalanie kwasu moczowego większe niż 10 mg/kg mc./dobę (0.6 mmol/kg/dobę) uważa się za hiperurykozurię [925].

Tworzenie się kamieni z kwasu moczowego zależy głównie od kwaśnego pH moczu. Dysocjacja i rozpuszczalność kwasu moczowego są silnie zmniejszone przy pH <5.8. Wraz ze wzrostem pH, kryształy kwasu moczowego stają się bardziej rozpuszczalne i zmniejsza się ryzyko tworzenia kamieni.

W rodzinnej lub idiopatycznej formie hiperurykozurii, dzieci mają zwykle prawidłowy poziom kwasu moczowego w surowicy. U innych dzieci hiperurykozuria może być spowodowana nadprodukcją kwasu moczowego w następstwie wrodzonych błędów metabolicznych, zaburzeń mieloproliferacyjnych lub innych przyczyn rozpadu komórek. Hiperurykozuria może być również spowodowana wysokim spożyciem puryn i białka. Chociaż hiperurykozuria jest czynnikiem ryzyka

powstawania kamicy szczawianowo-wapniowej u dorosłych, nie wydaje się być istotnym czynnikiem ryzyka u dzieci. Kamienie z kwasu moczowego są bezcieniowe - zwykle promienie rentgenowskie ich nie wykazują. Do ich diagnostyki obrazowej stosuje się ultrasonografię i spiralną tomografię komputerową.

Podstawą leczenia i zapobiegania kamieniom z kwasu moczowego jest alkalizacja moczu poprzez zastosowanie preparatów cytrynianowych. Utrzymanie pH moczu w zakresie od 6 do 6.5 wystarcza, aby zapobiec powstawaniu kamieni moczanych [802]. W przypadku niepowodzenia takiego postępowania, a także w przypadku nawrotów kamieni lub chorób mieloproliferacyjnych, można zastosować allopurinol (10 mg/kg mc.). Lek ten może powodować wiele reakcji niepożądanych (wysypka, biegunka, eozynofilia) i powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

3.15.2.3 Kamienie cystynowe

Cystynuria to przyczyna powstawania kamieni cystynowych, które stanowią 2 - 6% wszystkich kamieni moczowych u dzieci. Cystynuria jest niecałkowicie recesywnym autosomalnym zaburzeniem charakteryzującym się niezdolnością kanalików nerkowych do wchłonięcia czterech podstawowych aminokwasów: cystyny, ornityny, lizyny i argininy.

Spośród tych czterech aminokwasów tylko cystyna ma słabą rozpuszczalność w moczu, tak więc w przypadku nadmiernego wydalania jej z moczem mogą powstawać kamienie cystynowe. Rozpuszczalność cystyny zależy od pH, przy czym precypitacja (wytrącanie się) cysteiny zaczyna się od poziomu pH < 7.0. Inne choroby metaboliczne, takie jak hiperkalciuria, hipocytraturia i hiperurykozeria, mogą towarzyszyć cystynurii, co prowadzi do powstawania kamieni o mieszanym składzie. Kamienie cystynowe są lekko półprzezroczyste dla promieni rentgenowskich i mogą być trudne do wizualizacji w standardowych badaniach radiologicznych. Są również twarde w strukturze i trudniejsze do kruszenia za pomocą pozaustrojowej litotrypsji falami uderzeniowymi (ESWL). Pacjenci z kamieniami cystynowymi są zazwyczaj diagnozowani kiedy złośliwiają duże rozmiary, charakteryzują się wysokimi współczynnikami tworzenia kamieni i częściej wymagają leczenia operacyjnego [939].

Leczenie kamicy cystynowej ma na celu zmniejszenie poziomu cystyny w moczu i zwiększenie jej rozpuszczalności. Początkowe leczenie polega na utrzymaniu obfitej diurezy oraz zastosowaniu środków alkalizujących, takich jak cytrynian potasu w celu utrzymania pH moczu powyżej 7.0 (najlepiej powyżej 7.5). Jeżeli takie leczenie okaże się niewystarczające, można zastosować alfamerkaptopropionyloglicynę lub D-penicylaminę w celu zwiększenia

rozpuszczalności cystyny i zmniejszenia poziomu cystyny w moczu, a tym samym zapobiec tworzeniu się kamieni. Skutki uboczne tych leków są w większości łagodne i obejmują dolegliwości żołądkowo-jelitowe (zmiany smaku i zapachu), gorączkę, wysypkę; czasem jednak mogą spowodować poważniejsze działania niepożądane, takie jak: zahamowanie czynności szpiku kostnego, zespół nerczycowy i epidermolizę [940] (LE: 4).

3.15.2.4 Kamienie infekcyjne (kamienie struwitowe)

Kamienie związane z infekcją stanowią niecałe 5% kamieni moczowych u dzieci, jednak częstość występowania wzrasta o ponad 10% w młodszym wieku [941] oraz w regionach nieendemicznych [918, 942]. Za tworzenie takich kamieni odpowiedzialne są bakterie zdolne do wytwarzania enzymu ureazy (*Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*).

Ureaza przekształca mocznik w amoniak i wodorowęglan, alkalizuje mocz i dalej przekształca wodorowęglan w węglan. W środowisku alkalicznym tworzą się potrójne fosforany, co ostatecznie prowadzi do przesylenia środowiska fosforanem magnezowo-amonowym oraz węglanem apatytu, co z kolei skutkuje powstawaniem złogów.

Oprócz eliminacji bakterii, usunięcie kamieni jest niezbędne w procesie leczenia. W obecności złogów objętych infekcją, leczenie antybiotykami nie będzie skuteczne. Należy dołożyć wszelkich starań, aby zdiagnozować wrodzone problemy powodujące zastój i infekcje dróg moczowych. Wrodzone anomalie układu moczowo-płciowego predysponują do powstawania takich kamieni.

3.15.3 Ocena diagnostyczna

Występowanie kamicy moczowej wydaje się być zależne od wieku. Takie objawy kliniczne jak ból okolicy lędźwiowej i krwimocz występują częściej u starszych dzieci. Niespecyficzne objawy (na przykład drażliwość, wymioty) są powszechne u bardzo małych dzieci. Krwimocz, zwykle widoczny, występujący z towarzyszącym bólem lub bez niego, u dzieci występuje rzadziej. Jednak krwinkomocz może być jedynym wskaźnikiem i częściej zdarza się u dzieci. W niektórych przypadkach zakażenie dróg moczowych może być jedynym objawem występującej kamicy i podczas diagnostyki radiologicznej uwidaczniany jest kamień [943, 944].

3.15.3.1 Badania obrazowe

Ultrasonografia powinna być badaniem z wyboru podczas diagnostyki kamicy dróg moczowych. Jest bardzo skuteczną metodą identyfikacji kamieni w nerce. Wiele kamieni nieprzepuszczających promieniowania rentgenowskiego można zidentyfikować za pomocą prostego przeglądowego RTG jamy brzusznej. Najbardziej czułym testem do identyfikacji kamieni w układzie moczowym

(szczególnie w przypadku kamieni moczowodowych) jest spiralna tomografia komputerowa bez kontrastu. Jest bezpieczna i szybka, z 97% czułością i 96% swoistością [945 - 947] (LE: 2). Pomimo wysokiej dokładności diagnostycznej, ze względu na potencjalne ryzyko promieniowania, jej stosowanie powinno być zarezerwowane dla przypadków, w których badanie ultrasonograficzne i/lub przeglądowe zdjęcie jamy brzusznej są niewystarczające. Opracowano również protokoły, w których wykorzystuje się niską dawkę promieniowania rentgenowskiego bez utraty jakości obrazu [948]. Dożylna pielografia jest rzadko stosowana u dzieci, ale może być konieczna celem określenia anatomii układu kielichowo miedniczkowego przed operacją przezskórną lub otwartą.

3.15.3.2 Ocena metaboliczna

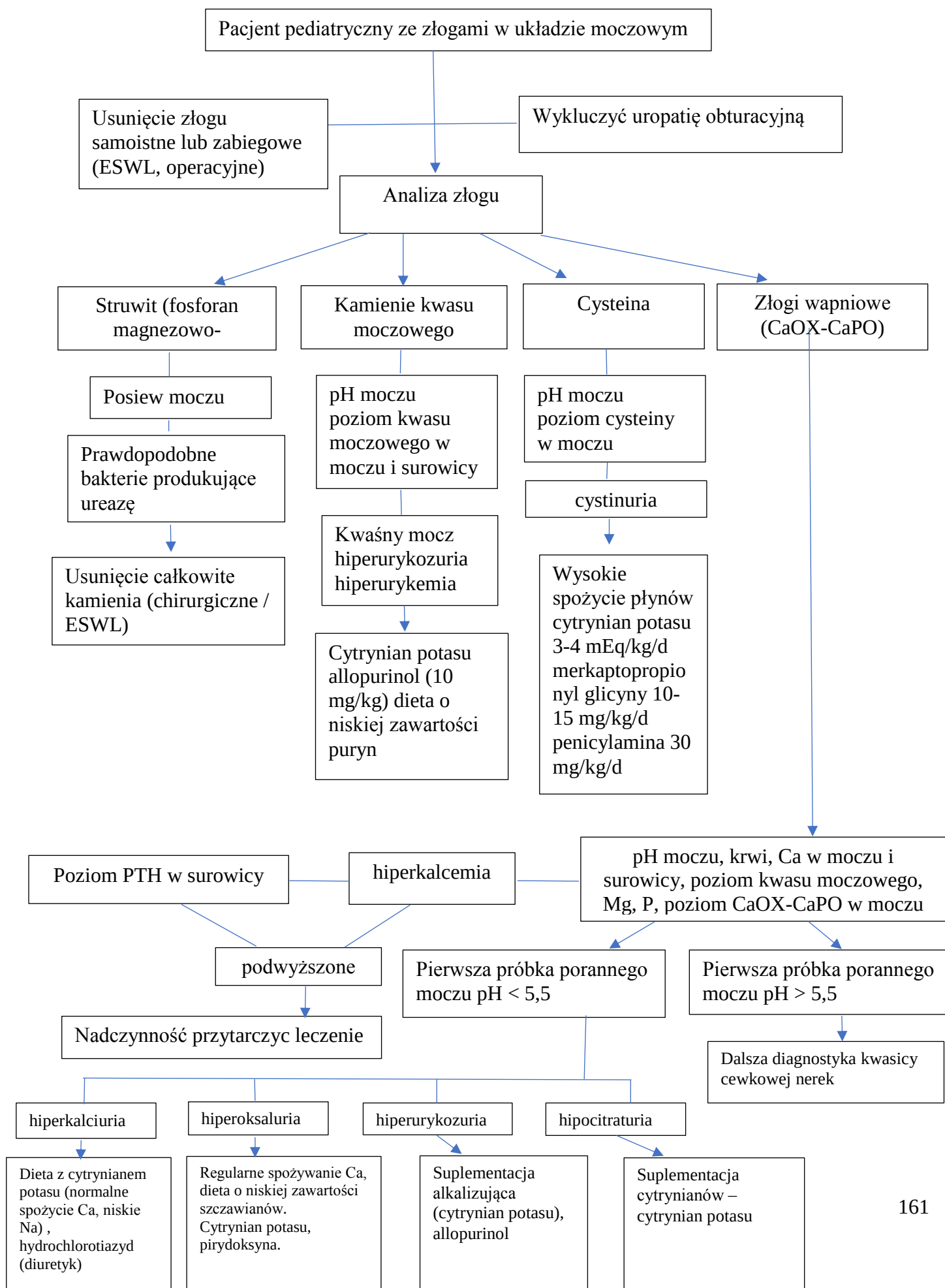
Ze względu na częste występowanie czynników predysponujących do kamicy nerkowej u dzieci oraz wysoką częstość nawrotów, każde dziecko ze złoгами w drogach moczowych powinno mieć wykonaną pełną ocenę metaboliczną [912, 940, 949, 950]. Ograniczona ocena metaboliczna (24-godzinne wydalanie wapnia, cytrynianów oraz szczawianów z niską objętością moczu) pozwala wykryć większość istotnych zaburzeń metabolicznych [951].

Ocena metaboliczna obejmuje:

- wywiad rodzinny dotyczący chorób metabolicznych oraz nawyków żywieniowych;
- analizę składu kamieni (dalsza ocena metaboliczna może być modyfikowana w zależności od rodzaju kamienia);
- oznaczenie poziomu elektrolitów, azotu mocznikowego we krwi (*BUN*), kreatyniny, wapnia, fosforu, fosfatazy alkalicznej, kwasu moczowego, białka całkowitego, węglanów, albumin i parathormonu (jeśli występuje hiperkalcemia);
- wykonanie badania ogólnego moczu, posiewu moczu, oznaczenie wskaźnika Ca/kreatynina;
- diagnostyka moczu, w tym dobową zbiórkę moczu z oznaczeniem poziomu wydalania wapnia, fosforu, magnezu, szczawianu, cytrynianu, kwasu moczowego, białka i wydalania kreatyniny;
- 24-godzinna analiza wydalania cystyny, jeśli podejrzewa się cystynurię (pozytywny test nitroprusydku sodowego, stwierdzony kamień cystynowy, heksagonalne kryształy cystyny w moczu).

Rycina 10 przedstawia algorytm postępowania w diagnostyce metabolicznej kamicy moczowej u dzieci i sposób odpowiedniego zaplanowania leczenia.

Rycina 10: Algorytm postępowania w diagnostyce metabolicznej kamicy moczowej u dzieci



3.15.4 Postępowanie

Odpowiednie spożycie płynów i ograniczenie dziennego spożycia soli, poza właściwym dla typu kamicy leczeniem medycznym, są powszechnie zalecane. Wraz z postępem technologii sposoby leczenia kamicy dróg moczowych zmieniły się z otwartych metod chirurgicznych na techniki endoskopowe, które są mniej inwazyjne. Decyzja o rodzaju leczenia zależy od ilości, wielkości, umiejscowienia, składu kamieni i anatomii układu moczowego [950, 953, 954]. Wstępne postępowanie u dzieci z bezobjawowymi kamieniami małej wielkości (< 4-5mm), które mogą być spontanicznie wydalone, to postawa wyczekująca. Nie ma konsensusu ani co do wielkości kamieni w odniesieniu do wieku dziecka, które mogą podlegać tylko obserwacji, ani co do czasu trwania tej obserwacji. Literatura z zakresu urologii dorosłych ujawnia korzyści z leczenia wspomagającego wydalanie złoju (MET - medical expulsive therapy) przy użyciu alfa-blokerów. Chociaż ta metoda u dzieci nie była dokładnie zbadana, a zaprezentowane wyniki różnią się między sobą [955], ostatnia metaanaliza trzech randomizowanych i dwóch retrospektywnych badań pokazała, że leczenie za pomocą MET skutkuje zwiększonymi szansami na spontaniczne wydalenie kamienia poprzez moczowód i obarczona jest małą częstością zdarzeń niepożądanych [956]. Obecnie większość kamieni u dzieci można z łatwością kruszyć przy pomocy ESWL. Endoskopową terapię można zastosować zarówno do kamieni moczowodowych jak i kamieni pęcherza moczowego. Również przezskórne usuwanie kamieni możliwe jest w przypadku kamieni nerkowych u dzieci. Tylko niewielka część dzieci będzie wymagać otwartej operacji. Należy podjąć wszelkie próby całkowitego usunięcia kamieni, ponieważ pooperacyjne szczątkowe fragmenty wydalają się spontanicznie tylko w 20 - 25% przypadków [957, 958]. W przypadku uropatii zastoinowej współistniejącej z kamicą układu moczowego - leczenie uropatii i kamicy powinno być jednoczesowe.

3.15.4.1 Litotrypsja falą uderzeniową generowaną pozaustrojowo (SWL)

Wiele doniesień potwierdza, że SWL można wykonywać u dzieci, u których nie ma podejrzenia przewlekłej choroby nerek [959 - 966].

Średnia ilość fal uderzeniowych dla każdego zabiegu wynosi około 1800 i 2000 (w razie potrzeby do 4000), a średnie ustawienia mocy zawierają się pomiędzy 14 kV a 21 kV. Zastosowanie ultrasonografii i cyfrowej fluoroskopii znacznie zmniejszyło narażenie pacjenta na promieniowanie. Dodatkowo wykazano, że w porównaniu z pacjentami dorosłymi dzieci są narażone na znacznie niższe dawki promieniowania [953, 967, 968]. Dzięki postępom z zakresu techniki oraz farmakologii, obawy związane ze znieczuleniem nie stanowią już problemu, nawet w grupie niemowląt. Znieczulenie powinno być ogólne lub skojarzone dla dzieci poniżej dziesiątego roku

życia, podczas gdy konwencjonalna sedacja dożylna lub analgezja kontrolowana przez pacjenta jest opcją dla starszych dzieci, z którymi można swobodnie współpracować [969] (LE: 2b).

Skuteczność leczenia jest zależna od różnych czynników. Bez względu na lokalizację, wraz ze wzrostem wielkości kamienia, skuteczność leczenia zmniejsza się, a potrzeba powtórzenia terapii wzrasta. Współczynniki całkowitego oczyszczenia z kamieni <1 cm, 1 - 2 cm, >2 cm i ogólnie wynosiły odpowiednio: 90%, 80%, 60% i 80%. Wraz ze wzrostem rozmiaru kamienia wzrasta zapotrzebowanie na dodatkowe sesje [953, 967, 968, 970 - 974].

Lokalizacja kamieni to istotny czynnik wpływający na powodzenie leczenia w różnych badaniach. Kamienie w miedniczkach nerek i górnej części moczowodu wydają się lepiej reagować na SWL. W przypadku tych lokalizacji współczynnik skuteczności usuwania kamieni wyniósł prawie 90%. Jednakże okazało się, że SWL jest mniej skuteczną metodą w przypadku kamieni położonych w kielichach, a w szczególności w kielichach dolnych. W kilku badaniach określono współczynnik skuteczności terapii dla kamieni zlokalizowanych tylko w kielichach dolnych na 50% do 62% [975 - 977].

Litotrypsja falą uderzeniową może być również stosowana w leczeniu kamicy moczowodowej, jest to jednak bardziej specyficzny i kontrowersyjny problem. Wskaźniki sukcesu SWL są niższe dla kamieni położonych w dolnej części moczowodu. U dzieci mogą wystąpić problemy techniczne związane z lokalizacją i ogniskowaniem kamieni moczowodowych [976 - 979].

Rodzaj używanego aparatu ma duży wpływ na wskaźniki sukcesu i komplikacje. Aparaty pierwszej generacji mogą dostarczać więcej energii do większej strefy ogniskowej, co powoduje większą fragmentację podczas pojedynczej terapii. Jednakże zwykle wymagane jest znieczulenie ogólne ze względu na duży dyskomfort związany z użytkowaniem tego rodzaju aparatu. Aparaty następnych generacji mają mniejszą strefę ogniskową i dostarczają mniej energii oraz mają mniejsze ryzyko urazu płucnego, jednak potrzebne mogą być dodatkowe zabiegi. Wskaźnik sukcesu jest wyższy u młodszych dzieci [972].

Chociaż stentowanie moczowodu nie wpływa na usuwanie kamieni, ogólny odsetek powikłań jest wyższy, a pobyt w szpitalu dłuższy u niestentowanych pacjentów [972, 974]. Stentowanie jest niezbędne w przypadku pojedynczych nerek poddawanych leczeniu SWL. Dzieci z dużym obciążeniem kamieniami są obciążone wysokim ryzykiem rozwoju *Steinstrasse* (drogi kamiczej) oraz niedrożności dróg moczowych, dlatego należy je ściśle kontrolować pod kątem ryzyka długotrwałej niedrożności dróg moczowych po przebytym SWL. W przedłużającej się niedrożności konieczne może być umieszczenie stentu po zabiegu SWL lub wykonanie nefrostomii [940, 971].

Wykazano również, że ilość jednostek Hounsfielda (HU) kamienia w bezkontrastowej tomografii jest czynnikiem predykcyjnym sukcesu metody SWL u dzieci. SWL okazał się bardziej skuteczny w kamieniach z HU poniżej 600 [958] i 1000 [980]. Dwa badania statystyczne (z użyciem nomogramu) ujawniły, że płeć męska, młodszy wiek, mniejszy rozmiar kamienia, pojedynczy kamień, wysoka lokalizacja i brak wcześniejszych interwencji są korzystnymi czynnikami predykcyjnymi dla leczenia dzieci metodą SWL [981, 982]. Przeprowadzone w ostatnim czasie badanie porównawcze wykazało, że te dwa nomogramy są niezależnymi czynnikami predykcyjnymi dla powodzenia leczenia SWL u dzieci [983]. Chociaż miniaturyzacja sprzętu ogranicza popularność SWL w porównaniu z metodami endoskopowymi, a wyniki SWL i RIRS są podobne, metoda SWL jest tańsza i wiąże się z krótszym pobytem pacjenta w szpitalu [984], mniejszą liczbą kontroli pooperacyjnych oraz mniejszym zużyciem leków przeciwbólowych [985]. Komplikacje wynikające z metody SWL u dzieci są zwykle przejściowe. Najczęściej spotykane to:

- kolka nerkowa;
- przejściowe wodonercze;
- wybroczyny skórne;
- ZUM ;
- utworzenie *Steinstrasse* (drogi kamiczej);
- posocznica;
- rzadko krwioplucie.

Profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana u dzieci z jałowymi przedoperacyjnymi posiewami moczu [986]. Należy dołożyć wszelkich starań aby posiew moczu przed wykonaniem zabiegu SWL, ureteroskopii (URS) lub przezskórnej nefrolitotomii (PCNL) był jałowy.

Ze względu na mniejszy rozmiar sond i instrumentów energia laserowa jest łatwiejsza w użyciu w przypadkach pediatrycznych [987 - 996].

3.15.4.2 Przezskórna nefrolitotomia (PCNL)

Litotrypsja fali uderzeniowej jest leczeniem z wyboru w większości kamieni nerkowych u dzieci, jednakże w przypadku większych i złożonych kamieni należy wykonać operację nerek metodą przezskórną. Przedoperacyjna ocena, wskazania i technika chirurgiczna są podobne u dzieci i dorosłych. W większości przypadków PCNL jest stosowany jako monoterapia, ale może być również użyty jako procedura pomocnicza dla innych terapii.

Używanie instrumentów w rozmiarach przeznaczonych dla dorosłych, w połączeniu ze zwiększoną liczbą dostępów nerkowych i rozmiarem płaszcza nefroskopu, wydaje się zwiększać utratę krwi. Rozwój instrumentów mniejszego kalibru oznacza, że PCNL może być stosowany także w populacji pediatrycznej. U dzieci (szczególnie mniejszych) PCNL ma szereg zalet, takich jak: mniejsze nacięcie skóry, jednoetapowe rozszerzanie i umiejscowienie płaszcza, dobry dostęp do pracy dla instrumentów pediatrycznych, zmienna długość i niższy koszt [986, 997, 998].

PCNL jest skuteczny i bezpieczny w monoterapii. Wskaźnik pacjentów wolnych od złożeń w najnowszej literaturze określa się na 86.9% do 98.5% po jednej sesji. Wyniki te wzrastają wraz z terapią wspomagającą, taką jak second-look PCNL, SWL i URS. Nawet w pełnej kamicy odlewowej u 89% pacjentów osiągnięto sukces po pojedynczej sesji [990, 999 - 1003].

Najczęściej zgłaszanymi powikłaniami PCNL u dzieci są: krwawienie, gorączka pooperacyjna, infekcja oraz przeciek moczu. Krwawienie wymagające transfuzji w najnowszych publikacjach zgłoszono w mniej niż 10% przypadków [1004 - 1009] i jest ono ściśle związane z obciążeniem kamieniami, czasem operacyjnym, wielkością płaszcza oraz liczbą dostępów nerkowych [1008, 1010, 1011]. W ostatnich badaniach pooperacyjne powikłania infekcyjne takie jak gorączka z udokumentowanym ZUM i/lub bez niego, zgłaszane są w mniej niż 15% [1004, 1005, 1007 - 1009, 1012], a źródłem gorączki nie zawsze jest zakażenie. Wraz z dostępnością instrumentów o mniejszych rozmiarach możliwe stało się zminiaturyzowane PCNL ("miniperc") z płaszczem 13F lub 14F [998, 1012, 1013], jak również ultramini-PCNL (UMP) z płaszczem 12F [1014], co dodatkowo zmniejszyło częstość transfuzji [1012]. Mini- oraz supermini-PCNL mają udowodnione bezpieczeństwo podobne do SWL wg części autorów [1015, 1016]. Wykazano także, że supermini-PCNL wiąże się z mniejszą liczbą powikłań niż mini-PCNL przy zachowaniu podobnego odsetka wyleczeń [1017, 1018]. Ta zminiaturyzacja została dalej rozwinięta w technikę "micro-perc" przy użyciu "all-seeing needle" o rozmiarze 4.85 F. Technika ta pozostaje nadal w fazie eksperymentalnej - umożliwia fragmentację kamienia za pomocą lasera *in situ* oraz pozostawienie go do spontanicznego wydalania [1019]. Ostatnie badania wykazały, że microperc zapewnia podobne wskaźniki skuteczności leczenia, z podobnymi wskaźnikami powikłań oraz niższą częstością potrzeby dodatkowego leczenia w porównaniu z SWL w leczeniu choroby kamicy nerkowej u dzieci [1020] (LE: 3). W przypadku kamieni 10 - 20 mm wykazano, że mikro-PCNL ma porównywalne wyniki, ale mniejsze ryzyko krwawienia w porównaniu z mini-PCNL [1021] oraz podobne wyniki przy mniejszej ilości sesji w porównaniu z RIRS [1022] (LE: 3). W miarę gromadzenia doświadczeń związanych z dorosłymi pacjentami, również u dzieci zaczęto stosować nowe metody leczenia, w tym między innymi PCNL bez zastosowania płaszcza. Technika ta została wykorzystana podczas nieskomplikowanych zabiegów chirurgicznych dla kamieni < 2 cm,

po których u pacjentów pozostawiono cewnik lub podwójny stent J w moczowodzie [1006, 1023] lub pozostawiano bez cewnika [1024]. Udowodniono, że użycie USG w celu ustalenia miejsca dostępu [1025, 1026] oraz przeprowadzenie zabiegu u pacjenta znajdującego się w pozycji leżącej na plecach [1027] jest wykonalne u dzieci.

Średni okres hospitalizacji jest zbliżony do pacjentów dorosłych i wynosił zwykle trzy do czterech dni we wszystkich publikacjach, i jest znacznie krótszy niż po otwartej operacji. Mniejsza inwazyjność tej techniki uczyniła ją obiecującą alternatywą dla operacji metodą otwartą w przypadku leczenia kamieni nerkowych u dzieci (LE: 2) [1004, 1006, 1007, 1009 – 1011, 1013, 1014, 1019 – 1021, 1023, 1024, 1027, 1028].

3.15.4.3 Ureterorenoskopia

Rosnąca dostępność mniejszych aparatów endourologicznych umożliwiła usuwanie kamieni moczowodowych u dzieci przy użyciu technik endoskopowych.

Technika stosowana u dzieci jest podobna do tej stosowanej u pacjentów dorosłych. Zdecydowanie zalecane jest stosowanie przewodników i wykonywanie procedury pod kontrolą wzroku. Rutynowo wykonywane poszerzenie balonowe połączenia moczowodu z pęcherzem oraz stentowanie moczowodu pozostają kontrowersyjne. Poszerzanie moczowodu wykonuje się znacznie rzadziej i tylko w wybranych przypadkach. Coraz częściej stosuje się hydrodylatację, ponieważ jest ona równie skuteczna [986, 988, 994, 1029 - 1032] (LE: 3).

Badania potwierdziły bezpieczeństwo i skuteczność różnych technik litotrypsji, w tym ultradźwiękowej, pneumatycznej i laserowej. Ze względu na mniejszy rozmiar sond, energia laserowa jest łatwiejsza w użyciu w przypadku mniejszych instrumentów co czyni ją bardziej przydatną w przypadkach pediatrycznych [987 - 996].

Wszystkie badania opisujące zastosowanie endoskopii w kamicy moczowodowej u dzieci wyraźnie wykazały, że nie ma znaczącego ryzyka wystąpienia zwężenia moczowodu lub odpływu po tym sposobie leczenia (LE: 1). Ryzyko pooperacyjnego wodonercza zależy od obecności resztkowego kamienia oraz urazu moczowodu podczas operacji [1033]. Wieloośrodkowe badanie dotyczące stosowania półsztywnej ureteroskopii w kamicy moczowodowej u dzieci wykazało skuteczność rzędu 90%. W badaniu skoncentrowano się również na czynnikach wpływających na częstość powikłań. Autorzy dowiedli, że chociaż czas operacji, wiek pacjenta, doświadczenie, rozszerzenie ujścia moczowodu, stentowanie i obciążenie kamieniami były istotne w analizie jednowymiarowej, analiza wieloczynnikowa ujawniła, że czas operacji był jedynym istotnym parametrem wpływającym na odsetek powikłań [1034]. W przypadku złożeń położonych w bliższej części moczowodu, półsztywna ureteroskopia nie jest dobrym wyborem ze względu na ryzyko powikłań i

niepowodzeń [1035].

Przegląd najnowszej literatury zawiera rosnącą ilość doniesień dotyczących interwencyjnego zastosowania elastycznego ureterenoskopu u dzieci. Przy pomocy tej metody można leczyć zarówno kamienie wewnątrznerkowe jak i moczowodowe [1036 - 1041]. W tych badaniach autorzy zazwyczaj nie rozszerzali dodatkowo ujścia moczowodu, tylko używali pochewki moczowodowej. W około połowie przypadków problemem okazał się brak możliwości uzyskania wstecznego dostępu do moczowodu [1037, 1039]. Tę trudność można przezwyciężyć zakładając i pozostawiając na stałe stent rozszerzający ujście moczowodu oraz wykonanie procedury w kolejnym podejściu. Wskaźniki sukcesu wahały się od 60 do 100%, przy znikomej liczbie powikłań [1038 – 1040, 1042]. Potrzeba wykonania kolejnych procedur uzależniona była od wielkości kamienia [1040]. Badanie porównawcze wykazało, że po trzech miesiącach od zabiegu, wsteczna operacja wewnątrznerkowa (RIRS) miała podobny odsetek powodzenia jak SWL, przy mniejszej liczbie sesji [1043]. W przypadku kamieni większych niż 2 cm, monoterapia RIRS ma niższe wskaźniki sukcesu w porównaniu z mini-PCNL, natomiast posiada takie zalety jak zmniejszona ekspozycja na promieniowanie, mniejsza liczba komplikacji i krótszy pobyt w szpitalu [1044] (LE: 3). Z drugiej strony, dla kamieni o rozmiarach między 10 a 20 mm, RIRS wykazuje podobny odsetek powodzeń i powikłań oraz krótszy czas pobytu w szpitalu i niskie narażenie na promieniowanie w porównaniu z mikro-PNL [1045] (LE: 3). Przeprowadzony w ostatnim czasie przegląd systematyczny ujawnił, że w porównaniu z dwoma innymi sposobami leczenia, PCNL charakteryzuje się dłuższym czasem operacyjnym, naświetlania oraz hospitalizacji. SWL charakteryzuje się krótszym okresem hospitalizacji, częstszą koniecznością powtarzania leczenia. Wykazano, że PCNL miał wyższy poziom skuteczności niż dwa pozostałe, a RIRS niższy niż SWL i PCNL. W podgrupie pacjentów pediatrycznych ze złogami < 20mm wyniki badania porównawczego były podobne do opisanych powyżej, za wyjątkiem wyższego poziomu powikłań dla PCNL w porównaniu z SWL [1046].

3.15.4.4 Leczenie chirurgiczne kamicy dróg moczowych metodą otwartą i laparoskopową

Większość kamic dróg moczowych u dzieci może być leczona za pomocą technik SWL i technik endoskopowych, ale w niektórych sytuacjach koniecznością pozostaje leczenie chirurgiczne metodą otwartą. Dobrymi kandydatami do tego typu leczenia są bardzo małe dzieci z dużymi kamieniami i/lub wrodzoną obturacją układu moczowego, która również wymaga korekcji chirurgicznej. Otwarta operacja staje się koniecznością u dzieci z ciężkimi deformacjami ortopedycznymi, które ograniczają pozycjonowanie w zabiegach endoskopowych.

W ośrodkach, w których wykonuje się zabiegi chirurgiczne laparoskopowo, w niektórych

przypadkach metoda ta może być dobrą alternatywą dla chirurgii otwartej. Odpowiednimi kandydatami są pacjenci, u których w przeszłości występowały nieudane zabiegi endoskopowe, pacjenci o złożonej anatomii nerek (nerka ektopowa lub zanerkowe położenie okrężnicy), ze współistniejącym zwężeniem przejścia miedniczkowo-moczowodowego (UPJ) lub uchyłkami kielichów, moczowodem olbrzymim bądź z dużymi kamieniami, które uległy zaklinowaniu. Można podjąć próbę usunięcia kamieni metodą laparoskopową z dostępu przez- lub zaotrzewnowego, zarówno sposobem konwencjonalnej laparoskopii, jak też wspomaganej przez robota. Doświadczenie w stosowaniu tych technik jest jednak bardzo ograniczone i nie są one rutynowymi sposobami postępowania [1047 - 1050].

W leczeniu kamicy pęcherza moczowego u dzieci zastosowanie techniki endoskopowej zwykle jest wystarczające. Operację otwartą można zastosować w przypadku bardzo dużych kamieni pęcherza lub kamieni pęcherza moczowego spowodowanych wadą anatomiczną.

Oprócz korzyści i wad każdej metody leczenia dla określonej wielkości i umiejscowienia kamienia, przed dokonaniem wyboru techniki należy rozważyć dostępność narzędzi oraz doświadczenia w zakresie każdego rodzaju leczenia. Zalecenia dotyczące leczenia interwencyjnego przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Zalecenia dotyczące postępowania interwencyjnego w kamicy dróg moczowych u dzieci

Rozmiar i lokalizacja kamienia*	Możliwość leczenia pierwotnego	Możliwości leczenia wtórnego	Komentarz
Kamienie odlewowe	PCNL	Chirurgia otwarta / SWL	Potrzebne może być wiele sesji i dostępów podczas PCNL. Połączenie z SWL może być korzystne.
Miedniczka <10 mm	SWL	RIRS / PCNL / MicroPerc	
Miedniczka 10-20 mm	SWL	PCNL / RIRS /	Potrzebne może być wiele sesji SWL. PCNL ma podobną skuteczność.

Miedniczka >20mm	PCNL	MicroPerc / Chirurgia otwarta	Potrzebne może być wiele sesji SWL.
Kielich dolnego bieguna	PCNL	SWL / Chirurgia otwarta	Potrzebne może być wiele sesji SWL.
<10 mm	SWL	SWL / Chirurgia otwarta	Różnice anatomiczne determinują pełne wydalanie po SWL.
Kielich dolnego bieguna	SWL	RIRS / PCNL / MicroPerc	Różnice anatomiczne determinują pełne wydalanie po SWL.
> 10 mm	PCNL	RIRS / PCNL / MicroPerc	Różnice anatomiczne determinują pełne wydalanie po SWL.
Kamienie w górnej części moczowodu	SWL	SWL / MicroPerc	
Kamienie w dolnej części moczowodu	URS	PCNL / URS / Chirurgia otwarta	Często wymaga dodatkowej interwencji po SWL.
Kamienie pęcherza moczowego	Endoskopia	SWL / Chirurgia otwarta	Chirurgia otwarta jest łatwiejsza i szybsza w przypadku dużych kamieni.

** Z wyłączeniem kamieni cystynowych i z kwasu moczowego.*

PCNL = przezskórna nefrolitotomia; SWL = litotrypsja fali uderzeniowej; RIRS = (retrograde intrarenal sugery) – wsteczna chirurgia wewnątrznerkowa; URS = ureteroskopia.

3.15.5 Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia kamicy dróg moczowych u dzieci

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Częstość występowania kamicy u dzieci wzrasta.	2
Współczesne leczenie chirurgiczne opiera się na minimalnie inwazyjnych metodach. Otwarta operacja jest bardzo rzadko zalecana.	2a
Określenie "nieistotne klinicznie fragmenty resztkowe" nie jest odpowiednie dla dzieci, ponieważ większość z nich staje się objawowa i wymaga interwencji.	2b

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
RTG jamy brzusznej i USG to podstawowe techniki obrazowania, diagnozowania i monitorowania kamieni.	2b	Silna
W przypadkach wątpliwych należy wykonać TK bez kontrastu, niską dawką promieni. Dotyczy to szczególnie przypadków kamieni zlokalizowanych w moczowodzie oraz w przypadków złożonych, wymagających leczenia operacyjnego.	2a	Silna
Ocena metaboliczna powinna być wykonana u każdego dziecka z kamicą dróg moczowych. Każde leczenie interwencyjne powinno łączyć się leczeniem ukrytych nieprawidłowości metabolicznych, jeżeli zostały stwierdzone.	2a	Silna
Leczenie chirurgiczne metodą otwartą powinno być stosowane tylko w następujących przypadkach: małe dziecko z dużymi kamieniami; dodatkowe wady wrodzone wymagające korekcji chirurgicznej i/lub ciężkie deformacje ortopedyczne, które ograniczają pozycjonowanie pacjenta przy zabiegu endoskopowym.	2a	Silna

3.16 Uropatia zaporowa w zdwojeniach nerek: ureterocele i moczowód ektopowy

3.16.1 Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Ureterocele i moczowód ektopowy to dwie anomalie związane najczęściej z całkowitym zdwojeniem górnych dróg moczowych, chociaż mogą one występować także w pojedynczych układach. Obecnie u większości pacjentów wady te wykrywane są podczas prenatalnych badań ultrasonograficznych, szczególnie w przypadkach przeszkody w odpływie moczu. Ostateczne rozpoznanie zwykle potwierdzone jest postnatalnie, chociaż wady te mogą objawiać się także w późniejszym czasie. Do najczęściej spotykanych objawów klinicznych zaliczamy wówczas: zakażenia układu moczowego, dolegliwości bólowe, kamicę układu moczowego, zaburzenia mikcji oraz nietrzymanie moczu. U pacjentów z ureterocele możemy mieć do czynienia ze zróżnicowanymi objawami - od ich braku po urosepsę, zatrzymanie moczu lub poszerzenie górnych dróg moczowych po urodzeniu.

Ureterocele

Ureterocele występuje od 4 do 7 razy częściej u płci żeńskiej. Rzeczywista częstość wynosi 1 na 4000 dzieci poddanych autopsji. Około 80% przypadków ureterocele towarzyszy zdwojeniu górnych dróg moczowych, pozostałe 20% spotykamy w układach pojedynczych. Obustronne ureterocele występuje w około 10% przypadków [1051].

Moczowód ektopowy

Ektopia moczowodu występuje rzadziej niż ureterocele (10 na 19.046 autopsji) i również jest częstsza u dziewczynek (stosunek chłopcy : dziewczynki wynosi 1 : 5). U części pacjentów wada ta przebiega bezobjawowo, stąd trudności z ustaleniem dokładnej częstości jej występowania w populacji [1052]. W 80% przypadków wada towarzyszy całkowitemu zdwojeniu górnych dróg moczowych. U pacjentów płci męskiej prawie połowa przypadków związana jest z układem pojedynczym [1053].

3.16.2 Klasyfikacja

3.16.2.1 Ureterocele

Mianem ureterocele określamy torbielowate poszerzenie dystalnego odcinka moczowodu, obejmujące jego fragment podśluzówkowy. Etiologia tej wady pozostaje nieznana [1054 - 1056].

Ureterocele może dotyczyć pojedynczego układu kielichowo-miedniczkowego, częściej jednak jest związane z układem górnym w zdwojeniach górnych dróg moczowych.

Torbiel ujścia moczowodu stanowi przeszkodę w odpływie moczu z układu górnego, przy czym stopień jego poszerzenia oraz upośledzenie funkcji zależą od stopnia dysplazji układu oraz rodzaju ureterocele. W przypadku ureterocele ortotopowego zastój moczu jest z reguły niewielki lub nie występuje w ogóle, funkcja układu może być prawidłowa lub nieznacznie upośledzona, moczowód natomiast może być poszerzony. Dysplazja torbielowata nerek również może się łączyć z występowaniem ureterocele pojedynczego układu [1057]. W przypadku zdwojeń u 50% pacjentów występuje odpływ pęcherzowo-moczowodowy po stronie zdwojenia, a w 20% odpływ pęcherzowo-moczowodowy także do po stronie przeciwnej. Odpływ pęcherzowo-moczowodowy do układu z ureterocele jest rzadko spotykany [1058]. W ektopowej postaci ureterocele górny biegun zdwojonego układu często jest zmieniony dysplastycznie, ma obniżoną funkcję lub jest afunkcyjny [1059]. Obserwujemy wówczas moczowód olbrzymi. W caecoureterocele (definicja poniżej) górny segment zdwojonej nerki jest dysplastyczny i afunkcyjny. Na podstawie badań histopatologicznych stwierdzono, że przyczyną spadku funkcji zdwojonej nerki górnej jest dysplazja i zaburzenia rozwoju nerki, które nie są wynikiem zastoju moczu ani zakażenia [1059].

- Ektopowe (pozapęcherzowe) ureterocele

Jeżeli jakakolwiek część ureterocele jest przemieszczona do szyi pęcherza lub cewki moczowej mamy do czynienia z ureterocele ektopowym. Jest to najczęściej występująca postać tej patologii (> 80% przypadków). Ureterocele może być bardzo duże, zniekształcać trójkąt pęcherza, schodzić do cewki, a także wypadać na przez ujście zewnętrzne cewki moczowej (caecoureterocele). Samo ujście ureterocele jest wąskie i może być zlokalizowane w samym pęcherzu lub poniżej jego szyi. Ureterocele może również stanowić przeszkodę w odpływie moczu z moczowodu układu dolnego, często będąc przyczyną odpływu pęcherzowo-moczowodowego i/lub powstania moczowodu olbrzymiego przeszkodowego. Obustronne zdwojenie nerek występują w 50% przypadków. Ureterocele znacznych rozmiarów może także powodować odpływ pęcherzowo-moczowodowy i/lub przeszkodę w odpływie moczu z układu/ów strony przeciwnej.

- Ortotopowe (inaczej śródpęcherzowe) ureterocele jest w całości zlokalizowane w pęcherzu moczowym. Spotykane jest najczęściej w układach pojedynczych i występuje w około 15% przypadków. Częściej rozpoznawane jest u dzieci starszych oraz pacjentów dorosłych.

3.16.2.2 Moczowód ektopowy

Terminem ektopowego moczowodu określamy wadę, w której ujście moczowodu zlokalizowane jest: w obrębie szyi pęcherza, w cewce moczowej lub poza drogami moczowymi. Moczowód ektopowy może być związany zarówno z pojedynczym jak i zdwojonym układem (biegun górny). Istnieje zasadnicza różnica dotycząca występowania tej wady pomiędzy płciami - u chłopców ujścia ektopowego moczowodu nigdy nie znajdziemy poniżej zwieracza zewnętrznego cewki moczowej.

U dziewczynek ujście moczowodu ektopowego może być zlokalizowane [1060]:

- w cewce moczowej - od poziomu szyi pęcherza aż do ujścia zewnętrznego cewki (35%);
- w przedsionku pochwy (34%);
- w pochwie (25%);
- w macicy lub jajowodzie (6%).

U chłopców ujście moczowodu ektopowego może być położone [1060]:

- w cewce tylnej (47%);
- w łagiewce sterczowej (10%);
- w pęcherzykach nasiennych (33%);
- w najądrzu, nasieniowodzie lub przewodzie wytryskowym (10%).

3.16.3 Ocena diagnostyczna

3.16.3.1 Ureterocele

W prenatalnym badaniu USG duże przeszkodowe ureterocele jest zwykle łatwe do rozpoznania [1061]. W przypadkach zdwojenia nerki z niedużym układem górnym lub niewielkim ureterocele rozpoznanie prenatalne może być trudne. Jeżeli ureterocele nie zostało rozpoznane w badaniu prenatalnym, może zostać stwierdzone przypadkowo podczas rutynowo wykonywanych badań USG po urodzeniu lub w późniejszym wieku. Objawy mogące sugerować obecność wady to:

- przy urodzeniu ureterocele wypadające przez cewkę moczową lub objawy sugerujące przeszkodę w odpływie moczu z dróg moczowych, które u chłopców mogą imitować zastawki cewki tylnej.
- wczesne zakażenie układu moczowego (ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek), niezależnie od płci.

- u dzieci starszych - zaburzenia mikcji, nawracające zakażenia układu moczowego oraz parcia naglące.

W przypadkach diagnozy postawionej prenatalnie, postnatalne USG zwykle potwierdza obecność poszerzonego moczowodu układu górnego w zdwojeniach górnych dróg moczowych. Obrazuje także ureterocele w pęcherzu moczowym z fragmentem poszerzonego moczowodu w okolicy zapęcherzowej.

W takiej sytuacji niezwykle ważna jest ocena scyntygraficzna funkcji górnego bieguna zdwojonej nerki. Optymalnym znacznikiem jest DMSA, a sama ocena wymaga wnikliwej i całościowej analizy obrazów [1062]. Urografia rezonansu magnetycznego (URO-MRI) może zobrazować anatomię górnego i dolnego układu, nerkę po stronie przeciwnej, a także wykazać obecność blizn w nerkach [1063, 1064]. Funkcjonalna urografia rezonansu magnetycznego pozwala w obiektywny sposób ocenić udział nerek w oczyszczaniu [1065]. Ze względu na dużą częstość współwystępowania odpływu pęcherzowo-moczowodowego wysokiego stopnia obowiązkowe jest wykonanie cystografii mikcyjnej, która nie tylko pozwala potwierdzić odpływ po stronie z ureterocele i/lub po stronie przeciwnej, ale także umożliwia ocenę cewki moczowej w przypadku ureterocele ektopowego [1066]. Ureterorenocystoskopia może ułatwić diagnostykę w przypadkach, gdy różnicowanie pomiędzy ureterocele a ektopowym moczowodem olbrzymim jest trudne.

3.16.3.2 Moczowód ektopowy

W większości przypadków ektopowe moczowody olbrzymie diagnozowane są dzięki badaniu ultrasonograficznemu. Objawy kliniczne sugerujące w/w rozpoznanie:

- u noworodków: stałe wykapywanie moczu, ropomocz oraz ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek.
- u młodszych dziewczynek: stały kroplowy wyciek moczu z cewki moczowej, niezależny od prawidłowej mikcji, wyciek moczu z pochwy, obecność ektopowego ujścia w obrębie sromu [1069].
- u chłopców w wieku przedpokwitaniowym: nawracające zapalenia najądrza, wyczuwalne pęcherzyki nasienne.

Badanie (ultrasonograficzne, renoscyntygraficzne DMSA, cystografia mikcyjna, URO-MRI oraz cystoskopia) są narzędziami stosowanymi w diagnostyce ektopii moczowodu. Pozwalają one ocenić funkcję nerek, potwierdzić bądź wykluczyć odpływ pęcherzowo-moczowodowy, ucisk dolnego

bieguna i/lub przeszkody w odpływie moczu [1068]. W niektórych przypadkach duży, ektopowy moczowód, modelujący pęcherz moczowy z zewnątrz może imitować obecność ureterocele [1069].

U dziewczynek z prawidłową czynnością pęcherza moczowego, które mają objawy nietrzymania moczu niewielkiego stopnia, nigdy nie były suche, a jednocześnie nie stwierdzono u nich zalegania moczu po mikcji ani nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym możemy podejrzewać ektopię moczowodu. Powinna być ona wykluczona lub potwierdzona badaniem rezonansu magnetycznego, które wykazuje największą czułość diagnostyczną [1070].

3.16.4 Postępowanie

3.16.4.1 Ureterocele

Postępowanie w przypadku ureterocele jest różnorodne. Wybieramy pomiędzy: leczeniem nieoperacyjnym, odbarczeniem endoskopowym, leczeniem operacyjnym (przeszczepienie moczowodu, częściowa nefroureterektomia lub całkowita pierwotna rekonstrukcja) [1071 - 1076]. Wybór postępowania terapeutycznego zależy od: stanu pacjenta (np. obecność aktywnego zakażenia z urosepsą), wieku pacjenta, funkcji górnego układu, obecności odpływu pęcherzowo-moczowodowego do układu dolnego lub do drugiej nerki, lokalizacji ureterocele – położone śródpęcherzowo lub ektopowo, blokowania szyi pęcherza, a także doświadczenia ośrodka oraz preferencji zarówno chirurga jak i rodziców/opiekunów dotyczących leczenia [1076]. Po rozpoznaniu wady w badaniu ultrasonograficznym można zalecić włączenie profilaktyki zakażeń przynajmniej do momentu wykonania CUM.

Wczesne postępowanie

W przypadkach zakażenia układu moczowego przebiegającego z gorączką oraz zablokowania szyi pęcherza przez ureterocele zalecana jest pilna cystoskopia z nacięciem lub punkcją ureterocele. Jeżeli pacjent jest bezobjawowy, a ureterocele współwystępuje z afunkcyjnym lub hypofunkcyjnym układem górnym, bez objawów utrudnienia odpływu z bieguna dolnego ani przeszkody w odpływie moczu, zaleca się włączenie profilaktyki zakażeń do czasu wdrożenia leczenia radykalnego. Odbarczenie poszerzonego układu może ułatwić operację rekonstrukcyjną [1077,1078].

Dalsze postępowanie

Postępowanie zachowawcze może być zastosowane u pacjentów bezobjawowych, u których nie stwierdza się przeszkody w odpływie moczu na poziomie pęcherza, poszerzenia moczowodu i układu kielichowo-miedniczkowego po stronie ureterocele ani odpływów pęcherzowo-

moczowodowych wyższych niż III stopień [1076, 1079]. W jednej z metaanaliz udowodniono, że u pacjentów po pierwotnym nacięciu ureterocele konieczność interwencji chirurgicznej jest wyższa w przypadku ureterolcele zlokalizowanego ektopowo w porównaniu z lokalizacją śródpęcherzową [1072]. Jeżeli nacięcie ureterocele okazało się nieskuteczne, utrzymuje się odpływ pęcherzowo-moczowodowy, przeszkoda w odpływie moczu z układu kielichowo-miedniczkowego po stronie z ureterocele i/lub po stronie przeciwnej, przeszkoda na poziomie szyi pęcherza lub też ureterocele pozostaje nadal wypełnione - konieczna może być interwencja chirurgiczna [1080].

Leczenie operacyjne może być różnorodne: od heminefrektomii górnej po całkowitą jednostronną rekonstrukcję dolnych dróg moczowych [1075, 1081 - 1083]. W przypadkach ureterocele położonego ektopowo z ciężką hydroureteronefrozą, bez refluku, pierwotne leczenie operacyjne układu górnego bez nacięcia ureterocela (częściowa nefroureterektomia układu górnego, pielo/ureteropielo/ureterostomia i ureterektomia górnego bieguna) ma szansę na powodzenie u 80% pacjentów [1076, 1084]. Dostęp od strony dolnych dróg moczowych jest opcją w przypadku afunkcyjnego lub hypofunkcyjnego układu górnego [1085]. W chwili obecnej, mimo sukcesów leczenia operacyjnego, niektórzy autorzy wciąż uważają, że nie jest ono konieczne u wszystkich pacjentów [1086], a postępowanie zachowawcze w obserwacji odległej może dawać porównywalne wyniki [1087].

Rycina 11: Algorytm postępowania w zdwojeniach układu moczowego z obecnością ureterocele po 3-6 miesiącu życia [974]



Przeszkodę na poziomie pęcherza moczowego podejrzewamy w przypadku poszerzenia górnych dróg moczowych bez obecności odpływów pęcherzowo-moczowodowych (szczególnie do układu dolnego) oraz bez ureterocele, a także gdy stwierdzone jest zaburzenie odpływu o charakterze przeszkodowym w badaniu renoscyntygraficznym.

3.16.4.2 Moczowód ektopowy

W większości przypadków układ górny jest dysplastyczny, a jego funkcja obniżona. Istnieje wiele metod postępowania, z których każda ma swoje zalety i wady. W przypadku obecności układów afunkcyjnych i nawracających zakażeń układu moczowego heminefroureterektomia jest leczeniem z wyboru. Przeszczepienie moczowodu, ureteroureterostomia, ureteropielostomia i ureterektomia

moczowodu górnego układu to inne możliwości postępowania, zwłaszcza w przypadkach gdy układ górny ma zachowaną funkcję w oczyszczaniu. Procedury te mogą być wykonywane metodami chirurgii otwartej, laparoskopowej lub z użyciem robota [1088 - 1091]. Do tej pory nie stwierdzono przewagi którejkolwiek z wyżej wymienionych technik [1092]. U pacjentów z obustronnymi ektopowymi moczowodami pojedynczych układów (bardzo rzadko występująca wada) wybór metody leczenia zależy od płci, funkcji nerek oraz stanu pęcherza i wymaga zindywidualizowanego podejścia. Zwykle u tych pacjentów mamy do czynienia z niewydolnością szyi pęcherza [1093].

3.16.5 Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia uropatii zaporowej w zdwojeniach nerek u dzieci: ureterocele i moczowód ektopowy

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Ureterocele i ektopowy moczowód są najczęściej związane z całkowitym zdwojeniem górnych dróg moczowych, ale mogą także występować w układach pojedynczych.	1
W większości przypadków u młodszych pacjentów (pierwsze lata życia) rozpoznanie stawiane jest w badaniu ultrasonograficznym.	1
U dzieci starszych objawy kliniczne przyspieszają proces diagnostyczny.	1
Postępowanie obejmuje leczenie zachowawcze, endoskopowe nacięcie, heminefroureterektomię lub operację rekonstrukcyjną. Wybór metody leczenia zależy od: - stanu pacjenta (np. urosepsa); - wieku pacjenta; - funkcji górnego układu; - obecności odpływu pęcherzowo-moczowodowego lub/i przeszkody po stronie zdwojenia lub po stronie przeciwnej; - obecności przeszkody na poziomie pęcherza, spowodowanej obecnością ureterocele; - lokalizacji ureterocele (śródpęcherzowe vs ektopowe).	3

Zalecenia			Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Ureterocele	Rozpoznanie	Narzędzia diagnostyczne: ultrasonografia (USG), renoscyntygrafia (MAG3)/DMSA), cystografia mikcyjna (VCUG), rezonans magnetyczny i cystoskopia - ocena funkcji nerek, stwierdzenie obecności odpływów pęcherzowo-moczowodowych, ucisku bieguna dolnego oraz przeszkody cewkowej.	3	Słaba
	Leczenie	Wybierz metodę leczenia opierając się na objawach, funkcji, obecności odpływu pęcherzowo-moczowodowego a także na własnym doświadczeniu i preferencjach opiekunów: obserwacja, leczenie endoskopowe, przeszczepienie moczowodu, częściowa nefroureterektomia, całkowita rekonstrukcja pierwotna. Zaproponuj endoskopowe nacięcie ureterocele u pacjentów z przeszkodowym ureterocele.	3	Słaba
Moczowód ektopowy	Rozpoznanie	Narzędzia diagnostyczne: USG, renoscyntygrafia DMSA, cystografia mikcyjna i/lub rezonans magnetyczny do postawienia ostatecznego rozpoznania	3	Słaba
	Leczenie	W układach afunkcyjnych z nawracającymi zakażeniami układu moczowego leczeniem radykalnym jest heminefroureterektomia. Rekonstrukcja moczowodu (przeszczepienie/ ureteroureterostomia/	3	Słaba

		ureteropielostomia i ureterektomia moczowodu górnego układu) to inne opcje leczenia, szczególnie w przypadkach gdy układ górny ma zachowaną istotną funkcję w wydzielaniu.		
--	--	--	--	--

3.17. Zaburzenia różnicowania płci

3.17.1. Wstęp

Określenie "zaburzenia obojnacze" lub "obojnactwo" zostało zastąpione terminem "zaburzenia różnicowania płci" (ZRP) w ramach konsensusu z 2006 roku. (ang. DSD - *disorders of sex development*) [1094].

Nowa klasyfikacja powstała z powodu postępu wiedzy w dziedzinie genetyki molekularnej w zakresie nieprawidłowego rozwoju narządów moczowo-płciowych, kontrowersji właściwych dla postępowania klinicznego oraz przyczyn etycznych. Dyskusyjna i pejoratywna terminologia, np. „obojnactwo rzekome” i „obojnactwo prawdziwe” zostały zastąpione zgodnie z nowymi patofizjologicznymi pojęciami. Ponadto uwzględniono też stany związane z ciężkimi zniekształceniami męskich narządów płciowych, takich jak agenezja prącia czy wynicowana kloaka, które nie mogły być sklasyfikowane według poprzedniej nomenklatury. Pojęcie „Zaburzenia Różnicowania Płci” zostało zaproponowane, aby podkreślić wrodzony charakter wad związanych z nieprawidłowym rozwojem chromosomalnym, gonadalnym lub anatomicznym płci. W 2017 roku Zgromadzenie Parlamentarne Rady Europy przyjęło rezolucję: „W sprawie promowania praw człowieka i wyeliminowania dyskryminacji osób interseksualnych” [1095]. Zgromadzenie Parlamentarne postuluje, że większość osób interseksualnych jest fizycznie zdrowych i tylko nieliczni prezentują stany kliniczne, które są dla nich zagrożeniem zdrowia. Ponadto ich zdaniem w środowisku medycznym dominuje punkt widzenia, że ciała interseksualnych dzieci należy upodobnić do męskiego lub żeńskiego wzorca, często poprzez chirurgiczną i/lub hormonalną interwencję oraz, że powinno to być wykonane tak szybko, jak to jest możliwe, aby dzieci te mogły wzrastać w płci przypisanej do wyglądu ich ciała. Zgromadzenie Parlamentarne uważa, że to podejście powoduje poważne naruszenie fizycznej integralności. W wielu przypadkach dotyczy bardzo małych dzieci lub niemowląt, które nie mogą wyrazić świadomej zgody, a których identyfikacja płciowa nie jest znana.

Dlatego też Zgromadzenie Parlamentarne wzywa członków Rady Europy do skutecznego respektowania praw dziecka do fizycznej integralności, cielesnej autonomii i upodmiotowienia interseksualnych osób jeśli chodzi o respektowanie powyższych praw: medycznie niekoniecznej, „normalizującej” płeć operacji, sterylizacji i innego leczenia praktykowanego wobec dzieci interseksualnych bez ich świadomej zgody. Zdaniem Zgromadzenia Parlamentarnego takie praktyki powinny być zabronione. Ponadto należy zapewnić, że za wyjątkiem przypadków, gdy dziecko jest w stanie zagrożenia życia, jakiegokolwiek leczenie, które miałoby na celu zmienić cechy płciowe, włączając w to gonady, zewnętrzne i wewnętrzne narządy płciowe należy odroczyć do czasu, gdy dziecko może mieć świadomy udział w podjęciu decyzji opartej o prawo do samostanowienia i zasadzie wolnej i świadomej zgody.

Panel Ekspertów zaleca zapoznanie się z powyżej wspomnianymi dokumentami: konsensusu i wytycznymi Zgromadzenia Parlamentarnego Rady Europy. W tym rozdziale skupimy się na istotnych problemach dla praktykującego urologa dziecięcego, ponieważ jest bardzo prawdopodobne, że jako urolodzy możemy być zaangażowani do współpracy przy noworodku z zaburzeniami różnicowania płci.

Generalnie, medycyna oparta na faktach (ang. EBM) jest w tym zakresie ograniczona. Nie ma randomizowanych badań klinicznych, a większość literatury opiera się na retrospektywnych pracach opisowych lub na opiniach ekspertów. Wyjątkiem jest ryzyko nowotworzenia w obrębie gonad, gdzie wartość danych jest większa [1096].

Zaburzenia różnicowania płci mogą być rozpoznawane prenatalnie, u noworodków lub w późniejszym okresie życia. Diagnostyka prenatalna opiera się na ocenie kariotypu lub badaniu ultrasonograficznym. W badaniu przedmiotowym pacjenta w okresie noworodkowym zwracają uwagę obojnacze narządy płciowe, a przy późniejszym rozpoznaniu – przedwczesne lub opóźnione dojrzewanie. W tych wytycznych skupimy się na prezentacji zaburzeń różnicowania płci w okresie noworodkowym, gdzie urolog dziecięcy odgrywa istotną rolę. Przy późnej prezentacji zaburzeń różnicowania płci odsyłamy do wytycznych dla ginekologów i endokrynologów, gdzie rola urologa dziecięcego jest mniej istotna [1097, 1098].

Postępowanie u noworodków z zaburzeniami różnicowania płci wymaga wielospecjalistycznego podejścia, które powinno uwzględniać obecność genetyka, neonatologa, endokrynologa dziecięcego i endokrynologa zajmującego się osobami dorosłymi, ginekologa, psychologa, etyka oraz pracowników socjalnych. Każdy członek zespołu powinien być specjalistą w zakresie zaburzeń

różnicowania płci, a zespół powinien zajmować się wystarczającą ilością pacjentów, aby zagwarantować odpowiednie doświadczenie.

3.17.2. Aktualna klasyfikacja zaburzeń różnicowania płci

Od czasu Posiedzenia Międzynarodowego Komitetu ds. wypracowania konsensusu dotyczącego zaburzeń różnicowania płci i ich późniejszej publikacji dotyczącej klasyfikacji różnych uwarunkowań w zaburzeniach różnicowania płci przedstawiono kilka aktualizacji, między innymi ostatnią - Światowego Konsorcjum Aktualizacyjnego w Zaburzeniach Różnicowania Płci (ang. Global DSD Update Consortium) z 2016 roku [1099]. Ponieważ dziedzina jaką są ZRP stale się rozwija i zmienia zarówno w zakresie wiedzy jak i w postrzeganiu pacjentów z ZRP, położono nacisk na wyłonienie reprezentatywnych przypadków z szerokiego zakresu wariantów wady, uwzględniając jednocześnie wsparcie i ochronę grup pacjentów z ZRP. Nadrzędnym celem powinna być opieka nad pacjentami, która zapewni im możliwie jak najlepszą jakość życia.

Zgodnie z międzynarodowym uzgodnieniem z 2005 roku, ZRP zostały zdefiniowane jako wrodzone stany, gdzie rozwój płci chromosomalny, gonadalny i anatomiczny jest nieprawidłowy. Zmiany, jakie pojawiły się w terminologii są następujące:

46XX ZRP poprzednio określane jako obojnactwo rzekome żeńskie, hiperwirylizacja żeńska z kariotypem 46XX i zmaskulinizowana kobieta. W grupie tej znaczącą większość stanowią przypadki klasycznej postaci wrodzonego przerostu nadnerczy (WPN) z różnym stopniem wirylizacji. Spośród wszystkich postaci Zaburzeń Różnicowania Płci 46 XX WPN stanowi około 80%. Grupa tych pacjentów jest niezwykle istotna, ponieważ zaburzenia mogą stanowić potencjalne zagrożenie życia zaraz po urodzeniu z powodu utraty soli. Niezbędna jest tutaj niezwłoczna opieka medyczna.

46XY ZRP poprzednio określane jako obojnactwo rzekome męskie, niedostateczna wirylizacja chłopca XY, oraz niedostateczna maskulinizacja chłopca XY. Grupa ta jest bardzo niejednorodna i zawiera zespoły częściowej niewrażliwości na androgeny (ang. PAIS – partial androgen insensitivity) jak również całkowitą niewrażliwość na androgeny (ang. CAIS – complete androgen insensitivity) uprzednio zwanej zespołem feminizujących jader.

ZRP z mozaikowym kariotypem (45X, 45X/46XY, 47XXY): grupa ta składa się z wielu wariantów. Jednym z najbardziej istotnych jest mieszana dysgeneza gonad. Wielu spośród tych pacjentów ma prawidłowy fenotyp męski, inni – asymetryczne narządy płciowe zewnętrzne.

Zwykle gonada, która znajduje się w asymetrycznej mosznie, jest zbliżona do jądra, podczas, gdy po drugiej stronie moszna przypomina bardziej wargę sromową większą, zwykle bez wyczuwalnej gonady. Najprawdopodobniej gonadą obecną po tej stronie będzie listwa płciowa.

Jądrowo-jajnikowe ZRP (Ovotesticular DSD group): w przeszłości określane jako obojnactwo prawdziwe z powodu obecności u jednego osobnika zarówno tkanki jajnikowej jak i jądrowej (komórek oogenezy i tkanki plemnikotwórczej – przyp. tłum.). Należy to rozumieć, że zarówno męskie jak i żeńskie struktury, są obecne w jednym organizmie. Spotykamy się tu z bardzo szeroką rozpiętością fenotypu poczynając od jedno lub obustronnego wnętrza, które może zaprezentować się jako jeden jajnik i jedno jądro lub jako jedno lub dwa ovotestis.

Niehormonalne/niechromosomalne ZRP: do tej grupy zaliczono noworodki z wynicowaniem steku, gdzie pęcherz i jelita są „poza jamą ciała” oraz pacjentów z afalią i skrajną postacią mikropenisu. Ostatnia z wymienionych wad oznacza prawidłowo wykształcone prącie z jego długością mniejszą o ponad 2,5 odchylenia standardowego od średniej [1094, 1100].

Mikropenis powinien być odróżniony od prącia pogrążonego i płetwiastego, które zwykle mają prawidłową wielkość. Długość prącia jest mierzona na powierzchni grzbietowej naciągniętego prącia od spojenia łonowego do szczytu żołądki [1094].

3.17.3. Ocena diagnostyczna

3.17.3.1. Stany zagrożenia życia w okresie noworodkowym

Pierwszym etapem oceny diagnostycznej jest wysunięcie podejrzenia obecności zaburzeń różnicowania płci u konkretnego pacjenta (Tabela 5) i niezwłoczne skierowanie takiego noworodka do ośrodka, gwarantującego pełne zabezpieczenie neonatologiczne, genetyczne, endokrynologiczne i urologiczne. Rozpoznanie 46XX ZRP w przebiegu WPN nie powinno być opóźnione. Jest to stan zagrożenia życia noworodka ze względu na utratę soli, co może być śmiertelne.

Tabela 5: Nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym noworodka sugerujące zaburzenia różnicowania płci (zaadaptowane z American Academy of Pediatrics)

Wygląd męski
Głębokie spodziectwo z dwudzielną moszną
Niezstąpione jądro lub jądra ze spodziectwem
Obustronnie niebadalne jądra u donoszonego chłopca
Wygląd żeński
Przerost łechtaczki dowolnego stopnia, niewyczuwalne gonady
Srom z jednym otworem
Nieokreślone narządy moczowo-płciowe
„Obojnacze” narządy moczowo-płciowe

3.17.3.2. Wywiad i badanie przedmiotowe

Należy uważnie zebrać wywiad, a następnie dokładnie zbadać pacjenta, uzupełniając diagnostykę o badania laboratoryjne i obrazowe (Tabela 6).

Tabela 6: Ocena diagnostyczna noworodka z zaburzeniami różnicowania płci

Wywiad (rodzinny, matczyzny, noworodkowy)
Pokrewieństwo rodziców
Uprzednie zaburzenia różnicowania płci lub nieprawidłowości narządów moczowo-płciowych u innych członków rodziny
Uprzednie zgony noworodków
Pierwotny brak miesiączki lub bezpłodność u innych członków rodziny
Ekspozycja matki na androgeny
Zaburzenia połykania, wymioty, biegunka noworodka
Badanie przedmiotowe
Zabarwienie narządów płciowych zewnętrznych i okolicy brodawek sutkowych
Spodziectwo lub zatoka moczowo-płciowa
Rozmiar wyrostka fallicznego
Wyczuwanie i/lub symetria gonad
Cięśnienie tętnicze krwi

Badania dodatkowe
Badanie surowicy krwi: 17-hydroksyprogesteron, elektrolity, LH, FSH, TST, kortyzol, ACTH
Badanie moczu: profil sterydów nadnerczowych
Kariotyp
Ultrasonografia
Genitografia
Test stymulacji hCG w celu identyfikacji tkanki jądrowej
Badania receptora androgenowego
Endoskopia

ACTH – hormon adenokortykotropowy, FSH – folikulostymulina, LH – hormon luteinizujący, hCG – gonadotropina kosmówkowa, TST – testosteron.

Bardzo ważne jest dokładne zbadanie noworodka z nieprawidłowymi narządami moczowo-płciowymi. Oprócz dokładnego opisu obojnaczych narządów moczowo-płciowych należy również dokładnie opisać obecność i lokalizację gonad. Zebranie informacji z różnych badań wymienionych poniżej powinno pomóc zespołowi lekarskiemu ustalić ostateczne rozpoznanie. Dokumentacja fotograficzna może być użyteczna, ale wymaga świadomej zgody pacjenta i wrażliwości lekarza [1101].

Badanie gonad: jeśli gonada jest wyczuwalna, najpewniej będzie to jadro; znalezisko takie właściwie wyklucza ZRP z kariotypem 46XX (46XXDSD)

Wyrostek falliczny powinien być zmierzony. Gazik położony u podstawy spojenia łonowego, w miejscu nasady naciągniętego wyrostka fallicznego pozwala na dobry pomiar jego długości.

Ujście zatoki moczowo-płciowej musi być dobrze ocenione. Zarówno obecność pojedynczego ujścia zatoki moczowo-płciowej, jak i błony dziewiczej, muszą być odnotowane. Należy zwrócić uwagę na połączenie fałdów wargowo-mosznowych oraz ich przebarwienie czy obecność fałdów błony śluzowej.

Ultrasonografia może pomóc opisać wyczuwalne gonady lub zidentyfikować niebadalne gonady. Niemniej jednak czułość i swoistość metody nie jest wysoka. Można również zidentyfikować i ocenić struktury Müllerskie takie jak pochwa, czy macica lub łagawiekę sterczową [1102, 1103].

Genitografia może dostarczyć informacji o zatoce moczowo-płciowej, a szczególnie o dokładnym miejscu połączenia układu moczowego i płciowego. Co więcej, może pozwolić wysunąć podejrzenie zdwojenia narządu rodowego.

Inwazyjna diagnostyka wykonywana w znieczuleniu ogólnym może być przydatna w kilku przypadkach.

Cystoskopia podobnie jak genitografia pozwala ocenić miejsce połączenia układu moczowego i rodowego. Pozwala również ocenić pochwę lub łagiewkę. W szczycie pochwy można w niektórych przypadkach uwidocznnić szyjkę macicy.

Laparoskopia jest konieczna, aby ostatecznie ustalić lokalizację niebadalnych gonad i obecność elementów Müllerskich. W przypadku wskazań należy wykonać biopsję gonady [1104, 1105].

Wymienione powyżej badania pomogą rozróżnić postacie ZRP i dostarczą szybkiej informacji o rozpoznaniu WPN, które jest najczęściej występującym ZRP i może być stanem zagrożenia życia w pierwszych dniach życia z powodu utraty soli.

3.17.4. Ustalenie płci

Obecnie oczywiste i jasne jest stanowisko, że wymaga się otwartej i pełnej komunikacji pomiędzy personelem leczącym, a opiekunami oraz osobą z ZRP. Biorąc pod uwagę ogromny wpływ diagnozy ZRP na każdego pacjenta, edukacja i wsparcie psychologiczne są konieczne aby mógł on/ona funkcjonować w społeczeństwie, budować związki. Brak odległych wyników i różne preferencje dotyczące terminu operacji sprawiają, że niezwykle trudno jest określić czy i kiedy najlepiej przeprowadzać zabiegi w zakresie gonad i narządów moczowo-płciowych. Decyzja o leczeniu podejmowana jest wspólnie, jest oparta na fachowej wiedzy medycznej oraz na prawach samego pacjenta lub jego przedstawiciela do uczestniczenia w jej podejmowaniu. Wiąże się to z odpowiednią edukacją, przedstawieniem potencjalnego ryzyka i korzyści, wyartykułowania niepewności związanych z opieką nad pacjentem z ZRP i pozostawieniem pacjentowi i jego rodzinie czasu na ponowne przeanalizowanie ryzyka i korzyści każdej przedstawionej propozycji

postępowania. Celem wszystkich zaangażowanych w leczenie osób powinno być indywidualne i priorytetowe traktowanie każdego pacjenta.

Niekorzystne wyniki doprowadziły do zalecenia, aby odroczyć niekonieczne leczenie operacyjne do wieku, w którym pacjent wyrazi na nie świadomą zgodę. Leczenie operacyjne, które ma na celu zmianę wyglądu nie jest uznawane jako pilne. Jest to ostatnio wypracowane, wspólne stanowisko Zgromadzenia Parlamentarnego Rady Europy, Europejskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej (ESPU) oraz Towarzystw Urologii Dziecięcej, które powstało podczas debaty dotyczącej leczenia operacyjnego ZRP [1095, 1106, 1107].

ESPU w otwartym liście do Rady Europy wyraziło swoje stanowisko w sprawie wyżej wspomnianej rezolucji, kładąc nacisk na obawy związane z opieką medyczną i chirurgiczną pacjentów z ZRP. Stanowisko, w którym interwencje chirurgiczne u dzieci z ZRP mogłyby być podejmowane tylko w stanie zagrożenia życia, stoi w sprzeczności z definicją zdrowia wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO): zdrowie nie jest jedynie brakiem choroby, ale ma znacznie szersze pojęcie, które obejmuje fizyczne, psychiczne i społeczne aspekty. Dotyczy to szczególnie dzieci, dla których zapewnienie korzystnego rozwoju w sferze fizycznej, emocjonalnej i społecznej jest istotnym dla optymalnego wzrostu i rozwoju. Umożliwia im osiągnięcie pełnego potencjału w wieku dorosłym. W życiu małych dzieci interakcje społeczne i emocjonalne z rodzicami i opiekunami są najistotniejsze, kształtują ich przyszłość. Dlatego leczenie dzieci z ZRP najlepiej zorganizować w wielodyscyplinarnym układzie skoncentrowanym na pacjencie i jego rodzinie, w atmosferze opartej na otwartości, zaangażowaniu i zaufaniu. Lekarze, którzy na co dzień opiekują się dziećmi z różnorodnymi wadami wrodzonymi i stanami, które pojawiają się zaraz po urodzeniu, podobnie zresztą jak rodzice lub opiekunowie takich dzieci, zaangażowani są w obecny, jak i przyszły stan zdrowia oraz komfort życia dzieci powierzonych ich opiece. W przeciwieństwie do tego, co jest w rekomendacjach, rodzice i opiekunowie dzieci domyślnie działają w najlepszym ich interesie i powinni być uszanowani jako ich najlepsi przedstawiciele. Nie powinni być pomijani przez regulacje, które żądają zakazu podejmowania przez nich decyzji w imieniu dzieci. Wreszcie w wyżej wspomnianym już otwartym liście ESPU opowiada się za otwartym dialogiem ze specjalistami aktywnie pracującymi w ośrodkach skoncentrowanych na opiece nad pacjentem i jego rodziną, jak również ze środowiskami pacjentów, dla których obecna rezolucja jest uznawana za solidną podstawę do działania [1108].

3.17.5. Ryzyko nowotworzenia

W porównaniu do ogólnej populacji, pacjenci z ZRP mają zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów z podścieliska komórek zarodkowych, złośliwych guzów terminalnych lub raków wywodzących się z komórek płciowych [1109].

Udowodniono, że największe ryzyko nowotworzenia (30-50%) związane jest z zaburzonym rozwojem gonad, takich jak niepełny rozwój jądra związany z całkowitym zablokowaniem dojrzewania komórek płciowych u pacjentów z dysgenezą gonad 46 XY i u niektórych pacjentów z 45x/46XY ZRP. Odwrotnie jest u pacjentów z zaburzeniami syntezy testosteronu i zaburzeniami wrażliwości na androgeny – oni wykazują dużo mniejsze ryzyko (1-15%) wystąpienia raka in situ (CIS) w dzieciństwie i ograniczoną tendencję do progresji w inwazyjne zmiany [1110]. Uwzględniając postępowanie kliniczne wykonanie biopsji gonady można rozważyć podczas orchidopeksji jako ocenę wstępną. Podstawą postępowania jest jednak samokontrola i badanie USG wykonywane raz w roku [1096].

3.17.6. Zalecenia dotyczące leczenia u dzieci zaburzeń różnicowania płci

Zalecenia	Sila oceny
Noworodkowi z zaburzeniami różnicowania płci należy zapewnić dostęp do wielospecjalistycznego zespołu.	Silna
Skieruj pacjenta do doświadczonego ośrodka, który zapewni opiekę neonatologa, endokrynologa dziecięcego, urologa dziecięcego, psychologa dziecięcego oraz zapewni przekazanie pacjenta do ośrodka dla dorosłych w przyszłości	Silna
Nie opóźniaj diagnostyki i leczenia u żadnego noworodka z obojnaczymi narządami płciowymi. Utrata soli u pacjenta z wrodzonym przerostem nadnerczy może być śmiertelna.	Silna

3.18. CLUTO (Congenital lower urinary tract obstruction)

Wprowadzenie

Terminem CLUTO określa się płodowe poszerzenie górnych i dolnych dróg moczowych, które są stwierdzone podczas badania USG. Diagnoza w ciąży jest zazwyczaj stawiana przy wykorzystaniu tego właśnie badania. Istnieje wiele sytuacji klinicznych, które mogą powodować wewnątrzmaciczne poszerzenie dróg moczowych. Na diagnozę po urodzeniu składają się wszelkie zaburzenia anatomiczne czy funkcjonalne, anomalie/malformacje, które leżą u podstawy poszerzenia, np.: zastawki cewki tylnej lub przedniej, zarośnięcie, dysplazja, zwężenie cewki, zespół brzucha śliwkowatego, odpływ powodujący poszerzenie, malformacje kloacze, ureterocele, MMIHS (Megacystis-Microcolon-intestinal hypoperistalsis) czy zespół pęcherz olbrzymi - moczowód olbrzymi [1111-1114].

Pęcherz olbrzymi

W pierwszym trymestrze ciąży pęcherzem olbrzymim określamy pęcherz, którego wymiar podłużny wynosi $> 7\text{mm}$, w drugim i trzecim trymestrze będzie to powiększony pęcherz, który nie opróżnił się podczas przedłużonego do 40min badania sonograficznego. 2/3 przypadków jest wtórnych do CLUTO, pozostała 1/3 towarzyszy zespołom genetycznym, zaburzeniom rozwojowym, nieprawidłowościom chromosomalnym, a także wadom odbytu i odbytnicy; 14% to pacjenci bez towarzyszących wad lub z izolowanymi wadami urologicznymi (na przykład odpływ pęcherzowo-moczowodowy, zdwojenie [1115]. Przeprowadzony w ostatnim czasie przegląd systematyczny wykazał, że minimum 45% przypadków towarzyszy małowodzie a 15% ma zaburzenia chromosomalne, najczęściej pod postacią trisomii 13, 18 lub 21. Diagnozy ostateczne objęły zastawki cewki tylnej (57%), zarośnięcie/zwężenie cewki moczowej (7%), zespół brzucha śliwkowatego (4%), MMIHS (1%), wady kloacze (0.7%), nieokreślone patologie (36.5%). W 50% ciąży te były terminowane [1116].

Rokowania dotyczące płodu są bezpośrednio związane z typem patologii, czasem diagnozy, obecnością bez- lub małowodzia oraz pojemnością pęcherza moczowego. Fontanella i wsp. opracowali system klasyfikacji CLUTO. Opisali trzy stopnie: ciężki (pojemność pęcherza $> 5.4\text{ cm}^3$ oraz/lub bez- lub małowodzie przed 20 tygodniem ciąży), pośredni (pojemność pęcherza $< 5.4\text{ cm}^3$ oraz/lub normalna ilość płynu owodniowego w 20 tygodniu ciąży) oraz łagodny (normalna ilość płynu owodniowego w 26 tygodniu ciąży) [1117]. Ten system klasyfikacji może być wykorzystywany do przewidywania śmiertelności okołoporodowej oraz szacunkowego GFR w okresie poporodowym. Inny przegląd systematyczny, również przeprowadzony w ostatnim czasie, dotyczył rokowania pacjentów z pęcherzem olbrzymim. Ujawnił, że w 32% przypadków dochodzi

do samoistnego spontanicznego ustąpienia, wskaźnik ustępowania jest wyższy w pęcherzach olbrzymich wykrytych wcześniej (przed 18 tygodniem ciąży) (40% vs 12%) [1118].

Zastawki cewki tylnej

3.18.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Zastawki cewki tylnej to jedna z niewielu wad wrodzonych układu moczowego zagrażająca życiu, która jest możliwa do wykrycia w okresie neonatalnym. Przeprowadzony w ostatnim czasie przegląd systematyczny wykazał, że ryzyko przewlekłej choroby nerek (CKD - chronic kidney disease) wynosi 32 %, a schyłkowej (ESKD - end-stage kidney disease) 20% [1119]. Do 17% pediatrycznych pacjentów z ESKD to pacjenci z rozpoznanymi zastawkami cewki tylnej [1120]. Częstość występowania ZCT została oszacowana na 1/7000-8000 żywych urodzeń [1112, 1121].

3.18.2. Klasyfikacja zastawki cewki tylnej

Do dzisiaj najczęściej używaną jest oryginalna klasyfikacja autorstwa Hugh Hamptona Younga [1122]. Opisał on trzy typy zastawek: typ I, typ II i typ III. Obecnie tylko typ I i III uważane są za przeszkodowe. Typ II wydaje się być bardziej fałdem niestanowiącym przeszkody i nie jest już uznawany za zastawkę. Definicje typu I i III wg Youngs brzmią:

Typ I (90-95%). ‘W najczęściej występującym typie obecna jest fałd, leżący na dnie cewki, w ciągłości ze wzgórkem nasiennym, który biegnie ku przodowi i rozdziela się na dwa widlaste wyrostki na poziomie przejścia opuszkowo-błoniastego. Te wyrostki ciągną się jak cienkie błoniaste żagle, kierując się ku górze i przodowi, mogą być umocowane w cewce na całym jej obwodzie. Ogólnie przyjmuje się, że fałdy zastawki zlewają się całkowicie na przedniej ścianie, pozostawiając jedynie otwarty kanał na tylnej ścianie cewki. Fuzja zastawek z przodu nie jest jednak całkowita w każdym przypadku, w tym miejscu zdarza się także delikatna przerwa między fałdami’ [1122].

Typ III. ‘Jest również trzeci typ, który znajdowany jest na różnym poziomie cewki tylnej i który najwyraźniej nie posiada związku ze wzgórkem nasiennym. Ta przeszkoda przyczepia się na całym obwodzie cewki, z małym otworem w środku [1112]. Opisana poprzeczna błona, przypisywana jest niecałkowitemu zanikowi urogenitalnej części błony stekowej [1123]. Embriologia zastawek cewki tylnej jest słabo zrozumiana. Błona może być nietypowym połączeniem przewodów mezonefrum z kłoką płodu [1124].

3.18.3. Ocena diagnostyczna

Przeszkoda na poziomie cewki wpływa w różnym stopniu na wszystkie części układu moczowego.

- Część gruczołowa cewki jest rozdęta, a przewody wytryskowe poszerzone z powodu wstecznego odpływu moczu.
- Szyja pęcherza jest przerośnięta i sztywna.
- Przerośnięty pęcherz może posiadać liczne uchyłki.
- Niemal wszyscy pacjenci „zastawkowi” prezentują obustronne poszerzenie górnych dróg moczowych. Może to być spowodowane samą zastawką i wysokim ciśnieniem w pęcherzu albo zwężeniem przypęcherzowym moczowodów, spowodowanym przerośniętą mięśniówką wypieracza.
- Jeśli występuje wtórny odpływ pęcherzowo-moczowodowy, dotknięte nim nerki mają w większości przypadków pogorszoną funkcję.

Podczas prenatalnego przesiewowego badania ultrasonograficznego, objawami zastawki cewki tylnej mogą być: obustronne poszerzenie układów kielichowo-miedniczkowych i moczowodów oraz rozdęty pęcherz moczowy. Wydaje się, że grubościenny pęcherz jest lepszym czynnikiem predykcijnym wystąpienia ZCT niż poszerzona tylna cewka (objaw „dziurki od klucza”) [1125]. Rozróżnienie patologii związanej z przeszkodą w odpływie moczu na podstawie samego badania USG jest ogromnym wyzwaniem [1126]. W przypadkach, w których współistnieje wzmożona echogeniczność nerek, poszerzenie dróg moczowych i małowodzie - powinno się podejrzewać ZCT. Prenatalne badanie USG jest adekwatne w większości przypadków (90%) [1127]. Jednakże, w sytuacjach gdy badanie ultrasonograficzne jest trudne technicznie, między innymi w przypadkach bez- lub małowodzia, niekorzystnego ułożenia płodu lub podejrzenia mnogich wad, między innymi przewodu pokarmowego, badanie z użyciem technik rezonansu magnetycznego może dostarczyć dodatkowych informacji [1127 – 1129].

Cystografia mikcyjna po urodzeniu potwierdza rozpoznanie ZCT. To badanie jest kluczowe za każdym razem, gdy istnieje podejrzenie przeszkody podpęcherzowej, ponieważ dobrze obrazuje anatomię cewki podczas mikcji. Wtórny odpływ pęcherzowo-moczowodowy obserwowany jest u co najmniej 50% pacjentów z ZCT [1130]. Odpływ jest nieodłącznie związany z dysplazją nerek u pacjentów z ZCT. Obowiązuje teoria, że odpływ do jednej z nerek działa niczym zawór spustowy, który chroni drugą nerkę redukując tam ciśnienie, prowadząc tym samym do lepszego rokowania [1131]. Inne mechanizmy ochronne to: uchyłki pęcherza moczowego, prześięk moczu, wyciek moczu poza układ moczowy z moczobrzuszem lub bez [1132]. W odległej obserwacji nie

wykazano znaczącej przewagi wyżej wymienionych efektów ochronnych w porównaniu z innymi pacjentami z ZCT [1133, 1134].

Scyntygrafia nerek jest ważna do oceny funkcji nerek (z DMSA lub MAG3). Kreatynina, mocznik i elektrolity powinny być skrupulatnie monitorowane w pierwszych dobach życia. Wstępne postępowanie uwzględnia wielospecjalistyczną opiekę z udziałem nefrologa dziecięcego. Klinicysta musi być świadomy współwystępowania ZCT z wnetrostwem oraz/lub przepukliną pachwinową [1135]. Wnetrostwo występuje u 12 - 17% pacjentów z ZCT, czyli dziesięciokrotnie częściej [1136].

3.18.4. Postępowanie

3.18.4.1. Postępowanie prenatalne

Większość przypadków ZCT stwierdzanych jest przed urodzeniem [111 - 1114]. Przeszkoda prowadzi do zmniejszonego wydalania moczu, które może prowadzić do mało- lub bezwodzia. Płyn owodniowy jest potrzebny dla prawidłowego rozwoju płuc i jego brak może prowadzić ich hipoplazji, powodując stan zagrożenia życia.

Nerki rozpoczynają produkcję moczu w 10 tygodniu życia płodowego. Wiele przypadków pęcherza olbrzymiego (7 – 15mm) u pacjentów z normalnym kariotypem ulega spontanicznej rezolucji przed 20 tygodniem życia płodowego, co jest rzadko obserwowane w przypadkach, gdzie długość pęcherza > 15mm (> 12 mm przed ukończeniem 18 tygodnia ciąży) [1126, 1137, 1138]. Prenatalne obrazowanie nerek przed ukończeniem 20 tygodnia ciąży jest trudne i rzadko może być wykonane wcześniej, nawet z użyciem badania przez pochwę [1139]. Możliwości związane ze spontaniczną rezolucją powiększonego pęcherza moczowego oraz możliwości poprawnego zobrazowania nerek to prawdopodobnie główne utrudnienia związane z doбором odpowiedniego czasu dla interwencji prenatalnych.

Ponieważ dysplazja nerek jest nieodwracalna, bardzo ważna jest identyfikacja płodów z dobrą funkcją nerek. Lepsze rokowanie mają płody, u których w trzech próbkach moczu pobranych w ciągu trzech różnych dni poziom sodu nie przekracza 100 mmol/L, chlorków 90 mmol/L, a osmolarność 200 mOsm/L [1140]. Próbkę moczu pobierane przed ukończeniem 23 tygodnia ciąży (b2-mikroglobulina, sód, chlorki, wapń) mogą okazać się pomocne w identyfikacji tej grupy, w której terapia prenatalna może przynieść największe korzyści [1141]. Podczas konsultacji udzielanej rodzicom pacjenta najbardziej istotne są informacje dotyczące ilości płynu owodniowego, wyglądu nerek oraz wyniki badania biochemicznego moczu płodu.

Interwencje prenatalne mają za zadanie przywrócić odpowiedniej ilości płynu owodniowego i wtórnie obniżenie ryzyka niedorozwoju płuc czy postępującego uszkodzenia nerek

[1142]. Decyzje dotyczące podjęcia interwencji prenatalnej bazują na systemie klasyfikacji złożonym z badania ultrasonograficznego, ilości płynu owodniowego oraz wyników badania biochemicznego moczu płodu [1113]. Wczesne interwencje – poniżej ukończonego 16 tygodnia ciąży – mogą być kluczowe dla funkcji nerek, ale postawienie właściwej diagnozy i wykrycie wad towarzyszących jest niesamowicie trudne w tym czasie [1143]. Interwencje wykonane w późniejszym czasie niosą za sobą ryzyko uszkodzenia nerek, są korzystne w zakresie rozwoju płuc.

Zakładanie shuntu pęcherzowo-owodniowego niesie ryzyko komplikacji w 21 - 59% przypadków, a przemieszczenie shuntu jest najczęstszym powikłaniem [1142]. Randomizowane badanie PLUTO nie wykazało korzyści z zakładania shuntów w zakresie poprawy funkcji nerek; oceny dokonano za pomocą VAS (Visual Analogue scale) [1144]. Metaanaliza dotycząca interwencji w przypadku CLUTO wykonana w ostatnim czasie wykazała, że VAS skutkowało wyższym odsetkiem przeżycia okołoporodowego niż leczenie zachowawcze (57.1% vs 38.8%), ale nie odnotowano istotnej różnicy odsetka przeżyć w okresie 6 – 12 miesięcy, 2 lata ani w zakresie funkcji nerki [1145]. Cystoskopia płodowa z wykorzystaniem ablacji laserowej niesie wysokie ryzyko powikłań bez dowodów na skuteczność takiej interwencji [1146]. Ze względu na wysoki odsetek powikłań ablacji laserowej, sprawdzana jest technika poszerzania balonowego [1147]. Niewielka liczba pacjentów włączonych do tych badań nie pozwala na wypracowanie rekomendacji. Informacje dotyczące naturalnego przebiegu CLUTO przekazywane rodzicom powinny obejmować także kontrowersje i niepewne dowody dotyczące leczenia i diagnostyki [1142].

3.18.4.2. Postępowanie po urodzeniu

Odbarczenie pęcherza. U noworodka z podejrzeniem zastawki cewki tylnej konieczny jest drenaż pęcherza i - jeśli jest to możliwe - pilna cystografia mikcyjna. Noworodek może być zacewnikowany małym drenem, na przykład „feeding tube”. Cystografia mikcyjna jest wykonywana dla potwierdzenia diagnozy oraz oceny położenia cewnika - w pęcherzu, a nie w cewce tylnej. Alternatywną opcją jest założenie cewnika nadłonowego, wykonanie cystografii i pozostawienie drenu do czasu, aż noworodek będzie wystarczająco stabilny by zostać poddanym endoskopowemu nacięciu lub resekcji zastawki.

Ablacja zastawki. Kiedy stan noworodka się ustabilizuje, a poziom kreatyniny spadnie, kolejnym krokiem jest usunięcie przeszkody podpęcherzowej. W przypadkach, gdzie cewka jest zbyt mała, aby bezpiecznie przeprowadzić przez nią cystoskop, wykonywana jest przetoka nadłonowa do czasu, kiedy ablacja zastawki będzie możliwa. Obecnie dostępne są małe pediatryczne cystoskopy i

resektoskopy umożliwiające ablację lub resekcję zastawki na 4-5, 7-8 lub 12 godzinie, albo we wszystkich tych trzech pozycjach, w zależności od preferencji chirurga. Ważnym jest, aby unikać rozległej elektrokoagulacji, ponieważ najczęstszym powikłaniem tego zabiegu jest powstanie zwężenia. Dwa z ostatnio opublikowanych badań pokazały znacząco niższy odsetek zwężeń cewki po użyciu zimnego noża w porównaniu do diatermii [1148, 1149]. W ciągu trzech miesięcy od pierwotnego leczenia, w zależności od przebiegu klinicznego, kontrolna cystografia albo recystoskopia powinna być przeprowadzona celem oceny skuteczności leczenia [1150 - 1152].

Przetoka pęcherzowa. Jeśli dziecko jest zbyt małe i/lub w zbyt ciężkim stanie dla leczenia endoskopowego, celem czasowego obarczenia pęcherza wytwarzana jest przetoka nadłonowa. Jeśli początkowo zostanie założony cewnik nadłonowy, może on pozostać na sześć do dwunastu tygodni, w pozostałych przypadkach przetoka pęcherzowo-skórna powoduje poprawę bądź stabilizację górnych dróg moczowych u ponad 90% pacjentów [1153, 1154]. Mimo obaw, że vesicostomia może zmniejszyć podatność lub pojemność pęcherza, dotychczas nie przedstawiono danych na poparcie tych obaw [1155, 1156]. Ponadto dowiedziono, że u pacjentów z ZCT w stopniu 3 przewlekłej choroby nerek dodanie wesikostomii do ablacji nie zmniejszyło częstości występowania schyłkowej niewydolności nerek [1157].

Wysoka przetoka. Jeśli przetoka pęcherzowa jest niewystarczająca dla odbarczenia górnych dróg moczowych, należy rozważyć wykonanie wysokiej przetoki moczowej. Przetoka może okazać się korzystna dla pacjentów z nawracającymi zakażeniami dróg moczowych, z brakiem poprawy funkcji nerek i/lub narastaniem poszerzenia górnych dróg moczowych, mimo odpowiedniego odbarczenia pęcherza. Wybór rodzaju przetoki moczowej zależy od preferencji chirurga, każda z technik - wysoka pętlowa przetoka moczowodowa, pierścieniowa przetoka moczowodowa, końcowa przetoka moczowodowa, pielostomia - ma swoje wady i zalety [1158 1161].

Odprowadzenie moczu może odsunąć w czasie progresję schyłkowej choroby nerek [1157]. Zabieg rekonstrukcyjny powinien być odroczony do czasu, aż górne drogi moczowe poprawią się do takiego stopnia, którego możemy oczekiwać.

Odpływ pęcherzowo moczowodowy jest bardzo częsty u pacjentów z ZCT (aż do 72%), obustronnie występuje w 32% przypadków [1162]. Profilaktyka antybiotykowa może być zalecona podczas pierwszych miesięcy życia, zwłaszcza u pacjentów z wysokim stopniem odpływu [876], natomiast u pacjentów ze stulejką można rozważyć obrzezanie, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia układu moczowego [1163]. Wciąż jednak brakuje randomizowanych badań obejmujących grupę

pacjentów z ZCT. Wczesne zastosowanie oksybutyniny może poprawić funkcję pęcherza, co pokazano w jednym z badań obejmującym 18 pacjentów [1164]. Odpływ pęcherzowo-moczowodowy wysokiego stopnia jest związany ze gorszą funkcją nerek i jest uważany za negatywny czynnik rokowniczy [1165, 1166]. Jednakże wczesne usunięcie nerki wydaje się być niepotrzebne, dopóki nie sprawia ona problemów. Pozostawiony wówczas moczowód może zostać wykorzystany do augmentacji pęcherza moczowego [1167]. Pogorszenie funkcji nerek bez konkretnej przeszkody oraz z poliurią może doprowadzić do nadmiernego rozdęcia pęcherza w godzinach nocnych. Drenaż pęcherza w nocy może mieć ogromny wpływ na obecność wodonercza oraz na funkcję nerek [1168, 1169]. U pacjentów z dużymi zaleganiami moczu w ciągu dnia wprowadzenie czystego przerywanego cewnikowania może być korzystne [1170, 1171]. U pacjentów, którzy nie chcą prowadzić czystego przerywanego cewnikowania przez cewkę moczową, wytworzenie przetoki Mitrofanoffa jest dobrą alternatywą [1172].

3.18.5. Kontrola

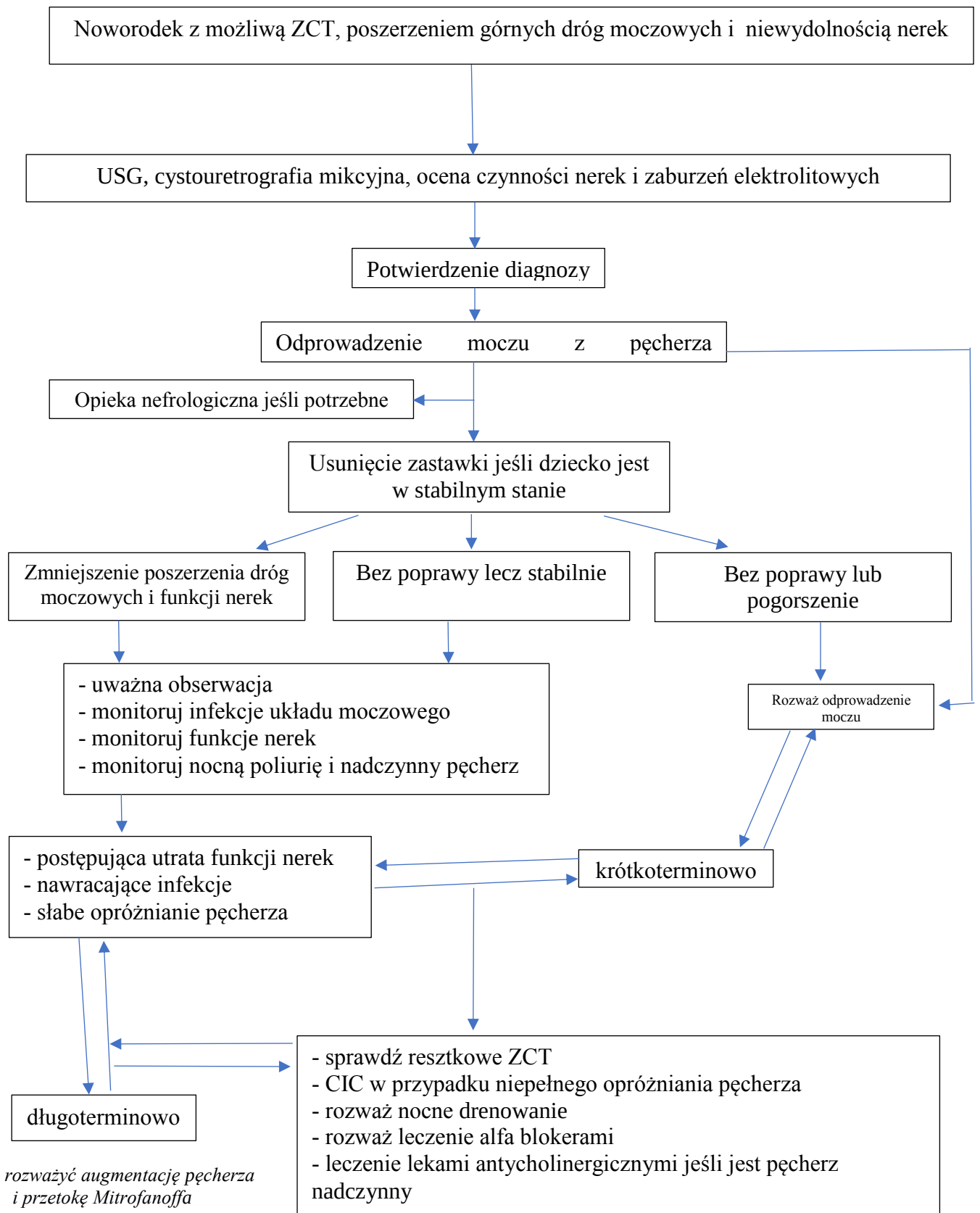
Określono szereg czynników prognostycznych. W piśmiennictwie spotyka się rozległy zakres poziomu kreatyniny w surowicy (0.85 mg/dl – 1.2 mg/d (umol/L) [1173 – 1176]. Warstwa śródmiąższowa nerek (jej ilość - całkowita oraz jakość – zróżnicowanie korowo-rdzeniowe, echogeniczność nerek) oceniona w wyjściowym badaniu USG ma wartość prognostyczną [1177].

Pacjenci z ZCT wymagają monitorowania do końca życia, ponieważ dysfunkcja pęcherza (“pęcherz zastawkowy”) jest u nich częsta, a opóźnienie uzyskania kontroli mikcji (przetrzymywanie moczu w dzień i w nocy) stanowi duży problem [1178, 1179]. Według doniesień z piśmiennictwa, badanie urodynamiczne ma ogromne znaczenie u tych pacjentów, szczególnie w grupie z podejrzeniem dysfunkcji pęcherza [1180, 1181]. Słabe czucie i podatność pęcherza moczowego, nadczynność wypieracza, poliuria (zwłaszcza w nocy) i współwystępowanie wyżej wymienionych objawów, odpowiadają za dysfunkcję pęcherza. U pacjentów z nadczynnością wypieracza leczenie antycholinergiczne może poprawić funkcję pęcherza, jednak istnieje niewielkie ryzyko odwracalnego porażenia wypieracza (3 spośród 37 pacjentów w jednym z badań) [1182, 1183]. U pacjentów ze słabym opróżnianiem pęcherza, α -bloker może zredukować zaleganie moczu po mikcji, co przedstawiono w jednym z badań u 42 pacjentów stosujących terazosynę (średnio zalegania zostały zredukowane z 16 ml do 2 ml) [1184]; w innym badaniu skuteczna okazała się tamsulozyna [1185]. W kwestii nacięcia szyi pęcherza Panel nie wypracował konsensusu dotyczącego wskazań i skuteczności takiego działania. Wysoki poziom kreatyniny ($> 1 \text{ mg/dL}$) i

poważna dysfunkcja pęcherza są czynnikami ryzyka terapii nerkozastępczej [1186, 1187]. Przeszczepienie nerek u tych pacjentów może być przeprowadzone bezpiecznie i skutecznie [1188, 1189]. Pogorszenie funkcji przeszczepu jest głównie związane z dysfunkcją dolnych dróg moczowych [1188]. Z tego względu niezwykle istotnym jest posiadanie i utrzymanie odpowiednio funkcjonującego zbiornika. Postępowanie diagnostyczne i lecznicze jest przedstawione na Rycinie 12.

Dostępnych jest tylko kilka raportów, które dotyczą funkcji seksualnej i płodności pacjentów z ZCT. Wykazano nieznaczne osłabienie tych funkcji, zwłaszcza wśród pacjentów poddanych dializom [1190, 1191]. W podsumowaniu większość z pacjentów nie prezentowała zaburzeń erekcji (74 – 94%) a płodność była porównywalna z populacyjną [1192]. U każdego pacjenta negatywny wpływ choroby na w/w funkcje powinien być wzięty pod uwagę, ponieważ ci pacjenci mają podwyższone ryzyko wystąpienia obustronnego wnetrostwa, nawracających zapaleń najądrzy oraz schyłkowej niewydolności nerek [1192].

Rycina 12: Algorytm postępowania leczniczego z oceną powikłań u noworodków leczonych z powodu zastawki cewki tylnej (ZCT)



3.18.6. Podsumowanie

Zastawka cewki tylnej jest jedną z niewielu zagrażających życiu wrodzonych anomalii układu moczowego, rozpoznawaną w okresie noworodkowym. Pomimo optymalnego leczenia, w niemal jednej trzeciej przypadków skutkuje niewydolnością nerek. Obustronne wodonercze z poszerzeniem moczowodów oraz rozdęty pęcherz są niepokojącymi objawami wskazującymi na ZCT u noworodków. Cystografia mikcyjna potwierdza rozpoznanie ZCT. Renoscyntygrafia z opisem podziału funkcji nerek jest ważna do oceny czynności nerek, a poziom stężenia kreatyniny w surowicy powyżej 80 $\mu\text{mol/L}$ koreluje ze słabym rokowaniem. W chwili obecnej terapia prenatalna staje się coraz bardziej popularnym sposobem leczenia. Identyfikacja pacjentów, którzy mogą skorzystać z leczenia prenatalnego uropatii przeszkodowej pozostaje dużym wyzwaniem. Postępowanie po urodzeniu polega na drenażu pęcherza moczowego przez cewkę moczową lub nadłonowo, a jeśli stan dziecka jest wystarczająco stabilny, wykonanie endoskopowego przecięcia zastawki. Jeśli dziecko jest zbyt małe i/lub zbyt chore, by zostać podanym procedurze endoskopowej, opcją pozostaje przetoka pęcherzowo-skórna. Jeśli jest ona niewystarczająca dla drenażu górnych dróg moczowych, należy rozważyć wysoką przetokę moczowodowo-skórną.

Wszyscy pacjenci wymagają monitorowania do końca życia, ponieważ powszechnie występuje u nich dysfunkcja pęcherza, która może powodować postępujące pogorszenie czynności górnych dróg moczowych, jeśli nie będzie odpowiednio prowadzona. W dłuższym czasie obserwacji u 10 - 47% pacjentów może rozwinąć się schyłkowa niewydolność nerek. Przeszczepienie nerki może być u nich przeprowadzone bezpiecznie i skutecznie.

- **Zastawka cewki przedniej (AUV - Anterior urethral valve)**

Zastawka cewki przedniej to pasmo tkanki łącznej w kształcie półksiężyca lub irysa, które znajduje się po brzusznej stronie cewki moczowej. Może występować jako wada izolowana, składowa różnych zespołów i może być pomyłone z uchyłkiem cewki. Etiologia izolowanej zastawki cewki przedniej prawdopodobnie wynika z wrodzonej przeszkody cewkowej, patologicznego połączenia cewki żołądźkowej i prąciowej, wrodzonego torbielowatego poszerzenia gruczołów okołocewkowych lub rozerwanej dystalnej wargi syringocele [1193]. Zastawka cewki przedniej występuje rzadziej niż zastawki cewki tylnej. Może występować na poziomie cewki błoniastej, kąta pąciowo-mosznowego i cewki prąciowej. U pacjentów mogą występować słaby strumień moczu, „balon” podczas mikcji, zakażenia układu moczowego oraz krwimocz. Zastawki cewki przedniej podlegają klasyfikacji Firlit i wsp. i są klasyfikowane w zależności czy towarzyszy im uchyłek lub poszerzenie cewki i górnych dróg moczowych [1194]. Do diagnostyki wykorzystuje się cystouretrografię mikcyjną, w której obserwujemy poszerzenie lub wydłużenie cewki tylnej,

poszerzenie cewki przedniej, pogrubiałą trabekulowaną ścianę pęcherza moczowego, przerośniętą szyję pęcherza moczowego, odpływy pęcherzowo-moczowodowe oraz uchyłki cewki. W przypadkach wątpliwych wsteczna uretrografia może okazać się pomocna – pokazuje linijny przyścienny brak zakontrastowania wzdłuż przedniej ściany lub fragment poszerzonej cewki, który kończy się łagodną wypukłością lub nagłą zmianą wymiaru cewki w CUM [1195]. W leczeniu wykorzystuje się przede wszystkim endoskopowe metody ablacji cewki. W wybranej grupie pacjentów, wytworzenie czasowej przetoki może być opcją leczenia do czasu aż dziecko będzie kwalifikować się do zabiegów endoskopowych. Metody chirurgii otwartej są zarezerwowane dla pacjentów z dużymi uchyłkami cewki oraz wadami ciała gąbczastego. Niewydolność nerek może rozwinąć się u 22 % pacjentów a ryzyko jej wystąpienia jest najwyższe u pacjentów, u których w okresie przedoperacyjnym występuje azotemia, odpływ pęcherzowo-moczowodowy oraz zakażenia układu moczowego [1196].

- **Uchylek cewki przedniej (AUD - Anterior urethral diverticulum)**

Częstą manifestacją uchyłka cewki przedniej w okresie postnatalnym są: łatwo poddające się uciskowi obrzęk brzusznej strony prącia, kropelkowy wyiek moczu po zakończeniu mikcji, problemy z oddawaniem moczu, słaby strumień moczu i nawracające zakażenia układu moczowego [1197 – 1999]. Diagnozę stawia się na podstawie cytourethrografii mikcyjnej z lub bez wstecznego uretrogramu. W przypadku małych uchyłków, opcją leczenia jest endoskopia. Większe uchyłki wymagają wycięcia z następową dwuwarstwową plastyką cewki moczowej; albo marsupializacji z plastyką cewki wykonana etapowo. W przypadku urosepsy i uropatii zaporowej można założyć cewnik nadłonowy. Po poprawieniu się stanu ogólnego, a przed definitywnym leczeniem chirurgicznym pacjenta, tymczasowe odprowadzenie moczu poprzez przetokę pęcherzową lub cewkową w części bliższej może być wykorzystane [1200, 1201]. Uchyłki wiążą się z obecnością dystalnie występującej tkanki w kształcie wargi, którą łatwo pomylić z zastawką. Z anatomicznego punktu widzenia, w przypadku zastawki cewki przedniej ciało gąbczaste rozwinięte jest prawidłowo, podczas gdy w przypadku uchyłka cewki przedniej jest ono nie w pełni wykształcone [1200].

- **Syringocoele**

Gruczoły Cowper'a to dwa gruczoły cewki opuszkowej, które są zlokalizowane na wysokości przepony moczowo-płciowej. Obustronnie wydzielają śluz uwalniany przed ejakulacją przez zwieracz zewnętrzny do cewki moczowej, co ma miejsce w odległości około 1 - 2 cm dystalnie od zwieracza. Syringocoele to torbielowate poszerzenie tych gruczołów. Etiologicznie może to być

wada wrodzona (torbiel zastoinowa wewnątrzcewkowego odcinka przewodu) lub nabyta (uraz lub infekcja). Klasyfikowane jest jako proste, zarośnięte, z perforacją oraz rozerwane [1202]. Prostszy podział mógłby być podział, w którym syringocele z perforacją i rozerwane określanby jako „otwarte”, a zarośnięte jako „zamknięte”. Zamknięte syringocele może działać jak przeszkoda w odpływie moczu, otwarte jak uchylek, powodując kroplowe wydalenie moczu po mikcji a czasami, przy konkretnym ułożeniu, także przeszkodę w odpływie moczu [1203]. Najlepiej klasyfikować syringocele jako przeszkodowe i nieprzeszkodowe – ma to znaczenie w zrozumieniu patofizjologii i wyborze postępowania [1204]. W zależności od typu, pacjenci zgłaszają się z kroplowym popuszczaniem moczu po mikcji, wydzieliną z cewki moczowej, zakażeniem układu moczowego, bólem w okolicy krocza, krwinkomoczem, objawami przeszkodowego oddawania moczu, objawami dyzurycznymi i zaleganiem moczu. Diagnoza stawiana jest na podstawie badania kontrastowego cewki wykonywanego wstecznie lub nie – można tam uwidocznąć, dystalnie od prostaty, torbielowaty brak zakontrastowania. Jeżeli CUM nie jest badaniem rozstrzygającym przed leczeniem rekonstrukcyjnym, do dyspozycji pozostaje badanie ultrasonograficzne i/lub MR. Endoskopowe nacięcie torbieli, zarówno w przypadkach syringocele przeszkodowych i nie, jest skutecznym sposobem marsupializacji [1205]. W sytuacjach, w których nie można skorzystać z metod endoskopowych, korekcja metodami chirurgii otwartej może zostać rozważona.

- **Cobb's collar**

Jest to wrodzone błoniaste zwężenie cewki błoniastej. Różni się od COPUM i przebiega bez ciągłości ze wzgórkami nasiennymi i zwieraczem zewnętrznym; może odpowiadać przetrwałemu fragmentowi błony moczowo-płciowej [1206]. CUM wykazuje zwężenie bliższej części cewki błoniastej z fałdami biegnącymi proksymalnie, poszerzoną cewkę tylną, przerośniętą szyję pęcherza oraz inne cechy świadczące o przeszkodzie podpęcherzowej. Leczeniem z wyboru jest endoskopowe nacięcie; użycie zimnego noża w porównaniu z elektrokoagulacją cechuje się niższym odsetkiem nawrotów [1207].

- **Zarośnięcie/zwężenie cewki**

Wrodzone zarośnięcie męskiej cewki moczowej to całkowita blokada w odpływie moczu spowodowana obecnością błony, która zwykle zlokalizowana jest u końca cewki sterczowej. Cewka, dystalnie od tego punktu, jest zazwyczaj hypoplastyczna; jest to prawdopodobnie związane z brakiem mikcji w okresie płodowym [1208]. Zarośnięcie cewki moczowej współwystępuje z poszerzeniem pęcherza moczowego, odpływami pęcherzowo-moczowodowymi, wodonerczem i dysplazją nerki [1209]. Większość opisanych dotychczas przypadków to pacjenci z fenotypowym

zespołem brzucha śliwkowatego. Interwencja prenatalna może być kluczowa w zakresie przeżycia płodu [1210]. Pomimo iż opisano już metody augmentacji z wykorzystaniem poszerzania cewki (PADUA), większość przypadków wymaga nadpęcherzowego odprowadzania moczu [1208, 1209].

- **Polipy cewki tylnej (PUP - Posterior urethral polyps)**

Chociaż polipy cewki tylnej nie są przyczyną wodonercza występującego w okresie prenatalnym, w późniejszym życiu mogą stanowić przeszkodę w odpływie moczu. Są to polipowate, uszypułowane struktury zbudowane z tkanki włóknisto-nabłonkowej, które zlokalizowane są w cewce tylnej, proksymalnie do wżgórka nasiennego. Ich początek znajduje się w dnie cewki moczowej, a koniec sięga do szyi pęcherza moczowego i podczas mikcji, z powodu dystalnego przemieszczenia się zmiany, stanowi przeszkodę [1211]. Pacjenci skarżą się na objawy dyzuryczne, krwimocz oraz objawy utrudnionego oddawania moczu, takie jak słaby strumień moczu i przerywane oddawanie moczu. Podejrzenie obecności polipa można wysnuć podczas badań CUM oraz/lub ultrasonografii, ale rozpoznanie jest potwierdzane podczas cystouretroskopii. Leczenie to zazwyczaj endoskopowe usunięcie polipa. Przebieg choroby jest łagodny i w publikacjach nie odnotowano dotychczas nawrotów [1212, 1213].

3.18.7. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia zastawki cewki tylnej u dzieci.

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Zastawka cewki tylnej to jedna z kilku zagrażających życiu wrodzonych anomalii układu moczowego rozpoznawana w okresie noworodkowym.	1b
Interwencja prenatalna może być rozważona po badaniu ultrasonograficznym, badaniach biochemicznych moczu płodu, określeniu kariotypu oraz ocenie ilości płynu owodniowego.	4
Pomimo optymalnego leczenia blisko jedna trzecia pacjentów ma ostatecznie niewydolność nerek.	2b
Obustronne poszerzenie układów kielichowo-miedniczkowych i moczowodów oraz poszerzony pęcherz są objawami sugerującymi ZCT w badaniu ultrasonograficznym; cystografia mikcyjna potwierdza rozpoznanie.	2b

Poziom stężenia kreatyniny w surowicy krwi powyżej 85 µmol/L koreluje ze złym rokowaniem.	2a
W dłuższej obserwacji u 20% pacjentów rozwija się schyłkowa niewydolność nerek na podłożu pierwotnej dysplazji i/lub dalszego pogorszenia związanego z dysfunkcją pęcherza. Przeszczepienie nerek u tych pacjentów jest bezpieczne i skuteczne, pod warunkiem poprawy funkcji pęcherza.	2a

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Diagnostykę zastawki cewki tylnej zacznij od badania usg, ale cystourethrografia jest konieczna dla potwierdzenia rozpoznania	3	Silna
Oceń funkcję nerek w badaniu izotopowym z DMSA lub MAG3. Monitoruj poziom kreatyniny w surowicy jako czynnik rokowniczy.		Silna
Prenatalny drenaż pęcherzowo-owodniowy nie jest zalecany dla poprawy funkcji nerek.	1b	Słaba
Zaproponuj endoskopowe przecięcie zastawki po zdrenowaniu pęcherza i stabilizacji stanu dziecka.	3	Silna
Zaproponuj przetokę nadłonową dla odbarczenia pęcherza, jeśli dziecko jest zbyt małe na przecięcie zastawki.		Silna
Zaproponuj wysoką przetokę, jeśli odbarczenie pęcherza jest niewystarczające dla górnych dróg moczowych, a stan dziecka pozostaje niestabilny.		Silna
Monitoruj czynność pęcherza i nerek do końca życia każdego pacjenta.	3	Silna

3.19. Rzadkie choroby u dzieci

3.19.1. Pozostałości moczownika

Wstęp

Moczownik jest strukturą zarodkową, która powstaje w wyniku oddzielania się omocznia od kloaki brzusznej. Omocznia powstaje w 16 dniu po zapłodnieniu jako malutka, palcowata wypustka ściany

ogonowej pęcherzyka żółtkowego – pozostaje w ciągłości z kloaką brzuszną i z drugiej strony z pępkiem. Brzuszna część kloaki, po jej podziale przez przegrodę moczowo-płciową, rozwija się jako pęcherz moczowy. Początkowo pęcherz rozciąga się aż do pępka [1214]. Wraz z rozwojem płodu i zstępowaniem pęcherza moczowego do miednicy, połączenie pomiędzy pępkiem i moczownikiem jest coraz słabsze, jego szczytowa część stopniowo zwęża się do niewielkiego, włóknisto-mięśniowego pasma w 4 – 5 miesiącu ciąży. Następnie moczownik zamyka się kompletnie i tworzy więzadło pępkowe pośrodkowe [1215 – 1217].

Rozmiar moczownika waha się między 3 a 10 cm długości oraz 8 do 10 mm średnicy. Jest to trójwarstwowa struktura tubularna, której najbardziej wewnętrzną warstwę tworzy nabłonek przejściowy, środkową tkanka łączna, a warstwa zewnętrzna pozostaje w ciągłości z mięśniem wypieraczem [1218].

Pozostałości moczownika (URs – urachal remnants) powstają jako wynik niepełnego zarośnięcia omoczni i występują jako: (1) zatoka moczownika, (2) torbiel moczownika, (3) uchyłek pęcherzowo-moczownikowy oraz (4) przetrwały moczownik [1215, 1216, 1219]. Większość z tych stanów jest bezobjawowa, ale okazjonalnie mogą powodować infekcje, dolegliwości dyzuryczne lub przekształcić się w raka z komórek moczownika w późniejszym czasie [1218, 1220].

3.19.1.1. Epidemiologia

Doniesienia na temat częstości występowania znacznie się różnią – w piśmiennictwie, zwłaszcza starszym, znajdziemy informację, że jest to problem występujący rzadko, ale także, że jest to problem powszechny. Robert i wsp. stwierdzili, że u pacjentów poniżej 16 roku życia pozostałości moczownika były obecne u 61.7% pacjentów [1221]. Stwierdzili także, że częstość ich występowania spada wraz z wiekiem. To potwierdza fizjologiczny zanik URs wraz z wiekiem. Stopak i wsp. przypisują ten nagły wzrost rozpoznawania URs większej świadomości pediatrów oraz rozwojowi ultrasonografii, która ułatwiła wizualizację tych struktur [1222].

Badania kliniczne i przeprowadzone w przeszłości autopsje wykazywały mniejszą częstość występowania URs. Rubin określił częstość występowania przetrwałego moczownika na 1 na 7610 pacjentów, a torbieli moczownika na 1 na 5000 [1223]. Nix i wsp. zanotowali 3 anomalie spośród 1168760 pacjentów przyjętych do szpitala, a Blichert-Toft i wsp. 5 przypadków na 40000 pacjentów [1224, 1225]. Częstość występowania jest nieznacznie większa u chłopców niż u dziewcząt [1226, 1227].

Różnorodność stwierdzanych w piśmiennictwie URs kształtuje się następująco: 10 do 48% przetruwały moczownik, 31 do 43% torbiel moczownika, 18 do 43% zatoka moczownika i 3 do 4% uchylek [1228, 1229].

3.19.1.2. Objawy

Przetruwały moczownik powoduje stały lub okresowy wyciek moczu z pępka, przyczyniając się do powstania ziarniniaków pępka oraz zaczerwienienia okolicy pępka u niemowląt [1228]. Torbiel moczownika stwierdzana jest (1) przypadkowo lub (2) kiedy dojdzie do jej zakażenia, co jest przyczyną bólów brzucha oraz ropnego wycieku z pępka lub ZUM w przypadkach, kiedy uchodzi do pęcherza.

Najczęstszym objawem u niemowląt jest ziarniniak pępka, wyciek i zaczerwienienie okolicy pępka, a u starszych dzieci ból brzucha [1228].

Pozostałe objawy związane z obecnością zakażonych URs mogą obejmować wysoką gorączkę, ból brzucha, ZUM, LUTS oraz/lub opór w badaniu przedmiotowym brzucha [1229 – 1233]. Uchylek jest zazwyczaj bezobjawowy i stanowi incydentalne znalezisko podczas badań prowadzonych z innych przyczyn. Zatoka może zmiennie opróżniać się albo do pęcherza moczowego albo w pępku i w zależności od tego mamy do czynienia z różnymi objawami [1234]. Zakażenie to najczęstsze powikłanie obecności URs [1235]. Ciężkie zakażenie może wywołać zapalenie otrzewnej oraz sepsę. Badania bakteriologiczne treści z pępka wykazują zazwyczaj obecność *Staphylococcus*, *Streptococcus* oraz *E.coli* [1236].

• Inne wrodzone anomalie:

Ashley stwierdził jednocześnie występujące patologie u 17 z 46 pacjentów, spośród których odpływ pęcherzowo-moczowodowy występował najczęściej (6 pacjentów) [1237]. Inni badacze stwierdzili następujące anomalie towarzyszące URs: zwężenie ujścia zewnętrznego cewki moczowej, spodziectwo, przepuklinę pępkową oraz przepukliny pachwinowe, wnętrostwo, zarośnięcie odbytu, omphalocele, zwężenie połączenia miedniczkowo-moczowodowego i jako najczęstszą anomalię odpływ pęcherzowo-moczowodowy [1227, 1238 – 1240].

3.19.1.3. Postawienie diagnozy

W większości przypadków uważnie przeprowadzony wywiad i badanie przedmiotowe mogą potwierdzić podejrzenie UR. U wielu pacjentów rozpoznanie można potwierdzić w badaniu ultrasonograficznym [1221]. Wykorzystanie MRI czy TK konieczne jest u niewielu pacjentów

[1232]. W związku z współwystępowaniem UR z innymi wrodzonymi wadami, badania takie jak CUM czy cystoskopia mogą być konieczne. CUM wykonuje się tylko u dzieci z towarzyszącymi ZUM lub odchyleniami w badaniu ultrasonograficznym górnych dróg moczowych. Dla samego rozpoznania nie jest to konieczne [1241]; niemniej jednak wykonanie CUM może być pomocne w określeniu typu patologii oraz w potwierdzeniu obecności odpływu pęcherzowo-moczowodowego – ci pacjenci mają podwyższone ryzyko jego występowania.

3.19.1.4. Leczenie

Jeżeli URs są objawowe, standardowym postępowaniem jest ich leczenie chirurgiczne. W większości przypadków może to być przeprowadzone w trybie planowym, po wyleczeniu ewentualnego zakażenia. Zazwyczaj wystarczająca jest dożylna antybiotykoterapia (na przykład cefazolin) w okresie przedoperacyjnym. Jako dojście chirurgiczne można wykorzystać cięcie Pfannenstiela, około- lub podpękowe w linii pośrodkowej [1231,1242]. Nawet u dzieci objawowych, zwłaszcza młodszych niż 6 miesięcy życia, możliwe jest podejście zachowawcze. Obserwacja i antybiotykoterapia w razie konieczności wraz z kontrolą radiologiczną to bezpieczne podejście [1228, 1243, 1244]. Dethlefs i wsp. wykazali wyleczenie u 90% pacjentów, podczas gdy Naiditch i wsp. u 44 z 78 [1233]. W ostatnim czasie zalecany jest dostęp laparoskopowy, jest uważany za bezpieczny [1244 – 1246]. Leczenie operacyjne nie jest pozbawione ryzyka. Odsetek komplikacji waha się pomiędzy 0 a 20%, najczęściej są to zakażenia rany operacyjnej [1222, 1230, 1233, 1242]. W związku z powyższym oraz łącznie ze znieczuleniem w młodym wieku wskazania do leczenia chirurgicznego powinny każdorazowo być ostrożnie określone [1247, 1248].

3.19.1.5. Badania histopatologiczne

Usunięto preparaty mogą wykazać obecność procesu zapalnego albo struktury torbielowate [1230]. U pacjentów, u których zmiany były usunięte w okresie bezobjawowym, częściej rozpozna się elementy nabłonkowe [1232].

3.19.1.6. Rak moczownika

Anomalie moczownika łączy się ze zwiększonym wyzykiem występowania gruczolakoraka pęcherza moczowego u dorosłych, gruczolakorak moczownika występuje u około 0.18 na 100000 dorosłych rocznie [1249]. Zmiany te stanowią 0.1 – 0.3% wszystkich złośliwych nowotworów pęcherza moczowego oraz 20 – 39% spośród gruczolakoraków [1250]. Gruczolakorak moczownika

(UrC – urachal adenocarcinoma) jest bardzo rzadką chorobą, szczególnie biorąc pod uwagę występowanie URs u 62% dzieci poniżej 16 roku życia [1221, 1251]. Coop i wsp. w przeprowadzonym badaniu nie znaleźli związku pomiędzy obecnością objawów a obecnością lub brakiem komórek nabłonkowych w badaniu histopatologicznym; wysnuto wniosek, że objawy związane z URs mają niewielką wartość predykcyjną dotyczącą potencjału nowotworowego URs [1227].

Gleason i wsp. stwierdzili, że 5271 URs powinno być wyciętych, aby uchronić 1 pacjenta przed wystąpieniem gruczolaka, badanie objęło prawie 65000 pacjentów [1249]. Zakładając, że tkanka nabłonkowa jest konieczna aby rozwinął się gruczolak moczownika, NNT wyniosłaby więcej niż 8000, ponieważ około 30% anomalii moczownika jest pozbawionych tej tkanki. Mniej niż 5% raków moczownika zawiera elementy nie nabłonkowe, takie jak na przykład mięsak [1252]. Objawy u dorosłych są inne niż u dzieci. W przeprowadzonym przez Ashleya i wsp. badaniu obejmującym 130 dorosłych, u 49% stwierdzono krwimocz a 27% zgłosiło ból. U 51% z nich stwierdzono gruczolaka, spośród których 58% było w stadium zaawansowanym. Dodatkowo u 20% pacjentów stwierdzono przerzuty w chwili rozpoznania. 5-letnie przeżycie w tej grupie wyniosło 49% [1253]. Zastój moczu, śluz czy złuszczone nabłonki służące jako źródło krystalizacji oraz złoże są najprawdopodobniej odpowiedzialne za złośliwą przemianę URs u pacjentów dorosłych. W chwili obecnej nie ma odległych wyników obserwacji pacjentów z URs, którzy nie byli leczeni i brakuje dowodów potwierdzających jakoby anomalie moczownika powodowały wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia procesów złośliwych w przyszłości [1228, 1254].

3.19.1.7. Wnioski

URs wydają się być częstsze niż wcześniej sądzono. W pierwszych 6 – 12 miesiącach życia spontaniczne ustąpienie jest powszechne. Wycięcie zmian objawowych jest skutecznym i bezpiecznym sposobem leczenia, obarczonym niewielką ilością działań niepożądanych. Jednakże większość pacjentów z prostymi, bezobjawowymi zmianami nie wydaje się czerpać korzyści z leczenia chirurgicznego, ryzyko zezłośliwienia jest niewielkie. Wczesna interwencja chirurgiczna (< 6 miesiąc życia) powinna być zarezerwowana dla pacjentów ze stałym wyciekem moczu z pępka lub potwierdzonym ropniem. Incydentalne stwierdzenie URs w badaniu ultrasonograficznym wymaga wspólnego podjęcia decyzji. Pomimo, iż leczenie chirurgiczne wiąże się z niewielkim ryzykiem i powikłaniami, jest wykonywane niepotrzebnie w dużej grupie pacjentów bezobjawowych. Usuwane są wówczas pozostałości bez elementów nabłonkowych [1255].

3.19.1.8. Zalecenia dotyczące postępowania u dzieci z pozostałościami moczownika

Zalecenia	Sila zaleceń
Pozostałości moczownika bez elementów nabłonkowych wiążą się z niskim ryzykiem transformacji nowotworowej.	Silna
Bezobjawowe i niespecyficzne pozostałości moczownika mogą bezpiecznie być leczone zachowawczo.	Silna
URs stwierdzone incydentalnie także powinny podlegać obserwacji, ponieważ cechują się spontanicznym zanikiem.	Silna
Niewielka pozostałość moczownika stwierdzona po urodzeniu może być uznana za fizjologiczną.	Silna
URs u pacjentów < 6 miesiąca życia zazwyczaj ustępują bez leczenia operacyjnego.	Silna
Kontrola jest konieczna jeżeli URs są objawowe przez 6 – 12 miesięcy.	Silna
Profilaktyczne wycięcie chirurgiczne URs w obawie przed zezłośliwieniem ma niewielkie poparcie w piśmiennictwie.	Silna
Tylko objawowe URs powinny być leczone operacyjnie metodą otwartą lub laparoskopową.	Silna
CUM jest zalecany tylko u pacjentów z współistniejącymi ZUM z gorączką.	Silna

3.19.2. Brodawczakowate guzy pęcherza moczowego u dzieci i młodzieży

(Brodawczakowaty nowotwór urotelialny o niskim potencjale złośliwości oraz rak przejściowonabłonkowy)

3.19.2.1. Występowanie

Brodawczakowate guzy pęcherza moczowego u dzieci i dorosłych są niezwykle rzadkie i różnią się od guzów u dorosłych. Guz przypominający kiść winogron u dzieci będzie raczej rhabdomyosarcoma pęcherza moczowego, co nie jest przemiottiem tych wytycznych. Brodawczakowaty guz u starszych dzieci i młodzieży będzie raczej brodawczakowatym

nowotworem urotelialnym o niskim potencjale złośliwości (PUNLMP – papillary urothelial neoplasm of low malignant potential) [1256]. Dzieci z czynnikami ryzyka, takimi jak operacja pęcherza moczowego w wywiadzie czy leki immunosupresyjne, mogą rozwinąć gruczolaka nerkopochodnego (nephrogenic adenoma) pęcherza moczowego, który makroskopowo manifestuje się jak guz brodawczakowaty.

3.19.2.2. Różnice i podobieństwa brodawczakowatych guzów pęcherza moczowego u dzieci i dorosłych

Płeć

Ogólnie ryzyko występowania brodawczakowatych guzów pęcherza moczowego u dzieci i młodzieży jest dwukrotnie wyższe u chłopców w porównaniu z dziewczętami [1257].

3.19.2.3. Czynniki ryzyka

U większości pacjentów nie stwierdzono czynników ryzyka.

3.19.2.4. Manifestacja kliniczna

Najczęstszym objawem jest krwimocz; inne, rzadziej występujące objawy to: ból brzucha, LUTS obejmujące częstomocz, dyzuria, objawy utrudnionego oddawania moczu [1257].

3.19.2.5. Ocena diagnostyczna i leczenie

Badanie ultrasonograficzne układu moczowo-płciowego jest badaniem z wyboru. Jest to doskonałe narzędzie przesiewowe, które często określa dokładnie typ i lokalizację zmiany. U dzieci i młodzieży badanie z wypełnionym pęcherzem, ze względu na mniejszą zawartość tłuszczowej tkanki podskórnej oraz słabiej rozwiniętą warstwę mięśniową, jest bardziej wrażliwe niż u dorosłych [1258]. W razie konieczności ustalenia źródła krwimoczu (pęcherzowy czy nerkowy) należy zbadać morfologię krwinek czerwonych. Cytologia moczu może być wykonana, ale jej wartość u dzieci jest ograniczona. Cystoskopia powinna być zarezerwowana dla podejrzenia guza w pęcherzu moczowym. Jest wówczas cystoskopia zarówno diagnostyczną jak i terapeutyczną, ponieważ umożliwia przezcewkowe wycięcie guza. U dzieci cystoskopia wykonywana jest w znieczuleniu ogólnym [1259].

3.19.2.6. *Badania histologiczne*

Wszystkie zmiany stwierdzone u dzieci i młodzieży określane są jako brodawczakowate i 85% to zmiany pojedyncze [1258]. Brodawczakowate guzy pęcherza moczowego u pacjentów poniżej 20 roku życia mają niski stopień i nie są inwazyjną chorobą (klasyfikacja WHO) [1260]. Te odkrycia pozwalają patologom zaklasyfikować brodawczakowate guzy pęcherza moczowego u dzieci i młodzieży jako PUNLMP. Są to zmiany o znikomej lub ujemnej atypii komórkowej, czym różnią się od TCC, w którym występuje atypia, hiperchromatyczne jądra oraz rozsiane mitozy [1261].

3.19.2.7. *Dodatkowe opcje leczenia*

Mitomycyna C oraz Bacilus Calmette-Guerin były używane u dzieci, ale brakuje dowodów na ich skuteczność. Jest to związane z niewielką częstością występowania TCC, a zwłaszcza TCC wysokiego stopnia [1257]. W chwili obecnej brakuje dowodów na skuteczność płukania pęcherza u dzieci.

3.19.2.8. *Prognoza, nawroty i nadzór onkologiczny*

Prognoza w brodawczakowatych guzach pęcherza u dzieci jest dobra. Odsetek nawrotów wynosi 8 – 15% [1256 – 1258]. Średni czas wyleczenia zawiera się w 11 – 29 miesiącach, w zależności od badania. Nawroty pojawiają się do 90 miesięcy od diagnozy, choć 64% z nich pojawia się w pierwszym roku [1257]. W niektórych przypadkach nawroty mogą być agresywne [1258].

Strategie postępowania opierają się na doświadczeniach w leczeniu guzów pęcherza u dorosłych. U dzieci i młodzieży z rozpoznaniem PUNLMP w wywiadzie, zaleca się kontrolę co 3 do 6 miesięcy w pierwszym roku od zakończenia leczenia, a następnie minimum jeden raz w roku wraz z kontrolnym badaniem ogólnym moczu i badaniem ultrasonograficznym układu moczowego przy pełnym pęcherzu. W przypadku nagłego krwimoczu o dużym nasileniu, ocena musi być przeprowadzona w trybie natychmiastowym. Jeżeli guz był usunięty w całości podczas pierwszego zabiegu, nie zaleca się kontrolnych cystoskopii. Są one zarezerwowane dla dzieci i młodzieży z wysokim ryzykiem nawrotu lub podejrzeniem nawrotu w badaniu ultrasonograficznym [1258]. Dokładna długość kontroli nie jest znana, ale Panel zaleca regularne kontrole przez minimum 5 lat.

Miofibroblastyczne guzy zapalne pęcherza moczowego (IMTB - Inflammatory myofibroblastic tumours of the bladder) to rzadka grupa guzów z około 200 przypadkami opisanymi w piśmiennictwie [1262, 1263]. Około 25% z nich pojawia się u dzieci, średni wiek wystąpienia to 7.5 lat, a średni rozmiar guza to 5.5 cm. Występują równie często u chłopców i u

dziewczynek [1264]. Zazwyczaj są to zmiany łagodne, opisano tylko kilka przypadków złośliwych [1265]. Leczenie to zazwyczaj przezcewkowe wycięcie chirurgiczne, ale wycięcie miejscowe lub częściowa cystektomia mogą być konieczne w niektórych przypadkach [1264, 1266]. Niezależnie, opisywano też leczenie zachowawcze [1267]. Badanie histopatologiczne jest konieczne celem wykluczenia innych zmian złośliwych, między innymi rhabdomyosarcoma. U dzieci nie opisano dotychczas nawrotów. Ze względu na potencjał onkologiczny i kilka nawrotów u dorosłych, badania kontrolne w przypadku brodawczakowatych guzów pęcherza są zalecane.

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Większość pacjentów pediatrycznych nie ma sprecyzowanych czynników ryzyka dla wystąpienia guzów pęcherza moczowego.	3
Nie ma dowodów na skuteczność terapii dopęcherzowej w przypadku guzów pęcherza u dzieci i młodzieży.	4
Prognoza w brodawczakowatych guzach pęcherza u dzieci jest dobra.	3
Miofibroblastyczne guzy zapalne pęcherza moczowego (IMTB) to zazwyczaj guzy łagodne.	3

3.19.3. Rzadkie choroby prącia

Zmiany okolicy prącia u dzieci występują rzadko, ale stanowią istotny problem u pacjentów urologicznych. Najczęściej mamy do czynienia ze zmianami torbielowatymi, następnie kolejno z malformacjami naczyniowymi oraz zmianami o podłożu neurogennym [1268]. Guzy tkanek miękkich w okolicy narządów płciowych zewnętrznych, w tym guzy złośliwe, występują u chłopców rzadko, ale w piśmiennictwie można spotkać takie przypadki [1269].

3.19.3.1. Zmiany torbielowate

- **Torbiele naskórkowe** to najczęściej występujące zmiany okolicy narządów płciowych, a pojawiać mogą się na całym ciele zarówno u mężczyzn jak i kobiet; w okolicy prącia najczęściej spotykane są w okolicy trzonu, ich rozmiar zawiera się pomiędzy 0.1 do 1 cm. Naskórek jest w nich wyraźnie odgraniczony a zmiana wypełniona jest keratyną. Zmiany te manifestują się jako niebolesny obrzęk i w tej grupie wiekowej mogą występować u pacjentów z obrzezaniem w wywiadzie. Leczenie torbielowatych zmian prącia to leczenie chirurgiczne; jest zalecane głównie ze

względów kosmetycznych oraz w przypadku torbieli objawowych (na przykład infekcja). Należy unikać pęknięcia torbieli śródoperacyjnie, co pomoże zapobiec nawrotom [1270].

Śluzowa torbiel prącia to synonim dla: torbieli zlokalizowanej w okolicy ujścia zewnętrznego cewki moczowej lub torbieli okolicy narządów płciowych położonej w linii pośrodkowej; są to torbiele rozwojowe powstające z ektopowo położonej śluzówki cewkowej wypełnionej śluzem. Zmiany są obecne przy urodzeniu choć nierzadko rozpoznawane są w wieku młodzieńczym. Mają najczęściej bezobjawowy przebieg, są zlokalizowane po stronie brzusznej prąciaw okolicy żołądki i wymagają wycięcia chirurgicznego z powodów kosmetycznych, funkcjonalnych lub występowania innych objawów [1271].

- **Torbiele szwu pośrodkowego** powstają podczas niepełnego zamknięcia się fałdów płciowych w okresie embriogenezy; zazwyczaj stwierdzane są w pierwszej dekadzie życia, ale mogą pojawić się później. Ich przebieg najczęściej jest bezobjawowy [1272]. Występują jako wypełnione płynem torbiele pojedyncze lub mnogie, średni rozmiar to 0.8 cm, ale w piśmiennictwie opisywane były też zmiany o średnicy 2 cm[1273]. Torbiele są zlokalizowane w skórze właściwej, nie mają połączenia z cewką moczową ani z naskórkiem. Histopatologicznie wyróżnia się 4 typy: cewkowy (nabłonek przypominający urothelium, w około 55% przypadków), naskórkowy, gruczołowy oraz mieszany. Mogą być leczone zachowawczo, mogą ustąpić samoistnie lub nie. Nakłucie z aspiracją treści z takiej torbieli wiąże się z wysokim odsetkiem nawrotów dlatego chirurgiczne wycięcie jest postępowaniem z wyboru. Chociaż torbiele mogą być bezobjawowe, w przypadku zakażenia wiążą się z bólem i napięciem. Mogą także ulegać owrzodzeniom, pęknięciu a także powodować utrudniony odpływ moczu, jeżeli zlokalizowane są w okolicy ujścia cewki. Z wyżej wymienionych względów pacjenci i ich opiekunowie najczęściej decydują się na leczenie chirurgiczne.

- **Torbiele wypełnione mastką** należy odróżnić od zmian opisanych powyżej; są to łagodne zbiorniki mastki w okolicy podnapletkowej, spotykane u nieobrzezanych chłopców. Charakteryzują się samoistnym ustępowaniem [1274].

- **Torbiele dermoidalne** to wrodzone, bezobjawowe, twarde, pojedyncze, podskórne zmiany występujące zazwyczaj w okolicy korony żołądki prącia z objęciem napletka. Histopatologicznie zawierają gruczoły potowe i łojowe z elementami włosów i nabłonka płaskiego. Torbiele włosowo-łojowe były opisywane w okolicy żołądki; są to zmiany łagodne, rozpoznanie zazwyczaj stawiane jest po wycięciu zmiany.

3.19.3.2. *Malformacje naczyniowe*

Szeroka klasyfikacja zmian naczyniowych, dzieląca je na naczylniaki i malformacje naczyniowe była zaproponowana przez Ramosa w 1999 roku [1275]. **Naczylniaki** rozwijają się bardzo dynamicznie po urodzeniu, a następnie stopniowo zanikają; zaliczamy do nich także zmiany o charakterze **ziarniniaków ropotwórczych**, które są łagodnymi wyrostkami skórnych naczyń kapilarnych powstającymi z przewlekłego drażnienia [1268]. Przebieg kliniczny naczylniaków wczesnodziecięcych jest podzielony na wczesną i późną fazę proliferacji, po której następuje powolna faza inwolucji; wzrost naczylniaka jest zakończony do 9 miesiąca życia [1276]. Propranolol jest obecnie lekiem z wyboru dla zmian o charakterze naczylniaków wczesnodziecięcych. Mechanizm jego działania nie jest znany, ale opiera się między innymi na zahamowaniu waskulo- i angiogenezy oraz na wazokonstrykcji. Dawka leku to 1.5 – 2.5 mg/kg, leczenie trwa 12 – 18 miesięcy, po których jest stopniowo odstawiane [1276]. Inne czynniki, które mają wpływ na nawrót naczylniaka obejmują zmianę o charakterze naczylniaka wczesnodziecięcego głębokiego, który pomimo leczenia propranololem występuje u około 38% pacjentów i wymaga leczenia miejscowego tymololem, sterydoterapii lub leczenia z użyciem lasera pulsacyjno-barwnikowego. Po 12 miesiącach leczenia, poprawa występuje średnio u 81% pacjentów (zakres 70 – 90%), jest oceniana na podstawie skali VAS i cyklicznie wykonywanych zdjęć.

Malformacje naczyniowe to wrodzone wady naczyń kapilarnych, limfatycznych i żylnych (malformacje o wolnym przepływie krwi) lub tętniczych/tętniczo-żylnych (malformacje o szybkim przepływie krwi), które rosną symetrycznie wraz z pacjentem. Zawierają się w nich **guzy kłębkowe (glomus tumours)**, które są pierwotnymi wrodzonymi połączeniami tętniczo-żylnymi rozwijającymi się ze struktur odpowiedzialnych za termooregulację. Guzy w okolicy prącia mogą występować na żołądki, ciałach jamistych a także jako masy zlokalizowane w okolicy ujścia cewki; czasami towarzyszą im zmiany palców rąk oraz stóp [1277]. Zazwyczaj są bezobjawowe. Wśród objawów można wymienić: priapizm, tętnienie i ból w okolicy krocza. Są to guzy łagodne, pomimo wykazywania wysokiego stopnia polimorfizmu jądrowego. Malformacje naczyniowe są zazwyczaj łagodne i mogą być leczone przy użyciu laserów, skleroterapii i chirurgicznie. Doszczętne wycięcie jest szczególnie istotne przy guzach kłębkowych, przy niepełnym wycięciu dochodzi do nawrotów [1278].

3.19.3.3. *Zmiany o podłożu neurogennym*

Nerwiakowlókniak (neurofibroma) okolicy prącia to niezwykle rzadko występująca zmiana wywodząca się z komórek okołonerwowych i komórek Schwanna. Występuje zazwyczaj w przypadkach neurofibromatozy lub choroby von Recklinghausena [1279]. Te zmiany są leczone chirurgicznie przez wycięcie w całości [1268]. Rzadkie przypadki **złośliwych nerwiakówosłonkowych (schwannoma)** okolicy prącia są prawdopodobnie zmianami powstającymi na podłożu łagodnych nerwiakowlókniaków u chłopców z wywiadem obciążonym występowaniem neurofibromatozy. Ta złośliwa transformacja występuje u 5 – 16% pacjentów [1279]. Ci pacjenci wymagają długoletniej kontroli ze względu na ryzyko nawrotów, występowanie nowych guzów oraz transformacji zmian w nowotwory złośliwe.

3.19.3.4. *Guzy tkanek miękkich prącia*

Guzy pochodzenia mezenchymalnego są rzadkie w okolicy narządów płciowych zewnętrznych i wymagają leczenia chirurgicznego celem odróżnienia ich od zmian złośliwych. Ocena histopatologiczna jest konieczna celem włączenia leczenia radykalnego, terapii adjuwantowej czy ścisłej kontroli dla zmian złośliwych [1269].

Prezentują się zazwyczaj jako niebolesna masa w okolicy prącia, bez napięcia i zaczerwienienia. Badanie ultrasonograficzne może być przydatne w określeniu typu zmiany, ale nie można przy jego pomocy postawić rozpoznania; pomaga wykluczyć obecność zmian w cewce moczowej, jeżeli zlokalizowane są w jej okolicy [1269]. W przypadku biopsji, która potwierdziła złośliwy charakter zmiany, szerokie wycięcie chirurgiczne może być konieczne.

Włókniakomięsak (fibrosarcoma) to rzadko występujący guz tkanek miękkich wywodzący się z tkanki włóknistej. Niemowlęcy typ **fibrosarcoma** rozpoznawany jest rzadko w okolicy prącia, a u dzieci jeszcze rzadziej. Wycięcie chirurgiczne ma dobre rokowanie u dzieci z długoletnim przeżyciem na poziomie 90% [1280].

Mięśniakowlókniak (myofibroma) to łagodna zmiana wrodzona, która występuje pojedynczo lub jako jedna z mnogich zmian w mięśniakowlókniakowości (myofibromatosis). Wycięcie i badanie histopatologiczne są konieczne [1269].

Pierwotnie występujące **potworniaki (teratoma)** w okolicy prącia to wyjątkowo rzadko występująca grupa zmian wrodzonych wywodząca się z komórek zarodkowych. Zmiany są zazwyczaj bezobjawowe, w badaniu ultrasonograficznym prezentują się jako zmiany podskórne bez przepływu w opcji Doppler [1281]. Wymagają agresywnego leczenia chirurgicznego ze względu na ich nieprzewidywalny przebieg kliniczny i brak odpowiedzi na chemioterapię. Dojrzałe potworniaki

są zmianami o łagodnym charakterze, ale potworniaki niedojrzałe lub mieszane mogą zezłościwieć, nawracać i dawać przerzuty.

3.19.3.5. Obrzęk limfatyczny prącia

Obrzęki limfatyczne u dorosłych są zazwyczaj wtórne do chorób nowotworowych i infekcyjnych, które obejmują spływ chłonki. U dzieci zazwyczaj mamy do czynienia z pierwotnymi obrzękami. Występują one rzadko, 1.2 na 100000 pacjentów w wieku poniżej 20 roku życia [1282]. Spośród tej grupy pacjentów tylko w niewielkim stopniu obrzęk dotyczy okolicy narządów płciowych. Bez względu na etiologię, brak możliwości odpływu limfy, powoduje jej zastój w tkance podskórnej, co jest przyczyną obrzęku i zapalenia. To pobudza tkankę tłuszczową i włóknistą do rozrostów, co nasila obrzęk. Wraz z upływem czasu zmieniona tkanka jest podatna na infekcje, obecność zmian skórnych oraz ulega zniekształceniu [1283]. Dodatkowo, w przypadku okolicy narządów płciowych, może wywołać lub nasilić dolegliwości urologiczne: stulejkę, krwimocz, krwawienie, utrudnienie odpływu moczu z pęcherza, ból, objawy dyzuryczne, chłonnokotok oraz stres związany ze zniekształceniem tej okolicy [1284, 1285].

W największej grupie badanej dotyczącej obrzęku okolicy narządów płciowych u dzieci, w 92% obrzęk był pierwotny. Tylko 25% pacjentów było obciążonych rodzinnie lub występował u nich rozpoznany zespół (Noonan, lymphedema-distichiasis, choroba Milroya) [1284]. Wtórne obrzęki limfatyczne okolicy narządów płciowych u dzieci były opisywane po interwencjach chirurgicznych w okolicy pachwinowej czy w zapaleniach naczyń chłonnych jak między innymi w przerzutach w przebiegu choroby Crohna [1284 – 1286]. Średni wiek pojawienia się objawów to 4.5 – 6.3. lat. U 61% początek objawów miał miejsce w okresie niemowlęcym, u 13% w dzieciństwie a u pozostałych 26% w wieku młodzieńczym. Obrzęk zazwyczaj lokalizuje się w okolicy prąciowo-mosznowej (72%), mosznowej (24%) i bardzo rzadko tylko w okolicy prącia (4%). W 2/3 przypadków obrzękowi prącia towarzyszy obrzęk kończyn dolnych [1284].

Brakuje wytycznych dotyczących postępowania u tych pacjentów. Wywiad i badanie przedmiotowe są zazwyczaj wystarczające. Limfoscyntyografię można użyć jako badania potwierdzającego rozpoznanie; częściej używany jest do rozpoznania obrzęku kończyn dolnych [1284]. Badanie ultrasonograficzne nie jest specyficzne, ale w przypadku wtórnych obrzęków jest zalecane celem oceny ciągłości naczyń biodrowych i głównych naczyń żylnych [1287]. MRI jest badaniem przydatnym do wykluczenia obecności innych malformacji limfatycznych i żylnych [1284].

Leczenie zachowawcze jest postępowaniem z wyboru. Zalecana jest kompresoterapia, aby zmniejszyć i zapobiegać obrzękowi. Stosuje się specjalnie do tego przystosowane elementy garderoby uciskowej. Dodatkowo należy obserwować i chronić powierzchnię skóry przed uszkodzeniami i zakażeniami [1284, 1287]. Kompresoterapia jest mniej skuteczna w okolicy narządów płciowych niż w przypadku kończyn dolnych, szczególnie u dzieci które rosną. Jeżeli leczenie zachowawcze nie jest wystarczającym, szczególnie u pacjentów objawowych, z zaburzeniami funkcji, leczenie chirurgiczne może być wskazane. Może ono dotyczyć napletka – obrezanie – w przypadkach z zajęciem napletka lub wycięcia zmienionej skóry i tkanki podskórnej w całości z następczym plastycznym zaopatrzeniem operowanej okolicy. Czasami konieczne jest całkowite wycięcie skóry i położenie przeszczepu [1284 – 1287]. Leczenie chirurgiczne jest ogromnym wyzwaniem w przypadku zmian limfatycznych i powinno być ograniczone do pacjentów ze znaczącymi objawami. Powikłania obejmują nawroty, ciągły chłonnokot, krwaki, zakażenia miejsca operowanego i saby efekt kosmetyczny [1282, 1287, 1288].

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Torbiele okolicy prącia to najczęściej występujące zmiany tej okolicy, rzadsze są malformacje naczyniowe i zmiany o podłożu neurogennym.	3
Pacjenci z nerwiakowłókniakami wymagają wieloletniej obserwacji ze względu na ryzyko nawrotów, występowanie nowych guzów oraz transformacji zmian w nowotwory złośliwe.	3
Guzy mezenchymalne są rzadkie i wymagają wycięcia chirurgicznego, które pozwoli ocenić charakter guza (łagodny vs złośliwy).	3

Zalecenia	Poziom dowodu (LE)	Sila oceny
Leczenie torbielowatych zmian prącia to leczenie chirurgiczne; jest zalecane głównie ze względów kosmetycznych oraz w przypadku torbieli objawowych (na przykład infekcja).	4	Słaba
Propranolol to w chwili obecnej leczenie z wyboru dla naczynek wczesnodziecięcych.	2b	Silna
Leczenie zachowawcze obrzęku limfatycznego prącia to w chwili obecnej	4	Słaba

leczenie z wyboru.		
W przypadku nasilających się objawów lub ograniczenia funkcji, leczenie chirurgiczne obrzęku limfatycznego prącia może być konieczne.	4	Słaba

3.20. Urazy układu moczowo-płciowego u dzieci

Urazy są główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności dzieci. Są odpowiedzialne za większą liczbę zgonów niż wszystkie inne przyczyny razem wzięte [1289]. U około 3% dzieci trafiających do dziecięcych centrów urazowych mamy do czynienia z urazem układu moczowo-płciowego [1290]. Jest to następstwo zarówno tępych urazów spowodowanych upadkami, wypadkami komunikacyjnymi, uprawianiem sportu, przemocą fizyczną i seksualną, jak i urazów penetrujących, które powstają zwykle w wyniku upadku na ostre przedmioty, wskutek ran postrzałowych czy zranień nożem.

3.20.1. Urazy nerek u dzieci

3.20.1.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Podczas tępych urazów brzucha nerki są narządami układu moczowo-płciowego, których najczęściej dotyczą obrażenia. Szacuje się, że urazy nerek stanowią około 10% wszystkich tępych urazów jamy brzusznej [1289].

Dzieci są bardziej narażone na uszkodzenie nerek podczas tępego urazu brzucha niż osoby dorosłe, co wynika z ich budowy anatomicznej. Nerka dziecięca, w odróżnieniu od dorosłej, jest większa w stosunku do całego ciała i często zachowuje płodową budowę płatową. Z tych powodów jest ona bardziej narażona na miejscowe rozerwanie mięszu. Ponadto, jest gorzej chroniona niż nerka dorosłego - dzieci mają mniej tłuszczu okołonerkowego, znacznie słabsze mięśnie brzucha oraz mniej uwapnione kości, co sprawia, że klatka piersiowa jest dużo bardziej elastyczna i podatna [1291].

Tępe urazy nerek są zwykle następstwem nagłej deceleracji, co najczęściej jest wynikiem wypadków sportowych, upadków czy uderzeń tępym przedmiotem. Deceleracja lub uraz zmiżdzeniowy skutkują stłuczeniem, pęknięciem lub oderwaniem najsłabiej chronionego mięszu nerki.

3.20.1.2. Klasyfikacja

Urazy nerek są klasyfikowane według skali Amerykańskiego Towarzystwa Chirurgów Urazowych (Tabela 7) [1292].

Tabela 7: Klasyfikacja urazów nerek według skali opracowanej przez Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Urazowych [1292]

Stopień urazu	Rodzaj urazu	Opis
I	Stłuczenie	Krwiomocz lub krwinkomocz
	Krwiak	Prawidłowe wyniki badań urologicznych
II	Krwiak	Niepowiększający się krwiak podtorebkowy
	Pęknięcie	Rozdarcie warstwy korowej nerki < 1cm
III	Pęknięcie	Rozdarcie warstwy korowej nerki > 1cm bez uszkodzenia układu zbiorczego
IV	Pęknięcie	Rozdarcie warstwy korowej, rdzeniowej i układu zbiorczego
	Naczynia	Uraz naczyń
V	Pęknięcie	Całkowite rozkawałkowanie miąższu nerki
	Naczynia	Oderwanie wnęki nerki

3.20.1.3. Ocena diagnostyczna

Uraz nerki u dziecka, które doznało tępego urazu brzucha, można podejrzewać na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych. Urazowi nerki mogą towarzyszyć: bolesność brzucha lub boku tułowia, złamanie dolnych żeber, złamanie wyrostków kręgów, stłuczenie tułowia z otarciami naskórka i krwiomocz.

3.20.1.3.1. Krwiomocz

Krwiomocz może być wiarygodnym objawem urazu układu moczowego. W ciężkich urazach nerek krwiomocz jest stwierdzany u 65% pacjentów, krwinkomocz u 33% pacjentów, a zaledwie u 2% nie stwierdza się żadnego z wyżej wymienionych [1293].

Radiologiczna ocena diagnostyczna u dzieci z podejrzeniem urazu nerki budzi kontrowersje. Niektóre ośrodki rozpoznawanie urazu nerki opierają na stwierdzeniu obecności krwiomoczu. Wartość, przy której stwierdzany jest uraz nerki wynosi 50 erytrocytów w polu widzenia. Pomimo, że może być to wiarygodny czynnik prognostyczny dla istotnego ale niewidocznego urazu nerki,

istnieje wiele doniesień, w których nawet przy znacznym urazie nerki krwimocz jest nieobecny lub znikomy [1294]. Dlatego koniecznie należy uwzględnić wszystkie aspekty kliniczne: wywiad, badanie przedmiotowe, stan świadomości dziecka, ogólny stan kliniczny oraz wyniki badań laboratoryjnych, aby wdrożyć odpowiedni algorytm diagnostyczny, zgodnie z którym zadecydujemy czy dziecko wymaga dalszych badań obrazowych czy też nie.

3.20.1.3.2. Ciśnienie tętnicze

Należy pamiętać, że dzieci w odróżnieniu od dorosłych są zdolne do utrzymania ciśnienia krwi nawet przy hipowolemii. Wynika to z podatności układu krwionośnego i mechanizmów kompensacyjnych serca [1295]. Ponieważ pomiar ciśnienia tętniczego krwi nie jest wiarygodnym wykładnikiem urazu nerki u dziecka, niektóre ośrodki zalecają wykonywanie badań obrazowych układu moczowego u dzieci z jakimkolwiek krwimoczem, który pojawił się po istotnym urazie jamy brzusznej.

3.20.1.3.3. Wybór metody obrazowania

Obecnie najlepszą metodą obrazowania w urazach nerek u dzieci jest tomografia komputerowa (TK). Jest to kamień milowy nowoczesnej klasyfikacji tępych urazów nerek, zwłaszcza w zakresie oceny ich ciężkości.

Tomografia komputerowa jest dość szybkim badaniem i zazwyczaj wykonywana jest z użyciem środka kontrastującego. Aby zdiagnozować jego wynacznienie konieczne jest wykonanie drugiej serii skanów. Pierwsza seria skanów kończy się około 60 sekund po podaniu środka kontrastującego, dlatego może ona nie wykazać wycieku moczu poza układ moczowy. Badanie ultrasonograficzne może mieć zastosowanie jako badanie przesiewowe i służące monitorowaniu nerki po urazie. Ma ono ograniczoną wartość we wstępnej i ostrodyżurowej ocenie urazu. Klasyczna urografia dożylna jest dobrą alternatywą obrazowania, jeśli TK nie jest dostępna. Ma ona wyższą wartość niż ultrasonografia, ale nie jest aż tak dobrą metodą obrazowania urazów jak TK.

3.20.1.4. *Postępowanie*

Nowoczesne postępowanie w urazach jest wielodyscyplinarne. Wymaga zaangażowania pediatrów, lekarzy medycyny ratunkowej, chirurgów, urologów oraz lekarzy innych specjalności.

Leczenie zachowawcze obejmujące bezwzględne leżenie, płynoterapię i monitorowanie funkcji życiowych stało się standardem postępowania u pacjentów po urazie nerki. Nawet w urazach wysokiego stopnia postępowanie zachowawcze jest skuteczne i zalecane u stabilnych pacjentów. Takie postępowanie wymaga ścisłej obserwacji stanu ogólnego pacjenta oraz wykonywania okresowo badań obrazowych. Z tego względu prawidłowo wykonane badanie KT

oceniające ewentualny wyciek moczu jest zalecanym – może to pomóc w ograniczeniu badań wykorzystujących promieniowanie jonizujące. U pacjentów stabilnych ze stopniem uszkodzenia nerki 2 lub wyższym, dokładna ocena sonograficzna 48 do 72 godzin po urazie jest wystarczającą i może być wykorzystana zamiast kolejnego badania TK [1296]. Przegląd systematyczny popiera włączanie leczenia zachowawczego w urazach nerek. Leczenie operacyjne zarezerwowane jest dla pacjentów niestabilnych hemodynamicznie. Interwencje z wykorzystaniem metod małoinwazyjnych, chirurgii wewnątrznaczyniowej czy drenażu przezskórnego powinny być używane, jeżeli istnieją ku temu wskazania [1297]. Bezwzględny wskazaniem do leczenia operacyjnego jest utrzymujące się krwawienie do powiększającego się lub nieograniczonego krwiaka. Względne wskazania są zaś masywne wynaczynienie moczu i rozległy obszar martwicy mięszu nerki [1298]. Opublikowana w ostatnim czasie metaanaliza zakończyła się następującymi wnioskami: (1) U pacjentów pediatrycznych stabilnych hemodynamicznie, bez względu na stopień tępego urazu nerki, zalecane jest postępowanie zachowawcze. (2) U pacjentów pediatrycznych stabilnych hemodynamicznie z uszkodzeniami ocenionymi w skali AAST na stopień III – V, embolizacja wewnątrznaczyniowa jest zalecana w przypadku opóźnionego lub przedłużającego się krwawienia. (3) U pacjentów pediatrycznych po urazie nerek zalecana jest stała kontrola ciśnienia krwi ze względu na ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego [1299]. Brakuje jeszcze odległych wyników w tej kwestii.

3.20.1.5. Zalecenia dotyczące diagnostyki i postępowania u dzieci po urazie nerki

Zalecenia	Sila oceny
Wykonaj diagnostykę obrazową u wszystkich dzieci, które doznały tępego lub penetrującego urazu brzucha z jakimkolwiek stopniem krwimoczu, szczególnie gdy wywiad wskazuje na uraz z deceleracją, bezpośredni uraz okolicy lędźwiowej lub upadek z wysokości.	Silna
Wykonaj badanie spiralnej tomografii komputerowej w celu rozpoznania i stopniowania zakresu urazu.	Silna
Większość urazów nerek lecz zachowawczo.	Silna
Zastosuj leczenie operacyjne u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie oraz z V stopniem urazu nerki.	Silna

3.20.2. Urazy moczowodów u dzieci

Urazy moczowodów występują rzadko. Moczowód jest dobrze chroniony; górna jego część dzięki bliskości kręgosłupa i mięśni przykręgosłupowych, a dolna przez jego położenie przy kościach miednicy. Moczowód jest strukturą wąską, giętą i ruchomą. W związku z tym urazy moczowodów częściej są następstwem urazów penetrujących niż tępych [1300]. Ponieważ moczowód jest jedyną drogą dla transportu moczu pomiędzy nerką a pęcherzem, jakkolwiek jego uraz może zagrażać czynności nerki po tej stronie.

3.20.2.1. Ocena diagnostyczna

Nie istnieją klasyczne objawy kliniczne, które mogłyby sugerować uraz moczowodu. W ocenie diagnostycznej istotnym jest, aby wykorzystywać różne metody obrazowania. Niestety wstępnie wykonywane badania, w tym urografia oraz rutynowo wykonywana tomografia komputerowa, nie są wiarygodne. Praca przedstawiająca 11 urazów z rozerwaniem połączenia miedniczkowo-moczowodowego wykazała, że w 72% wynik pierwszego badania urograficznego był u tych pacjentów prawidłowy lub niediagnostyczny [1300]. Czułość diagnostyczna badania TK może być zwiększona, jeśli wykona się późną serię zdjęć, nawet 10 minut po podaniu środka kontrastującego [1301]. Badaniem o największej czułości diagnostycznej jest pielografia wstępująca.

Część pacjentów rozwija objawy kliniczne kilka dni po urazie, kiedy urinoma zaczyna powodować ból w okolicy lędźwiowej, ból brzucha, nudności i gorączkę.

Ponieważ objawy te często są niejasne, ważne jest zachowanie czujności i pamiętanie o potencjalnym niezdiagnozowanym wcześniej urazie moczowodu w przypadku tępych urazów brzucha.

3.20.2.2. Postępowanie

Natychmiastowa rekonstrukcja moczowodu podczas rewizji jamy brzusznej należy do rzadkości. Metodą z wyboru są zabiegi minimalnie inwazyjne, zwłaszcza że wiele urazów moczowodów jest diagnozowanych późno po zdarzeniu. Przeskórny drenaż urinomy lub przeskórna nefrostomia może być równie skutecznym postępowaniem, co założenie cewnika do moczowodu objętego urazem [1302]. W przypadku, gdy leczenie endoskopowe uszkodzonego moczowodu nie jest możliwe, pierwotna naprawa częściowego rozerwania moczowodu powinna być zabezpieczona przez pozostawienie cewnika w moczowodzie. Postępowanie w całkowitym przerwaniu ciągłości, oderwaniu lub zmiążdżeniu moczowodu zależy od długości oraz lokalizacji tego uszkodzenia. Jeżeli długość zdrowego moczowodu jest wystarczająca, można wykonać zespolenie moczowodowo-moczowodowe. Jeśli takie postępowanie nie jest możliwe dystalne uszkodzenia moczowodu mogą być zaopatrzone z wykorzystaniem metody psoas-hitch, płata Boari'ego lub

nefropeksji. W przypadku urazów proksymalnego odcinka moczowodu można wykonać zespolenie międzymoczowodowe, autotransplantację nerki, użyć wyrostka robaczkowego lub jelita do odtworzenia ciągłości moczowodu [1303].

3.20.2.3. Zalecenia dotyczące diagnostyki i postępowania u dzieci po urazie moczowodu

Zalecenia	Sila oceny
Przy podejrzeniu urazu moczowodu wykonaj pielografię wstępującą.	Silna
W urazie moczowodu wykorzystaj metody endoskopowe (małoinwazyjne): założenie cewnika do moczowodu lub przezskórny drenaż urinomy lub nefrostomia.	Słaba

3.20.3. Urazy pęcherza moczowego u dzieci

Pęcherz moczowy dziecka jest słabiej chroniony niż u dorosłego, przez co jest bardziej narażony na urazy, zwłaszcza jeżeli jest dobrze wypełniony. Spowodowane jest to przez:

- Wyższe położenie pęcherza w jamie brzusznej i jego ekspozycję powyżej kości miednicy.
- Słabszą ochronę pęcherza ze strony ściany brzucha poprzez słabiej rozwinięte mięśnie.
- Mniejszą ilość tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej i miednicy, która otacza pęcherz i stanowi jego amortyzację w przypadku urazu.

Tępe urazy są najczęstszą przyczyną istotnych urazów pęcherza moczowego. U dorosłych pacjentów urazy pęcherza moczowego współwystępują często ze złamaniami kości miednicy. U dzieci jest to rzadsze, ponieważ pęcherz moczowy znajduje się powyżej pierścienia miednicy. Duże badanie prospektywne wykazało, że zaledwie w 57% przypadków złamań miednicy u dzieci, stwierdzano równocześnie uraz pęcherza moczowego, podczas gdy u dorosłych było to 89% przypadków [1304].

3.20.3.1. Ocena diagnostyczna

Charakterystycznymi objawami urazu pęcherza moczowego są: ból i tkliwość w okolicy nadłonowej, trudności w oddawaniu moczu i widoczny krwimocz (95% przypadków). U pacjentów ze złamaniami kości miednicy i widocznym krwimoczem rozerwanie ściany pęcherza jest stwierdzane nawet w 45% przypadków [1305].

Rozpoznanie urazu pęcherza moczowego w niektórych przypadkach może być trudne. Pęcherz moczowy powinien być zobrazony zarówno po całkowitym wypełnieniu, jak i po opróżnieniu, niezależnie od typu badania: tomografia komputerowa czy też klasyczne badania RTG. Najlepiej zobrazić pęcherz moczowy poprzez założenie cewnika i jego wsteczne wypełnienie. Pomimo postępów związanych z rozwojem techniki, pęcherz moczowy musi być wypełniony do objętości pozwalającej rozpoznać jego potencjalny uraz w tomografii komputerowej [1306].

Tępe urazy pęcherza moczowego klasyfikowane są jako:

- stłuczenia z uszkodzeniem błony śluzowej lub mięśniówki pęcherza bez przerwania ciągłości ściany pęcherza lub wynaczynienia moczu;
- pęknięcie ściany pęcherza zewnątrz- lub wewnątrztrzewnowe.

Wewnątrztrzewnowe pęknięcia ściany pęcherza częściej występują u dzieci, ponieważ jest on wyżej położony i mocniej eksponowany podczas nagłego wzrostu ciśnienia w wyniku urazu. Pęcherz pęka w najsłabszym punkcie, czyli w obrębie dna. Pozaotrzewnowe uszkodzenia pęcherza występują w dolnej jego części i prawie zawsze związane są ze złamaniem kości miednicy. W cystografii uwidoczniły zostanie wyciek kontrastu do tkanek miękkich przestrzeni okołopęcherzowej o charakterystycznym kształcie płomienia. Wyciek ten będzie ograniczony do miednicy.

3.20.3.2. Postępowanie

Stłuczeniom pęcherza zwykle towarzyszy krwimocz. Leczenie tego typu urazów polega jedynie na odbarczeniu pęcherza cewnikiem.

3.20.3.2.1. Urazy wewnątrztrzewnowe

Powszechnie akceptowanym postępowaniem w wewnątrztrzewnowych pęknięciach pęcherza jest rewizja chirurgiczna metodą otwartą i pierwotna naprawa. Obowiązkowo należy pozostawić cewnik nadłonowy w okresie pooperacyjnym. Ostatnie publikacje dowodzą, że cewnik wprowadzony przez cewkę moczową może być równie skuteczny i powodować mniej powikłań, co będzie skutkowało krótszym okresem odprowadzenia moczu przez cewnik [1307]. Po 7 - 10 dniach należy wykonać kontrolne badanie cystograficzne, aby potwierdzić, że gojenie pęcherza przebiega prawidłowo.

3.20.3.2.2. Urazy pozaotrzewnowe

Postępowaniem z wyboru w pozaotrzewnowych urazach pęcherza moczowego jest leczenie nieoperacyjne, polegające jedynie na odbarczeniu pęcherza cewnikiem przez okres 7 - 10 dni. Jeżeli odłamy kostne znajdują się w obrębie pęcherza, powinny one zostać usunięte, a pęcherz należy zeszyć i odbarczyć cewnikiem - zgodnie z wytycznymi postępowania w urazach wewnątrzo-otrzewnowych pęcherza moczowego [1308].

3.20.3.3. *Zalecenia dotyczące diagnostyki i postępowania u dzieci po urazie pęcherza moczowego*

Zalecenia	Siła zaleceń
Przy podejrzeniu urazu pęcherza moczowego wykonaj cystografię.	Silne
Upewnij się, że pęcherz jest wypełniony do jego maksymalnej pojemności i wykonaj dodatkowe zdjęcie po opróżnieniu pęcherza cewnikiem.	Silne
Pozaotrzewnowe urazy pęcherza moczowego lecz zachowawczo, pozostawiając cewnik w pęcherzu moczowym przez 7 - 10 dni.	Silne
Nie opóźniaj leczenia operacyjnego wewnątrzo-otrzewnowych pęknięć pęcherza moczowego, polegającego na chirurgicznej rewizji metodą otwartą z pierwotnym zaopatrzeniem pęknięcia, a następnie z odbarczeniem pęcherza cewnikiem przez 7 - 10 dni.	Silne

3.20.4. *Urazy cewki moczowej u dzieci*

Cewka moczowa u chłopców, poza odcinkiem prąciowym, jest dość dobrze chroniona. Kształt i elastyczność cewki sprawiają, że rzadko ulega ona urazom. Niemniej jednak uraz cewki moczowej należy podejrzewać u każdego pacjenta ze złamaniem kości miednicy lub istotnym urazem krocza tak długo, aż nie zostanie on wykluczony w procesie diagnostycznym.

3.20.4.1. *Ocena diagnostyczna*

U pacjentów, u których podejrzewamy uraz cewki moczowej ze złamaniem kości miednicy, zwykle doszło do ciężkiego urazu obejmującego także inne narządy.

Objawami urazu cewki moczowej są: krew w okolicy zewnętrznego ujścia cewki moczowej, krwiomocz oraz ból przy mikcji lub zatrzymanie moczu. Ponadto możliwe występowanie obrzęk

krocza i krwiak obejmujący mosznę. Badanie *per rectum* jest konieczne u wszystkich chłopców z podejrzeniem urazu cewki moczowej. Pozwala ono ustalić położenie i umocowanie gruczołu krokowego. Zarówno gruczoł krokowy, jak i pęcherz moczowy mogą być przemieszczone poza miednicę, zwłaszcza przy urazach cewki błonistej.

Radiologiczna ocena diagnostyczna cewki moczowej wymaga wykonania uretrografii wstępującej. Istotnym jest, aby zobrazować całą długość cewki moczowej, włączając w to szyję pęcherza. Jeżeli pacjent z podejrzeniem urazu cewki moczowej ma założony cewnik do pęcherza, nie należy go usuwać. Należy wówczas do dystalnego odcinka cewki moczowej, obok już założonego cewnika, wprowadzić cienki cewnik typu *feeding tube* i podać środek cieniujący [1309].

3.20.4.2. Postępowanie

Stan wielu pacjentów po urazie cewki moczowej jest niestabilny. Rola urologa ogranicza się tu do zapewnienia odpływu moczu i monitorowania diurezy.

Zakładanie cewnika przez cewkę moczową jest dopuszczalne w sytuacjach kiedy pacjent oddawał mocz po urazie oraz jeśli w badaniu *per rectum* i badaniu miednicy (jak opisano powyżej) nie podejrzewa się przerwania ciągłości cewki moczowej. Jeżeli cewnik nie może być wprowadzony bez oporu, należy natychmiast wykonać uretrografię wsteczną.

Cewnik nadłonowy może być założony z nakłucia przezskórnego w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym lub na sali operacyjnej, w przypadkach gdy pacjent będzie wymagał natychmiastowego leczenia chirurgicznego urazów zagrażających życiu.

Urazy cewki opuszkowej i urazy krocza powstające przy siadaniu okrakiem zwykle są izolowane. Postępowanie w tych przypadkach zazwyczaj jest proste - założenie cewnika przez cewkę moczową jest najlepszym sposobem, który chroni przed krwawieniem z cewki i/lub bolesnym oddawaniem moczu [1310].

Biorąc pod uwagę odległe wyniki pierwotnej naprawy cewki moczowej i prostego odbarczenia pęcherza moczowego drogą nadłonową z późniejszą operacją rekonstrukcyjną cewki, wstępne postępowanie w urazach cewki tylnej pozostaje kontrowersyjne.

Głównymi celami leczenia chirurgicznego urazów cewki tylnej są:

- Zapewnienie drożności cewki bez jej zwężeń.
- Uniknięcie powikłań w postaci nietrzymania moczu i impotencji.

Nadłonowe odprowadzenie moczu z pęcherza z odległą rekonstrukcją cewki moczowej było postępowaniem z wyboru, ponieważ natychmiastowe operacje naprawcze obarczone były złymi wynikami leczenia: istotne krwawienie, wysoki odsetek pacjentów z nietrzymaniem moczu (21%) i impotencja sięgały nawet 56% przypadków [1311]. Badanie przeprowadzone u dorosłych

pacjentów wykazało korzystne wyniki odroczonej operacji naprawczej cewki: w 11 - 30% przypadków zwężenie cewki moczowej, trzymanie moczu w 90 - 95% przypadków i impotencja w 62 - 68% przypadków [1312]. U pacjentów pediatrycznych doświadczenie z odroczonym leczeniem chirurgicznym jest dużo mniejsze. W największej serii przypadków odroczonej rekonstrukcji cewki moczowej obejmującej 68 chłopców wykazano 90% powodzenia takiego postępowania [1313]. W innym badaniu wykazano zwężenia cewki i impotencję u 67% chłopców. Wszyscy chłopcy z tego badania mieli zachowane trzymanie moczu [1129]. W opublikowanym w ostatnim czasie badaniu, które objęło 15 pacjentów po odroczonej uretroplastyce po urazie cewki moczowej w dzieciństwie, wykazano wysoki stopień powodzenia oraz niski odsetek powikłań dotyczących funkcji seksualnych i funkcjonowania układu moczowego [1314].

Alternatywnym postępowaniem dla nadłonowego odprowadzenia moczu i odroczonej naprawy cewki moczowej jest pierwotne przywrócenie jej drożności poprzez założenie cewnika. Cewnik zwykle wprowadzany jest podczas otwartej cystotomii od szyi pęcherza lub przez ujście zewnętrzne cewki moczowej poprzez miejsce urazu. Spośród 14 pacjentów leczonych w ten sposób, u 29% stwierdzono zwężenie cewki moczowej, a nietrzymanie moczu u 7% [1315].

3.20.4.3. Zalecenia dotyczące diagnostyki i postępowania u dzieci po urazie cewki moczowej

Zalecenia	Siła zaleceń
Przy podejrzeniu urazu cewki moczowej, w celu jej oceny, wykonaj uretrografię wsteczną.	Silne
Zbadaj pacjenta <i>per rectum</i> , aby ustalić położenie gruczołu krokowego.	Silne
Urazy cewki opuszkowej lecz zachowawczo poprzez założenie cewnika.	Silne
W urazach cewki tylnej dopuszczalne jest następujące postępowanie: - o pierwotna rekonstrukcja cewki moczowej; - o nadłonowe odprowadzenie moczu z odroczoną rekonstrukcją cewki moczowej; - o pierwotna „repozycja” cewki moczowej przy pomocy cewnika założonego przezcewkowo.	Słabe

3.21. Gospodarka wodna w okresie okołoperacyjnym

3.21.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

W porównaniu z dorosłymi całkowity rozkład płynów ustrojowych, fizjologia nerek, gospodarka elektrolitowa są zupełnie inne u dzieci; dodatkowo mamy u nich do czynienia ze słabszymi mechanizmami kompensacyjnymi z zakresu układu naczyniowego [1316]. Ponieważ dzieci stale się rozwijają, ich wskaźnik metabolizmu jest wysoki a zapasy tłuszczu i substancji odżywczych niskie. W związku w tym dzieci są bardziej podatne na zaburzenia metaboliczne wywołane stresem okołoperacyjnym [1317]. Odpowiedź metaboliczna na znieczulenie i zabieg u niemowląt i małych dzieci związany jest z rozległością leczenia operacyjnego [1318].

3.21.2. Postępowanie

3.21.2.1. Okres przedoperacyjny

Pozostawienie pacjenta na czczo przed zabiegiem planowym pozwala uniknąć komplikacji związanych z aspiracją treści pokarmowej do drzewa oskrzelowego podczas wprowadzania do znieczulenia. Według nowych wytycznych okres 30 – 60 minut dla podawania napojów klarownych [1319, 1320] jest dopuszczalny i nie wiąże się z podwyższonym ryzykiem aspiracji [1321]. W kilku badaniach wykazano, że w praktyce klinicznej okres pozostawienia pacjenta na czczo był mocno wydłużany, średnia wyniosła 6 – 10 godzin [1320 – 1322]. W porównaniu z dorosłymi pacjentami, dzieci mają wyższy wskaźnik metabolizmu oraz niewielkie zapasy glikogenu i zaburzoną glukoneogenezę; z tych względów hipoglikemia stanowi poważny problem u dzieci, szczególnie młodszych niż 36 miesięcy życia [1320].

Należy ograniczać czas pozostawiania pacjenta na czczo przed zabiegiem oraz zaproponowano podawanie roztworów zawierających glukozę [1323].

W tabeli 8 przedstawiono obecne zalecenia dotyczące czasu pozostawienia pacjenta na czczo przed zabiegiem operacyjnym [1320, 1322].

Tabela 8: Zalecany czas pozostawienia pacjenta na czczo przed planowym zabiegiem operacyjnym

Posiłek	Minimalny zalecany czas pozostawienia pacjenta na czczo (godziny)
Płyny klarowne	1
Mleko naturalne	4
Lekki posiłek	6

3.21.2.2. Śródoperacyjna terapia płynowa

Zazwyczaj to anestezjolog jest odpowiedzialny za śródoperacyjną terapię płynową a chirurg za tę w okresie pooperacyjnym. Celem śródoperacyjnej płynoterapii jest utrzymanie homeostazy poprzez odpowiednią ilość płynów podawanych parenteralnie; zapewnia to odpowiednią objętość płynów wewnątrznaczyniowych, prawidłowy rzut serca a także prawidłowe dostarczanie tlenu do tkanek w okresie stresu okołoperacyjnego i stresu związanego ze znieczuleniem.

W ostatnim czasie wprowadzono nowe strategie dotyczące zaopatrzenia płynowego dzieci podczas zabiegów operacyjnych. Ich nadrzędnym celem jest utrzymanie normalnej objętości płynu pozakomórkowego (EFV). Deficyt płynów podczas znieczulenia może wynikać z utraty krwi oraz pozostawiania pacjenta na czczo. Te straty mogą być uzupełnione przez podaż płynów izotonicznych. Zaleca się, aby płyny dożylnie składały się z izotonicznego roztworu oraz odpowiedniej ilości chlorku potasu i dekstrozy. Pozwala to zapobiegać hiponatremii [1324]. Nie potwierdzono podwyższonego ryzyka dla hipernatremii, przewodnienia, obrzęków czy kwasicy hiperchloremicznej podczas stosowania roztworów izotonicznych [1324].

W przypadku pacjentów niestabilnych w związku z utratą płynu do trzeciej przestrzeni (przestrzeń śródmiąższowa lub jelita), straty te należy uzupełniać krystaloidami (roztwór soli lub płyn Ringera). Utrata płynów do trzeciej przestrzeni może wynosić od 1ml/kg/h podczas drobnych zabiegów chirurgicznych do 15 - 20ml/kg/h podczas zabiegów brzusznych, u przedwcześnie urodzonych noworodków podczas zabiegów wykonywanych z powodu martwiczego zapalenia jelit straty wynoszą nawet 50ml/kg/h. Straty te powinny być uzupełniane krystaloidami (roztwór soli fizjologicznej lub płyn Ringera) [1325]. W razie potrzeby pacjentowi należy podać koloidy (albuminy, żelatyna, HES), zgodnie z restrykcyjnymi wytycznymi [1325].

Wytyczne kliniczne dotyczące płynowego zaopatrzenia śródoperacyjnego zostały zaproponowane przez Sumpelmann'a i wsp. [1325] (Tabela 9).

Tabela 9: Płynowe zaopatrzenie śródoperacyjne

	Preparat	Dawkowanie
Podstawowy wlew	Płyn izotoniczny + 1-2% glukoza	10 mL/kg/h
Terapia nawadniająca	Płyn izotoniczny	X 10-20 mL/kg
Uzupełnienie objętości	Albuminy, Żelatyna, HES	X 5-10 mL/kg
Transfuzja	KKCz, FFP, KKP	X 10 mL/kg

3.21.2.3. Pooperacyjna dieta i terapia płynowa

Kontrola badań biochemicznych osocza po zabiegach chirurgicznych przebiegających bez powikłań u dzieci, u których funkcja nerek i wątroby przedoperacyjnie były prawidłowa, nie jest obowiązkowa. Jeżeli minęło ponad 24 godziny do wdrożenia doustnego podawania pokarmu (np. po zabiegach brzusznych), zaburzenia elektrolitowe, które wymagają korekcji zwłaszcza w zakresie gospodarki potasowej, są częstsze. Zmniejszona perystaltyka jelit czy niedrożność w okresie pooperacyjnym mogą być objawami hipokaliemii.

Dzieci operowane z powodu chorób z *niedrożności* zasługują na szczególną uwagę. Jest to szczególnie związane z ryzykiem wielomoczu po zabiegu [1326]. U dzieci, u których występuje wielomocz należy prowadzić dokładny bilans płynów oraz ściśle kontrolować funkcję nerek i gospodarkę elektrolitową. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości nie należy czekać z konsultacją nefrologiczną.

U dzieci, u których zabieg operacyjny nie obejmował przewodu pokarmowego, zgodnie z danymi z piśmiennictwa, perystaltyka jest prawidłowa godzinę po wybudzeniu ze znieczulenia [1327]. Wczesne przyjmowanie płynów doustnie po znieczuleniu w przypadku niewielkich procedur urologicznych oraz procedur nie obejmujących przewodu pokarmowego wiąże się ze zmniejszoną częstością wymiotów i niższym zużyciem opioidów [1328] i z wymienionych względów jest zalecane.

Dla dzieci po zabiegach obejmujących przewód pokarmowy, po sukcesie jaki odniósł w populacji dorosłych, wprowadzono protokół ERAS (*enhanced recovery after surgery*) [1323, 1329]. Jest to wielopłaszczyznowe podejście, którego celem jest zapobieganie pooperacyjnym powikłaniom, które powstają jako odpowiedź organizmu na stres związany z zabiegiem. Protokół zawiera

wytyczne dotyczące postępowania zarówno przed-, jak i śródoperacyjnego, takie jak: skrócenie do minimum okresu przebywania pacjenta na czczo przed zabiegiem, uważna terapia płynowa podczas zabiegu, opieka pooperacyjna. Zgodnie z protokołem ERAS zalecane jest wówczas włączenie doustnych płynów klarownych wieczorem w dniu zabiegu oraz dieta normalna od pierwszej doby pooperacyjnej. Tym samym zaleca się wczesne zrezygnowania z dożylnego podawania płynów. Następnie zwraca się uwagę na wczesne uruchomienie pacjenta, unikanie znieczulenia zewnątrzoponowego i wczesne usunięcie lub unikanie stosowania drenów [1323, 1329]. Wprowadzenie protokołu ERAS przyczyniło się do skrócenia hospitalizacji, szybszego podjęcia pracy przez przewód pokarmowy oraz zmniejszonego zapotrzebowania na opioidy [1323, 1329, 1330]. W przypadku stosowania protokołu ERAS u dzieci z chorobami neurologicznymi, szczególna uwaga powinna być zwrócona na obecność i leczenie zaparć przed zabiegiem oraz na przywrócenie cyklu wypróżnień po zabiegu.

3.21.3. Podsumowanie dowodów i zaleceń dotyczących płynoterapii okołooperacyjnej

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Z punktu widzenia fizjologii, dzieci nie są mniejszą wersją pacjentów dorosłych. Mają unikalne dla siebie szlaki metaboliczne, które należy wziąć pod uwagę podczas zabiegu operacyjnego.	2
Śródoperacyjna terapia płynowa może obejmować izotoniczne roztwory, co pozwala na zachowanie normalnej objętości pozakomórkowej.	1
Zastosowanie protokołu ERAS pozwala skrócić czas powrotu do zdrowia i zmniejszyć liczbę powikłań.	1

Zalecenia	Sila oceny
Krótsze czasy pozostawienia pacjenta na czczo dotyczą zabiegów planowych (do 1 godziny dla płynów klarownych).	Silna
Stosuj protokół ERAS w przypadku operacji obejmujących przewód pokarmowy u dzieci bez zaparć.	Silna
Rutynowo podawaj dzieciom hospitalizowanym płyny izotoniczne, ryzyko hiponatremii jest u nich wysokie.	Silna
Należy ocenić wyjściowy i dobowy poziom elektrolitów, glukozy, mocznika i/lub kreatyniny w surowicy krwi u każdego dziecka, które otrzymuje płyny	Silna

dożylnie, a szczególnie u pacjentów po zabiegach obejmujących przewód pokarmowy (n.p.: augmentacja). Bez względu na typ podawanego płynu, ryzyko zaburzeń elektrolitowych u dzieci poddanych takim procedurom jest zwiększone.	
Rozpocznij wczesne podawanie płynów doustnych u pacjentów poddanych niewielkim procedurom chirurgicznym.	Silna

3.22. Postępowanie z bólem pooperacyjnym: informacje ogólne

3.22.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Prawidłowa kontrola bólu wymaga odpowiedniej jego oceny, doboru odpowiednich leków, drogi ich podania a także zależy od: wieku, kondycji fizycznej, typu zabiegu i rodzaju znieczulenia [1331].

Przekonania obowiązujące w przeszłości, że noworodki nie są zdolne do odczuwania bólu, zostały porzucone dzięki lepszemu zrozumieniu dojrzewania układu nocycepcji, metod zwalczania bólu a także wiedzy z zakresu konsekwencji klinicznych bólu u noworodków [1332, 1333]. W wielu badaniach zwraca się uwagę, że niewystarczające leczenie bólu może być w przyszłości przyczyną zaburzeń behawioralnych i somatycznych [1334, 1335]. Obecne zrozumienie konieczności leczenia bólu u dzieci związane jest z przekonaniem, że każde dziecko, bez względu na wiek, zasługuje na odpowiednie leczenie.

3.22.2. Ocena diagnostyczna

Prawidłowa ocena bólu to pierwszy krok w jego leczeniu. Do tego celu koniecznym jest używanie wystandaryzowanych narzędzi oceniających ból oraz dobranie odpowiedniej techniki jego oceny. W zależności od wieku dziecka, pochodzenia kulturowego, stanu psychicznego, umiejętności komunikacji oraz reakcji fizjologicznych dostępnych jest kilka narzędzi służących ocenie bólu [1336]. W zależności od wieku dziecka można stosować skale numeryczne, obrazkowe, kodowane kolorem [1337]. Jedną z najważniejszych kwestii, która dotyczy leczenia bólu u dzieci jest rzetelna informacja oraz zaangażowanie w ten proces samego pacjenta jak i jego opiekunów. Po otrzymaniu odpowiednich informacji pacjenci i opiekunowie mogą prowadzić takie leczenie sami zarówno w domu, jak i w szpitalu [1337, 1338].

3.22.3. Postępowanie

3.22.3.1. Leki i drogi ich podawania

Zgodnie z jedną z teorii, leki przeciwbólowe podawane są zapobiegawczo, aby wywołać tłumienia bólu przed wystąpieniem nadwrażliwości nerwowej [1339]. Miejscowe środki znieczulające lub niesteroidowe środki przeciwbólowe podaje się śródoperacyjnie, aby opóźnić ból pooperacyjny i zmniejszyć pooperacyjne zużycie środków przeciwbólowych [1340]. Dawkę środków przeciwbólowych należy stopniowo zwiększać, aż do uzyskania odpowiedniej odpowiedzi - "Drabina bólu" stworzona przez WHO jest przydatnym narzędziem w strategii leczenia bólu [1341]. Ta trójpoziomowa strategia wydaje się być praktyczna w pracy klinicznej. Postępowanie pooperacyjne powinno opierać się na wystarczającej analgezji wyprzedzającej połączonej ze znieczuleniem miejscowym lub przewodowym, a następnie na zrównoważonym leczeniu bólu. Paracetamol i NLPZ są lekami pierwszego rzutu. Jeżeli stają się niewystarczające do leczenia bólu, do tych doustnych leków dodaje się słabe i silne opioidy. Każda placówka musi wypracować swój schemat postępowania dotyczący leczenia bólu pooperacyjnego. Strategia analgezji pooperacyjnej może być na przykład następująca:

1. Śródoperacyjne znieczulenie przewodowe regionalne lub krzyżowe.
2. Paracetamol + NLPZ.
3. Paracetamol + NLPZ + słaby opioid (np.: tramadol lub kodeina).
4. Paracetamol + NLPZ + silny opioid (np.: morfina, fentanyl, oksykodon lub petydyna).

Opioidy u dzieci standardowo używane były w okresie pooperacyjnym. W związku z większą świadomością dotyczącą ich działań niepożądanych oraz uzależnień konieczne było ograniczenie ich stosowania śródoperacyjnie [1337, 1342]. Połączenie paracetamolu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) podczas leczenia operacyjnego pozwala na zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę u dzieci [1343, 1344]. Dodatkowo świadomość zagrożeń związanych ze stosowaniem opioidów u lekarzy pozwala zmniejszyć częstość ich stosowania. Stosowanie opioidów w niskich dawkach nie było przyczyną silniejszych dolegliwości bólowych [1345]. Należy zachować ostrożność dotyczącą funkcji nerek przy stosowaniu NLPZ. Dawkowanie leków używanych najczęściej u dzieci można odnaleźć w tej publikacji [1346].

3.22.3.2. Obrzezanie

Obrzezanie wymaga znieczulenia oraz właściwego postępowania przeciwbólowego [1347]. Możliwe elementy leczenia przeciwbólowego podczas obrzezania obejmują: blokadę nerwu grzbietowego prącia albo podskórną blokadę obwodową, miejscowe środki znieczulające (np.: krem

zawierający lidokainę i pryllokainę albo 4% liposomalny krem z lidokainą). Najlepiej stosować wyżej wymienione elementy w kombinacjach [1340, 1346]. Blokada nerwu grzbietowego prącia i znieczulenie ogonowe wydają się mieć podobny efekt przeciwbólowy. Opiekunowie powinni jednak zostać poinformowani o częściej występujących po nich działaniach niepożądanych: obniżeniu motoryki i zaburzeniach mikcji [1348]. Znieczulenia można wykonać z kontrolą ultrasonograficzną [1346].

3.22.3.3. Operacje prącia, okolic pachwinowych i moszny

Znieczulenie ogonowe oraz blokada obwodowa nerwów (grzbietowego prącia oraz sromowego) są często używane do leczenia przeciwbólowego stosowanego podczas operacji spodziectwa. Pomimo stosowania różnych środków, w różnych dawkach i stężeniach, i różnych technik podawania leku wyniki były spójne. Generalnie dolegliwości bólowe były mniejsze po zastosowaniu blokad nerwu sromowego. Nie zanotowano wzrostu powikłań pooperacyjnych związanych z typem zastosowanych blokad [1340, 1349, 1350]. Skurcze pęcherza spowodowane obecnością cewnika w niektórych przypadkach powodują silniejszy dyskomfort niż sam ból pooperacyjny – w takich sytuacjach można rozważyć podanie leków przeciwmuskarynowych. W przypadku zabiegów w okolicy moszny i w okolicach pachwinowych badano różne metody anestezjologiczne takie jak: znieczulenie ogonowe, blokada nerwów obwodowych, TAP (*transversus abdominis plane block*). Wykazano, że mają one podobne działanie przeciwbólowe w okresie pooperacyjnym. Dodatkowo zastosowane leki miejscowe, takie jak klonidyna czy deksmedetomidyna, mogą poprawić efekt przeciwbólowy [1340].

3.22.3.4. Operacje pęcherza moczowego i nerek

Znieczulenie przewodowe zewnątrzoponowe obniża konieczność stosowania opioidów w okresie pooperacyjnym [1351 – 1353], i tak jak dożylnie znieczulenie ogólne [1354] jest skuteczne. *Ketorolak* jest skutecznym lekiem, który nie jest w pełni wykorzystywany. Obniża on częstość i nasilenie skurczów pęcherza, a także długość pobytu pacjenta w szpitalu oraz koszty tego pobytu [1355, 1356]. Klasyczne operacje nerek są wyjątkowo bolesne - wszystkie trzy warstwy mięśni brzucha wymagają przecięcia. Zmiana cięcia chirurgicznego na cięcie od strony grzbietowej (lumbotomia) może być dobrą alternatywą ze względu na: krótszy okres pobytu w szpitalu oraz szybszy powrót do aktywności fizycznej i przyjmowania pokarmów drogą doustną [1357]. Znieczulenie ogonowe wraz z ciągłym znieczuleniem zewnątrzoponowym, tak jak blokada w obrębie pochewki mięśnia prostego brzucha czy TAP są skuteczne w zakresie zmniejszenia

zapotrzebowania na morfinę w okresie pooperacyjnym [1358 - 1360]. W przypadku dostępów laparoskopowych korzystnym może być podanie znieczulenia miejscowego w sparyu przed nacięciem powięzi okołonerkowej [1361].

3.22.4. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące leczenia bólu pooperacyjnego

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Odpowiednie podawanie paracetamolu i NLPZ pozwala zredukować konieczność podawania leków opioidowych.	1
Niewystarczające leczenie bólu może być w przyszłości przyczyną zaburzeń behawioralnych i somatycznych.	3
Każda placówka musi wypracować swój schemat postępowania dotyczący leczenia bólu pooperacyjnego.	4

Zalecenia	Sila oceny
Zapobiegaj/lecz ból u dzieci w każdym wieku.	Silna
Oceniaj ból przy pomocy narzędzi dostosowanych do wieku.	Silna
Udzielaj wyczerpującej informacji zarówno pacjentom, jak i ich opiekunom.	Silna
Stosuj analgezję wyprzedzającą i zrównoważoną, aby zmniejszyć niepożądane działania opioidów.	Silna

3.23. Podstawowe zasady chirurgii laparoskopowej u dzieci

3.23.1. Epidemiologia, etiologia i patofizjologia

Zastosowanie metod laparoskopowych i robotycznych jest coraz częstsze i zyskało szeroką akceptację także w leczeniu operacyjnym chorób urologicznych u dzieci. Laparoscopia diagnostyczna w przypadku wnętrostwa, nefrektomia, heminefrektomia, operacja żyłaków powrózka nasiennego, pieloplastyka czy przeszczepienie moczowodu to tylko niektóre z przykładów jej wykorzystania. Dzięki postępowi technologicznemu chirurdzy mogą wykonywać coraz bardziej skomplikowane zabiegi metodami małoinwazyjnymi nawet u niemowląt i małych dzieci. Ogólne zalety metod małoinwazyjnych obejmują: zmniejszenie dolegliwości bólowych,

szybszą rekonwalescencję oraz lepszy efekt kosmetyczny niż po zabiegach metodami otwartymi [807]. Dodatkowe zalety chirurgii robotycznej w porównaniu z tradycyjną laparoskopią to: lepsza ergonomia pracy, widzenie przestrzenne, większy zakres ruchu narzędzi, mniejsze drżenia, łatwa krzywa uczenia. Ograniczeniami są: dłuższy czas operacyjny, mniejsza przestrzeń robocza w młodym wieku, koszty oraz doświadczenie chirurga i anestezjologa. Odsetek powikłań w przypadku nefrektomii i pieloplastyki (patrz rozdział 3.13.3.2) jest podobny, w przypadku przeszczepiania moczowodów nie stwierdzono korzyści z metod laparoskopowych czy robotycznych i zabiegi te są zalecane tylko w doświadczonych ośrodkach (patrz rozdział 3.14.3.2.3).

Wieloletnie doświadczenia laparoskopowe z całego świata kładą nacisk na pozostanie świadomym fizjologicznych konsekwencji zastosowania CO₂ podczas insuflacji u dzieci, zarówno przy dostępie przez- jak i zaotrzewnowym. W przeciwieństwie do zabiegów metodą otwartą, obecność powietrza w jamie otrzewnej ma wpływ na fizjologię i w związku z tym pacjent wymaga ścisłego monitorowania.

3.23.2. Kwestie techniczne dotyczące laparoskopii oraz jej wpływ na poszczególne układy

3.23.2.1. Ocena przedoperacyjna

Wykonywanie procedur metodami laparoskopowymi u dzieci wymaga szczególnej ostrożności z zakresu anestezjologii. Efekty fizjologiczne związane z odmą brzuszną wytworzoną za pomocą CO₂, ułożenie pacjenta oraz dłuższy czas operacyjny muszą być jasne dla anestezjologów. W związku z powyższym szczegółowa ocena przedoperacyjna wraz z oceną zagrożeń jest obowiązkowa. Dotyczy to zwłaszcza oceny układu krążenia i oddechowego, ponieważ podwyższone ciśnienie brzuszne może prowadzić do spadku obciążenia komorowego [1362].

3.23.2.2. Insuflacja

Insuflacja jamy otrzewnowej to podstawowy element operacji laparoskopowych, który służy wytworzeniu przestrzeni roboczej. Dwutlenek węgla jest najczęściej używanym gazem w ośrodkach zajmujących się laparoskopią na całym świecie. Inne używane gazy to: tlenek azotu, hel, argon oraz powietrze. Do tej pory CO₂ jest uważany za najlepszy dostępny gaz – jest bezbarwny, tani i dobrze rozpuszczalny [1363] oraz jest wydalany przez układ oddechowy, co jest najbezpieczniejszą z opcji. Małe dzieci absorbują CO₂ w większym stopniu niż tarsze [1364], przez co wymagają szczególnej uwagi zarówno w trakcie zabiegu, jak i w okresie pooperacyjnym.

Najwięcej powikłań związanych z metodą laparoskopową dotyczy dostępu do jamy otrzewnej. Jedno z badań, które oceniało powikłania po laparoskopii w grupie > 5400 pacjentów wykazało odsetek powikłań 5.3%, spośród których 4.2% dotyczyło problemów z insuflacją (odma podskórna, zator gazowy, urazy narządów i naczyń, insulację poza jamą otrzewnej) [1365]. Istnieją dwie szeroko stosowane techniki dostępów laparoskopowych wykorzystywane zarówno w operacjach przez- jak i zaotrzewnowych: otwarta technika (Hassona) oraz technika z wykorzystaniem igły Veressa. Badania, które porównywały bezpieczeństwo obu technik wykazały podobny odsetek powikłań w przypadku procedur urologicznych [1366]. Większość z nich to były niewielkie powikłania związane z brakiem doświadczenia chirurgicznego. Panel, szczególnie w populacji małych dzieci i niemowląt, rekomenduje technikę otwartą.

Elastyczność ściany brzucha jest zależna od wieku i jest większa w grupie niemowląt i małych dzieci w porównaniu ze starszymi [1367].

Ciśnienie wewnątrz jamy otrzewnej (wyrażane w mmHg) to istotny element operacji przeprowadzanych metodą laparoskopową. Przeprowadzone w ostatnim czasie randomizowane badanie porównało dwie grupy niemowląt o masie ciała < 10 kg, u których zastosowano różne ciśnienia – 6 – 8 mmHG vs. 9 – 10 mmHg [1368]. Wykazano, że zastosowanie wyższych ciśnień wiązało się z mocniej wyrażonymi zmianami w zakresie układów krążenia i oddechowego, jak również z silniejszymi dolegliwościami bólowymi oraz przedłużonym czasem powrotu do normalnego karmienia.

3.23.2.3. Wpływ na układ oddechowy

W związku z insuflacją jamy otrzewnej i wzrostem ciśnienia wewnątrzbrzuszego, przepona jest przemieszczona do góry, czego konsekwencją jest spadek podatności płuc. Wraz z absorpcją CO₂ może to prowadzić do hyperkapni i kwasicy, szczególnie w przypadku długiego czasu operacyjnego czy niewielkiej rezerwy płucnej występującej u niemowląt. Ułożenie pacjenta w pozycji Trendelenburga podczas zabiegów antyrefluksowych czy zabiegów na szyi pęcherza, może także pogarszać sytuację. Podwyższone pod wpływem absorpcji końcowo-wydechowe CO₂ (ET CO₂) wykazano w wielu badaniach [1364, 1369, 1370]. Jedno z badań wykazało wzrost tego parametru u 33% noworodków leczonych torako- i laparoskopowo [1187]. Krótszy czas operacyjny oraz zastosowanie niższych ciśnień wewnątrzbrzusznych obniża ryzyko podwyższonego ET CO₂. Hypoksemia obserwowana jest rzadko, także u noworodków. Ponadto może być regulowana

zwiększeniem wentylacji minutowej. Wszystkie wymienione powyżej potwierdzają konieczność uważnej obserwacji pacjenta.

3.23.2.4. Wpływ na układ krążenia

Ciśnienie wewnątrzbrzuszne, absorpcja CO₂ oraz pozycjonowanie pacjenta mogą wpływać także na układ krążenia. W populacji dorosłych pacjentów wykazano, że zastosowanie odmy otrzewnowej powoduje spadek rzutu serca i objętości wyrzutowej, podczas gdy średnie ciśnienie tętnicze, żyłne oraz systemowy opór naczyniowy wzrastają [1371]. Podobne sytuacje, z niewielkimi odstępstwami, mają miejsce w populacji pediatrycznej. Podczas orchidopeksji wykonanych laparoskopowo w grupie pacjentów w wieku od 6 do 30 miesięcy życia przy zastosowaniu ciśnienia 10 mmHg, rzut serca był zmniejszony o 30% a ciśnienie krwi pozostało na stałym poziomie [1372]. Kiedy ciśnienie zmniejszono z 12 do 6 mmHg, parametry kardiologiczne ulegały normalizacji [1373]. Zastosowanie wysokich ciśnień wewnątrzbrzusznych u niemowląt z wrodzonymi wadami serca może powodować ponowne otwarcie otworu owalnego czy przewodu tętniczego [1374]. Choć efekty zastosowania wysokich ciśnień są ewidentne, mogą nie mieć znaczenia u zdrowych dzieci. Jest jednak jasnym, że zastosowanie niskich ciśnień jest bezpieczniejsze, szczególnie u małych dzieci.

3.23.2.5. Wpływ na układ moczowy

Odma otrzewnowa może mieć negatywny wpływ także na przepływ nerkowy [1375], brakuje jeszcze badań potwierdzających to zjawisko. Wysokie ciśnienia wewnątrzbrzuszne oraz odwrócona pozycja Trendelenburga mogą negatywnie wpływać na filtrację kłębuszkową oraz wydalanie moczu. Jedno z badań pokazało, że u 88% niemowląt oraz 14% dzieci w wieku > 1 roku życia, przy zastosowaniu ciśnienia 8 mmHg w pierwszych 45 minutach zabiegu rozwija się anuria [1376]. Wydalanie moczu normalizuje się w okresie pooperacyjnym – przejściowo występuje poliuria. Choć obniżone wydalanie moczu wydaje się nie mieć znaczenia klinicznego, monitorowanie gospodarki wodno-elektrolitowej jest bardzo istotne u dzieci podczas oraz po leczeniu laparoskopowym.

3.23.2.6. Wpływ na układ nerwowy

Odma otrzewnowa wywiera także wpływ na ciśnienie śródczaszkowe, które normalizuje się po usunięciu gazu z jamy otrzewnej [1377]. Pozycja Trendelenburga, wysokie ciśnienie śródbrzuszne oraz hypowentylacja to dodatkowe czynniki podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego. W związku z powyższym laparoscopia jest przeciwwskazana u dzieci ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym [1378]. Dzieci z założoną zastawką komorowo-otrzewnową wymagają szczególnej uwagi, ale laparoscopia nie jest u nich przeciwwskazana [1379].

3.23.3. Podsumowanie dowodów i zalecenia dotyczące laparoskopii u dzieci

Podsumowanie	Poziom dowodu (LE)
Laparoskopia i metody chirurgii robotycznej mogą być bezpiecznie stosowane u dzieci.	1
Ogólne zalety laparoskopii obejmują: spadek dolegliwości bólowych, krótszy czas rekonwalescencji oraz lepszy efekt kosmetyczny w porównaniu z metodami chirurgii otwartej.	1
Ograniczenia obejmują: dłuższy czas operacyjny, mniejszą przestrzeń roboczą u małych dzieci, koszty, doświadczenie zarówno chirurga jak i anestezjologa.	1
Odma wewnątrzbrzuszna może mieć wpływ na mnogie układy dlatego pacjent musi być uważnie monitorowany w trakcie zabiegu.	2

Zalecenia	Sila oceny
Używaj niższego ciśnienia podczas laparoskopii u niemowląt i małych dzieci (6 – 8 mmHg).	Silna
Używaj dostępu otwartego do laparoskopii u niemowląt i małych dzieci.	Silna
Monitoruj diurezę oraz reakcję układów krążenia i oddechowego na laparoskopię.	Silna

4. BIBLIOGRAFIA

1. Bogaert, G., et al. Practical recommendations of the EAU-ESPU guidelines committee for monosymptomatic enuresis-Bedwetting. *Neurourol Urodyn*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31793066>
2. Dogan, H.S., et al. Are EAU/ESPU pediatric urology guideline recommendations on neurogenic bladder well received by the patients? Results of a survey on awareness in spina bifida patients and caregivers. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 1625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102557>
3. Radmayr, C., et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *J Pediatr Urol*, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687532>
4. Stein, R., et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. *Neurourol Urodyn*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31724222>
5. Stein, R., et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part II operative management. *Neurourol Urodyn*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794087>
6. Stein, R., et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*, 2015. 67: 546. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25477258>
7. Tekgul, S., et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*, 2012. 62: 534. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698573>
8. Riedmiller, H., et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. *Eur Urol*, 2001. Nov; 40 (5): 589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11752871>
9. Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631>
10. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948>
11. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. . 1998. 2014. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/>
12. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413>
13. Morris, B.J., et al. Estimation of country-specific and global prevalence of male circumcision. *Popul Health Metr*, 2016. 14: 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26933388>
14. Gairdner, D. The fate of the foreskin, a study of circumcision. *Br Med J*, 1949. 2: 1433. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15408299>
15. Kuehhas, F.E., et al. Incidence of balanitis xerotica obliterans in boys younger than 10 years presenting with phimosis. *Urol Int*, 2013. 90: 439. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23296396>
16. Celis, S., et al. Balanitis xerotica obliterans in children and adolescents: a literature review and clinical series. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24295833>
17. Oster, J. Further fate of the foreskin. Incidence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys. *Arch Dis Child*, 1968. 43: 200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5689532>
18. Palmer, L.S., et al. Management of abnormalities of the external genitalia in boys. In: Campbell- Walsh Urology. 11th ed. Vol. 4. 2016, Philadelphia.
19. Liu, J., et al. Is steroids therapy effective in treating phimosis? A meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26725071>
20. ter Meulen, P.H., et al. A conservative treatment of phimosis in boys. *Eur Urol*, 2001. 40: 196. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11528198>
21. Elmore, J.M., et al. Topical steroid therapy as an alternative to circumcision for phimosis in boys younger than 3 years. *J Urol*, 2002. 168: 1746. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352350>
22. Zavras, N., et al. Conservative treatment of phimosis with fluticasone propionate 0.05%: a clinical study in 1185 boys. *J Pediatr Urol*, 2009. 5: 181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097823>
23. Moreno, G., et al. Topical corticosteroids for treating phimosis in boys. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014: Cd008973. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180668>
24. Reddy, S., et al. Local steroid therapy as the first-line treatment for boys with symptomatic phimosis - a long-term prospective study. *Acta Paediatr*, 2012. 101: e130. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22103624>
25. Golubovic, Z., et al. The conservative treatment of phimosis in boys. *Br J Urol*, 1996. 78: 786. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976781>
26. Pileggi, F.O., et al. Is suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis significant during clinical treatment of phimosis? *J Urol*, 2010. 183: 2327. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400146>
27. Wu, X., et al. A report of 918 cases of circumcision with the Shang Ring: comparison between children and adults. *Urology*, 2013. 81: 1058. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465168>
28. Pedersini, P., et al. "Trident" preputial plasty for phimosis in childhood. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 278.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359779>

29. Benson, M., et al. Prepuce sparing: Use of Z-plasty for treatment of phimosis and scarred foreskin. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 545.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909192>
30. Miernik, A., et al. Complete removal of the foreskin--why? *Urol Int*, 2011. 86: 383. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474914>
31. Wiswell, T.E. The prepuce, urinary tract infections, and the consequences. *Pediatrics*, 2000. 105: 860. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10742334>
32. Hiraoka, M., et al. Meatus tightly covered by the prepuce is associated with urinary infection. *Pediatr Int*, 2002. 44: 658. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12421265>
33. To, T., et al. Cohort study on circumcision of newborn boys and subsequent risk of urinary-tract infection. *Lancet*, 1998. 352: 1813. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9851381>
34. Ellison, J.S., et al. Neonatal Circumcision and Urinary Tract Infections in Infants With Hydronephrosis. *Pediatrics*, 2018. 142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29880703>
35. Ladenhauf, H.N., et al. Reduced bacterial colonisation of the glans penis after male circumcision in children--a prospective study. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 1137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23685114>
36. Larke, N.L., et al. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 2011. 22: 1097. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21695385>
37. Thompson, H.C., et al. Report of the ad hoc task force on circumcision. *Pediatrics*, 1975. 56: 610. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1174384>
38. American Academy of Pediatrics: Report of the Task Force on Circumcision. *Pediatrics*, 1989. 84: 388. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2664697>
39. Elalfy, M.S., et al. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. *Pediatr Hematol Oncol*, 2012. 29: 485. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22866674>
40. Karaman, M.I., et al. Circumcision in bleeding disorders: improvement of our cost effective method with diathermic knife. *Urol J*, 2014. 11: 1406. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24807751>
41. Christakis, D.A., et al. A trade-off analysis of routine newborn circumcision. *Pediatrics*, 2000. 105: 246. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10617731>
42. Griffiths, D.M., et al. A prospective survey of the indications and morbidity of circumcision in children. *Eur Urol*, 1985. 11: 184. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4029234>
43. Morris, B.J., et al. A 'snip' in time: what is the best age to circumcise? *BMC Pediatr*, 2012. 12: 20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22373281>
44. Ross, J.H., Circumcision: Pro and con., in *Pediatric urology for the general urologist.*, J.S. Elder, Editor. 1996, Igaku-Shoin: New York.
45. Weiss, H.A., et al. Complications of circumcision in male neonates, infants and children: a systematic review. *BMC Urol*, 2010. 10: 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20158883>
46. Homer, L., et al. Meatal stenosis in boys following circumcision for lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). *J Urol*, 2014. 192: 1784. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24992332>
47. Anand, A., et al. Mannitol for paraphimosis reduction. *Urol Int*, 2013. 90: 106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23257575>
48. DeVries, C.R., et al. Reduction of paraphimosis with hyaluronidase. *Urology*, 1996. 48: 464. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8804504>
49. Hung, Y.C., et al. A Longitudinal Population Analysis of Cumulative Risks of Circumcision. *J Surg Res*, 2019. 233: 111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502236>
50. Sijstermans, K., et al. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl*, 2008. 31: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488243>
51. Berkowitz, G.S., et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics*, 1993. 92: 44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100060>
52. Kaefer, M., et al. The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position. *J Urol*, 1999. 162: 1003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458421>
53. Kollin, C., et al. Cryptorchidism: a clinical perspective. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2014. 11 Suppl 2: 240. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24683948>
54. Caesar, R.E., et al. The incidence of the cremasteric reflex in normal boys. *J Urol*, 1994. 152: 779. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7912745>
55. Barthold, J.S., et al. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol*, 2003. 170: 2396. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634436>
56. Turek, P.J., et al. The absent cryptorchid testis: surgical findings and their implications for diagnosis and etiology. *J Urol*, 1994. 151: 718. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7905931>
57. Rabinowitz, R., et al. Late presentation of cryptorchidism: the etiology of testicular re-ascent. *J Urol* 1997. 157: 1892. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112557>

58. Cendron, M., et al. Anatomical, morphological and volumetric analysis: a review of 759 cases of testicular maldescent. *J Urol*, 1993. 149: 570. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8094761>
59. Braga, L.H., et al. Is there an optimal contralateral testicular cut-off size that predicts monorchism in boys with nonpalpable testicles? *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 693. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25008806>
60. Hurwitz, R.S., et al. How well does contralateral testis hypertrophy predict the absence of the nonpalpable testis? *J Urol*, 2001. 165: 588. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176443>
61. Hodhod, A., et al. Testicular hypertrophy as a predictor for contralateral monorchism: Retrospective review of prospectively recorded data. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 34.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279100>
62. Elert, A., et al. Population-based investigation of familial undescended testis and its association with other urogenital anomalies. *J Pediatr Urol*, 2005. 1: 403. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947580>
63. Hrebinko, R.L., et al. The limited role of imaging techniques in managing children with undescended testes. *J Urol*, 1993. 150: 458. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100860>
64. Tasian, G.E., et al. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 2011. 127: 119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149435>
65. Elder, J.S. Ultrasonography is unnecessary in evaluating boys with a nonpalpable testis. *Pediatrics*, 2002. 110: 748. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12359789>
66. Wenzler, D.L., et al. What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism? *J Urol*, 2004. 171: 849. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713841>
67. Park, K.H., et al. Histological evidences suggest recommending orchiopexy within the first year of life for children with unilateral inguinal cryptorchid testis. *Int J Urol*, 2007. 14: 616. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17645605>
68. Engeler, D.S., et al. Early orchiopexy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome. *Urology*, 2000. 56: 144. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10869645>
69. Forest, M.G., et al. Undescended testis: comparison of two protocols of treatment with human chorionic gonadotropin. Effect on testicular descent and hormonal response. *Horm Res*, 1988. 30: 198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2907898>
70. Rajfer, J., et al. Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*, 1986. 314: 466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2868413>
71. Pyorala, S., et al. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80: 2795. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7673426>
72. Rajfer, J., et al. The incidence of intersexuality in patients with hypospadias and cryptorchidism. *J Urol*, 1976. 116: 769. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12377>
73. Lala, R., et al. Combined therapy with LHRH and HCG in cryptorchid infants. *Eur J Pediatr*, 1993. 152 Suppl 2: S31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8101810>
74. Forest, M.G., et al. Effects of human chorionic gonadotropin, androgens, adrenocorticotropin hormone, dexamethasone and hyperprolactinemia on plasma sex steroid-binding protein. *Ann N Y Acad Sci*, 1988. 538: 214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2847619>
75. Aycan, Z., et al. Evaluation of low-dose hCG treatment for cryptorchidism. *Turk J Pediatr*, 2006. 48: 228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17172066>
76. Hesse, V., et al. Three injections of human chorionic gonadotropin are as effective as ten injections in the treatment of cryptorchidism. *Horm Res*, 1988. 30: 193. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2907897>
77. Hagberg, S., et al. Treatment of undescended testes with intranasal application of synthetic LH-RH. *Eur J Pediatr*, 1982. 139: 285. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6133757>
78. Hadziselimovic, F., et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the chance of fertility later in life. *J Urol*, 1997. 158: 1193. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258170>
79. Kollin, C., et al. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years. *J Urol*, 2007. 178: 1589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707045>
80. Cortes, D., et al. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol*, 2000. 163: 1290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737531>
81. Ritzen, E.M. Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol*, 2008. 159 Suppl 1: S87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18728121>
82. Hildorf, S., et al. Fertility Potential is Compromised in 20% to 25% of Boys with Nonsyndromic Cryptorchidism despite Orchiopexy within the First Year of Life. *J Urol*, 2020. 203: 832. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31642739>
83. Novaes, H.F., et al. Single scrotal incision orchiopexy - a systematic review. *Int Braz J Urol*, 2013. 39: 305. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849581>
84. Docimo, S.G. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol*, 1995. 154: 1148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7637073>
85. Ziyhan, O., et al. Failed orchiopexy. *Urol Int*, 2004. 73: 313. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15604574>

86. Prentiss, R.J., et al. Undescended testis: surgical anatomy of spermatic vessels, spermatic surgical triangles and lateral spermatic ligament. *J Urol*, 1960. 83: 686. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14434738>
87. Kozminski, D.J., et al. Orchiopexy without Transparenchymal Fixation Suturing: A 29-Year Experience. *J Urol*, 2015. 194: 1743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26141850>
88. Martin, J.M., et al. Is radiotherapy a good adjuvant strategy for men with a history of cryptorchism and stage I seminoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76: 65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19362785>
89. Na, S.W., et al. Single scrotal incision orchiopexy for children with palpable low-lying undescended testis: early outcome of a prospective randomized controlled study. *Korean J Urol*, 2011. 52: 637. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22025961>
90. Parsons, J.K., et al. The low scrotal approach to the ectopic or ascended testicle: prevalence of a patent processus vaginalis. *J Urol*, 2003. 169: 1832. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686856>
91. Feng, S., et al. Single scrotal incision orchiopexy versus the inguinal approach in children with palpable undescended testis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*, 2016. 32: 989. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27510940>
92. Wayne, C., et al. What is the ideal surgical approach for intra-abdominal testes? A systematic review. *Pediatr Surg Int*, 2015. 31: 327. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25663531>
93. Cortesi, N., et al. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. *Endoscopy*, 1976. 8: 33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16743>
94. Jordan, G.H., et al. Laparoscopic single stage and staged orchiopexy. *J Urol*, 1994. 152: 1249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7915336>
95. Chandrasekharam, V.V. Laparoscopy vs inguinal exploration for nonpalpable undescended testis. *Indian J Pediatr*, 2005. 72: 1021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16388149>
96. Snodgrass, W.T., et al. Scrotal exploration for unilateral nonpalpable testis. *J Urol*, 2007. 178: 1718. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707015>
97. Cisek, L.J., et al. Current findings in diagnostic laparoscopic evaluation of the nonpalpable testis. *J Urol*, 1998. 160: 1145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719296>
98. Patil, K.K., et al. Laparoscopy for impalpable testes. *BJU Int*, 2005. 95: 704. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784081>
99. Elderwy, A.A., et al. Laparoscopic versus open orchiopexy in the management of peeping testis: a multi-institutional prospective randomized study. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 605. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25042877>
100. Kirsch, A.J., et al. Surgical management of the nonpalpable testis: the Children's Hospital of Philadelphia experience. *J Urol*, 1998. 159: 1340. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9507881>
101. Fowler, R., et al. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. *Aust N Z J Surg*, 1959. 29: 92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13849840>
102. Koff, S.A., et al. Treatment of high undescended testes by low spermatic vessel ligation: an alternative to the Fowler-Stephens technique. *J Urol*, 1996. 156: 799. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8683787>
103. Esposito, C., et al. Exploration of inguinal canal is mandatory in cases of non palpable testis if laparoscopy shows elements entering a closed inguinal ring. *Eur J Pediatr Surg*, 2010. 20: 138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19746341>
104. Wu, C.Q., et al. Revisiting the success rate of one-stage Fowler-Stephens orchiopexy with postoperative Doppler ultrasound and long-term follow-up: a 15-year single-surgeon experience. *J Pediatr Urol*, 2020. 16: 48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31784377>
105. Radmayr, C., et al. Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes. *J Urol*, 2003. 170: 2409. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634439>
106. Baker, L.A., et al. A multi-institutional analysis of laparoscopic orchidopexy. *BJU Int*, 2001. 87: 484. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11298039>
107. Dave, S., et al. Open versus laparoscopic staged Fowler-Stephens orchiopexy: impact of long loop vas. *J Urol*, 2009. 182: 2435. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19765743>
108. Wacksman, J., et al. Laparoscopically assisted testicular autotransplantation for management of the intraabdominal undescended testis. *J Urol*, 1996. 156: 772. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8683780>
109. Penson, D., et al. Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review. *Pediatrics*, 2013. 131: e1897. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23690511>
110. Koni, A., et al. Histopathological evaluation of orchiectomy specimens in 51 late postpubertal men with unilateral cryptorchidism. *J Urol*, 2014. 192: 1183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24840535>
111. Trussell, J.C., et al. The relationship of cryptorchidism to fertility. *Curr Urol Rep*, 2004. 5: 142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15028208>
112. Hadziselimovic, F., et al. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet*, 2001. 358: 1156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11597673>
113. Lee, P.A. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *Urology*, 2005. 66: 427. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16098371>

114. Chua, M.E., et al. Hormonal therapy using gonadotropin releasing hormone for improvement of fertility index among children with cryptorchidism: a meta-analysis and systematic review. *J Pediatr Surg*, 2014. 49: 1659. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25475814>
115. Coughlin, M.T., et al. Age at unilateral orchiopexy: effect on hormone levels and sperm count in adulthood. *J Urol*, 1999. 162: 986. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458417>
116. Tasian, G.E., et al. Age at orchiopexy and testis palpability predict germ and Leydig cell loss: clinical predictors of adverse histological features of cryptorchidism. *J Urol*, 2009. 182: 704. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19539332>
117. Dieckmann, K.P., et al. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol*, 2004. 22: 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15034740>
118. Pettersson, A., et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med*, 2007. 356: 1835. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17476009>
119. Walsh, T.J., et al. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol*, 2007. 178: 1440. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706709>
120. Pohl, H.G., et al. Prepubertal testis tumors: actual prevalence rate of histological types. *J Urol*, 2004. 172: 2370. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538270>
121. Kusler, K.A., et al. International testicular cancer incidence rates in children, adolescents and young adults. *Cancer Epidemiol*, 2018. 56: 106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30130682>
122. Schneider, D.T., et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer*, 2004. 42: 169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14752882>
123. Taskinen, S., et al. Testicular tumors in children and adolescents. *J Pediatric Urol*, 2008. 4: 134. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18631909>
124. Metcalfe, P.D., et al. Pediatric testicular tumors: contemporary incidence and efficacy of testicular preserving surgery. *J Urol*, 2003. 170: 2412. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634440>
125. Shukla, A.R., et al. Experience with testis sparing surgery for testicular teratoma. *J Urol*, 2004. 171: 161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665867>
126. Nerli, R.B., et al. Prepubertal testicular tumors: Our 10 years experience. *Indian J Cancer*, 2010. 47: 292. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20587905>
127. Wu, D., et al. Prepubertal testicular tumors in China: a 10-year experience with 67 cases. *Pediatr Surg Int*, 2018. 34: 1339. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324570>
128. Hawkins, E., et al. The prepubertal testis (prenatal and postnatal): its relationship to intratubular germ cell neoplasia: a combined Pediatric Oncology Group and Children's Cancer Study Group. *Hum Pathol*, 1997. 28: 404. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9104938>
129. Manivel, J.C., et al. Intratubular germ cell neoplasia in testicular teratomas and epidermoid cysts. Correlation with prognosis and possible biologic significance. *Cancer*, 1989. 64: 715. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2663131>
130. Renedo, D.E., et al. Intratubular germ cell neoplasia (ITGCN) with p53 and PCNA expression and adjacent mature teratoma in an infant testis. An immunohistochemical and morphologic study with a review of the literature. *Am J Surg Pathol*, 1994. 18: 947. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7741838>
131. Rushton, H.G., et al. Testicular sparing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. *J Urol*, 1990. 144: 726. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2388338>
132. Roth, L.M., et al. Gonadoblastoma: origin and outcome. *Hum Pathol*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31805291>
133. Ahmed, H.U., et al. Testicular and paratesticular tumours in the prepubertal population. *Lancet Oncol*, 2010. 11: 476. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20434716>
134. Henderson, C.G., et al. Enucleation for prepubertal leydig cell tumor. *J Urol*, 2006. 176: 703. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813923>
135. Soles, B.S., et al. Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy. *Arch Pathol Lab Med*, 2018. 142: 1358. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407852>
136. Yada, K., et al. Intrascrotal lipoblastoma: report of a case and the review of literature. *Surg Case Rep*, 2016. 2: 34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27059472>
137. Marulaiah, M., et al. Testicular and Paratesticular Pathology in Children: a 12-Year Histopathological Review. *World J Surg*, 2010. 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20151127>
138. Walterhouse, D.O., et al. Demographic and Treatment Variables Influencing Outcome for Localized Paratesticular Rhabdomyosarcoma: Results From a Pooled Analysis of North American and European Cooperative Groups. *J Clin Oncol*, 2018. JCO2018789388. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30351998>
139. Akbar, S.A., et al. Multimodality imaging of paratesticular neoplasms and their rare mimics. *Radiographics*, 2003. 23: 1461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14615558>
140. Esen, B., et al. Should we rely on Doppler ultrasound for evaluation of testicular solid lesions? *World J Urol*, 2018. 36: 1263. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572727>
141. Lock, G. [Contrast-enhanced ultrasonography of testicular tumours]. *Urologe A*, 2019. 58: 1410. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712858>

142. Tallen, G., et al. High reliability of scrotal ultrasonography in the management of childhood primary testicular neoplasms. *Klin Padiatr*, 2011. 223: 131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21462100>
143. Yu, C.J., et al. Incidence characteristics of testicular microlithiasis and its association with risk of primary testicular tumors in children: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31853884>
144. Ludwikowski, B., et al. (2016) S2kHodenhochstand – Maldescensus testis. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-0221_S2k_Hodenhochstand_Maldescensustestis2018-08-verlaengert.pdf
145. Barbonetti, A., et al. Testicular Cancer in Infertile Men With and Without Testicular Microlithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019. 10: 164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949131>
146. Schneider, D.T., et al. Diagnostic value of alpha 1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol*, 2001. 18: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11205836>
147. Ross, J.H., et al. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. *J Urol*, 2002. 168: 1675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352332>
148. Radford, A., et al. Testicular-sparing surgery in the pediatric population: multicenter review of practice with review of the literature. *Curr Opin Urol*, 2019. 29: 481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31205272>
149. Friend, J., et al. Benign scrotal masses in children - some new lessons learned. *J Pediatric Surg*, 2016. 51: 1737. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558482>
150. Hisamatsu, E., et al. Prepubertal testicular tumors: A 20-year experience with 40 cases. *Int J Urol*, 2010. 17: 956. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21046693>
151. Fankhauser, C.D., et al. Risk Factors and Treatment Outcomes of 1,375 Patients with Testicular Leydig Cell Tumors: Analysis of Published Case Series Data. *J Urol*, 2020. 203: 949. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31845841>
152. Grogg, J., et al. Sertoli Cell Tumors of the Testes: Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Outcomes in 435 Patients. *Oncologist*, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043680>
153. Albers, P., et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol*, 2015. 68: 1054. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26297604>
154. Little, T., et al. Paediatric testicular tumours in a New Zealand centre. *New Zealand Med J*, 2017. 130: 68. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240742>
155. Williamson, S.R., et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*, 2017. 70: 335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747907>
156. Hasegawa, T., et al. A case of immature teratoma originating in intra-abdominal undescended testis in a 3-month-old infant. *Pediatr Surg Int*, 2006. 22: 570. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16736229>
157. Chang, M.Y., et al. Prepubertal Testicular Teratomas and Epidermoid Cysts: Comparison of Clinical and Sonographic Features. *J Ultrasound Med*, 2015. 34: 1745. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324756>
158. Kao, C.S., et al. Juvenile granulosa cell tumors of the testis: a clinicopathologic study of 70 cases with emphasis on its wide morphologic spectrum. *Am J Surg Pathol*, 2015. 39: 1159. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26076062>
159. Shukla, A.R., et al. Juvenile granulosa cell tumor of the testis:: contemporary clinical management and pathological diagnosis. *J Urol*, 2004. 171: 1900. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076304>
160. Luckie, T.M., et al. A Multicenter Retrospective Review of Pediatric Leydig Cell Tumor of the Testis. *J Pediatr Hematol/Oncol*, 2019. 41: 74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29554024>
161. Emre, S., et al. Testis sparing surgery for Leydig cell pathologies in children. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773621>
162. Geminiani, J.J., et al. Testicular Leydig Cell Tumor with Metachronous Lesions: Outcomes after Metastasis Resection and Cryoablation. *Case Rep Urol*, 2015. 2015: 748495. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26525589>
163. Talon, I., et al. Sertoli cell tumor of the testis in children: reevaluation of a rarely encountered tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2005. 27: 491. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16189443>
164. Li, G., et al. Prepubertal Malignant Large Cell Calcifying Sertoli Cell Tumor of the Testis. *Urology*, 2018. 117: 145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626571>
165. Borer, J.G., et al. The spectrum of Sertoli cell tumors in children. *Urol Clin North Am*, 2000. 27: 529. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10985152>
166. Wilson, D.M., et al. Testicular tumors with Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer*, 1986. 57: 2238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3697923>
167. Alleemudder, A., et al. A case of Carney complex presenting as acute testicular pain. *Urol Ann*, 2016. 8: 360. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27453662>
168. Coppes, M.J., et al. Primary testicular and paratesticular tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol*, 1994. 22: 329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8127257>

169. Ye, Y.L., et al. Relapse in children with clinical stage I testicular yolk sac tumors after initial orchiectomy. *Pediatr Surg Int*, 2018. 35: 383. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30539226>
170. Grady, R.W. Current management of prepubertal yolk sac tumors of the testis. *Urol Clin North Am*, 2000. 27: 503. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10985149>
171. Haas, R.J., et al. Testicular germ cell tumors, an update. Results of the German cooperative studies 1982-1997. *Klin Padiatr*, 1999. 211: 300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10472566>
172. Rogers, P.C., et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study--Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 3563. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337806>
173. Schlatter, M., et al. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg*, 2003. 38: 319. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12632342>
174. Alanee, S.R., et al. Pelvic Lymph Node Dissection in Patients Treated for Testis Cancer: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience. *Urology*, 2016. 95: 128. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27235751>
175. Claahsen-Van der Grinten, H.L., et al. Increased prevalence of testicular adrenal rest tumours during adolescence in congenital adrenal hyperplasia. *Hormone Res Paediatr*, 2014. 82: 238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25195868>
176. Merke, D.P., et al. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013. 1: 341. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622419>
177. Claahsen-van der Grinten, H.L., et al. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009. 2009: 624823. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19956703>
178. Chaudhari, M., et al. Testicular adrenal rest tumor screening and fertility counseling among males with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Surg*, 2018. 14: 155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29330018>
179. Kapur, P., et al. Pediatric hernias and hydroceles. *Pediatr Clin North Am*, 1998. 45: 773. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728185>
180. Barthold, J.S., Abnormalities of the testis and scrotum and their surgical management, in Campbell- Walsh Urology, A.J. Wein & et al., Editors. 2012, Elsevier Saunders: Philadelphia.
181. Schneck, F.X., et al., Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management in Campbell's Urology, P.C. Walsh, A.B. Retik, E.D. Vaughan & A.J. Wein, Editors. 2002, WB Saunders: Philadelphia.
182. Rubenstein, R.A., et al. Benign intrascrotal lesions. *J Urol*, 2004. 171: 1765. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076274>
183. Lin, H.C., et al. Testicular teratoma presenting as a transilluminating scrotal mass. *Urology*, 2006. 67: 1290.e3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750249>
184. Skoog, S.J. Benign and malignant pediatric scrotal masses. *Pediatr Clin North Am*, 1997. 44: 1229. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9326960>
185. Koski, M.E., et al. Infant communicating hydroceles--do they need immediate repair or might some clinically resolve? *J Pediatr Surg*, 2010. 45: 590. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20223325>
186. Stringer, M.D., et al., Patent processus vaginalis. , in *Pediatric urology*, J.P. Gearhart, R.C. Rink & P.D. Mouriquand, Editors. 2001, WB Saunders: Philadelphia.
187. Stylianios, S., et al. Incarceration of inguinal hernia in infants prior to elective repair. *J Pediatr Surg*, 1993. 28: 582. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8483072>
188. Hall, N.J., et al. Surgery for hydrocele in children-an avoidable excess? *J Pediatr Surg*, 2011. 46: 2401. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22152892>
189. Saad, S., et al. Ten-year review of groin laparoscopy in 1001 pediatric patients with clinical unilateral inguinal hernia: an improved technique with transhernia multiple-channel scope. *J Pediatr Surg*, 2011. 46: 1011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21616272>
190. Christensen, T., et al. New onset of hydroceles in boys over 1 year of age. *Int J Urol*, 2006. 13: 1425. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17083397>
191. Alp, B.F., et al. Comparison of the inguinal and scrotal approaches for the treatment of communicating hydrocele in children. *Kaohsiung J Med Sci*, 2014. 30: 200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656161>
192. Oh, J.H., et al. Hydrocelectomy via scrotal incision is a valuable alternative to the traditional inguinal approach for hydrocele treatment in boys. *Investig Clin Urol*, 2018. 59: 416. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30402575>
193. Grimsby, G.M., et al. Non-absorbable sutures are associated with lower recurrence rates in laparoscopic percutaneous inguinal hernia ligation. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 275.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233553>
194. Saka, R., et al. Safety and efficacy of laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure for inguinal hernias and hydroceles in children: a comparison with traditional open repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2014. 24: 55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24180356>
195. Cavusoglu, Y.H., et al. Acute scrotum -- etiology and management. *Indian J Pediatr*, 2005. 72: 201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15812112>
196. Klin, B., et al. Epididymitis in childhood: a clinical retrospective study over 5 years. *Isr Med Assoc J*, 2001. 3: 833. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11729579>

197. Makela, E., et al. A 19-year review of paediatric patients with acute scrotum. *Scand J Surg*, 2007. 96: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17461315>
198. McAndrew, H.F., et al. The incidence and investigation of acute scrotal problems in children. *Pediatr Surg Int*, 2002. 18: 435. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12415374>
199. Sakellaris, G.S., et al. Acute epididymitis in Greek children: a 3-year retrospective study. *Eur J Pediatr*, 2008. 167: 765. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17786475>
200. Varga, J., et al. Acute scrotal pain in children--ten years' experience. *Urol Int*, 2007. 78: 73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17192737>
201. Bingol-Kologlu, M., et al. An exceptional complication following appendectomy: acute inguinal and scrotal suppuration. *Int Urol Nephrol*, 2006. 38: 663. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17160451>
202. Dayanir, Y.O., et al. Epididymoorchitis mimicking testicular torsion in Henoch-Schonlein purpura. *Eur Radiol*, 2001. 11: 2267. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11702171>
203. Diamond, D.A., et al. Neonatal scrotal haematoma: mimicker of neonatal testicular torsion. *BJU Int*, 2003. 91: 675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12699483>
204. Ha, T.S., et al. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Acta Paediatr*, 2007. 96: 552. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17306010>
205. Hara, Y., et al. Acute scrotum caused by Henoch-Schonlein purpura. *Int J Urol*, 2004. 11: 578. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15242376>
206. Klin, B., et al. Acute idiopathic scrotal edema in children--revisited. *J Pediatr Surg*, 2002. 37: 1200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12149702>
207. Krause, W. Is acute idiopathic scrotal edema in children a special feature of neutrophilic eccrine hidradenitis? *Dermatology*, 2004. 208: 86; author reply 86. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730248>
208. Matsumoto, A., et al. Torsion of the hernia sac within a hydrocele of the scrotum in a child. *Int J Urol*, 2004. 11: 789. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15379947>
209. Myers, J.B., et al. Torsion of an indirect hernia sac causing acute scrotum. *J Pediatr Surg*, 2004. 39: 122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694389>
210. Ng, K.H., et al. An unusual presentation of acute scrotum after appendicitis. *Singapore Med J*, 2002. 43: 365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12437045>
211. Singh, S., et al. Acute scrotum in children: a rare presentation of acute, non-perforated appendicitis. *Pediatr Surg Int*, 2003. 19: 298. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682749>
212. van Langen, A.M., et al. Acute idiopathic scrotal oedema: four cases and a short review. *Eur J Pediatr*, 2001. 160: 455. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11475590>
213. Vlazakis, S., et al. Right acute hemiscrotum caused by insertion of an inflamed appendix. *BJU Int*, 2002. 89: 967. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12010250>
214. D'Andrea, A., et al. US in the assessment of acute scrotum. *Crit Ultrasound J*, 2013. 5: S8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23902859>
215. Davis, J.E., et al. Scrotal emergencies. *Emerg Med Clin North Am*, 2011. 29: 469. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21782069>
216. Jimoh, B.M., et al. Idiopathic scrotal hematoma in neonate: a case report and review of the literature. *Case Rep Urol*, 2014. 2014: 212914. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982811>
217. Matzek, B.A., et al. Traumatic testicular dislocation after minor trauma in a pediatric patient. *J Emerg Med*, 2013. 45: 537. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899815>
218. Wright, S., et al. Emergency ultrasound of acute scrotal pain. *Eur J Emerg Med*, 2015. 22: 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24910960>
219. Yusuf, G.T., et al. A review of ultrasound imaging in scrotal emergencies. *J Ultrasound*, 2013. 16: 171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24432171>
220. Remer, E.M., et al. ACR Appropriateness Criteria (R) acute onset of scrotal pain--without trauma, without antecedent mass. *Ultrasound Q*, 2012. 28: 47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357246>
221. Tanaka, K., et al. Acute scrotum and testicular torsion in children: a retrospective study in a single institution. *J Pediatr Urol*, 2020. 16: 55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31874735>
222. Kadish, H.A., et al. A retrospective review of pediatric patients with epididymitis, testicular torsion, and torsion of testicular appendages. *Pediatrics*, 1998. 102: 73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9651416>
223. Sauvat, F., et al. [Age for testicular torsion?]. *Arch Pediatr*, 2002. 9: 1226. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12536102>
224. Somekh, E., et al. Acute epididymitis in boys: evidence of a post-infectious etiology. *J Urol*, 2004. 171: 391. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665940>
225. Yerkes, E.B., et al. Management of perinatal torsion: today, tomorrow or never? *J Urol*, 2005. 174: 1579. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148656>
226. Boettcher, M., et al. Clinical and sonographic features predict testicular torsion in children: a prospective study. *BJU Int*, 2013. 112: 1201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23826981>

227. Nelson, C.P., et al. The cremasteric reflex: a useful but imperfect sign in testicular torsion. *J Pediatr Surg*, 2003. 38: 1248. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12891505>
228. Goetz, J., et al. A comparison of clinical outcomes of acute testicular torsion between prepubertal and postpubertal males. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 610. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31690483>
229. Mushtaq, I., et al. Retrospective review of paediatric patients with acute scrotum. *ANZ J Surg*, 2003. 73: 55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12534742>
230. Murphy, F.L., et al. Early scrotal exploration in all cases is the investigation and intervention of choice in the acute paediatric scrotum. *Pediatr Surg Int*, 2006. 22: 413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16602024>
231. Baker, L.A., et al. An analysis of clinical outcomes using color doppler testicular ultrasound for testicular torsion. *Pediatrics*, 2000. 105: 604. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10699116>
232. Gunther, P., et al. Acute testicular torsion in children: the role of sonography in the diagnostic workup. *Eur Radiol*, 2006. 16: 2527. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16724203>
233. Kalfa, N., et al. Multicenter assessment of ultrasound of the spermatic cord in children with acute scrotum. *J Urol*, 2007. 177: 297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17162068>
234. Karmazyn, B., et al. Clinical and sonographic criteria of acute scrotum in children: a retrospective study of 172 boys. *Pediatr Radiol*, 2005. 35: 302. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15503003>
235. Lam, W.W., et al. Colour Doppler ultrasonography replacing surgical exploration for acute scrotum: myth or reality? *Pediatr Radiol*, 2005. 35: 597. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15761770>
236. Schalamon, J., et al. Management of acute scrotum in children--the impact of Doppler ultrasound. *J Pediatr Surg*, 2006. 41: 1377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16863840>
237. Pepe, P., et al. Does color Doppler sonography improve the clinical assessment of patients with acute scrotum? *Eur J Radiol*, 2006. 60: 120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16730939>
238. Kalfa, N., et al. Ultrasonography of the spermatic cord in children with testicular torsion: impact on the surgical strategy. *J Urol*, 2004. 172: 1692. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371792>
239. McDowall, J., et al. The ultrasonographic "whirlpool sign" in testicular torsion: valuable tool or waste of valuable time? A systematic review and meta-analysis. *Emerg Radiol*, 2018. 25: 281. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29335899>
240. Nussbaum Blask, A.R., et al. Color Doppler sonography and scintigraphy of the testis: a prospective, comparative analysis in children with acute scrotal pain. *Pediatr Emerg Care*, 2002. 18: 67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11973493>
241. Paltiel, H.J., et al. Acute scrotal symptoms in boys with an indeterminate clinical presentation: comparison of color Doppler sonography and scintigraphy. *Radiology*, 1998. 207: 223. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9530319>
242. Terai, A., et al. Dynamic contrast-enhanced subtraction magnetic resonance imaging in diagnostics of testicular torsion. *Urology*, 2006. 67: 1278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16765192>
243. Yuan, Z., et al. Clinical study of scrotum scintigraphy in 49 patients with acute scrotal pain: a comparison with ultrasonography. *Ann Nucl Med*, 2001. 15: 225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11545192>
244. Karmazyn, B., et al. Duplex sonographic findings in children with torsion of the testicular appendages: overlap with epididymitis and epididymo-orchitis. *J Pediatr Surg*, 2006. 41: 500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16516624>
245. Lau, P., et al. Acute epididymitis in boys: are antibiotics indicated? *Br J Urol*, 1997. 79: 797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9158522>
246. Abul, F., et al. The acute scrotum: a review of 40 cases. *Med Princ Pract*, 2005. 14: 177. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15863992>
247. Dias Filho, A.C., et al. Improving Organ Salvage in Testicular Torsion: Comparative Study of Patients Undergoing vs Not Undergoing Preoperative Manual Detorsion. *J Urol*, 2017. 197: 811. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27697579>
248. Cornel, E.B., et al. Manual derotation of the twisted spermatic cord. *BJU Int*, 1999. 83: 672. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10233577>
249. Garel, L., et al. Preoperative manual detorsion of the spermatic cord with Doppler ultrasound monitoring in patients with intravaginal acute testicular torsion. *Pediatr Radiol*, 2000. 30: 41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10663509>
250. Sessions, A.E., et al. Testicular torsion: direction, degree, duration and disinformation. *J Urol*, 2003. 169: 663. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544339>
251. Haj, M., et al. Effect of external scrotal cooling on the viability of the testis with torsion in rats. *Eur Surg Res*, 2007. 39: 160. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17341878>
252. Akcora, B., et al. The protective effect of darbepoetin alfa on experimental testicular torsion and detorsion injury. *Int J Urol*, 2007. 14: 846. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17760753>
253. Aksoy, H., et al. Dehydroepiandrosterone treatment attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion in rats. *J Pediatr Surg*, 2007. 42: 1740. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17923206>
254. Unal, D., et al. Protective effects of trimetazidine on testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *Urol Int*, 2007. 78: 356. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17495496>
255. Yazihan, N., et al. Protective role of erythropoietin during testicular torsion of the rats. *World J Urol*, 2007. 25: 531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690891>

256. Koh, Y.H., et al. Testicular Appendage Torsion-To Explore the Other Side or Not? *Urology*, 2020. 141: 130. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283168>
257. Visser, A.J., et al. Testicular function after torsion of the spermatic cord. *BJU Int*, 2003. 92: 200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12887467>
258. Tryfonas, G., et al. Late postoperative results in males treated for testicular torsion during childhood. *J Pediatr Surg*, 1994. 29: 553. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8014814>
259. Anderson, M.J., et al. Semen quality and endocrine parameters after acute testicular torsion. *J Urol*, 1992. 147: 1545. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1593686>
260. Arap, M.A., et al. Late hormonal levels, semen parameters, and presence of antisperm antibodies in patients treated for testicular torsion. *J Androl*, 2007. 28: 528. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287456>
261. Figueroa, V., et al. Comparative analysis of detorsion alone versus detorsion and tunica albuginea decompression (fasciotomy) with tunica vaginalis flap coverage in the surgical management of prolonged testicular ischemia. *J Urol*, 2012. 188: 1417. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22906680>
262. Monteilh, C., et al. Controversies in the management of neonatal testicular torsion: A meta-analysis. *J Pediatr Surg*, 2019. 54: 815. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30098810>
263. Mor, Y., et al. Testicular fixation following torsion of the spermatic cord--does it guarantee prevention of recurrent torsion events? *J Urol*, 2006. 175: 171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406900>
264. Lian, B.S., et al. Factors Predicting Testicular Atrophy after Testicular Salvage following Torsion. *Eur J Pediatr Surg*, 2016. 26: 17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26509312>
265. MacDonald, C., et al. A systematic review and meta-analysis revealing realistic outcomes following paediatric torsion of testes. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 503. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30404723>
266. Philip, J., et al. Mumps orchitis in the non-immune postpubertal male: a resurgent threat to male fertility? *BJU Int*, 2006. 97: 138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16336344>
267. Gielchinsky, I., et al. Pregnancy Rates after Testicular Torsion. *J Urol*, 2016. 196: 852. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117442>
268. Bergman, J.E., et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J Urol*, 2015. 33: 2159. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25712311>
269. Morera, A.M., et al. A study of risk factors for hypospadias in the Rhone-Alpes region (France). *J Pediatr Urol*, 2006. 2: 169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947603>
270. Springer, A., et al. Worldwide prevalence of hypospadias. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 152 e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810252>
271. van der Zanden, L.F., et al. Exploration of gene-environment interactions, maternal effects and parent of origin effects in the etiology of hypospadias. *J Urol*, 2012. 188: 2354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23088992>
272. Fredell, L., et al. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. *J Urol*, 2002. 167: 1423. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832761>
273. Lund, L., et al. Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977-2005. *Eur Urol*, 2009. 55: 1022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19155122>
274. Mouriquand, O.D., et al., Hypospadias., in *Pediatric Urology*, J. Gearhart, R. Rink & P.D.E. Mouriquand, Editors. 2001, WB Saunders: Philadelphia.
275. van Rooij, I.A., et al. Risk factors for different phenotypes of hypospadias: results from a Dutch case-control study. *BJU Int*, 2013. 112: 121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23305310>
276. Netto, J.M., et al. Hormone therapy in hypospadias surgery: a systematic review. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 971. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602841>
277. Chariatte, V., et al. Uroradiological screening for upper and lower urinary tract anomalies in patients with hypospadias: a systematic literature review. *Evid Based Med*, 2013. 18: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22815315>
278. Belman, A.B., Hypospadias and chordee, in *Clinical Pediatric Urology* A.B. Belman, L.R. King & S.A. Kramer, Editors. 2002, Martin Dunitz: London.
279. Malik, R.D., et al. Survey of pediatric urologists on the preoperative use of testosterone in the surgical correction of hypospadias. *J Pediatr Urol*, 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726783>
280. Wright, I., et al. Effect of preoperative hormonal stimulation on postoperative complication rates after proximal hypospadias repair: a systematic review. *J Urol*, 2013. 190: 652. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23597451>
281. Rynja, S.P., et al. Testosterone prior to hypospadias repair: Postoperative complication rates and long-term cosmetic results, penile length and body height. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 31.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174377>
282. Paiva, K.C., et al. Biometry of the hypospadiac penis after hormone therapy (testosterone and estrogen): A randomized, double-blind controlled trial. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 200.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321554>
283. Chua, M.E., et al. Preoperative hormonal stimulation effect on hypospadias repair complications: Meta-analysis of observational versus randomized controlled studies. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 470. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939350>

284. Kaya, C., et al. The role of pre-operative androgen stimulation in hypospadias surgery. *Transl Androl Urol*, 2014. 3: 340. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816790>
285. Menon, P., et al. Outcome of urethroplasty after parenteral testosterone in children with distal hypospadias. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 292.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111208>
286. Bush, N.C., et al. Age does not impact risk for urethroplasty complications after tubularized incised plate repair of hypospadias in prepubertal boys. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 252. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542204>
287. Perlmutter, A.E., et al. Impact of patient age on distal hypospadias repair: a surgical perspective. *Urology*, 2006. 68: 648. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16979730>
288. Bhat, A., et al. Comparison of variables affecting the surgical outcomes of tubularized incised plate urethroplasty in adult and pediatric hypospadias. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 108 e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26778183>
289. Castagnetti, M., et al. Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review. *J Urol*, 2010. 184: 1469. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727541>
290. Baskin, L.S., et al. Changing concepts of hypospadias curvature lead to more onlay island flap procedures. *J Urol*, 1994. 151: 191. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8254812>
291. Hollowell, J.G., et al. Preservation of the urethral plate in hypospadias repair: extended applications and further experience with the onlay island flap urethroplasty. *J Urol*, 1990. 143: 98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2294275>
292. Snodgrass, W., et al. Straightening ventral curvature while preserving the urethral plate in proximal hypospadias repair. *J Urol*, 2009. 182: 1720. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692004>
293. Braga, L.H., et al. Ventral penile lengthening versus dorsal plication for severe ventral curvature in children with proximal hypospadias. *J Urol*, 2008. 180: 1743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721961>
294. el-Kassaby, A.W., et al. Modified tubularized incised plate urethroplasty for hypospadias repair: a long-term results of 764 patients. *Urology*, 2008. 71: 611. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295308>
295. El-Sherbiny, M.T., et al. Comprehensive analysis of tubularized incised-plate urethroplasty in primary and re-operative hypospadias. *BJU Int*, 2004. 93: 1057. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142164>
296. Orkiszewski, M., et al. Morphology and urodynamics after longitudinal urethral plate incision in proximal hypospadias repairs: long-term results. *Eur J Pediatr Surg*, 2004. 14: 35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15024677>
297. Snodgrass, W.T., et al. Tubularized incised plate hypospadias repair for distal hypospadias. *J Pediatr Urol*, 2010. 6: 408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19837000>
298. Schwentner, C., et al. Interim outcome of the single stage dorsal inlay skin graft for complex hypospadias reoperations. *J Urol*, 2006. 175: 1872. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600785>
299. Ahmed, M., et al. Is combined inner preputial inlay graft with tubularized incised plate in hypospadias repair worth doing? *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 229 e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26119452>
300. Pippi Salle, J.L., et al. Proximal hypospadias: A persistent challenge. Single institution outcome analysis of three surgical techniques over a 10-year period. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 28 e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279102>
301. Meyer-Junghanel, L., et al. Experience with repair of 120 hypospadias using Mathieu's procedure. *Eur J Pediatr Surg*, 1995. 5: 355. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8773227>
302. Pfistermuller, K.L., et al. Meta-analysis of complication rates of the tubularized incised plate (TIP) repair. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819601>
303. Snodgrass, W.T., et al. Urethral strictures following urethral plate and proximal urethral elevation during proximal TIP hypospadias repair. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 990. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707201>
304. Cambareri, G.M., et al. Hypospadias repair with onlay preputial graft: a 25-year experience with long-term follow-up. *BJU Int*, 2016. 118: 451. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780179>
305. Castagnetti, M., et al. Primary severe hypospadias: comparison of reoperation rates and parental perception of urinary symptoms and cosmetic outcomes among 4 repairs. *J Urol*, 2013. 189: 1508. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154207>
306. Kocvara, R., et al. Inlay-onlay flap urethroplasty for hypospadias and urethral stricture repair. *J Urol*, 1997. 158: 2142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9366331>
307. Perovic, S., et al. Onlay island flap urethroplasty for severe hypospadias: a variant of the technique. *J Urol*, 1994. 151: 711. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8308994>
308. Catti, M., et al. Original Koyanagi urethroplasty versus modified Hayashi technique: outcome in 57 patients. *J Pediatr Urol*, 2009. 5: 300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19457720>
309. DeFoor, W., et al. Results of single staged hypospadias surgery to repair penoscrotal hypospadias with bifid scrotum or penoscrotal transposition. *J Urol*, 2003. 170: 1585. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501667>
310. Hayashi, Y., et al. Neo-modified Koyanagi technique for the single-stage repair of proximal hypospadias. *J Pediatr Urol*, 2007. 3: 239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947743>
311. Koyanagi, T., et al. One-stage repair of hypospadias: is there no simple method universally applicable to all types of hypospadias? *J Urol*, 1994. 152: 1232. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8072111>
312. Ahmed, S., et al. Buccal mucosal graft for secondary hypospadias repair and urethral replacement. *Br J Urol*, 1997. 80: 328. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9284210>

313. Bracka, A. Hypospadias repair: the two-stage alternative. *Br J Urol*, 1995. 76 Suppl 3: 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8535768>
314. Lam, P.N., et al. 2-stage repair in infancy for severe hypospadias with chordee: long-term results after puberty. *J Urol*, 2005. 174: 1567. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148653>
315. Mokhless, I.A., et al. The multistage use of buccal mucosa grafts for complex hypospadias: histological changes. *J Urol*, 2007. 177: 1496. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382762>
316. Stanasel, I., et al. Complications following Staged Hypospadias Repair Using Transposed Preputial Skin Flaps. *J Urol*, 2015. 194: 512. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25701546>
317. Castagnetti, M., et al. Does Preputial Reconstruction Increase Complication Rate of Hypospadias Repair? 20-Year Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*, 2016. 4: 41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27200322>
318. Chalmers, D.J., et al. Distal hypospadias repair in infants without a postoperative stent. *Pediatr Surg Int*, 2015. 31: 287. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25475503>
319. Hsieh, M.H., et al. Surgical antibiotic practices among pediatric urologists in the United States. *J Pediatr Urol*, 2011. 7: 192. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537590>
320. Kanaroglou, N., et al. Is there a role for prophylactic antibiotics after stented hypospadias repair? *J Urol*, 2013. 190: 1535. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23416639>
321. Meir, D.B., et al. Is prophylactic antimicrobial treatment necessary after hypospadias repair? *J Urol*, 2004. 171: 2621. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15118434>
322. Chua, M.E., et al. The use of postoperative prophylactic antibiotics in stented distal hypospadias repair: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527683>
323. Bush, N.C., et al. Glans size is an independent risk factor for urethroplasty complications after hypospadias repair. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 355 e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320396>
324. Lee, O.T., et al. Predictors of secondary surgery after hypospadias repair: a population based analysis of 5,000 patients. *J Urol*, 2013. 190: 251. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23376710>
325. Braga, L.H., et al. Tubularized incised plate urethroplasty for distal hypospadias: A literature review. *Indian J Urol*, 2008. 24: 219. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19468401>
326. Wang, F., et al. Systematic review and meta-analysis of studies comparing the perimeatal-based flap and tubularized incised-plate techniques for primary hypospadias repair. *Pediatr Surg Int*, 2013. 29: 811. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23793987>
327. Wilkinson, D.J., et al. Outcomes in distal hypospadias: a systematic review of the Mathieu and tubularized incised plate repairs. *J Pediatr Urol*, 2012. 8: 307. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21159560>
328. Winberg, H., et al. Postoperative outcomes in distal hypospadias: a meta-analysis of the Mathieu and tubularized incised plate repair methods for development of urethrocuteaneous fistula and urethral stricture. *Pediatr Surg Int*, 2019. 35: 1301. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31372729>
329. Alshafei, A., et al. Comparing the outcomes of tubularized incised plate urethroplasty and dorsal inlay graft urethroplasty in children with hypospadias: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*, 2020. 16: 154. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061491>
330. Leslie, B., et al. Critical outcome analysis of staged buccal mucosa graft urethroplasty for prior failed hypospadias repair in children. *J Urol*, 2011. 185: 1077. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256520>
331. Howe, A.S., et al. Management of 220 adolescents and adults with complications of hypospadias repair during childhood. *Asian J Urol*, 2017. 4: 14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29264201>
332. Spinoit, A.F., et al. Hypospadias repair at a tertiary care center: long-term followup is mandatory to determine the real complication rate. *J Urol*, 2013. 189: 2276. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306089>
333. Andersson, M., et al. Hypospadias repair with tubularized incised plate: Does the obstructive flow pattern resolve spontaneously? *J Pediatr Urol*, 2011. 7: 441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20630805>
334. Andersson, M., et al. Normalized Urinary Flow at Puberty after Tubularized Incised Plate Urethroplasty for Hypospadias in Childhood. *J Urol*, 2015. 194: 1407. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26087380>
335. Gonzalez, R., et al. Importance of urinary flow studies after hypospadias repair: a systematic review. *Int J Urol*, 2011. 18: 757. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883491>
336. Hueber, P.A., et al. Long-term functional outcomes of distal hypospadias repair: a single center retrospective comparative study of TIPs, Mathieu and MAGPI. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 68 e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25824882>
337. Perera, M., et al. Long-term urethral function measured by uroflowmetry after hypospadias surgery: comparison with an age matched control. *J Urol*, 2012. 188: 1457. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22906660>
338. Holland, A.J., et al. HOSE: an objective scoring system for evaluating the results of hypospadias surgery. *BJU Int*, 2001. 88: 255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11488741>
339. van der Toorn, F., et al. Introducing the HOPE (Hypospadias Objective Penile Evaluation)-score: a validation study of an objective scoring system for evaluating cosmetic appearance in hypospadias patients. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 1006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23491983>

340. Weber, D.M., et al. The Penile Perception Score: an instrument enabling evaluation by surgeons and patient self-assessment after hypospadias repair. *J Urol*, 2013. 189: 189. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174225>
341. Haid, B., et al. Penile appearance after hypospadias correction from a parent's point of view: Comparison of the hypospadias objective penile evaluation score and parents penile perception score. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 33.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26725130>
342. Krull, S., et al. Outcome after Hypospadias Repair: Evaluation Using the Hypospadias Objective Penile Evaluation Score. *Eur J Pediatr Surg*, 2018. 28: 268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28505692>
343. Moriya, K., et al. Long-term cosmetic and sexual outcome of hypospadias surgery: norm related study in adolescence. *J Urol*, 2006. 176: 1889. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945681>
344. Rynja, S.P., et al. Functional, cosmetic and psychosexual results in adult men who underwent hypospadias correction in childhood. *J Pediatr Urol*, 2011. 7: 504. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21429804>
345. Ortqvist, L., et al. Long-term followup of men born with hypospadias: urological and cosmetic results. *J Urol*, 2015. 193: 975. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25268894>
346. Adams, J., et al. Reconstructive surgery for hypospadias: A systematic review of long-term patient satisfaction with cosmetic outcomes. *Indian J Urol*, 2016. 32: 93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27127350>
347. Leunbach, T.L., et al. A Systematic Review of Core Outcomes for Hypospadias Surgery. *Sex Dev*, 2019. 13: 165. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31865321>
348. Sullivan, K.J., et al. Assessing quality of life of patients with hypospadias: A systematic review of validated patient-reported outcome instruments. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089292>
349. Nyirady, P., et al. Management of congenital penile curvature. *J Urol*, 2008. 179: 1495. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295273>
350. Baskin, L.S., et al. Neuroanatomical ontogeny of the human fetal penis. *Br J Urol*, 1997. 79: 628. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9126098>
351. Ebbehøj, J., et al. Congenital penile angulation. *Br J Urol*, 1987. 60: 264. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3676675>
352. Kelami, A. Congenital penile deviation and its treatment with the Nesbit-Kelami technique. *Br J Urol*, 1987. 60: 261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3676674>
353. Yachia, D., et al. The incidence of congenital penile curvature. *J Urol*, 1993. 150: 1478. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8411431>
354. Mayer, M., et al. Patient satisfaction with correction of congenital penile curvature. *Actas Urol Esp*, 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292041>
355. Hsieh, J.T., et al. Correction of congenital penile curvature using modified tunical plication with absorbable sutures: the long-term outcome and patient satisfaction. *Eur Urol*, 2007. 52: 261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17234333>
356. Sasso, F., et al. Penile curvature: an update for management from 20 years experience in a high volume centre. *Urologia*, 2016. 83: 130. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103093>
357. Gittes, R.F., et al. Injection technique to induce penile erection. *Urology*, 1974. 4: 473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4418594>
358. Schultheiss, D., et al. Congenital and acquired penile deviation treated with the essed plication method. *Eur Urol*, 2000. 38: 167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10895008>
359. Yachia, D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol*, 1990. 143: 80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2294269>
360. Rehman, J., et al. Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunica shaving and plication). *J Urol*, 1997. 157: 1288. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9120923>
361. Poulsen, J., et al. Treatment of penile curvature--a retrospective study of 175 patients operated with plication of the tunica albuginea or with the Nesbit procedure. *Br J Urol*, 1995. 75: 370. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7735803>
362. Leonardo, C., et al. Plication corporoplasty versus Nesbit operation for the correction of congenital penile curvature. A long-term follow-up. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21559790>
363. Çayan, S., et al. Comparison of Patient's Satisfaction and Long-term Results of 2 Penile Plication Techniques: Lessons Learned From 387 Patients With Penile Curvature. *Urology*, 2019. 129: 106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954611>
364. Cavallini, G., et al. Pilot study to determine improvements in subjective penile morphology and personal relationships following a Nesbit plication procedure for men with congenital penile curvature. *Asian J Androl*, 2008. 10: 512. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18097530>
365. Vatne, V., et al. Functional results after operations of penile deviations: an institutional experience. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1996. 179: 151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8908683>
366. Ziegelmann, M.J., et al. Clinical characteristics and surgical outcomes in men undergoing tunica albuginea plication for congenital penile curvature who present with worsening penile deformity. *World J Urol*, 2020. 38: 305. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31079186>

367. Shaeer, O., et al. Shaeer's Corporal Rotation III: Shortening-Free Correction of Congenital Penile Curvature-The Noncorporotomy Technique. *Eur Urol*, 2016. 69: 129. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298209>
368. Akbay, E., et al. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int*, 2000. 86: 490. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10971279>
369. Kogan, S.J., The pediatric varicocele. , in *Pediatric urology*, J.P. Gearhart, R.C. Rink & P.D.E. Mouriquand, Editors. 2001, WB Saunders: Philadelphia.
370. Oster, J. Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. *Scand J Urol Nephrol*, 1971. 5: 27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5093090>
371. Kass, E.J., et al. Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation. *J Urol*, 1987. 137: 475. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3820376>
372. Paduch, D.A., et al. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol*, 1997. 158: 1128. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258155>
373. Li, F., et al. Effect of varicocelectomy on testicular volume in children and adolescents: a metaanalysis. *Urology*, 2012. 79: 1340. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22516359>
374. Kocvara, R., et al. Division of lymphatic vessels at varicocelectomy leads to testicular oedema and decline in testicular function according to the LH-RH analogue stimulation test. *Eur Urol*, 2003. 43: 430. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12667726>
375. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril*, 1992. 57: 1289. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1601152>
376. Laven, J.S., et al. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril*, 1992. 58: 756. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1426322>
377. Nork, J.J., et al. Youth varicocele and varicocele treatment: a meta-analysis of semen outcomes. *Fertil Steril*, 2014. 102: 381. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24907913>
378. Okuyama, A., et al. Surgical repair of varicocele at puberty: preventive treatment for fertility improvement. *J Urol*, 1988. 139: 562. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3343743>
379. Pinto, K.J., et al. Varicocele related testicular atrophy and its predictive effect upon fertility. *J Urol*, 1994. 152: 788. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8022015>
380. Dubin, L., et al. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril*, 1970. 21: 606. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5433164>
381. Tasci, A.I., et al. Color doppler ultrasonography and spectral analysis of venous flow in diagnosis of varicocele. *Eur Urol*, 2001. 39: 316. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11275726>
382. Diamond, D.A., et al. Relationship of varicocele grade and testicular hypotrophy to semen parameters in adolescents. *J Urol*, 2007. 178: 1584. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707046>
383. Aragona, F., et al. Correlation of testicular volume, histology and LHRH test in adolescents with idiopathic varicocele. *Eur Urol*, 1994. 26: 61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7925532>
384. Bogaert, G., et al. Pubertal screening and treatment for varicocele do not improve chance of paternity as adult. *J Urol*, 2013. 189: 2298. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23261480>
385. Chen, J.J., et al. Is the comparison of a left varicocele testis to its contralateral normal testis sufficient in determining its well-being? *Urology*, 2011. 78: 1167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21782220>
386. Goldstein, M., et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol*, 1992. 148: 1808. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1433614>
387. Hopps, C.V., et al. Intraoperative varicocele anatomy: a microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach. *J Urol*, 2003. 170: 2366. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634418>
388. Kocvara, R., et al. Lymphatic sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair. *J Urol*, 2005. 173: 1751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821575>
389. Riccabona, M., et al. Optimizing the operative treatment of boys with varicocele: sequential comparison of 4 techniques. *J Urol*, 2003. 169: 666. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544340>
390. Marmar, J., et al. New scientific information related to varicoceles. *J Urol*, 2003. 170: 2371. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634419>
391. Minevich, E., et al. Inguinal microsurgical varicocelectomy in the adolescent: technique and preliminary results. *J Urol*, 1998. 159: 1022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474223>
392. Mirilas, P., et al. Microsurgical subinguinal varicocelectomy in children, adolescents, and adults: surgical anatomy and anatomically justified technique. *J Androl*, 2012. 33: 338. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21835913>
393. Esposito, C., et al. Technical standardization of laparoscopic lymphatic sparing varicocelectomy in children using isosulfan blue. *J Pediatr Surg*, 2014. 49: 660. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726132>
394. Oswald, J., et al. The use of isosulphan blue to identify lymphatic vessels in high retroperitoneal ligation of adolescent varicocele--avoiding postoperative hydrocele. *BJU Int*, 2001. 87: 502. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11298043>
395. Fast, A.M., et al. Adolescent varicocelectomy: does artery sparing influence recurrence rate and/or catch-up growth? *Andrology*, 2014. 2: 159. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24339439>

396. Kim, K.S., et al. Impact of internal spermatic artery preservation during laparoscopic varicocelectomy on recurrence and the catch-up growth rate in adolescents. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 435. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24314819>
397. Fayad, F., et al. Percutaneous retrograde endovascular occlusion for pediatric varicocele. *J Pediatr Surg*, 2011. 46: 525. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376204>
398. Thon, W.F., et al. Percutaneous sclerotherapy of idiopathic varicocele in childhood: a preliminary report. *J Urol*, 1989. 141: 913. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2926889>
399. Locke, J.A., et al. Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 437. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28851509>
400. Cayan, S., et al. Paternity Rates and Time to Conception in Adolescents with Varicocele Undergoing Microsurgical Varicocele Repair vs Observation Only: A Single Institution Experience with 408 Patients. *J Urol*, 2017. 198: 195. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153511>
401. Silay, M.S., et al. Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316583>
402. Hoberman, A., et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr*, 1993. 123: 17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8320616>
403. Marild, S., et al. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr*, 1998. 87: 549. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9641738>
404. O'Brien, K., et al. Prevalence of urinary tract infection (UTI) in sequential acutely unwell children presenting in primary care: exploratory study. *Scand J Prim Health Care*, 2011. 29: 19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323495>
405. Shaikh, N., et al. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 2008. 27: 302. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316994>
406. Zorc, J.J., et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*, 2005. 116: 644. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16140703>
407. Ladomenou, F., et al. Incidence and morbidity of urinary tract infection in a prospective cohort of children. *Acta Paediatr*, 2015. 104: e324. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736706>
408. Shaikh, N., et al. Predictors of Antimicrobial Resistance among Pathogens Causing Urinary Tract Infection in Children. *J Pediatr*, 2016. 171: 116. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26794472>
409. Zaffanello, M., et al. Management of constipation in preventing urinary tract infections in children: A concise review. *Eur Res J*, 2019. 5: 236. <https://www.researchgate.net/publication/327723739>
410. Grier, W.R., et al. Obesity as a Risk Factor for Urinary Tract Infection in Children. *Clin Pediatr*, 2016. 55: 952. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810625>
411. Hum S.W. et al. Risk Factors for Delayed Antimicrobial Treatment in Febrile Children with Urinary Tract Infections. *J Pediatr*, 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30340935>
412. Karavanaki, K.A., et al. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. *Acta Paediatr*, 2017. 106: 149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27748543>
413. Swerkerson, S., et al. Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time. *Pediatr Nephrol*, 2017. 32: 1907. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681079>
414. Shaikh N, et al. of Renal Scarring with Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children. *JAMA Pediatr*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381021>
415. Alberici, I., et al. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *Eur J Pediatr*, 2015. 174: 783. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428232>
416. Magin, E.C., et al. Efficacy of short-term intravenous antibiotic in neonates with urinary tract infection. *Pediatr Emerg Care*, 2007. 23: 83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17351406>
417. Sastre, J.B., et al. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol*, 2007. 22: 1735. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665222>
418. Williams, G., et al. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 2019: CD001534. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30932167>
419. Yiee, J.H., et al. Prospective blinded laboratory assessment of prophylactic antibiotic compliance in a pediatric outpatient setting. *J Urol*, 2012. 187: 2176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503029>
420. Burns, M.W., et al. Pediatric urinary tract infection. Diagnosis, classification, and significance. *Pediatr Clin North Am*, 1987. 34: 1111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3658502>
421. Beetz, R., et al. [Urinary tract infections in infants and children -- a consensus on diagnostic, therapy and prophylaxis]. *Urologe A*, 2007. 46: 112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17225140>
422. Tebruegge, M., et al. The age-related risk of co-existing meningitis in children with urinary tract infection. *PLoS One*, 2011. 6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22096488>
423. Craig, J.C., et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ*, 2010. 340: c1594. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20406860>

424. Lin, D.S., et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of Age. *Pediatrics*, 2000. 105: E20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654980>
425. Tullus, K. Difficulties in diagnosing urinary tract infections in small children. *Pediatr Nephrol*, 2011. 26: 1923. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21773821>
426. Kauffman, J.D., et al. Risk Factors and Associated Morbidity of Urinary Tract Infections in Pediatric Surgical Patients: a NSQIP Pediatric Analysis. *J Pediatric Surg*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31126686>
427. Whiting, P., et al. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr*, 2005. 5: 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811182>
428. Ramage, I.J., et al. Accuracy of clean-catch urine collection in infancy. *J Pediatr*, 1999. 135: 765. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10586183>
429. Altuntas, N., et al. Midstream clean-catch urine culture obtained by stimulation technique versus catheter-specimen urine culture for urinary tract infections in newborns: a paired comparison of urine collection methods. *Med Princ Pract*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665720>
430. Roberts, K.B., et al. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*, 2011. 128: 595. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21873693>
431. Tosif, S., et al. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. *J Paediatr Child Health*, 2012. 48: 659. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537082>
432. Labrosse, M., et al. Evaluation of a New Strategy for Clean-Catch Urine in Infants. *Pediatrics*, 2016. 138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542848>
433. Buys, H., et al. Suprapubic aspiration under ultrasound guidance in children with fever of undiagnosed cause. *BMJ*, 1994. 308: 690. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8142792>
434. Kiernan, S.C., et al. Ultrasound guidance of suprapubic bladder aspiration in neonates. *J Pediatr*, 1993. 123: 789. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8229492>
435. Vaillancourt, S., et al. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics*, 2007. 119: e1288. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17502345>
436. Powell, H.R., et al. Urinary nitrite in symptomatic and asymptomatic urinary infection. *Arch Dis Child*, 1987. 62: 138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3548604>
437. Coulthard, M.G. Using urine nitrite sticks to test for urinary tract infection in children aged < 2 years: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895368>
438. Mori, R., et al. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr*, 2010. 99: 581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20055779>
439. Herreros, M.L., et al. Performing a urine dipstick test with a clean-catch urine sample is an accurate screening method for urinary tract infections in young infants. *Acta Paediatr*, 2018. 107: 145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28940750>
440. Hildebrand, W.L., et al. Suprapubic bladder aspiration in infants. *Am Fam Physician*, 1981. 23: 115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7234629>
441. Hoberman, A., et al. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? *Pediatr Infect Dis J*, 1996. 15: 304. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8866798>
442. Herr, S.M., et al. Enhanced urinalysis improves identification of febrile infants ages 60 days and younger at low risk for serious bacterial illness. *Pediatrics*, 2001. 108: 866. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11581437>
443. Williams, G.J., et al. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2010. 10: 240. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20334847>
444. Mayo, S., et al. Clinical laboratory automated urinalysis: comparison among automated microscopy, flow cytometry, two test strips analyzers, and manual microscopic examination of the urine sediments. *J Clin Lab Anal*, 2008. 22: 262. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18623125>
445. Broeren, M., et al. Urine flow cytometry is an adequate screening tool for urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr*, 2019. 178: 363. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30569406>
446. Akagawa, Y., et al. Optimal bacterial colony counts for the diagnosis of upper urinary tract infections in infants. *Clin Exp Nephrol*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712943>
447. Broadis, E., et al. 'Targeted top down' approach for the investigation of UTI: A 10-year follow-up study in a cohort of 1000 children. *J Pediatr Surg*, 2016. 12: 39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370630>
448. Shaikh, N.A., et al. Is ultrasound detect renal infections? *Med Forum Monthly*, 2016. 27: 16. <https://www.researchgate.net/publication/316504667>
449. Chang, S.J., et al. Elevated postvoid residual urine volume predicting recurrence of urinary tract infections in toilet-trained children. *Pediatr Nephrol*, 2015. 30: 1131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25673516>
450. Stoica, I., et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis in a paediatric cohort (1963-2016): Outcomes from a large single-center series. *J Pediatr Surg*, 2018. 14: 169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29233628>

451. Shiraishi, K., et al. Risk factors for breakthrough infection in children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2010. 183: 1527. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172558>
452. Quirino, I.G., et al. Combined use of late phase dimercapto-succinic acid renal scintigraphy and ultrasound as first line screening after urinary tract infection in children. *J Urol*, 2011. 185: 258. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074813>
453. Bosakova, A., et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is more sensitive than dimercaptosuccinic acid scintigraphy in detecting parenchymal lesions in children with acute pyelonephritis: A prospective study. *J Pediatr Surg*, 2018. 14: 269. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29588142>
454. Michaud, J.E., et al. Cost and radiation exposure in the workup of febrile pediatric urinary tract infections. *J Surg Res*, 2016. 203: 313. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363638>
455. Siomou, E., et al. Implications of 99mTc-DMSA scintigraphy performed during urinary tract infection in neonates. *Pediatrics*, 2009. 124: 881. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19661052>
456. Shaikh, N., et al. Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 2016: CD010657. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27378557>
457. Mazzi, S., et al. Timing of voiding cystourethrography after febrile urinary tract infection in children: A systematic review. *Arch Dis Child*, 2019. 105: 264. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466991>
458. Spencer, J.D., et al. The accuracy and health risks of a voiding cystourethrogram after a febrile urinary tract infection. *J Pediatr Urol*, 2012. 8: 72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21126919>
459. Ntoulia, A., et al. Contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS) with the intravesical administration of the ultrasound contrast agent Optison for vesicoureteral reflux detection in children: a prospective clinical trial. *Pediatr Radiol*, 2018. 48: 216. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181582>
460. Lee, L.C., et al. The role of voiding cystourethrography in the investigation of children with urinary tract infections. *Can Urol Assoc J*, 2016. 10: 210. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27713802>
461. Pauchard, J.-Y., et al. Avoidance of voiding cystourethrography in infants younger than 3 months with *Escherichia coli* urinary tract infection and normal renal ultrasound. *Arch Dis Child*, 2017. 102: 804. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408468>
462. Shaikh, N., et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr*, 2014. 168: 893. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25089634>
463. Rianthavorn, P., et al. Probabilities of Dilating Vesicoureteral Reflux in Children with First Time Simple Febrile Urinary Tract Infection, and Normal Renal and Bladder Ultrasound. *J Urol*, 2016. 196: 1541. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181502>
464. Bahat, H., et al. Predictors of grade 3-5 vesicoureteral reflux in infants <= 2 months of age with pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*, 2019. 34: 907. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30588547>
465. Mola, G., et al. Selective imaging modalities after first pyelonephritis failed to identify significant urological anomalies, despite normal antenatal ultrasounds. *Acta Paediatr*, 2017. 106: 1176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437563>
466. Nandagopal, R., et al. Transient Pseudohypoaldosteronism due to Urinary Tract Infection in Infancy: A Report of 4 Cases. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009. 2009: 195728. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19946403>
467. Tutunculer, F., et al. Transient Pseudohypoaldosteronism in an infant with urinary tract anomaly. *Pediatr Int*, 2004. 46: 618. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15491397>
468. Robinson, J.L., et al. Management of urinary tract infections in children in an era of increasing antimicrobial resistance. *Exp Rev Anti-Infect Ther*, 2016. 14: 809. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27348347>
469. Contopoulos-Ioannidis, D.G., et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2004. 114: e111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15231982>
470. Dore-Bergeron, M.J., et al. Urinary tract infections in 1- to 3-month-old infants: ambulatory treatment with intravenous antibiotics. *Pediatrics*, 2009. 124: 16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19564278>
471. Gauthier, M., et al. Treatment of urinary tract infections among febrile young children with daily intravenous antibiotic therapy at a day treatment center. *Pediatrics*, 2004. 114: e469. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15466073>
472. Shaikh, N., et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr*, 2016. 170: 848. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27455161>
473. Roman, H.K., et al. Diagnosis and management of bacteremic urinary tract infection in infants. *Hosp Pediatr*, 2015. 5: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25554753>
474. Bouissou, F., et al. Prospective, randomized trial comparing short and long intravenous antibiotic treatment of acute pyelonephritis in children: dimercaptosuccinic acid scintigraphic evaluation at 9 months. *Pediatrics*, 2008. 121: e553. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18267977>
475. Desai, S., et al. Parenteral antibiotic therapy duration in young infants with bacteremic urinary tract infections. *Pediatrics*, 2019. 144: e20183844. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431480>

476. Hodson, E.M., et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: Cd003772. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943796>
477. Craig, J.C., et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med*, 2009. 361: 1748. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19864673>
478. Neuhaus, T.J., et al. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. *Eur J Pediatr*, 2008. 167: 1037. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18074149>
479. Hoberman, A., et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*, 1999. 104: 79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10390264>
480. Salomonsson, P., et al. Best oral empirical treatment for pyelonephritis in children: Do we need to differentiate between age and gender? *Infect Dis (Lond)*, 2016. 48: 721. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27300266>
481. Mak, R.H., et al. Are oral antibiotics alone efficacious for the treatment of a first episode of acute pyelonephritis in children? *Nat Clin Pract Nephrol*, 2008. 4: 10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17971799>
482. Janett, S., et al. Pyuria and microbiology in acute bacterial focal nephritis: A systematic review. *Minerva Med*, 2019. 110: 232. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30809996>
483. Bryce, A., et al. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*, 2016. 352: i939. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980184>
484. Flokas, M.E., et al. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 2016. 73: 547. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475789>
485. Fostira, E., et al. Short-term antibiotic exposure affected the type and resistance of uropathogens similar to long-term antibiotic prophylaxis in children hospitalised for urinary tract infections. *Acta Paediatr*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31746494>
486. Uyar Aksu, N., et al. Childhood urinary tract infection caused by extended-spectrum betalactamase-producing bacteria: Risk factors and empiric therapy. *Pediatr Int*, 2017. 59: 176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27501161>
487. Kara, A., et al. The use of nitrofurantoin for children with acute cystitis caused by extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Pediatr Surg*, 2019. 15: 378. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31014984>
488. Alsubaie, S.S., et al. Current status of long-term antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children: An antibiotic stewardship challenge. *Kidney Res Clin Pract*, 2019. 38: 441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31739385>
489. Keren, R., et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics*, 2015. 136: e13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055855>
490. Shaikh, N., et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. *Pediatrics*, 2016. 137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26647376>
491. Dray, E.V., et al. Recurrent urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying: is there a role for intravesical therapy? *Transl Androl Urol*, 2017. 6: S163. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791235>
492. Naber, K.G., et al., EAU/International Consultation on Urological Infections 2010, European Association of Urology: The Netherlands.
493. Durham, S.H., et al. Cranberry Products for the Prophylaxis of Urinary Tract Infections in Pediatric Patients. *Ann Pharmacother*, 2015. 49: 1349. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26400007>
494. Sadeghi-Bojd, S., et al. Efficacy of Probiotic Prophylaxis After The First Febrile Urinary Tract Infection in Children With Normal Urinary Tracts. *J Pediatr Infect Dis Soc*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100124>
495. Hosseini, M., et al. The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg*, 2017. 13: 581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102297>
496. Kahbazi, M., et al. Vitamin A supplementation is effective for improving the clinical symptoms of urinary tract infections and reducing renal scarring in girls with acute pyelonephritis: a randomized, double-blind placebo-controlled, clinical trial study. *Complement Ther Med*, 2019. 42: 429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30670279>
497. Zhang, G.Q., et al. The effect of vitamin A on renal damage following acute pyelonephritis in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Nephrol*, 2016. 31: 373. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25980468>
498. Yousefichaijan, P., et al. Vitamin E as adjuvant treatment for urinary tract infection in girls with acute pyelonephritis. *Iranian J Kidney Dis*, 2015. 9: 97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851287>
499. Chen, C.J., et al. The use of steroid cream for physiologic phimosis in male infants with a history of UTI and normal renal ultrasound is associated with decreased risk of recurrent UTI. *J Pediatr Surg*, 2019. 15: 472. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345734>
500. Kotoula, A., et al. Comparative efficacies of procalcitonin and conventional inflammatory markers for prediction of renal parenchymal inflammation in pediatric first urinary tract infection. *Urology*, 2009. 73: 782. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152962>
501. Zhang, H., et al. Diagnostic value of serum procalcitonin for acute pyelonephritis in infants and children with urinary tract infections: an updated meta-analysis. *World J Urol*, 2016. 34: 431. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26142087>

502. Austin, P.F., et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 471. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772695>
503. Bakker, E., et al. Voiding habits and wetting in a population of 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. *Scand J Urol Nephrol*, 2002. 36: 354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12487740>
504. Hellstrom, A.L., et al. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. *Eur J Pediatr*, 1990. 149: 434. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2332015>
505. Soderstrom, U., et al. Urinary and faecal incontinence: a population-based study. *Acta Paediatr*, 2004. 93: 386. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15124844>
506. Sureshkumar, P., et al. A population based study of 2,856 school-age children with urinary incontinence. *J Urol*, 2009. 181: 808. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19110268>
507. Bloom, D.A., et al. Toilet habits and continence in children: an opportunity sampling in search of normal parameters. *J Urol*, 1993. 149: 1087. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8483218>
508. Bower, W.F., et al. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. *Br J Urol*, 1996. 78: 602. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8944518>
509. Mattsson, S. Urinary incontinence and nocturia in healthy schoolchildren. *Acta Paediatr*, 1994. 83: 950. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7819693>
510. Sureshkumar, P., et al. Daytime urinary incontinence in primary school children: a population-based survey. *J Pediatr*, 2000. 137: 814. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113838>
511. Vaz, G.T., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children. *Pediatr Nephrol*, 2012. 27: 597. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21969094>
512. Borch, L., et al. Bladder and bowel dysfunction and the resolution of urinary incontinence with successful management of bowel symptoms in children. *Acta Paediatr*, 2013. 102: e215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23368903>
513. Veiga, M.L., et al. Constipation in children with isolated overactive bladders. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 945. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23462384>
514. Franco, I. Overactive bladder in children. Part 1: Pathophysiology. *J Urol*, 2007. 178: 761. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17631323>
515. Niemczyk, J., et al. Incontinence in children with treated attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 141.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863677>
516. Chang, S.J., et al. Treatment of daytime urinary incontinence: A standardization document from the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26473630>
517. Hoebeke, P., et al. Diagnostic evaluation of children with daytime incontinence. *J Urol*, 2010. 183: 699. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022025>
518. Hjalmas, K., et al. Lower urinary tract dysfunction and urodynamics in children. *Eur Urol*, 2000. 38: 655. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11096254>
519. Ambartsumyan, L., et al. Simultaneous urodynamic and anorectal manometry studies in children: insights into the relationship between the lower gastrointestinal and lower urinary tracts. *Neurogastroenterol Motil*, 2016. 28: 924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27214097>
520. van Summeren, J., et al. Bladder Symptoms in Children With Functional Constipation: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018. 67: 552. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212423>
521. Chen, J.J., et al. Infant vesicoureteral reflux: a comparison between patients presenting with a prenatal diagnosis and those presenting with a urinary tract infection. *Urology*, 2003. 61: 442. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12597964>
522. Bauer, S.B., et al. International Children's Continence Society standardization report on urodynamic studies of the lower urinary tract in children. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 640. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25998310>
523. Parekh, D.J., et al. The use of radiography, urodynamic studies and cystoscopy in the evaluation of voiding dysfunction. *J Urol*, 2001. 165: 215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11125409>
524. Pfister, C., et al. The usefulness of a minimal urodynamic evaluation and pelvic floor biofeedback in children with chronic voiding dysfunction. *BJU Int*, 1999. 84: 1054. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10571635>
525. Schewe, J., et al. Voiding dysfunction in children: role of urodynamic studies. *Urol Int*, 2002. 69: 297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12444287>
526. Akbal, C., et al. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *J Urol*, 2005. 173: 969. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711352>
527. Farhat, W., et al. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol*, 2000. 164: 1011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958730>
528. Burgers, R.E., et al. Management of functional constipation in children with lower urinary tract symptoms: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*, 2013. 190: 29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313210>
529. Chang, S.J., et al. Constipation is associated with incomplete bladder emptying in healthy children. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22038844>

530. Neveus, T., et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*, 2006. 176: 314. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753432>
531. Yang, S.S., et al. Home uroflowmetry for the evaluation of boys with urinary incontinence. *J Urol*, 2003. 169: 1505. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12629404>
532. van Gool, J.D., et al. Multi-center randomized controlled trial of cognitive treatment, placebo, oxybutynin, bladder training, and pelvic floor training in children with functional urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33: 482. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23775924>
533. Campos, R.M., et al. Comparative, prospective, and randomized study between urotherapy and the pharmacological treatment of children with urinary incontinence. *Einstein (Sao Paulo)*, 2013. 11: 203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23843062>
534. Buckley, B.S., et al. Conservative interventions for treating functional daytime urinary incontinence in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 9: Cd012367. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532563>
535. Hoebeke, P., et al. Assessment of lower urinary tract dysfunction in children with non-neuropathic bladder sphincter dysfunction. *Eur Urol*, 1999. 35: 57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933796>
536. Barroso, U., Jr., et al. Electrical stimulation for lower urinary tract dysfunction in children: a systematic review of the literature. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 1429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21717502>
537. Bower, W.F., et al. A review of non-invasive electro neuromodulation as an intervention for nonneurogenic bladder dysfunction in children. *Neurourol Urodyn*, 2004. 23: 63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694460>
538. De Paepe, H., et al. Pelvic-floor therapy in girls with recurrent urinary tract infections and dysfunctional voiding. *Br J Urol*, 1998. 81 Suppl 3: 109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9634033>
539. Hellstrom, A.L. Urotherapy in children with dysfunctional bladder. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1992. 141: 106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1609245>
540. Lordelo, P., et al. Prospective study of transcutaneous parasacral electrical stimulation for overactive bladder in children: long-term results. *J Urol*, 2009. 182: 2900. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846164>
541. Vijverberg, M.A., et al. Bladder rehabilitation, the effect of a cognitive training programme on urge incontinence. *Eur Urol*, 1997. 31: 68. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9032538>
542. Desantis, D.J., et al. Effectiveness of biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics: a systematic review. *J Pediatr Urol*, 2011. 7: 342. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527216>
543. Kajbafzadeh, A.M., et al. Transcutaneous interferential electrical stimulation for the management of non-neuropathic underactive bladder in children: a randomised clinical trial. *BJU Int*, 2016. 117: 793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26086897>
544. Ladi-Seyedian, S., et al. Management of non-neuropathic underactive bladder in children with voiding dysfunction by animated biofeedback: a randomized clinical trial. *Urology*, 2015. 85: 205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444633>
545. Featherstone, N., et al. Ephedrine hydrochloride: novel use in the management of resistant nonneurogenic daytime urinary incontinence in children. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 915. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23332206>
546. Nijman, R.J., et al. Tolterodine treatment for children with symptoms of urinary urge incontinence suggestive of detrusor overactivity: results from 2 randomized, placebo controlled trials. *J Urol*, 2005. 173: 1334. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758796>
547. Marschall-Kehrel, D., et al. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Eur Urol*, 2009. 55: 729. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18502028>
548. Newgreen, D., et al. Long-Term Safety and Efficacy of Solifenacin in Children and Adolescents with Overactive Bladder. *J Urol*, 2017. 198: 928. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28506854>
549. Kramer, S.A., et al. Double-blind placebo controlled study of alpha-adrenergic receptor antagonists (doxazosin) for treatment of voiding dysfunction in the pediatric population. *J Urol*, 2005. 173: 2121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879863>
550. Hoebeke, P., et al. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol*, 2006. 176: 328. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753434>
551. Fernandez, N., et al. Neurostimulation Therapy for Non-neurogenic Overactive Bladder in Children: A Meta-analysis. *Urology*, 2017. 110: 201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28823638>
552. Groen, L.A., et al. Sacral neuromodulation with an implantable pulse generator in children with lower urinary tract symptoms: 15-year experience. *J Urol*, 2012. 188: 1313. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22902022>
553. Beksac, A.T., et al. Postvoidal residual urine is the most significant non-invasive diagnostic test to predict the treatment outcome in children with non-neurogenic lower urinary tract dysfunction. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 215.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27233211>
554. Bower, W.F., et al. The transition of young adults with lifelong urological needs from pediatric to adult services: An international children's continence society position statement. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 811. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27177245>

555. Lackgren, G., et al. Nocturnal enuresis: a suggestion for a European treatment strategy. *Acta Paediatr*, 1999. 88: 679. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10419258>
556. Neveus, T., et al. Enuresis--background and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 2000: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11196246>
557. Negoro, H., et al. Chronobiology of micturition: putative role of the circadian clock. *J Urol*, 2013. 190: 843. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429068>
558. Hjalmas, K., et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol*, 2004. 171: 2545. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15118418>
559. Caldwell, P.H., et al. Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 7: Cd003637. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23881652>
560. Glazener, C.M., et al. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005: Cd002911. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15846643>
561. Dehoorne, J.L., et al. Desmopressin toxicity due to prolonged half-life in 18 patients with nocturnal enuresis. *J Urol*, 2006. 176: 754. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813936>
562. Glazener, C.M., et al. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: Cd002112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12137645>
563. Gokce, M.I., et al. Does structured withdrawal of desmopressin improve relapse rates in patients with monosymptomatic enuresis? *J Urol*, 2014. 192: 530. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518770>
564. Glazener, C.M., et al. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003: Cd002117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12917922>
565. Snow-Lisy, D.C., et al. Update on Urological Management of Spina Bifida from Prenatal Diagnosis to Adulthood. *J Urol*, 2015. 194: 288. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25839383>
566. Lee, B., et al. British Association of Paediatric Urologists consensus statement on the management of the neuropathic bladder. *J Pediatr Surg*, 2016. 12: 76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946946>
567. Kessler, T.M., et al. Early proactive management improves upper urinary tract function and reduces the need for surgery in patients with myelomeningocele. *Neurourol Urodyn*, 2006. 25: 758. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16986135>
568. Rendeli, C., et al. Latex sensitisation and allergy in children with myelomeningocele. *Childs Nerv Syst*, 2005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15703967>
569. Bauer, S.B. Neurogenic bladder: Etiology and assessment. *Pediatr Nephrol*, 2008. 23: 541. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50062986>
570. Tarcn, T., et al. Long-term followup of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: Is followup necessary? *J Urol*, 2001. 165: 564. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176436>
571. McGuire, E.J., et al. Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a followup study. *J Urol*, 1983. 129: 823. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6842712>
572. Hopps, C.V., et al. Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. *J Urol*, 2003. 169: 305. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478177>
573. Bauer, S. Clean intermittent catheterization of infants with myelodysplasia - the argument for early assessment and treatment of infants with spina bifida. *Dialog Pediatr Urol*, 2000. 23: 2. [No abstract available].
574. Sillen, U., et al. Development of the urodynamic pattern in infants with myelomeningocele. *Br J Urol*, 1996. 78: 596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8944517>
575. Thorup, J., et al. Urological outcome after myelomeningocele: 20 years of follow-up. *BJU Int*, 2011. 107: 994. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860652>
576. Veenboer, P.W., et al. Upper and Lower Urinary Tract Outcomes in Adult Myelomeningocele Patients: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 2012. 7: e48399. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23119003>
577. Lloyd, J.C., et al. Reviewing definitions of urinary continence in the contemporary spina bifida literature: A call for clarity. *J Pediatr Surg*, 2013. 9: 567. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52491875>
578. Khoshnood, B., et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ*, 2015. 351: h5949. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26601850>
579. Adzick, N.S., et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*, 2011. 364: 993. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21306277>
580. Brock, J.W., 3rd, et al. Bladder Function After Fetal Surgery for Myelomeningocele. *Pediatrics*, 2015. 136: e906. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26416930>
581. Torre, M., et al. Long-term urologic outcome in patients with caudal regression syndrome, compared with meningomyelocele and spinal cord lipoma. *J Pediatric Surg*, 2008. 43: 530. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358295>
582. Maerzheuser, S., et al. German network for congenital uro-rectal malformations: first evaluation and interpretation of postoperative urological complications in anorectal malformations. *Pediatr Surg Int*, 2011. 27: 1085. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21792651>
583. Hinman, F., et al. Vesical and Ureteral Damage from Voiding Dysfunction in Boys Without Neurologic or Obstructive Disease. *J Urol*, 2017. 197: S127. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4695119>

584. Ochoa, B. Can a congenital dysfunctional bladder be diagnosed from a smile? The Ochoa syndrome updated. *Pediatr Nephrol*, 2004. 19: 6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14648341>
585. Drzewiecki, B.A., et al. Urodynamic testing in children: Indications, technique, interpretation and significance. *J Urol*, 2011. 186: 1190. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51573934>
586. Bauer, S.B., et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *Jama*, 1984. 252: 650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6737668>
587. Madersbacher, H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. *Paraplegia*, 1990. 28: 217. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2235029>
588. Wide, P., et al. Renal preservation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction followed in a national program. *J Pediatr Surg*, 2012. 8: 187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51318737>
589. Stein, R., et al. (2013) S2k Leitlinie AWMF Register 043/047: Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Meningomyelocele. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00120-013-3403-2>
590. Routh, J.C., et al. Design and Methodological Considerations of the Centers for Disease Control and Prevention Urologic and Renal Protocol for the Newborn and Young Child with Spina Bifida. *J Urol*, 2016. 196: 1728. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475969>
591. Fox, J.A., et al. Cystatin C as a marker of early renal insufficiency in children with congenital neuropathic bladder. *J Urol*, 2014. 191: 1602. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/53070137>
592. Dangle, P.P., et al. Cystatin C-calculated Glomerular Filtration Rate-A Marker of Early Renal Dysfunction in Patients With Neuropathic Bladder. *Urology*, 2017. 100: 213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542858>
593. Fernbach, S.K., et al. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*, 1993. 23: 478. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8255658>
594. Kim, W.J., et al. Can Bladder Wall Thickness Predict Videourodynamic Findings in Children with Spina Bifida? *J Urol.*, 2015. 194: 180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25776909>
595. Bauer, S.B., et al. International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 610. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51980168>
596. Almodhen, F., et al. Postpubertal Urodynamic and Upper Urinary Tract Changes in Children With Conservatively Treated Myelomeningocele. *J Urol*, 2007. 178: 1479. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47368429>
597. Foon, R., et al. Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076941>
598. Shekarriz, B., et al. Lack of morbidity from urodynamic studies in children with asymptomatic bacteriuria. *Urology*, 1999. 54: 359. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10443739>
599. Aoki, H., et al. [Evaluation of neurogenic bladder in patients with spinal cord injury using a CMG. EMG study and CMG.UFM.EMG study]. *Hinyokika Kiyo*, 1985. 31: 937. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4061211>
600. Bradley, C.S., et al. Urodynamic evaluation of the bladder and pelvic floor. *Gastroenterol Clin North Am*, 2008. 37: 539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18793995>
601. Casado, J.S., et al. [Urodynamic assessment of the voiding phase in childhood]. *Arch Esp Urol*, 2002. 55: 177. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12014050>
602. Wen, J.G., et al. Cystometry techniques in female infants and children. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2000. 11: 103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10805268>
603. Zermann, D.H., et al. Diagnostic value of natural fill cystometry in neurogenic bladder in children. *Eur Urol*, 1997. 32: 223. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9286658>
604. Jorgensen, B., et al. Natural Fill Urodynamics and Conventional Cystometrogram in Infants With Neurogenic Bladder. *J Urol*, 2009. 181: 1862. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50430551>
605. Leonardo, C.R., et al. Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. *Pediatr Nephrol*, 2007. 22: 1891. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47506229>
606. Shiroyanagi, Y., et al. The Significance of ^{99m}Tc-Dimerapto-Succinic Acid Renal Scan in Children With Spina Bifida During Long-Term Followup. *J Urol*, 2009. 181: 2262. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50456257>
607. Veenboer, P.W., et al. Diagnostic accuracy of Tc-99m DMSA scintigraphy and renal ultrasonography for detecting renal scarring and relative function in patients with spinal dysraphism. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 513. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24706504>
608. Jorgensen, B., et al. Long-term follow-up in spinal dysraphism: Outcome of renal function and urinary and faecal continence. *Scand J Urol and Nephrol*, 2010. 44: 95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20187759>
609. Olesen, J.D., et al. The association between urinary continence and quality of life in paediatric patients with spina bifida and tethered cord. *Paediatr Child Health (Canada)*, 2013. 18: e32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24421717>
610. Araujo, E.J., et al. Outcomes of infants followed-up at least 12 months after fetal open and endoscopic surgery for meningomyelocele: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27305320>

611. Leal da Cruz, M., et al. A 4-year prospective urological assessment of in utero Myelomeningocele repair: Does gestational age at birth play a role at later neurogenic bladder pattern? *J Urol*, 2016. 14: 14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988193>
612. Carr, M.C. Urological results after fetal myelomeningocele repair in pre-MOMS trial patients at the children's hospital of Philadelphia. *Fetal Diagn Ther*, 2015. 37: 211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/53238520>
613. Danzer, E., et al. Long-term neurofunctional outcome, executive functioning, and behavioral adaptive skills following fetal myelomeningocele surgery. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. 214: 269.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26440692>
614. Horst, M., et al. Prenatal myelomeningocele repair: Do bladders better? *Neurourol Urodyn*, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862250>
615. Macedo, A., et al. Urological evaluation of patients that had undergone in utero myelomeningocele closure: A prospective assessment at first presentation and early follow-up. Do their bladder benefit from it? *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/53114791>
616. Kafer, M., et al. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol*, 1999. 162: 1068. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458433>
617. Park, J.M. Early reduction of mechanical load of the bladder improves compliance: experimental and clinical observations. *Dial Pediatr Urol* 2000. 23: 6. [No abstract available].
618. Dik, P., et al. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol*, 2006. 49: 908. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16458416>
619. Joseph, D.B., et al. Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. *Pediatrics*, 1989. 84: 78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2740179>
620. Lindehall, B., et al. Long-term intermittent catheterization: the experience of teenagers and young adults with myelomeningocele. *J Urol*, 1994. 152: 187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8201663>
621. Kiddoo, D., et al. Randomized Crossover Trial of Single Use Hydrophilic Coated vs Multiple Use Polyvinylchloride Catheters for Intermittent Catheterization to Determine Incidence of Urinary Infection. *J Urol.*, 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25584995>
622. Prieto, J., et al. Intermittent catheterisation for long-term bladder management [Systematic Review]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 9: 9. CD006008 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208303>
623. Moore, K.N., et al. Long-term bladder management by intermittent catheterisation in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD006008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943874>
624. Lindehall, B., et al. Complications of clean intermittent catheterization in young females with myelomeningocele: 10 to 19 years of followup. *J Urol*, 2007. 178: 1053. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17632181>
625. Lucas, E.J., et al. Comparison of the microbiological milieu of patients randomized to either hydrophilic or conventional PVC catheters for clean intermittent catheterization. *J Pediatr Surg*, 2016. 12: 172.e1./ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26951923>
626. Andersson, K.E., et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol*, 2009. 19: 380. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19448545>
627. Rawashdeh, Y.F., et al. International children's continence society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 615. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22532368>
628. Abrams, P., et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol*, 2006. 148: 565. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16751797>
629. Hegde, S.S., et al. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci*, 1999. 64: 419. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10069505>
630. Goessl, C., et al. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology*, 1998. 51: 94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9457296>
631. Lee, J.H., et al. Efficacy, tolerability, and safety of oxybutynin chloride in pediatric neurogenic bladder with spinal dysraphism: A retrospective, multicenter, observational study. *Korean J Urol*, 2014. 55: 828. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512818>
632. Krause, P., et al. Pharmacokinetics of intravesical versus oral oxybutynin in healthy adults: results of an open label, randomized, prospective clinical study. *J Urol*, 2013. 190: 1791. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23669567>
633. Van Meel, T.D., et al. The effect of intravesical oxybutynin on the ice water test and on electrical perception thresholds in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 391. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19787712>
634. Humblet, M., et al. Long-term outcome of intravesical oxybutynin in children with detrusor-sphincter dyssynergia: With special reference to age-dependent parameters. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 336. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52968069>
635. Guerra, L.A., et al. Intravesical Oxybutynin for Children With Poorly Compliant Neurogenic Bladder: A Systematic Review. *J Urol*, 2008. 180: 1091. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50210499>

636. Cartwright, P.C., et al. Efficacy and Safety of Transdermal and Oral Oxybutynin in Children With Neurogenic Detrusor Overactivity. *J Urol*, 2009. 182: 1548. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50612864>
637. Gish, P., et al. Spectrum of Central Anticholinergic Adverse Effects Associated with Oxybutynin: Comparison of Pediatric and Adult Cases. *J Pediatr*, 2009. 155: 432. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19732583>
638. Todorova, A., et al. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol*, 2001. 41: 636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11402632>
639. Giramonti, K.M., et al. The effects of anticholinergic drugs on attention span and short-term memory skills in children. *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 315. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17828786>
640. Veenboer, P.W., et al. Behavioral effects of long-term antimuscarinic use in patients with spinal dysraphism: A case control study. *J Urol*, 2013. 190: 2228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52821065>
641. Reddy, P.P., et al. Long-term efficacy and safety of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Pediatr Surg*, 2008. 4: 428. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50195955>
642. Mahanta, K., et al. Comparative efficacy and safety of extended-release and instant-release tolterodine in children with neural tube defects having cystometric abnormalities. *J Pediatr Urol*, 2008. 4: 118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18631906>
643. Bolduc, S., et al. Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. *J Urol*, 2009. 182: 2033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695628>
644. Bolduc, S., et al. Prospective open label study of solifenacin for overactive bladder in children. *J Urol*, 2010. 184: 1668. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51040341>
645. Christoph, F., et al. Long-term efficacy of tolterodine and patient compliance in pediatric patients with neurogenic detrusor overactivity. *Urol Int*, 2007. 79: 55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47051820>
646. Nadeau, G., et al. Double anticholinergic therapy for refractory neurogenic and nonneurogenic detrusor overactivity in children: Long-term results of a prospective open-label study. *Can Urol Assoc J*, 2014. 8: 175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024786>
647. Schulte-Baukloh, H., et al. Urodynamic effects of propiverine in children and adolescents with neurogenic bladder: Results of a prospective long-term study. *J Pediatr Surg*, 2012. 8: 386. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51611912>
648. Wu, H.Y., et al. Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment. *J Urol*, 1997. 157: 2295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9146656>
649. Wollner, J., et al. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new beta-3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2016. 54: 78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26503222>
650. Austin, P.F., et al. Alpha-adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *J Urol*, 1999. 162: 1064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458432>
651. Homsy, Y., et al. Phase IIb/III dose ranging study of tamsulosin as treatment for children with neuropathic bladder. *J Urol*, 2011. 186: 2033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51634187>
652. Tsuda, Y., et al. Population pharmacokinetics of tamsulosin hydrochloride in paediatric patients with neuropathic and non-neuropathic bladder. *Brit J Clin Pharmacol*, 2010. 70: 88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20642551>
653. Hascoet, J., et al. Outcomes of intra-detrusor injections of botulinum toxin in patients with spina bifida: A systematic review. [Review]. *Neurourol Urodyn*, 2016. 17: 17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27187872>
654. Sager, C., et al. Pharmacotherapy in pediatric neurogenic bladder intravesical botulinum toxin type a. *Isrn Urology Print*, 2012. 2012: 763159. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22720170>
655. Tiryaki, S., et al. Botulinum injection is useless on fibrotic neuropathic bladders. *J Pediatr Surg*, 2015. 11: 27.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448589>
656. Horst, M., et al. Repeated Botulinum-A toxin injection in the treatment of neuropathic bladder dysfunction and poor bladder compliance in children with myelomeningocele. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 1546. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51478950>
657. Mascarenhas, F., et al. Trigonal injection of botulinum toxin-A does not cause vesicoureteral reflux in neurogenic patients. *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 311. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17914742>
658. Altaeel, W., et al. Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Urol*, 2006. 175: 1102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469632>
659. Leitner, L., et al. More Than 15 Years of Experience with Intradetrusor OnabotulinumtoxinA Injections for Treating Refractory Neurogenic Detrusor Overactivity: Lessons to Be Learned. *Eur Urol*, 2016. 70: 522. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27106070>
660. Greer, T., et al. Ten years of experience with intravesical and intrasphincteric onabotulinumtoxinA in children. *J Pediatr Surg*, 2016. 12: 94.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472538>
661. Franco, I., et al. The Use of Botulinum Toxin A Injection for the Management of External Sphincter Dyssynergia in Neurologically Normal Children. *J Urol*, 2007. 178: 1775. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47368508>
662. Mokhless, I., et al. Botulinum A toxin urethral sphincter injection in children with nonneurogenic neurogenic bladder. *J Urol*, 2006. 176: 1767. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945643>

663. Hagerty, J.A., et al. Intravesical Electrotherapy for Neurogenic Bladder Dysfunction: A 22-Year Experience. *J Urol*, 2007. 178: 1680. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47368511>
664. Boone, T.B., et al. Transurethral intravesical electrotherapy for neurogenic bladder dysfunction in children with myelodysplasia: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 1992. 148: 550. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1640520>
665. Cheng, E.Y., et al. Bladder stimulation therapy improves bladder compliance: results from a multiinstitutional trial. *J Urol*, 1996. 156: 761. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8683778>
666. Guys, J.M., et al. Sacral neuromodulation for neurogenic bladder dysfunction in children. *J Urol*, 2004. 172: 1673. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371787>
667. Lansen-Koch, S.M.P., et al. Sacral nerve modulation for defaecation and micturition disorders in patients with spina bifida. *Colorectal Disease*, 2012. 14: 508. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689346>
668. Capitanucci, M.L., et al. Long-term efficacy of percutaneous tibial nerve stimulation for different types of lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol*, 2009. 182: 2056. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695611>
669. Xiao, C.G., et al. An artificial somatic-central nervous system-autonomic reflex pathway for controllable micturition after spinal cord injury: preliminary results in 15 patients. *J Urol*, 2003. 170: 1237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501733>
670. Tuite, G.F., et al. Urological Outcome of the Xiao Procedure in Children with Myelomeningocele and Lipomyelomeningocele Undergoing Spinal Cord Detethering. *J Urol*, 2016. 196: 1735. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27288694>
671. Bloom, D.A., et al. Urethral dilation improves bladder compliance in children with myelomeningocele and high leak point pressures. *J Urol*, 1990. 144: 430. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2374216>
672. Park, J.M., et al. External urethral sphincter dilation for the management of high risk myelomeningocele: 15-year experience. *J Urol*, 2001. 165: 2383. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371982>
673. Wan, J. The role of urethral dilation in managing pediatric neurogenic bladder dysfunction. *Curr Urol Rep*, 2009. 10: 153. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239821>
674. Blocksom, B.H., Jr. Bladder pouch for prolonged tubeless cystostomy. *J Urol*, 1957. 78: 398. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13476506>
675. Lee, M.W., et al. Intractable high-pressure bladder in female infants with spina bifida: clinical characteristics and use of vesicostomy. *Urology*, 2005. 65: 568. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15780378>
676. Mosiello, G., et al. Button Cystostomy: Is it really a Safe and Effective Therapeutic Option in Paediatric Patients with Neurogenic Bladder? *Urology*, 2016. 29: 29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693876>
677. Ausili, E., et al. Transanal irrigation in myelomeningocele children: an alternative, safe and valid approach for neurogenic constipation. *Spinal Cord*, 2010. 48: 560. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20084075>
678. Christensen, P., et al. Long-term outcome and safety of transanal irrigation for constipation and fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*, 2009. 52: 286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19279425>
679. Malone, P.S., et al. Preliminary report: the antegrade continence enema. *Lancet*, 1990. 336: 1217. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1978072>
680. Anselmo, C.B., et al. Left-colon antegrade enema (LACE): Long-term experience with the Macedo- Malone approach. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26417710>
681. Siddiqui, A.A., et al. Long-term follow-up of patients after antegrade continence enema procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011. 52: 574. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21502828>
682. Zegers, B.S.H.J., et al. Urinary tract infections in children with spina bifida: An inventory of 41 European centers. *Pediatr Nephrol*, 2009. 24: 783. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50357955>
683. Hansson, S., et al. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. *Pediatrics*, 1989. 84: 964. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2587151>
684. Hansson, S., et al. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: I--Stability of urinary isolates. *BMJ*, 1989. 298: 853. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2497822>
685. Zegers, S.H., et al. The influence of antibiotic prophylaxis on bacterial resistance in urinary tract infections in children with spina bifida. *BMC Infect Dis*, 2017. 17: 63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28081719>
686. Akil, I., et al. Do patients with neurogenic bladder treated with clean intermittent catheterization need antibacterial prophylaxis? *Turkish J Med Sci*, 2016. 46: 1151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27513418>
687. Mutlu, H., et al. Urinary tract infection prophylaxis in children with neurogenic bladder with cranberry capsules: randomized controlled trial. *Isrn Pediatr Print*, 2012. 2012: 317280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22811926>
688. Johnson, H.W., et al. A short-term study of nitrofurantoin prophylaxis in children managed with clean intermittent catheterization. *Pediatrics*, 1994. 93: 752. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8165073>
689. Schlager, T.A., et al. Nitrofurantoin prophylaxis for bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. *J Pediatr*, 1998. 132: 704. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9580774>
690. Schlager, T.A., et al. Effect of a single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying. *Pediatrics*, 2001. 108: E71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11581479>

691. Kanaheswari, Y., et al. Urinary tract infection and bacteriuria in children performing clean intermittent catheterization with reused catheters. *Spinal Cord*, 2014. 25: 25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25420498>
692. Defoor, W., et al. Safety of gentamicin bladder irrigations in complex urological cases. *J Urol*, 2006. 175: 1861. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600780>
693. Wan, J., et al. Intravesical instillation of gentamicin sulfate: in vitro, rat, canine, and human studies. *Urology*, 1994. 43: 531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8154077>
694. Misseri, R., et al. Reflux in cystoplasties. *Arch Esp Urol*, 2008. 61: 213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18491737>
695. Soygur, T., et al. The need for ureteric re-implantation during augmentation cystoplasty: videourodynamic evaluation. *BJU Int*, 2010. 105: 530. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19583716>
696. Helmy, T.E., et al. Vesicouretral reflux with neuropathic bladder: Studying the resolution rate after ileocystoplasty. *Urology*, 2013. 82: 425. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52558103>
697. Polackwich, A.S., et al. Long-term followup after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid copolymer in patients with neurogenic bladder. *J Urol*, 2012. 188: 1511. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52167584>
698. Engel, J.D., et al. Surgical versus endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol*, 1997. 157: 2291. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9146655>
699. Verhoef, M., et al. Sex education, relationships, and sexuality in young adults with spina bifida. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005. 86: 979. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15895345>
700. Elias, E.R., et al. Precocious puberty in girls with myelodysplasia. *Pediatrics*, 1994. 93: 521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8115222>
701. Cardenas, D.D., et al. Sexual Functioning in Adolescents and Young Adults With Spina Bifida. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008. 89: 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18164327>
702. Gatti, C., et al. Predictors of successful sexual partnering of adults with spina bifida. *J Urol*, 2009. 182: 1911. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695634>
703. Lassmann, J., et al. Sexual function in adult patients with spina bifida and its impact on quality of life. *J Urol*, 2007. 178: 1611. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707040>
704. Palmer, J.S., et al. Erectile dysfunction in patients with spina bifida is a treatable condition. *J Urol*, 2000. 164: 958. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958716>
705. Bong, G.W., et al. Sexual health in adult men with spina bifida. *Sci World J*, 2007. 7: 1466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17767363>
706. Overgoor, M.L.E., et al. Increased sexual health after restored genital sensation in male patients with spina bifida or a spinal cord injury: The TOMAX procedure. *J Urol*, 2013. 189: 626. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52359089>
707. Stein, R., et al. Bladder augmentation and urinary diversion in patients with neurogenic bladder: Surgical considerations. *J Pediatr Urol*, 2012. 8: 153. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22264521>
708. Castellan, M., et al. Complications after use of gastric segments for lower urinary tract reconstruction. *J Urol*, 2012. 187: 1823. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51915753>
709. Nguyen, D.H., et al. The syndrome of dysuria and hematuria in pediatric urinary reconstruction with stomach. *J. Urol.*, 1993. 150: 707 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8326629>
710. Boissier, R., et al. What is the outcome of paediatric gastrocystoplasty when the patients reach adulthood? *BJU Int*, 2016. 118: 980. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27322857>
711. Bogaert, G.A., et al. The physiology of gastrocystoplasty: once a stomach, always a stomach. *J Urol*, 1995. 153: 1977. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7752376>
712. Herschorn, S., et al. Patient perspective of long-term outcome of augmentation cystoplasty for neurogenic bladder. *Urology*, 1998. 52: 672. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9763092>
713. Medel, R., et al. Urinary continence outcome after augmentation ileocystoplasty as a single surgical procedure in patients with myelodysplasia. *J Urol*, 2002. 168: 1849. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352374>
714. McNamara, E.R., et al. 30-Day morbidity after augmentation enterocystoplasty and appendicovesicostomy: A NSQIP pediatric analysis. *J Pediatr Surg*, 2015. 11: 209.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26049255>
715. Du, K., et al. Enterocystoplasty 30-day outcomes from National Surgical Quality Improvement Program Pediatric 2012. *J Pediatric Surg*, 2015. 50: 1535. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957024>
716. Scales, C.D., Jr., et al. Evaluating outcomes of enterocystoplasty in patients with spina bifida: a review of the literature. *J Urol*, 2008. 180: 2323. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930285>
717. Metcalfe, P.D., et al. Bladder augmentation: complications in the pediatric population. *Curr Urol Rep*, 2007. 8: 152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303021>
718. Schlomer, B.J., et al. Cumulative incidence of outcomes and urologic procedures after augmentation cystoplasty. *J Pediatr Surg*, 2014. 10: 1043. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/53106110>
719. Roth, J., et al. Long-Term Sequela of Pediatric Bladder Reconstruction. *Curr Bladder Dysf Rep*, 2015. 10: 419. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30314731>

720. Casperson, K.J., et al. Ventriculoperitoneal shunt infections after bladder surgery: is mechanical bowel preparation necessary? *J Urol*, 2011. 186: 1571. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855924>
721. Stein, R., et al. Bladder augmentation and urinary diversion in patients with neurogenic bladder: non-surgical considerations. *J Pediatr Urol*, 2012. 8: 145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21493159>
722. Biardeau, X., et al. Risk of malignancy after augmentation cystoplasty: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25867054>
723. Higuchi, T.T., et al. Augmentation cystoplasty and risk of neoplasia: fact, fiction and controversy. *J Urol*, 2010. 184: 2492. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20961577>
724. Higuchi, T.T., et al. Annual endoscopy and urine cytology for the surveillance of bladder tumors after enterocystoplasty for congenital bladder anomalies. *J Urol*, 2011. 186: 1791. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944100>
725. Kokorowski, P.J., et al. Screening for malignancy after augmentation cystoplasty in children with spina bifida: A decision analysis. *J Urol*, 2011. 186: 1437. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51577929>
726. Hamid, R., et al. Routine surveillance cystoscopy for patients with augmentation and substitution cystoplasty for benign urological conditions: is it necessary? *BJU Int*, 2009. 104: 392. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239457>
727. Lopez Pereira, P., et al. Are urodynamic studies really needed during bladder augmentation followup? *J Pediatr Surg*, 2009. 5: 30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50262453>
728. Eckstein, H.B., et al. Uretero-Cystoplastik. *Akt. Urol*, 1973. 4: 255. [No abstract available].
729. Youssif, M., et al. Augmentation ureterocystoplasty in boys with valve bladder syndrome. *J Pediatr Urol*, 2007. 3: 433. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947790>
730. Husmann, D.A., et al. Ureterocystoplasty: indications for a successful augmentation. *J Urol*, 2004. 171: 376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665935>
731. Marte, A., et al. A long-term follow-up of autoaugmentation in myelodysplastic children. *BJU Int*, 2002. 89: 928. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12010242>
732. Cartwright, P.C., et al. Bladder autoaugmentation: early clinical experience. *J Urol*, 1989. 142: 505. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2746767>
733. Chrzan, R., et al. Detrusorectomy reduces the need for augmentation and use of antimuscarinics in children with neuropathic bladders. *J Pediatr Surg*, 2013. 9: 193. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51877943>
734. Hansen, E.L., et al. Promising long-term outcome of bladder autoaugmentation in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol*, 2013. 190: 1869. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707450>
735. Cartwright, P.C. Bladder autoaugmentation (partial detrusor myectomy)--where does it stand after 2 decades? *J Urol*, 2013. 190: 1643. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23954194>
736. Dik, P., et al. Detrusorectomy for neuropathic bladder in patients with spinal dysraphism. *J Urol*, 2003. 170: 1351. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501768>
737. Bandi, G., et al. Comparison of traditional enterocystoplasty and seromuscular colocolocystoplasty lined with urothelium. *J Pediatr Urol*, 2007. 3: 484. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947800>
738. Joseph, D.B., et al. Autologous cell seeded biodegradable scaffold for augmentation cystoplasty: Phase II study in children and adolescents with spina bifida. *J Urol*, 2014. 191: 1389. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/53074764>
739. Atala, A., et al. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet*, 2006. 367: 1241. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631879>
740. Austin, P.F., et al. Advantages of rectus fascial slings for urinary incontinence in children with neuropathic bladders. *J Urol*, 2001. 165: 2369. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11398778>
741. Guys, J.M., et al. Endoscopic treatment of urinary incontinence: long-term evaluation of the results. *J Urol*, 2001. 165: 2389. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371983>
742. Holmes, N.M., et al. Placement of artificial urinary sphincter in children and simultaneous gastrocystoplasty. *J Urol*, 2001. 165: 2366. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371944>
743. Kassouf, W., et al. Collagen injection for treatment of urinary incontinence in children. *J Urol*, 2001. 165: 1666. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342951>
744. Kryger, J.V., et al. Long-term results of artificial urinary sphincters in children are independent of age at implantation. *J Urol*, 2001. 165: 2377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371981>
745. Naglo, A.S. Continence training of children with neurogenic bladder and detrusor hyperactivity: effect of atropine. *Scand J Urol Nephrol*, 1982. 16: 211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7163785>
746. Castellan, M., et al. Bladder neck sling for treatment of neurogenic incontinence in children with augmentation cystoplasty: long-term followup. *J Urol*, 2005. 173: 2128. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879865>
747. Chrzan, R., et al. Sling suspension of the bladder neck for pediatric urinary incontinence. *J Pediatr Urol*, 2009. 5: 82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18976960>
748. Pannek, J., et al. Clinical usefulness of the transobturator sub-urethral tape in the treatment of stress urinary incontinence in female patients with spinal cord lesion. *J Spinal Cord Med*, 2012. 35: 102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22525323>

749. Groen, L.A., et al. The advance male sling as a minimally invasive treatment for intrinsic sphincter deficiency in patients with neurogenic bladder sphincter dysfunction: A pilot study. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 1284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52138240>
750. Scott, F.B., et al. Treatment of incontinence secondary to myelodysplasia by an implantable prosthetic urinary sphincter. *South Med J*, 1973. 66: 987. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4582131>
751. Catti, M., et al. Artificial Urinary Sphincter in Children-Voiding or Emptying? An Evaluation of Functional Results in 44 Patients. *J Urol*, 2008. 180: 690. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50175127>
752. Gonzalez, R., et al. Seromuscular colocolostomy lined with urothelium: experience with 16 patients. *Urology*, 1995. 45: 124. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7817464>
753. Kryger, J.V., et al. The outcome of artificial urinary sphincter placement after a mean 15-year followup in a paediatric population. *BJU Int*, 1999. 83: 1026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10368250>
754. Herndon, C.D., et al. The Indiana experience with artificial urinary sphincters in children and young adults. *J Urol*, 2003. 169: 650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544336>
755. Simeoni, J., et al. Artificial urinary sphincter implantation for neurogenic bladder: a multi-institutional study in 107 children. *Br J Urol*, 1996. 78: 287. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8813930>
756. Kryger, J.V., et al. Surgical management of urinary incontinence in children with neurogenic sphincteric incompetence. *J Urol*, 2000. 163: 256. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604371>
757. Grimsby, G.M., et al. Long-Term Outcomes of Bladder Neck Reconstruction without Augmentation Cystoplasty in Children. *J Urol*, 2016. 195: 155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26173106>
758. Whittam, B., et al. Long-term fate of the bladder after isolated bladder neck procedure. *J Pediatr Surg*, 2014. 10: 886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24517903>
759. Hayes, M.C., et al. The Pippi Salle urethral lengthening procedure; experience and outcome from three United Kingdom centres. *BJU Int*, 1999. 84: 701. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10510119>
760. Szymanski, K.M., et al. Long-term outcomes of the Kropp and Salle urethral lengthening bladder neck reconstruction procedures. *J Pediatr Surg*, 2016. 12: 403.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687531>
761. Churchill, B.M., et al. Improved continence in patients with neurogenic sphincteric incompetence with combination tubularized posterior urethroplasty and fascial wrap: The lengthening, narrowing and tightening procedure. *J Urol*, 2010. 184: 1763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51040323>
762. Alova, I., et al. Long-term effects of endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid based implants for treatment of urinary incontinence in children with neurogenic bladder. *J Urol*, 2012. 188: 1905. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52218046>
763. Guys, J.M., et al. Endoscopic injection with polydimethylsiloxane for the treatment of pediatric urinary incontinence in the neurogenic bladder: long-term results. *J Urol*, 2006. 175: 1106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469633>
764. De Vocht, T.F., et al. Long-Term Results of Bulking Agent Injection for Persistent Incontinence in Cases of Neurogenic Bladder Dysfunction. *J Urol*, 2010. 183: 719. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50737549>
765. De Troyer, B., et al. A comparative study between continent diversion and bladder neck closure versus continent diversion and bladder neck reconstruction in children. *J Pediatr Surg*, 2011. 7: 209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50916701>
766. Kavanagh, A., et al. Bladder neck closure in conjunction with enterocystoplasty and mitrofanoff diversion for complex incontinence: Closing the door for good. *J Urol*, 2012. 188: 1561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52167570>
767. Shpall, A.I., et al. Bladder neck closure with lower urinary tract reconstruction: technique and longterm followup. *J Urol*, 2004. 172: 2296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538252>
768. Landau, E.H., et al. Bladder neck closure in children: a decade of followup. *J Urol*, 2009. 182: 1797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692069>
769. Deuker, M., et al. Long-term outcome after urinary diversion using the ileocecal segment in children and adolescents: Complications of the efferent segment. *J Pediatr Surg*, 2016. 12: 247.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27282550>
770. Faure, A., et al. Bladder continent catheterizable conduit (the Mitrofanoff procedure): Long-term issues that should not be underestimated. *J Pediatr Surg*, 2016. 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27707652>
771. Landau, E.H., et al. Superiority of the VQZ over the tubularized skin flap and the umbilicus for continent abdominal stoma in children. *J Urol*, 2008. 180: 1761. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721990>
772. Stein, R., et al. Urinary diversion in children and adolescents with neurogenic bladder: the Mainz experience Part III: Colonic conduit. *Pediatr Nephrol*, 2005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15864655>
773. Cass, A.S., et al. A 22-year followup of ileal conduits in children with a neurogenic bladder. *J Urol*, 1984. 132: 529. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6471190>
774. Dunn, M., et al. The long-term results of ileal conduit urinary diversion in children. *Br J Urol*, 1979. 51: 458. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/534825>
775. Middleton, A.W., Jr., et al. Ileal conduits in children at the Massachusetts General Hospital from 1955 to 1970. *J Urol*, 1976. 115: 591. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1271557>

776. Mitchell, M.E., et al. Intestinocystoplasty and total bladder replacement in children and young adults: followup in 129 cases. *J Urol*, 1987. 138: 579. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3625861>
777. Shekarritz, B., et al. Surgical complications of bladder augmentation: comparison between various enterocystoplasties in 133 patients. *Urology*, 2000. 55: 123. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654908>
778. Husmann, D.A., et al. Long-term follow up of enteric bladder augmentations: The risk for malignancy. *J Pediatr Surg*, 2008. 4: 381. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50215681>
779. Balachandra, B., et al. Adenocarcinoma arising in a gastrocystoplasty. *J Clin Pathol*, 2007. 60: 85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17213351>
780. Castellan, M., et al. Tumor in bladder reservoir after gastrocystoplasty. *J Urol*, 2007. 178: 1771. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707009>
781. Soergel, T.M., et al. Transitional cell carcinoma of the bladder following augmentation cystoplasty for the neuropathic bladder. *J Urol*, 2004. 172: 1649. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371782>
782. Sung, M.T., et al. Urothelial carcinoma following augmentation cystoplasty: an aggressive variant with distinct clinicopathological characteristics and molecular genetic alterations. *Histopathology*, 2009. 55: 161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19694823>
783. Vemulakonda, V.M., et al. Metastatic adenocarcinoma after augmentation gastrocystoplasty. *J Urol*, 2008. 179: 1094. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18206936>
784. Austin, J.C., et al. Patients With Spina Bifida and Bladder Cancer: Atypical Presentation, Advanced Stage and Poor Survival. *J Urol*, 2007. 178: 798. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17631349>
785. Sammer, U., et al. Do we need surveillance urethro-cystoscopy in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction? *PLoS ONE*, 2015. 10: e0140970. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26513149>
786. Lebowitz, R.L., et al. Neonatal hydronephrosis: 146 cases. *Radiol Clin North Am*, 1977. 15: 49. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/139634>
787. Brown, T., et al. Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 1987. 148: 959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3034009>
788. Koff, S.A. Problematic ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, 1987. 138: 390. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3599261>
789. Gunn, T.R., et al. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 172: 479. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7856673>
790. Grignon, A., et al. Ureteropelvic junction stenosis: antenatal ultrasonographic diagnosis, postnatal investigation, and follow-up. *Radiology*, 1986. 160: 649. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3526403>
791. Flashner, S.C., et al., Ureteropelvic junction, in *Clinical Pediatric Urology*. 1976, WB Saunders: Philadelphia.
792. Thomas, D.F. Prenatally detected uropathy: epidemiological considerations. *Br J Urol*, 1998. 81 Suppl 2: 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9602790>
793. Ebel, K.D. Uroradiology in the fetus and newborn: diagnosis and follow-up of congenital obstruction of the urinary tract. *Pediatr Radiol*, 1998. 28: 630. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9716640>
794. O'Reilly, P., et al. Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. Radionuclides in Nephrourology Group. Consensus Committee on Diuresis Renography. *J Nucl Med*, 1996. 37: 1872. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8917195>
795. Choong, K.K., et al. Volume expanded diuretic renography in the postnatal assessment of suspected uretero-pelvic junction obstruction. *J Nucl Med*, 1992. 33: 2094. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1460498>
796. Reddy, P.P., et al. Prenatal diagnosis. Therapeutic implications. *Urol Clin North Am*, 1998. 25: 171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9633572>
797. Braga, L.H., et al. Pilot randomized, placebo controlled trial to investigate the effect of antibiotic prophylaxis on the rate of urinary tract infection in infants with prenatal hydronephrosis. *J Urol*, 2014. 191: 1501. 24679865 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679865>
798. Craig, J., et al., Long-term antibiotics to prevent urinary tract infection in children with isolated vesicoureteric reflux: a placebo-controlled randomized trial., In: *Australian and New Zeland Society of Nephrology 38th Annual Scientific Meeting 2002: Sydney*.
799. Silay, M.S., et al. The role of antibiotic prophylaxis in antenatal hydronephrosis: A systematic review. *J Ped Urol*, 2017. prior to print <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28462806>
800. Weitz, M., et al. Surgery versus non-surgical management for unilateral ureteric-pelvic junction obstruction in newborns and infants less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 7: Cd010716. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27416073>
801. Novick, A.C., et al., *Surgery of the kidney*, in *Campell's Urology*. 1998, WB Saunders: Philadelphia.
802. Nasser, F.M., et al. Dismembered Pyeloplasty in Infants 6 Months Old or Younger With and Without External Trans-anastomotic Nephrostent: A Prospective Randomized Study. *Urology*, 2017. 101: 38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693478>
803. Reddy, M.N., et al. The laparoscopic pyeloplasty: is there a role in the age of robotics? *Urol Clin North Am*, 2015. 42: 43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455171>

804. Tasian, G.E., et al. The robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty: gateway to advanced reconstruction. *Urol Clin North Am*, 2015. 42: 89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455175>
805. Huang, Y., et al. An updated meta-analysis of laparoscopic versus open pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in children. *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8: 4922. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26131065>
806. Alhazmi, H.H. Redo laparoscopic pyeloplasty among children: A systematic review and metaanalysis. *Urol Ann*, 2018. 10: 347. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30386084>
807. Cundy, T.P., et al. Meta-analysis of robot-assisted vs conventional laparoscopic and open pyeloplasty in children. *BJU Int*, 2014. 114: 582. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25383399>
808. Trevisani, L.F., et al. Current controversies in pediatric urologic robotic surgery. *Curr Opin Urol*, 2013. 23: 72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23169150>
809. Silay, M.S., et al. Laparoscopy versus robotic-assisted pyeloplasty in children: preliminary results of a pilot prospective randomized controlled trial. *World J Urol*, 2020. 38: 1841. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435732>
810. Arena, F., et al. Conservative treatment in primary neonatal megaureter. *Eur J Pediatr Surg*, 1998. 8: 347. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9926303>
811. Peters, C.A., et al. Congenital obstructed megaureters in early infancy: diagnosis and treatment. *J Urol*, 1989. 142: 641. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2746792>
812. Onen, A., et al. Long-term followup of prenatally detected severe bilateral newborn hydronephrosis initially managed nonoperatively. *J Urol*, 2002. 168: 1118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187248>
813. Shukla, A.R., et al. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended followup. *J Urol*, 2005. 173: 1353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758800>
814. Sripathi, V., et al. Primary obstructive megaureter. *J Pediatr Surg*, 1991. 26: 826. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1895193>
815. Doudt, A.D., et al. Endoscopic Management of Primary Obstructive Megaureter: A Systematic Review. *J Endourol*, 2018. 32: 482. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676162>
816. Lee, T., et al. Impact of Clinical Guidelines on Voiding Cystourethrogram Use and Vesicoureteral Reflux Incidence. *J Urol*, 2018. 199: 831. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866466>
817. Fanos, V., et al. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet*, 2004. 364: 1720. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15530633>
818. Sargent, M.A. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol*, 2000. 30: 587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11009294>
819. Skoog, S.J., et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/ Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol*, 2010. 184: 1145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20650494>
820. Estrada, C.R., Jr., et al. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. *J Urol*, 2009. 182: 1535. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19683762>
821. Pirker, M.E., et al. Renal scarring in familial vesicoureteral reflux: is prevention possible? *J Urol*, 2006. 176: 1842. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945668>
822. Alsaywid, B.S., et al. High grade primary vesicoureteral reflux in boys: long-term results of a prospective cohort study. *J Urol*, 2010. 184: 1598. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728178>
823. Hannula, A., et al. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*, 2010. 25: 1463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20467791>
824. Menezes, M., et al. Familial vesicoureteral reflux--is screening beneficial? *J Urol*, 2009. 182: 1673. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692047>
825. Noe, H.N. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol*, 1992. 148: 1739. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1433599>
826. Koff, S.A., et al. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol*, 1998. 160: 1019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719268>
827. Ural, Z., et al. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol*, 2008. 179: 1564. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295262>
828. Sillen, U., et al. The Swedish reflux trial in children: v. Bladder dysfunction. *J Urol*, 2010. 184: 298. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488486>
829. Esbjorner, E., et al. Management of children with dilating vesico-ureteric reflux in Sweden. *Acta Paediatr*, 2004. 93: 37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14989437>
830. Sjostrom, S., et al. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2004. 172: 694. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247764>
831. Knudson, M.J., et al. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2007. 178: 1684. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707023>
832. Sjostrom, S., et al. Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses. *J Urol*, 2010. 183: 1177. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096864>

833. Yeung, C.K., et al. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*, 2006. 176: 1152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890714>
834. Mohanan, N., et al. Renal parenchymal damage in intermediate and high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2008. 180: 1635. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18708232>
835. Olbing, H., et al. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. *Pediatr Nephrol*, 2003. 18: 1128. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14523634>
836. Peters, C., et al. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol*, 2010. 184: 265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483150>
837. Coplen, D.E., et al. Correlation of prenatal and postnatal ultrasound findings with the incidence of vesicoureteral reflux in children with fetal renal pelvic dilatation. *J Urol*, 2008. 180: 1631. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18718617>
838. Estrada, C.R., et al. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children with a history of prenatal hydronephrosis--should voiding cystourethrography be performed in cases of postnatally persistent grade II hydronephrosis? *J Urol*, 2009. 181: 801. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19095265>
839. Lee, R.S., et al. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2006. 118: 586. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16882811>
840. Mallik, M., et al. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. *Pediatr Nephrol*, 2008. 23: 897. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18278521>
841. Phan, V., et al. Vesicoureteral reflux in infants with isolated antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol*, 2003. 18: 1224. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14586679>
842. Ylinen, E., et al. Risk of renal scarring in vesicoureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period. *Urology*, 2003. 61: 1238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12809909>
843. Naseer, S.R., et al. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *J Urol*, 1997. 158: 566. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224361>
844. Blumenthal, I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad Med J*, 2006. 82: 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16397077>
845. Darge, K., et al. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. *World J Urol*, 2004. 22: 88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15173954>
846. Lebowitz, R.L., et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol*, 1985. 15: 105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3975102>
847. Westwood, M.E., et al. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr*, 2005. 5: 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15769296>
848. Snow, B.W., et al. Non-invasive vesicoureteral reflux imaging. *J Pediatr Urol*, 2010. 6: 543. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488755>
849. Darge, K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. II. Comparison with radiological examinations. *Pediatr Radiol*, 2008. 38: 54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17639371>
850. Papadopoulou, F., et al. Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol*, 2009. 39: 239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19096835>
851. Takazakura, R., et al. Magnetic resonance voiding cystourethrography for vesicoureteral reflux. *J Magn Reson Imaging*, 2007. 25: 170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17154372>
852. Duran, C., et al. Contrast-enhanced Voiding Urosonography for Vesicoureteral Reflux Diagnosis in Children. *Radiographics*, 2017. 37: 1854. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29019761>
853. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics*, 1981. 67: 392. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7017578>
854. Scherz, H.C., et al. The selective use of dimercaptosuccinic acid renal scans in children with vesicoureteral reflux. *J Urol*, 1994. 152: 628. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8021985>
855. Hoberman, A., et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*, 2003. 348: 195. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12529459>
856. Hong, I.K., et al. Prediction of vesicoureteral reflux in children with febrile urinary tract infection using relative uptake and cortical defect in DMSA scan. *Pediatr Neonatol*, 2018. 59: 618. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576374>
857. Grazioli, S., et al. Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 2010. 25: 1687. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20524012>
858. Lidfeldt, K.J., et al. Antenatal hydronephrosis: infants with minor postnatal dilatation do not need prophylaxis. *Pediatr Nephrol*, 2008. 23: 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560902>
859. Hafez, A.T., et al. Analysis of trends on serial ultrasound for high grade neonatal hydronephrosis. *J Urol*, 2002. 168: 1518. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352447>
860. Lee, J.H., et al. Nonrefluxing neonatal hydronephrosis and the risk of urinary tract infection. *J Urol*, 2008. 179: 1524. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295269>
861. Sidhu, G., et al. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and metaanalysis. *Pediatr Nephrol*, 2006. 21: 218. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16362721>

862. Visuri, S., et al. Postnatal imaging of prenatally detected hydronephrosis-when is voiding cystourethrogram necessary? *Pediatr Nephrol*, 2018. 33: 1751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626243>
863. Houle, A.M., et al. Impact of early screening for reflux in siblings on the detection of renal damage. *BJU Int*, 2004. 94: 123. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217445>
864. Puri, P., et al. Urinary tract infection and renal damage in sibling vesicoureteral reflux. *J Urol*, 1998. 160: 1028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719271>
865. Hansson, S., et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol*, 2004. 172: 1071. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311040>
866. Herz, D., et al. 5-year prospective results of dimercapto-succinic acid imaging in children with febrile urinary tract infection: proof that the top-down approach works. *J Urol*, 2010. 184: 1703. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728131>
867. Preda, I., et al. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr*, 2007. 151: 581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18035134>
868. Colen, J., et al. Dysfunctional elimination syndrome is a negative predictor for vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol*, 2006. 2: 312. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947628>
869. Elder, J.S., et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*, 1997. 157: 1846. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112544>
870. Dias, C.S., et al. Risk factors for recurrent urinary tract infections in a cohort of patients with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Infect Dis J*, 2010. 29: 139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20135833>
871. Wheeler, D.M., et al. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004: Cd001532. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266449>
872. Williams, G.J., et al. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006: CD001534. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855971>
873. Singh-Grewal, D., et al. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*, 2005. 90: 853. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15890696>
874. Greenfield, S.P. Antibiotic prophylaxis in pediatric urology: an update. *Curr Urol Rep*, 2011. 12: 126. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21229337>
875. Greenfield, S.P., et al. Vesicoureteral reflux: the RIVUR study and the way forward. *J Urol*, 2008. 179: 405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076937>
876. Brandstrom, P., et al. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol*, 2010. 184: 292. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20494369>
877. Garin, E.H., et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*, 2006. 117: 626. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510640>
878. Montini, G., et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*, 2008. 122: 1064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18977988>
879. Pennesi, M., et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2008. 121: e1489. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490378>
880. Roussey-Kesler, G., et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol*, 2008. 179: 674. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18082208>
881. Hoberman, A., et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*, 2014. 370: 2367. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24795142>
882. Wang, H.H., et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2015. 193: 963. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25196653>
883. de Bessa, J., Jr., et al. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2015. 193: 1772. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817142>
884. Hidas, G., et al. Predicting the Risk of Breakthrough Urinary Tract Infections: Primary Vesicoureteral Reflux. *J Urol*, 2015. 194: 1396. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066405>
885. Mathews, R., et al. The role of antimicrobial prophylaxis in the management of children with vesicoureteral reflux-the RIVUR study outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2015. 22: 325. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088078>
886. Wang, Z.T., et al. A Reanalysis of the RIVUR Trial Using a Risk Classification System. *J Urol*, 2018. 199: 1608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198997>
887. Dogan, H.S., et al. Factors affecting the success of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux and comparison of two dextranomer based bulking agents: does bulking substance matter? *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 90.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25791422>
888. Kocherov, S., et al. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polyacrylate-polyalcohol bulking copolymer (Vantris). *Urology*, 2014. 84: 689. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168553>

889. Puri, P., et al. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polytetrafluoroethylene. *J Urol*, 1998. 160: 1007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719265>
890. Steyaert, H., et al. Migration of PTFE paste particles to the kidney after treatment for vesico-ureteric reflux. *BJU Int*, 2000. 85: 168. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10619969>
891. Lightner, D.J. Review of the available urethral bulking agents. *Curr Opin Urol*, 2002. 12: 333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12072655>
892. Elder, J.S., et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol*, 2006. 175: 716. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407037>
893. Ben-Meir, D., et al. Late-onset Uretero-vesical Junction Obstruction Following Endoscopic Injection of Bulking Material for the Treatment of Vesico-ureteral Reflux. *Urology*, 2017. 101: 60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993711>
894. Warchol, S., et al. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using polyacrylatepolyalcohol copolymer (Vantrix): 5-years of prospective follow-up. *Centr Eur J Urol*, 2017. 70: 314. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104797>
895. Okawada, M., et al. Incidence of ureterovesical obstruction and Cohen antireflux surgery after Deflux(R) treatment for vesicoureteric reflux. *J Pediatr Surg*, 2018. 53: 310. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217322>
896. Holmdahl, G., et al. The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. *J Urol*, 2010. 184: 280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488469>
897. Duckett, J.W., et al. Surgical results: International Reflux Study in Children--United States branch. *J Urol*, 1992. 148: 1674. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1433586>
898. Lipski, B.A., et al. Voiding dysfunction after bilateral extravesical ureteral reimplantation. *J Urol*, 1998. 159: 1019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474222>
899. Kurtz, M.P., et al. Robotic versus open pediatric ureteral reimplantation: Costs and complications from a nationwide sample. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 408.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27593917>
900. Esposito, C., et al. Robot-assisted extravesical ureteral reimplantation (revur) for unilateral vesicoureteral reflux in children: results of a multicentric international survey. *World J Urol*, 2018. 36: 481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29248949>
901. Deng, T., et al. Robot-assisted laparoscopic versus open ureteral reimplantation for pediatric vesicoureteral reflux: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*, 2018. 36: 819. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29374841>
902. Boysen, W.R., et al. Prospective multicenter study on robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation (RALUR-EV): Outcomes and complications. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 262.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29503220>
903. Austin, J.C., et al. Vesicoureteral reflux: who benefits from correction. *Urol Clin North Am*, 2010. 37: 243. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20569802>
904. Canon, S.J., et al. Vesicoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation: a minimally invasive option for repair of vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2007. 178: 269. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499791>
905. Chung, P.H., et al. Comparing open and pneumovesical approach for ureteric reimplantation in pediatric patients--a preliminary review. *J Pediatr Surg*, 2008. 43: 2246. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19040945>
906. El-Ghoneimi, A. Paediatric laparoscopic surgery. *Curr Opin Urol*, 2003. 13: 329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12811298>
907. Grimsby, G.M., et al. Multi-institutional review of outcomes of robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation. *J Urol*, 2015. 193: 1791. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301094>
908. Janetschek, G., et al. Laparoscopic ureteral anti-reflux plasty reimplantation. First clinical experience. *Ann Urol (Paris)*, 1995. 29: 101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7645993>
909. Jayanthi, V., et al. Vesicoscopic ureteral reimplantation: a minimally invasive technique for the definitive repair of vesicoureteral reflux. *Adv Urol*, 2008: 973616. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19009038>
910. Marchini, G.S., et al. Robotic assisted laparoscopic ureteral reimplantation in children: case matched comparative study with open surgical approach. *J Urol*, 2011. 185: 1870. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21421223>
911. Riquelme, M., et al. Laparoscopic extravesical transperitoneal approach for vesicoureteral reflux. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2006. 16: 312. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16796449>
912. Straub, M., et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol*, 2005. 23: 309. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16315051>
913. Metcalfe, P.D., et al. What is the need for additional bladder surgery after bladder augmentation in childhood? *J Urol*, 2006. 176: 1801. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945653>
914. Bush, N.C., et al. Hospitalizations for pediatric stone disease in United States, 2002-2007. *J Urol*, 2010. 183: 1151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096871>
915. Novak, T.E., et al. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. *Urology*, 2009. 74: 104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19428065>

916. Tasian, G.E., et al. Annual Incidence of Nephrolithiasis among Children and Adults in South Carolina from 1997 to 2012. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016. 11: 488. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769765>
917. Sas, D.J., et al. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *J Pediatr*, 2010. 157: 132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20362300>
918. Kirejczyk, J.K., et al. An association between kidney stone composition and urinary metabolic disturbances in children. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 130. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23953243>
919. Saitz, T.R., et al. 24 Hour urine metabolic differences between solitary and multiple stone formers: Results of the Collaboration on Urolithiasis in Pediatrics (CUP) working group. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 506.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526618>
920. Kruse, K., et al. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 1984. 143: 25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6510426>
921. Sargent, J.D., et al. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr*, 1993. 123: 393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8355114>
922. Stapleton, F.B., et al. Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. *Pediatrics*, 1982. 69: 594. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7079015>
923. Borghi, L., et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*, 2002. 346: 77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11784873>
924. Curhan, G.C., et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med*, 1993. 328: 833. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8441427>
925. Bartosh, S.M. Medical management of pediatric stone disease. *Urol Clin North Am*, 2004. 31: 575. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15313066>
926. Choi, J.N., et al. Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalciuria. *Acta Paediatr*, 2011. 100: e71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21284722>
927. Naseri, M., et al. Role of high-dose hydrochlorothiazide in idiopathic hypercalciuric urolithiasis of childhood. *Iran J Kidney Dis*, 2011. 5: 162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21525575>
928. Preminger, G.M., et al. Eventual attenuation of hypocalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. *J Urol*, 1987. 137: 1104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3586136>
929. Tekin, A., et al. Oral potassium citrate treatment for idiopathic hypocitruria in children with calcium urolithiasis. *J Urol*, 2002. 168: 2572. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441986>
930. Hoppe, B., et al. Urinary calcium oxalate saturation in healthy infants and children. *J Urol*, 1997. 158: 557. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224359>
931. Neuhaus, T.J., et al. Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis. *Arch Dis Child*, 2000. 82: 322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10735843>
932. Turudic, D., et al. Calcium oxalate urolithiasis in children: urinary promoters/inhibitors and role of their ratios. *Eur J Pediatr*, 2016. 175: 1959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27730307>
933. Morgenstern, B.Z., et al. Urinary oxalate and glycolate excretion patterns in the first year of life: a longitudinal study. *J Pediatr*, 1993. 123: 248. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8345420>
934. Defoor, W., et al. Results of a prospective trial to compare normal urine supersaturation in children and adults. *J Urol*, 2005. 174: 1708. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148687>
935. Kovacevic, L., et al. From hypercalciuria to hypocitraturia--a shifting trend in pediatric urolithiasis? *J Urol*, 2012. 188: 1623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910255>
936. Tekin, A., et al. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. *J Urol*, 2000. 164: 162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10840454>
937. Celiksoy, M.H., et al. Metabolic disorders in Turkish children with urolithiasis. *Urology*, 2015. 85: 909. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817115>
938. DeFoor, W., et al. Calcium-to-Citrate Ratio Distinguishes Solitary and Recurrent Urinary Stone Forming Children. *J Urol*, 2017. 198: 416. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365270>
939. Zu'bi, F., et al. Stone growth patterns and risk for surgery among children presenting with hypercalciuria, hypocitraturia and cystinuria as underlying metabolic causes of urolithiasis. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 357.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865885>
940. Tekin, A., et al. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy. *J Urol*, 2001. 165: 2328. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371943>
941. Gabrielsen, J.S., et al. Pediatric urinary stone composition in the United States. *J Urol*, 2012. 187: 2182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503021>
942. Rellum, D.M., et al. Pediatric urolithiasis in a non-endemic country: a single center experience from The Netherlands. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981680>
943. Bove, P., et al. Reexamining the value of hematuria testing in patients with acute flank pain. *J Urol*, 1999. 162: 685. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458342>
944. Sternberg, K., et al. Pediatric stone disease: an evolving experience. *J Urol*, 2005. 174: 1711. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148688>

945. Memarsadeghi, M., et al. Unenhanced multi-detector row CT in patients suspected of having urinary stone disease: effect of section width on diagnosis. *Radiology*, 2005. 235: 530. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758192>
946. Oner, S., et al. Comparison of spiral CT and US in the evaluation of pediatric urolithiasis. *Jbr-btr*, 2004. 87: 219. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15587558>
947. Strouse, P.J., et al. Non-contrast thin-section helical CT of urinary tract calculi in children. *Pediatr Radiol*, 2002. 32: 326. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956719>
948. Kwon, J.K., et al. Usefulness of low-dose nonenhanced computed tomography with iterative reconstruction for evaluation of urolithiasis: diagnostic performance and agreement between the urologist and the radiologist. *Urology*, 2015. 85: 531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733262>
949. Alpay, H., et al. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol*, 2009. 24: 2203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19603196>
950. Skolarikos, A., et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol*, 2015. 67: 750. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454613>
951. Chan, K.H., et al. The ability of a limited metabolic assessment to identify pediatric stone formers with metabolic abnormalities. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 331.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177386>
952. Chan, K.H., et al. Initial collection of an inadequate 24-hour urine sample in children does not predict subsequent inadequate collections. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 74.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467015>
953. Raza, A., et al. Pediatric urolithiasis: 15 years of local experience with minimally invasive endourological management of pediatric calculi. *J Urol*, 2005. 174: 682. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006948>
954. Rizvi, S.A., et al. Pediatric urolithiasis: developing nation perspectives. *J Urol*, 2002. 168: 1522. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352448>
955. Shahat, A., et al. Is Tamsulosin Effective after Shock Wave Lithotripsy for Pediatric Renal Stones? A Randomized, Controlled Study. *J Urol*, 2016. 195: 1284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926538>
956. Velazquez, N., et al. Medical expulsive therapy for pediatric urolithiasis: Systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 321. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165192>
957. Dincel, N., et al. Are small residual stone fragments really insignificant in children? *J Pediatr Surg*, 2013. 48: 840. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583144>
958. El-Assmy, A., et al. Clinically Insignificant Residual Fragments: Is It an Appropriate Term in Children? *Urology*, 2015. 86: 593. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126693>
959. Akin, Y., et al. Long-term effects of pediatric extracorporeal shockwave lithotripsy on renal function. *Res Rep Urol*, 2014. 6: 21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24892029>
960. Aksoy, Y., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: experience using a mpl-9000 lithotripter. *World J Urol*, 2004. 22: 115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14740160>
961. Aldridge, R.D., et al. Anesthesia for pediatric lithotripsy. *Paediatr Anaesth*, 2006. 16: 236. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490086>
962. McLorie, G.A., et al. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in infants. *Can J Urol*, 2003. 10: 2051. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14704109>
963. Reisinger, K., et al. Pediatric nephrolithiasis: does treatment affect renal growth? *Urology*, 2007. 69: 1190. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17572213>
964. Villanyi, K.K., et al. Short-term changes in renal function after extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *J Urol*, 2001. 166: 222. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435873>
965. Vlajkovic, M., et al. Long-term functional outcome of kidneys in children with urolithiasis after ESWL treatment. *Eur J Pediatr Surg*, 2002. 12: 118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12015657>
966. Willis, L.R., et al. Relationship between kidney size, renal injury, and renal impairment induced by shock wave lithotripsy. *J Am Soc Nephrol*, 1999. 10: 1753. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10446943>
967. Ather, M.H., et al. Does size and site matter for renal stones up to 30-mm in size in children treated by extracorporeal lithotripsy? *Urology*, 2003. 61: 212. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559298>
968. Muslumanoglu, A.Y., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment alternative for urinary tract stones in children: a large scale retrospective analysis. *J Urol*, 2003. 170: 2405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634438>
969. Ugur, G., et al. Anaesthetic/analgesic management of extracorporeal shock wave lithotripsy in paediatric patients. *Paediatr Anaesth*, 2003. 13: 85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12535048>
970. Afshar, K., et al. Outcome of small residual stone fragments following shock wave lithotripsy in children. *J Urol*, 2004. 172: 1600. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371769>
971. Al-Busaidy, S.S., et al. Pediatric staghorn calculi: the role of extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy with special reference to ureteral stenting. *J Urol*, 2003. 169: 629. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544330>
972. Lottmann, H.B., et al. Monotherapy extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of staghorn calculi in children. *J Urol*, 2001. 165: 2324. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371942>
973. Rodrigues Netto, N., Jr., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *J Urol*, 2002. 167: 2164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956471>

974. Tan, A.H., et al. Results of shockwave lithotripsy for pediatric urolithiasis. *J Endourol*, 2004. 18: 527. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15333214>
975. Demirkesen, O., et al. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for isolated lower caliceal stones in children compared with stones in other renal locations. *Urology*, 2006. 67: 170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16413356>
976. Onal, B., et al. The impact of caliceal pelvic anatomy on stone clearance after shock wave lithotripsy for pediatric lower pole stones. *J Urol*, 2004. 172: 1082. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311043>
977. Ozgur Tan, M., et al. The impact of radiological anatomy in clearance of lower calyceal stones after shock wave lithotripsy in paediatric patients. *Eur Urol*, 2003. 43: 188. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12565778>
978. Hochreiter, W.W., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy for distal ureteral calculi: what a powerful machine can achieve. *J Urol*, 2003. 169: 878. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576804>
979. Landau, E.H., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy is highly effective for ureteral calculi in children. *J Urol*, 2001. 165: 2316. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371970>
980. McAdams, S., et al. Preoperative Stone Attenuation Value Predicts Success After Shock Wave Lithotripsy in Children. *J Urol*, 2010. 184: 1804. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728112>
981. Dogan, H.S., et al. A new nomogram for prediction of outcome of pediatric shock-wave lithotripsy. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 84 e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25812469>
982. Onal, B., et al. Nomogram and scoring system for predicting stone-free status after extracorporeal shock wave lithotripsy in children with urolithiasis. *BJU Int*, 2013. 111: 344. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672514>
983. Yanaral, F., et al. Shock-wave Lithotripsy for Pediatric Patients: Which Nomogram Can Better Predict Postoperative Outcomes? *Urology*, 2018. 117: 126. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630952>
984. Ergin, G., et al. Shock wave lithotripsy or retrograde intrarenal surgery: which one is more effective for 10-20-mm renal stones in children. *Ir J Med Sci*, 2018. 187: 1121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29502272>
985. Marchetti, K.A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureteroscopy for management of pediatric nephrolithiasis in upper urinary tract stones: multi-institutional outcomes of efficacy and morbidity. *J Pediatr Urol*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326329>
986. Wu, H.Y., et al. Surgical management of children with urolithiasis. *Urol Clin North Am*, 2004. 31: 589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15313067>
987. Bassiri, A., et al. Transureteral lithotripsy in pediatric practice. *J Endourol*, 2002. 16: 257. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12042111>
988. Caione, P., et al. Endoscopic manipulation of ureteral calculi in children by rigid operative ureterorenoscopy. *J Urol*, 1990. 144: 484. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2374225>
989. De Dominicis, M., et al. Retrograde ureteroscopy for distal ureteric stone removal in children. *BJU Int*, 2005. 95: 1049. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15839930>
990. Desai, M.R., et al. Percutaneous nephrolithotomy for complex pediatric renal calculus disease. *J Endourol*, 2004. 18: 23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15006048>
991. Dogan, H.S., et al. Use of the holmium:YAG laser for ureterolithotripsy in children. *BJU Int*, 2004. 94: 131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217447>
992. Raza, A., et al. Ureteroscopy in the management of pediatric urinary tract calculi. *J Endourol*, 2005. 19: 151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15798409>
993. Satar, N., et al. Rigid ureteroscopy for the treatment of ureteral calculi in children. *J Urol*, 2004. 172: 298. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15201799>
994. Soygur, T., et al. Hydrodilation of the ureteral orifice in children renders ureteroscopic access possible without any further active dilation. *J Urol*, 2006. 176: 285. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753421>
995. Thomas, J.C., et al. Pediatric ureteroscopic stone management. *J Urol*, 2005. 174: 1072. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16094060>
996. Van Savage, J.G., et al. Treatment of distal ureteral stones in children: similarities to the american urological association guidelines in adults. *J Urol*, 2000. 164: 1089. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958749>
997. ElSheemy, M.S., et al. Lower calyceal and renal pelvic stones in preschool children: A comparative study of mini-percutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shockwave lithotripsy. *Int J Urol*, 2016. 23: 564. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27173126>
998. Jackman, S.V., et al. Percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool age children: experience with a new technique. *Urology*, 1998. 52: 697. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9763096>
999. Badawy, H., et al. Percutaneous management of renal calculi: experience with percutaneous nephrolithotomy in 60 children. *J Urol*, 1999. 162: 1710. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10524919>
1000. Boormans, J.L., et al. Percutaneous nephrolithotomy for treating renal calculi in children. *BJU Int*, 2005. 95: 631. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705093>
1001. Dawaba, M.S., et al. Percutaneous nephrolithotomy in children: early and late anatomical and functional results. *J Urol*, 2004. 172: 1078. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311042>

1002. Sahin, A., et al. Percutaneous nephrolithotomy in older children. *J Pediatr Surg*, 2000. 35: 1336. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10999692>
1003. Shokeir, A.A., et al. Percutaneous nephrolithotomy in treatment of large stones within horseshoe kidneys. *Urology*, 2004. 64: 426. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351557>
1004. Dogan, H.S., et al. Percutaneous nephrolithotomy in children: does age matter? *World J Urol*, 2011. 29: 725. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21590468>
1005. Guven, S., et al. Successful percutaneous nephrolithotomy in children: multicenter study on current status of its use, efficacy and complications using Clavien classification. *J Urol*, 2011. 185: 1419. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334653>
1006. Khairy Salem, H., et al. Tubeless percutaneous nephrolithotomy in children. *J Pediatr Urol*, 2007. 3: 235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947742>
1007. Nouralizadeh, A., et al. Experience of percutaneous nephrolithotomy using adult-size instruments in children less than 5 years old. *J Pediatr Urol*, 2009. 5: 351. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19230776>
1008. Ozden, E., et al. Modified Clavien classification in percutaneous nephrolithotomy: assessment of complications in children. *J Urol*, 2011. 185: 264. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074805>
1009. Unsal, A., et al. Safety and efficacy of percutaneous nephrolithotomy in infants, preschool age, and older children with different sizes of instruments. *Urology*, 2010. 76: 247. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022089>
1010. Onal, B., et al. Factors affecting complication rates of percutaneous nephrolithotomy in children: results of a multi-institutional retrospective analysis by the Turkish pediatric urology society. *J Urol*, 2014. 191: 777. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24095906>
1011. Ozden, E., et al. Percutaneous renal surgery in children with complex stones. *J Pediatr Urol*, 2008. 4: 295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18644533>
1012. Bilen, C.Y., et al. Percutaneous nephrolithotomy in children: lessons learned in 5 years at a single institution. *J Urol*, 2007. 177: 1867. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437838>
1013. Jackman, S.V., et al. The “mini-perc” technique: a less invasive alternative to percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol*, 1998. 16: 371. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9870281>
1014. Dede, O., et al. Ultra-mini-percutaneous nephrolithotomy in pediatric nephrolithiasis: Both low pressure and high efficiency. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 253 e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964199>
1015. Farouk, A., et al. Is mini-percutaneous nephrolithotomy a safe alternative to extracorporeal shockwave lithotripsy in pediatric age group in borderline stones? a randomized prospective study. *World J Urol*, 2018. 36: 1139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450731>
1016. Sarica, K., et al. Super-mini percutaneous nephrolithotomy for renal stone less than 25mm in pediatric patients: Could it be an alternative to shockwave lithotripsy? *Actas Urol Esp*, 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273258>
1017. Yuan, D., et al. Super-Mini Percutaneous Nephrolithotomy Reduces the Incidence of Postoperative Adverse Events in Pediatric Patients: A Retrospective Cohort Study. *Urol Int*, 2019. 103: 81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039558>
1018. Liu, Y., et al. Comparison of super-mini PCNL (SMP) versus Miniperc for stones larger than 2 cm: a propensity score-matching study. *World J Urol*, 2018. 36: 955. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387932>
1019. Desai, M.R., et al. Single-step percutaneous nephrolithotomy (microperc): the initial clinical report. *J Urol*, 2011. 186: 140. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575966>
1020. Hatipoglu, N.K., et al. Comparison of shockwave lithotripsy and microperc for treatment of kidney stones in children. *J Endourol*, 2013. 27: 1141. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23713511>
1021. Karatag, T., et al. A Comparison of 2 Percutaneous Nephrolithotomy Techniques for the Treatment of Pediatric Kidney Stones of Sizes 10-20 mm: Microperc vs Miniperc. *Urology*, 2015. 85: 1015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25917724>
1022. Wang, W., et al. Comparing micropercutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery in treating 1-2 cm solitary renal stones in pediatric patients younger than 3 years. *J Pediatr Urol*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301976>
1023. Bilen, C.Y., et al. Tubeless mini percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool children: a preliminary report. *J Urol*, 2010. 184: 2498. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20961572>
1024. Aghamir, S.M., et al. Feasibility of totally tubeless percutaneous nephrolithotomy under the age of 14 years: a randomized clinical trial. *J Endourol*, 2012. 26: 621. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192104>
1025. Nouralizadeh, A., et al. Fluoroscopy-free ultrasonography-guided percutaneous nephrolithotomy in pediatric patients: a single-center experience. *World J Urol*, 2018. 36: 667. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29349571>
1026. Simayi, A., et al. Clinical application of super-mini PCNL (SMP) in the treatment of upper urinary tract stones under ultrasound guidance. *World J Urol*, 2019. 37: 943. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30167833>
1027. Gamal, W., et al. Supine pediatric percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 78 e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819602>
1028. Bodakci, M.N., et al. Ultrasound-guided micropercutaneous nephrolithotomy in pediatric patients with kidney stones. *Int J Urol*, 2015. 22: 773. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25975519>

1029. al Busaidy, S.S., et al. Paediatric ureteroscopy for ureteric calculi: a 4-year experience. *Br J Urol*, 1997. 80: 797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9393306>
1030. Hill, D.E., et al. Ureteroscopy in children. *J Urol*, 1990. 144: 481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2374224>
1031. Richter, S., et al. Early postureteroscopy vesicoureteral reflux--a temporary and infrequent complication: prospective study. *J Endourol*, 1999. 13: 365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10446797>
1032. Schuster, T.G., et al. Ureteroscopy for the treatment of urolithiasis in children. *J Urol*, 2002. 167: 1813. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11912438>
1033. Gokce, M.I., et al. Evaluation of Postoperative Hydronephrosis Following Ureteroscopy in Pediatric Population: Incidence and Predictors. *Urology*, 2016. 93: 164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26972147>
1034. Dogan, H.S., et al. Factors affecting complication rates of ureteroscopic lithotripsy in children: results of multi-institutional retrospective analysis by Pediatric Stone Disease Study Group of Turkish Pediatric Urology Society. *J Urol*, 2011. 186: 1035. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21784482>
1035. Citamak, B., et al. Semi-Rigid Ureteroscopy Should Not Be the First Option for Proximal Ureteral Stones in Children. *J Endourol*, 2018. 32: 1028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30226405>
1036. Abu Ghazaleh, L.A., et al. Retrograde intrarenal lithotripsy for small renal stones in prepubertal children. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011. 22: 492. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21566306>
1037. Corcoran, A.T., et al. When is prior ureteral stent placement necessary to access the upper urinary tract in prepubertal children? *J Urol*, 2008. 180: 1861. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721946>
1038. Dave, S., et al. Single-institutional study on role of ureteroscopy and retrograde intrarenal surgery in treatment of pediatric renal calculi. *Urology*, 2008. 72: 1018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18585764>
1039. Kim, S.S., et al. Pediatric flexible ureteroscopic lithotripsy: the children's hospital of Philadelphia experience. *J Urol*, 2008. 180: 2616. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18950810>
1040. Tanaka, S.T., et al. Pediatric ureteroscopic management of intrarenal calculi. *J Urol*, 2008. 180: 2150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18804225>
1041. Li, J., et al. Application of flexible ureteroscopy combined with holmium laser lithotripsy and their therapeutic efficacy in the treatment of upper urinary stones in children and infants. *Urol J*, 2019. 16: 343. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784036>
1042. Erkurt, B., et al. Treatment of renal stones with flexible ureteroscopy in preschool age children. *Urolithiasis*, 2014. 42: 241. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24374900>
1043. Mokhless, I.A., et al. Retrograde intrarenal surgery monotherapy versus shock wave lithotripsy for stones 10 to 20 mm in preschool children: a prospective, randomized study. *J Urol*, 2014. 191: 1496. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679882>
1044. Saad, K.S., et al. Percutaneous Nephrolithotomy vs Retrograde Intrarenal Surgery for Large Renal Stones in Pediatric Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Urol*, 2015. 194: 1716. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165587>
1045. Bas, O., et al. Comparison of Retrograde Intrarenal Surgery and Micro-Percutaneous Nephrolithotomy in Moderately Sized Pediatric Kidney Stones. *J Endourol*, 2016. 30: 765. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26983791>
1046. He, Q., et al. Which is the best treatment of pediatric upper urinary tract stones among extracorporeal shockwave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery: a systematic review. *BMC Urol*, 2019. 19: 98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31640693>
1047. Casale, P., et al. Transperitoneal laparoscopic pyelolithotomy after failed percutaneous access in the pediatric patient. *J Urol*, 2004. 172: 680. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247760>
1048. Ghani, K.R., et al. Robotic nephrolithotomy and pyelolithotomy with utilization of the robotic ultrasound probe. *Int Braz J Urol*, 2014. 40: 125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24642160>
1049. Lee, R.S., et al. Early results of robot assisted laparoscopic lithotomy in adolescents. *J Urol*, 2007. 177: 2306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509345>
1050. Srivastava, A., et al. Laparoscopic Ureterolithotomy in Children: With and Without Stent – Initial Tertiary Care Center Experience with More Than 1-Year Follow-Up. *Eur J Pediatr Surg*, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878339>
1051. Uson, A.C., et al. Ureterocele in infants and children: a report based on 44 cases. *Pediatrics*, 1961. 27: 971. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13779382>
1052. Prewitt, L.H., Jr., et al. The single ectopic ureter. *AJR Am J Roentgenol*, 1976. 127: 941. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/998831>
1053. Ahmed, S., et al. Single-system ectopic ureters: a review of 12 cases. *J Pediatr Surg*, 1992. 27: 491. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1522464>
1054. Chwalla, R. The process of formation of cystic dilatation of the vesical end of the ureter and of diverticula at the ureteral ostium. *Urol Cutan Ren* 1927. 31: 499. [No abstract available].
1055. Stephens, D. Caecoureterocele and concepts on the embryology and aetiology of ureteroceles. *Aust N Z J Surg*, 1971. 40: 239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5279434>
1056. Tokunaka, S., et al. Muscle dysplasia in megaureters. *J Urol*, 1984. 131: 383. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6699978>

1057. Zerlin, J.M., et al. Single-system ureterocele in infants and children: imaging features. *Pediatr Radiol*, 2000. 30: 139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10755749>

1058. Monfort, G., et al. Surgical management of duplex ureteroceles. *J Pediatr Surg*, 1992. 27: 634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1625138>

1059. Upadhyay, J., et al. Impact of prenatal diagnosis on the morbidity associated with ureterocele management. *J Urol*, 2002. 167: 2560. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992089>

1060. Ellerker, A.G. The extravesical ectopic ureter. *Br J Surg*, 1958. 45: 344. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13536326>

1061. Pfister, C., et al. The value of endoscopic treatment for ureteroceles during the neonatal period. *J Urol*, 1998. 159: 1006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474217>

1062. Kwatra, N., et al. Scintigraphic features of duplex kidneys on DMSA renal cortical scans. *Pediatr Radiol*, 2013. 43: 1204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23385361>

1063. Meneghesso, D., et al. Clinico-pathological correlation in duplex system ectopic ureters and ureteroceles: can preoperative work-up predict renal histology? *Pediatr Surg Int*, 2012. 28: 309. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22127487>

1064. Kocyigit, A., et al. Efficacy of magnetic resonance urography in detecting renal scars in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 2014. 29: 1215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24500707>

1065. Khrichenko, D., et al. Intra- and inter-observer variability of functional MR urography (fMRU) assessment in children. In: *Pediatr Radiol*. 2016. p. 666.

1066. Bellah, R.D., et al. Ureterocele eversion with vesicoureteral reflux in duplex kidneys: findings at voiding cystourethrography. *AJR Am J Roentgenol*, 1995. 165: 409. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7618568>

1067. Carrico, C., et al. Incontinence due to an infrasphincteric ectopic ureter: why the delay in diagnosis and what the radiologist can do about it. *Pediatr Radiol*, 1998. 28: 942. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9880638>

1068. Ehammer, T., et al. High resolution MR for evaluation of lower urogenital tract malformations in infants and children: feasibility and preliminary experiences. *Eur J Radiol*, 2011. 78: 388. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20138451>

1069. Sumfest, J.M., et al. Pseudoureterocele: potential for misdiagnosis of an ectopic ureter as a ureterocele. *Br J Urol*, 1995. 75: 401. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7735809>

1070. Figueroa, V.H., et al. Utility of MR urography in children suspected of having ectopic ureter. *Pediatr Radiol*, 2014. 44: 956. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24535117>

1071. Beganovic, A., et al. Ectopic ureterocele: long-term results of open surgical therapy in 54 patients. *J Urol*, 2007. 178: 251. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499769>

1072. Byun, E., et al. A meta-analysis of surgical practice patterns in the endoscopic management of ureteroceles. *J Urol*, 2006. 176: 1871. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945677>

1073. Chertin, B., et al. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux associated with ureterocele. *J Urol*, 2007. 178: 1594. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707044>

1074. Decter, R.M., et al. Individualized treatment of ureteroceles. *J Urol*, 1989. 142: 535. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2746775>

1075. Husmann, D., et al. Management of ectopic ureterocele associated with renal duplication: a comparison of partial nephrectomy and endoscopic decompression. *J Urol*, 1999. 162: 1406. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10492225>

1076. Castagnetti, M., et al. Management of duplex system ureteroceles in neonates and infants. *Nat Rev Urol*, 2009. 6: 307. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19498409>

1077. Monfort, G., et al. [Simplified treatment of ureteroceles]. *Chir Pediatr*, 1985. 26: 26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3995671>

1078. Sander, J.C., et al. Outcomes of endoscopic incision for the treatment of ureterocele in children at a single institution. *J Urol*, 2015. 193: 662. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25167992>

1079. Han, M.Y., et al. Indications for nonoperative management of ureteroceles. *J Urol*, 2005. 174: 1652. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148674>

1080. Mariyappa, B., et al. Management of duplex-system ureterocele. *J Paediatr Child Health*, 2014. 50: 96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372828>

1081. Adorisio, O., et al. Effectiveness of primary endoscopic incision in treatment of ectopic ureterocele associated with duplex system. *Urology*, 2011. 77: 191. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168903>

1082. DeFoor, W., et al. Ectopic ureterocele: clinical application of classification based on renal unit jeopardy. *J Urol*, 2003. 169: 1092. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576859>

1083. Jesus, L.E., et al. Clinical evolution of vesicoureteral reflux following endoscopic puncture in children with duplex system ureteroceles. *J Urol*, 2011. 186: 1455. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862045>

1084. Husmann, D.A., et al. Ureterocele associated with ureteral duplication and a nonfunctioning upper pole segment: management by partial nephroureterectomy alone. *J Urol*, 1995. 154: 723. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7609163>

1085. Gran, C.D., et al. Primary lower urinary tract reconstruction for nonfunctioning renal moieties associated with obstructing ureteroceles. *J Urol*, 2005. 173: 198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592074>

1086. Gander, R., et al. Evaluation of the Initial Treatment of Ureterocele. *Urology*, 2016. 89: 113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26674749>
1087. Pohl, H.G. Recent advances in the management of ureterocele in infants and children: Why less may be more. *Curr Opin Urol*, 2011. 21: 322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21519275>
1088. Biles, M.J., et al. Innovation in Robotics and Pediatric Urology: Robotic Ureteroureterostomy for Duplex Systems with Ureteral Ectopia. *J Endourol*, 2016. 30: 1041. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542552>
1089. Castagnetti, M., et al. Dismembered extravesical reimplantation of dilated upper pole ectopic ureters in duplex systems. *J Pediatr Surg*, 2013. 48: 459. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23414887>
1090. Esposito, C., et al. A comparison between laparoscopic and retroperitoneoscopic approach for partial nephrectomy in children with duplex kidney: a multicentric survey. *World J Urol*, 2016. 34: 939. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26577623>
1091. Herz, D., et al. Robot-assisted laparoscopic management of duplex renal anomaly: Comparison of surgical outcomes to traditional pure laparoscopic and open surgery. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 44.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26443241>
1092. Cohen, S.A., et al. Examining trends in the treatment of ureterocele yields no definitive solution. *J Pediatr Surg*, 2015. 11: 29.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25459387>
1093. Roy Choudhury, S., et al. Spectrum of ectopic ureters in children. *Pediatr Surg Int*, 2008. 24: 819. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18463883>
1094. Lee, P.A., et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*, 2006. 118: e488. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16882788>
1095. Parliamentary Assembly, Council of Europe. Promoting the human rights of and eliminating discrimination against intersex people. 2017. <http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-DocDetails-en.asp?FileId=24027>
1096. Wolffenbuttel, K.P., et al. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 411. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27769830>
1097. Maggi, M., et al. Standard operating procedures: pubertas tarda/delayed puberty--male. *J Sex Med*, 2013. 10: 285. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22376050>
1098. Wales, J.K. Disordered pubertal development. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2012. 97: 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21278425>
1099. Lee, P.A., et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr*, 2016. 85: 158. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26820577>
1100. Feldman, K.W., et al. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr*, 1975. 86: 395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1113226>
1101. Creighton, S., et al. Medical photography: ethics, consent and the intersex patient. *BJU Int*, 2002. 89: 67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11849163>
1102. Biswas, K., et al. Imaging in intersex disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2004. 17: 841. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15270401>
1103. Wright, N.B., et al. Imaging children with ambiguous genitalia and intersex states. *Clin Radiol*, 1995. 50: 823. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8536391>
1104. Chertin, B., et al. The use of laparoscopy in intersex patients. *Pediatr Surg Int*, 2006. 22: 405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16521001>
1105. Denes, F.T., et al. Laparoscopic management of intersexual states. *Urol Clin North Am*, 2001. 28: 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11277066>
1106. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics*, 1996. 97: 590. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8632952>
1107. Mouriquand, P., et al. The ESPU/SPU standpoint on the surgical management of Disorders of Sex Development (DSD). *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24528671>
1108. Urology., E.S.f.P. Open letter to the Council of Europe. 2018. Wolffenbuttel K.P. et al. Open letter to the Council of Europe. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 4. [https://www.jpurology.com/article/S1477-5131\(18\)30060-3/abstract](https://www.jpurology.com/article/S1477-5131(18)30060-3/abstract)
1109. van der Zwan, Y.G., et al. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur Urol*, 2015. 67: 692. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240975>
1110. Cools, M., et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev*, 2006. 27: 468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16735607>
1111. Berte, N., et al. Long-term renal outcome in infants with congenital lower urinary tract obstruction. *Prog Urol*, 2018. 28: 596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980359>
1112. Malin, G., et al. Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. *Bjog*, 2012. 119: 1455. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22925164>
1113. Ruano, R., et al. Lower urinary tract obstruction: fetal intervention based on prenatal staging. *Pediatr Nephrol*, 2017. 32: 1871. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730376>

1114. Johnson, M.P., et al. Natural History of Fetal Lower Urinary Tract Obstruction with Normal Amniotic Fluid Volume at Initial Diagnosis. *Fetal Diagn Ther*, 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/224239>
1115. Fontanella, F., et al. Fetal megacystis: a lot more than LUTO. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019. 53: 779. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30043466>
1116. Taghavi, K., et al. Fetal megacystis: A systematic review. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27889224>
1117. Fontanella, F., et al. Antenatal staging of congenital lower urinary tract obstruction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019. 53: 520. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29978555>
1118. Chen, L., et al. Outcomes in fetuses diagnosed with megacystis: Systematic review and metaanalysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019. 233: 120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594021>
1119. Hennus, P.M., et al. A systematic review on the accuracy of diagnostic procedures for infravesical obstruction in boys. *PLoS One*, 2014. 9: e85474. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24586242>
1120. Hodges, S.J., et al. Posterior urethral valves. *Sci World J*, 2009. 9: 1119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19838598>
1121. Thakkar, D., et al. Epidemiology and demography of recently diagnosed cases of posterior urethral valves. *Pediatr Res*, 2014. 76: 560. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25198372>
1122. Young, H.H., et al. Congenital obstruction of the posterior urethra. *J Urol*, 3: 289-365, 1919. *J Urol*, 2002. 167: 265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743334>
1123. Rosenfeld, B., et al. Type III posterior urethral valves: presentation and management. *J Pediatr Surg*, 1994. 29: 81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8120770>
1124. Stephens, F.D., et al. Pathogenesis of the prune belly syndrome. *J Urol*, 1994. 152: 2328. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966734>
1125. Roy, S., et al. [Contribution of ultrasound signs for the prenatal diagnosis of posterior urethral valves: Experience of 3years at the maternity of the Bicetre Hospital]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2016. 45: 478. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25980903>
1126. Cheung, K.W., et al. Congenital urinary tract obstruction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2019. 58: 78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819578>
1127. Kajbafzadeh, A.M., et al. Comparison of magnetic resonance urography with ultrasound studies in detection of fetal urogenital anomalies. *J Pediatr Urol*, 2008. 4: 32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18631889>
1128. Pico, H., et al. Contribution of the foetal uro-MRI in the prenatal diagnosis of uronephropathies. *Diagn Interv Imaging*, 2014. 95: 573. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24637205>
1129. Calvo-Garcia, M.A. Imaging Evaluation of Fetal Megacystis: How Can Magnetic Resonance Imaging Help? *Semin Ultrasound CT MR*, 2015. 36: 537. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614135>
1130. Churchill, B.M., et al. Emergency treatment and long-term follow-up of posterior urethral valves. *Urol Clin North Am*, 1990. 17: 343. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2186540>
1131. Hoover, D.L., et al. Posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia: a syndrome. *J Urol*, 1982. 128: 994. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7176067>
1132. Rittenberg, M.H., et al. Protective factors in posterior urethral valves. *J Urol*, 1988. 140: 993. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3139895>
1133. Cuckow, P.M., et al. Long-term renal function in the posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia syndrome. *J Urol*, 1997. 158: 1004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258130>
1134. Kleppe, S., et al. Impact of prenatal urinomas in patients with posterior urethral valves and postnatal renal function. *J Perinat Med*, 2006. 34: 425. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16965232>
1135. Heikkila, J., et al. Posterior Urethral Valves are Often Associated With Cryptorchidism and Inguinal Hernias. *J Urol*, 2008. 180: 715. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554641>
1136. Wong, J., et al. Why do undescended testes and posterior urethral valve occur together? *Pediatr Surg Int*, 2016. 32: 509. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27072813>
1137. Fontanella, F., et al. Fetal megacystis: prediction of spontaneous resolution and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017. 50: 458. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28133847>
1138. Kagan, K.O., et al. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. 36: 10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20564304>
1139. Brennan, S., et al. Evaluation of fetal kidney growth using ultrasound: A systematic review. *Eur J Radiol*, 2017. 96: 55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103476>
1140. Freedman, A.L., et al. Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present, future? *Pediatr Nephrol*, 2000. 14: 167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10684370>
1141. Abdennadher, W., et al. Fetal urine biochemistry at 13-23 weeks of gestation in lower urinary tract obstruction: criteria for in-utero treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. 46: 306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412852>
1142. Ibiroga, E.R., et al. Fetal lower urinary tract obstruction: What should we tell the prospective parents? *Prenat Diagn*, 2020. 40: 661. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065667>

1143. Dębska, M., et al. Early vesico-amniotic shunting - does it change the prognosis in fetal lower urinary tract obstruction diagnosed in the first trimester? *Ginekol Pol*, 2017. 88: 486. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29057434>
1144. Morris, R.K., et al. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet*, 2013. 382: 1496. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23953766>
1145. Nassr, A.A., et al. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017. 49: 696. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27270578>
1146. Sananes, N., et al. Urological fistulas after fetal cystoscopic laser ablation of posterior urethral valves: surgical technical aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. 45: 183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24817027>
1147. Dębska, M., et al. Balloon catheterization in fetal lower urinary tract obstruction: an observational study of 10 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31763721>
1148. Babu, R., et al. Early outcome following diathermy versus cold knife ablation of posterior urethral valves. *J Pediatr Surg*, 2013. 9: 7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417679>
1149. Sarhan, O., et al. Surgical complications of posterior urethral valve ablation: 20 years experience. *J Pediatric Surg*, 2010. 45: 2222. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034948>
1150. Shirazi, M., et al. Which patients are at higher risk for residual valves after posterior urethral valve ablation? *Korean J Urol*, 2014. 55: 64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24466400>
1151. Nawaz, G., et al. Justification For Re-Look Cystoscopy After Posterior Urethral Valve Fulguration. *J Ayub Med Coll Abbottabad : JAMC*, 2017. 29: 30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712168>
1152. Smeulders, N., et al. The predictive value of a repeat micturating cystourethrogram for remnant leaflets after primary endoscopic ablation of posterior urethral valves. *J Pediatr Urol*, 2011. 7: 203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537589>
1153. Krahn, C.G., et al. Cutaneous vesicostomy in the young child: indications and results. *Urology*, 1993. 41: 558. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8516992>
1154. Sharifiaghdas, F., et al. Can transient resting of the bladder with vesicostomy reduce the need for a major surgery in some patients? *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 379.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060966>
1155. Kim, Y.H., et al. Comparative urodynamic findings after primary valve ablation, vesicostomy or proximal diversion. *J Urol*, 1996. 156: 673. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8683757>
1156. Podesta, M., et al. Bladder function associated with posterior urethral valves after primary valve ablation or proximal urinary diversion in children and adolescents. *J Urol*, 2002. 168: 1830. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352370>
1157. Chua, M.E., et al. Impact of Adjuvant Urinary Diversion versus Valve Ablation Alone on Progression from Chronic to End Stage Renal Disease in Posterior Urethral Valves: A Single Institution 15-Year Time-to-Event Analysis. *J Urol*, 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061539>
1158. Novak, M.E., et al. Single-stage reconstruction of urinary tract after loop cutaneous ureterostomy. *Urology*, 1978. 11: 134. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/628990>
1159. Sober, I. Pelviureterostomy-en-Y. *J Urol*, 1972. 107: 473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5010719>
1160. Williams, D.I., et al. Ring ureterostomy. *Br J Urol*, 1975. 47: 789. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1222345>
1161. Ghanem, M.A., et al. Long-term followup of bilateral high (sober) urinary diversion in patients with posterior urethral valves and its effect on bladder function. *J Urol*, 2005. 173: 1721. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821568>
1162. Scott, J.E. Management of congenital posterior urethral valves. *Br J Urol*, 1985. 57: 71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3971107>
1163. Mukherjee, S., et al. What is the effect of circumcision on risk of urinary tract infection in boys with posterior urethral valves? *J Pediatr Surg*, 2009. 44: 417. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19231547>
1164. Casey, J.T., et al. Early administration of oxybutynin improves bladder function and clinical outcomes in newborns with posterior urethral valves. *J Urol*, 2012. 188: 1516. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910256>
1165. Cozzi, D.A., et al. Posterior urethral valves: relationship between vesicoureteral reflux and renal function. *Urology*, 2011. 77: 1209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109298>
1166. Heikkila, J., et al. Long-term risk of end stage renal disease in patients with posterior urethral valves. *J Urol*, 2011. 186: 2392. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22014822>
1167. Bellinger, M.F. Ureterocystoplasty: a unique method for vesical augmentation in children. *J Urol*, 1993. 149: 811. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8455246>
1168. Koff, S.A., et al. The valve bladder syndrome: pathophysiology and treatment with nocturnal bladder emptying. *J Urol*, 2002. 167: 291. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743343>
1169. Nguyen, M.T., et al. Overnight catheter drainage in children with poorly compliant bladders improves post-obstructive diuresis and urinary incontinence. *J Urol*, 2005. 174: 1633. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148670>
1170. Holmdahl, G. Bladder dysfunction in boys with posterior urethral valves. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1997. 188: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9458522>

1171. Neel, K.F. Feasibility and outcome of clean intermittent catheterization for children with sensate urethra. *Can Urol Assoc J*, 2010. 4: 403. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21191500>
1172. King, T., et al. Mitrofanoff for valve bladder syndrome: Effect on urinary tract and renal function. *J Urol*, 2014. 191: 1517. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679888>
1173. Coleman, R., et al. Nadir creatinine in posterior urethral valves: How high is low enough? *J Pediatr Surg*, 2015. 11: 356. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26292912>
1174. Sarhan, O., et al. Prognostic value of serum creatinine levels in children with posterior urethral valves treated by primary valve ablation. *Urology*, 2009. 74: S267. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581129>
1175. Akdogan, B., et al. Significance of age-specific creatinine levels at presentation in posterior urethral valve patients. *J Pediatr Urol*, 2006. 2: 446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947654>
1176. Lemmens, A.S., et al. Population-specific serum creatinine centiles in neonates with posterior urethral valves already predict long-term renal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015. 28: 1026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25000449>
1177. Odeh, R., et al. Predicting Risk of Chronic Kidney Disease in Infants and Young Children at Diagnosis of Posterior Urethral Valves: Initial Ultrasound Kidney Characteristics and Validation of Parenchymal Area as Forecasters of Renal Reserve. *J Urol*, 2016. 196: 862. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27017936>
1178. Jalkanen, J., et al. Controlled Outcomes for Achievement of Urinary Continence among Boys Treated for Posterior Urethral Valves. *J Urol*, 2016. 196: 213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26964916>
1179. Smith, G.H., et al. The long-term outcome of posterior urethral valves treated with primary valve ablation and observation. *J Urol*, 1996. 155: 1730. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8627873>
1180. Concodora, C.W., et al. The Role of Video Urodynamics in the Management of the Valve Bladder. *Curr Urol Rep*, 2017. 18: 24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28233231>
1181. Capitanucci, M.L., et al. Long-term bladder function followup in boys with posterior urethral valves: Comparison of noninvasive vs invasive urodynamic studies. *J Urol*, 2012. 188: 953. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819111>
1182. Kim, Y.H., et al. Management of posterior urethral valves on the basis of urodynamic findings. *J Urol*, 1997. 158: 1011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258132>
1183. Misseri, R., et al. Myogenic failure in posterior urethral valve disease: real or imagined? *J Urol*, 2002. 168: 1844. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352373>
1184. Abraham, M.K., et al. Role of alpha adrenergic blocker in the management of posterior urethral valves. *Pediatr Surg Int*, 2009. 25: 1113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19727771>
1185. Skenazy, J., et al. 1618 Alpha adrenergic blockade in neonates with posterior urethral valves. *J Urol*, 2012. 187: e654. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022534712017752>
1186. DeFoor, W., et al. Risk Factors for End Stage Renal Disease in Children With Posterior Urethral Valves. *J Urol*, 2008. 180: 1705. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18708224>
1187. Ansari, M.S., et al. Risk factors for progression to end-stage renal disease in children with posterior urethral valves. *J Pediatr Surg*, 2010. 6: 261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19833558>
1188. Fine, M.S., et al. Posterior urethral valve treatments and outcomes in children receiving kidney transplants. *J Urol*, 2011. 185: 2507. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527196>
1189. Kamal, M.M., et al. Impact of posterior urethral valves on pediatric renal transplantation: a singlecenter comparative study of 297 cases. *Pediatr Transplant*, 2011. 15: 482. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21599816>
1190. Lopez Pereira, P., et al. Long-term bladder function, fertility and sexual function in patients with posterior urethral valves treated in infancy. *J Pediatr Surg*, 2013. 9: 38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22154080>
1191. Woodhouse, C.R., et al. Sexual function and fertility in patients treated for posterior urethral valves. *J Urol*, 1989. 142: 586. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2746783>
1192. Taskinen, S., et al. Effects of posterior urethral valves on long-term bladder and sexual function. *Nat Rev Urol*, 2012. 9: 699. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23147930>
1193. Arena, S., et al. Anterior urethral valves in children: an uncommon multipathogenic cause of obstructive uropathy. *Pediatr Surg Int*, 2009. 25: 613. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19517125>
1194. Firlit, R.S., et al. Obstructing anterior urethral valves in children. *J Urol*, 1978. 119: 819. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/566334>
1195. Zia-ul-Miraj, M. Anterior urethral valves: a rare cause of infravesical obstruction in children. *J Pediatr Surg*, 2000. 35: 556. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10770380>
1196. Routh, J.C., et al. Predicting renal outcomes in children with anterior urethral valves: a systematic review. *J Urol*, 2010. 184: 1615. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728183>
1197. Adam, A., et al. Congenital anterior urethral diverticulum: antenatal diagnosis with subsequent neonatal endoscopic management. *Urology*, 2015. 85: 914. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25704997>
1198. Gupta, D.K., et al. Congenital anterior urethral diverticulum in children. *Pediatr Surg Int*, 2000. 16: 565. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11149395>
1199. Rawat, J., et al. Congenital anterior urethral valves and diverticula: diagnosis and management in six cases. *Afr J Paediatr Surg*, 2009. 6: 102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19661640>

1200. Cruz-Diaz, O., et al. Anterior urethral valves: not such a benign condition. *Front Pediatr*, 2013. 1: 35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24400281>
1201. Quoraihi, S.H., et al. Congenital anterior urethral diverticulum in a male teenager: a case report and review of the literature. *Case Rep Urol*, 2011. 2011: 738638. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22606624>
1202. Maizels, M., et al. Cowper's syringocele: a classification of dilatations of Cowper's gland duct based upon clinical characteristics of 8 boys. *J Urol*, 1983. 129: 111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6827661>
1203. Melquist, J., et al. Current diagnosis and management of syringocele: a review. *Int Braz J Urol*, 2010. 36: 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20202229>
1204. Campobasso, P., et al. Cowper's syringocele: an analysis of 15 consecutive cases. *Arch Dis Child*, 1996. 75: 71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8813875>
1205. Bevers, R.F., et al. Cowper's syringocele: symptoms, classification and treatment of an unappreciated problem. *J Urol*, 2000. 163: 782. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10687976>
1206. Dewan, P.A., et al. Congenital urethral obstruction: Cobb's collar or prolapsed congenital obstructive posterior urethral membrane (COPUM). *Br J Urol*, 1994. 73: 91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8298906>
1207. Nonomura, K., et al. Impact of congenital narrowing of the bulbar urethra (Cobb's collar) and its transurethral incision in children. *Eur Urol*, 1999. 36: 144. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10420036>
1208. Gonzalez, R., et al. Urethral atresia: long-term outcome in 6 children who survived the neonatal period. *J Urol*, 2001. 165: 2241. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371953>
1209. Passerini-Glazel, G., et al. The P.A.D.U.A. (progressive augmentation by dilating the urethra anterior) procedure for the treatment of severe urethral hypoplasia. *J Urol*, 1988. 140: 1247. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2972844>
1210. Freedman, A.L., et al. Long-term outcome in children after antenatal intervention for obstructive uropathies. *Lancet*, 1999. 354: 374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10437866>
1211. Downs, R.A. Congenital polyps of the prostatic urethra. A review of the literature and report of two cases. *Br J Urol*, 1970. 42: 76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5435705>
1212. Natsheh, A., et al. Fibroepithelial polyp of the bladder neck in children. *Pediatr Surg Int*, 2008. 24: 613. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18097674>
1213. Akbarzadeh, A., et al. Congenital urethral polyps in children: report of 18 patients and review of literature. *J Pediatr Surg*, 2014. 49: 835. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24851781>
1214. Parrott, T.S., et al., The bladder and urethra, in *Embryology for surgeons : the embryological basis for the treatment of congenital anomalies* 2nd ed., J.E. Skandalakis & S.W. Gray, Editors. 1994, Williams & Wilkins: Baltimore.
1215. Atala, A., et al. Patent urachus and urachal cysts. *Gellis & Kagan's current pediatric therapy*. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 386.
1216. Gearhart JP, J.R., Urachal abnormalities, in *Campbell's urology* 7th edn., P.C. Walsh., A.B. Retik & E.D. Vaughan, Editors. 1998, WB Saunders: Philadelphia.
1217. Moore, K.L., The urogenital system, in *The Developing Human* 3rd edn., K.L. Moore, Editor. 1982, Elsevier Health Sciences: Philadelphia.
1218. Berman, S.M., et al. Urachal remnants in adults. *Urology*, 1988. 31: 17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3122397>
1219. Metwalli, Z.A., et al. Imaging features of intravesical urachal cysts in children. *Pediatr Radiol*, 2013. 43: 978. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370693>
1220. Yohannes, P., et al. Laparoscopic radical excision of urachal sinus. *J Endourol*, 2003. 17: 475. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14565877>
1221. Robert, Y., et al. Urachal remnants: sonographic assessment. *J Clin Ultrasound*, 1996. 24: 339. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8873855>
1222. Stopak, J.K., et al. Trends in surgical management of urachal anomalies. *J Pediatr Surg*, 2015. 50: 1334. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26227313>
1223. Rubin, A.A., *Handbook of Congenital Malformations*. 1967, Philadelphia. PA.
1224. Nix, J.T., et al. Congenital patent urachus. *J Urol*, 1958. 79: 264. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13514877>
1225. Blichert-Toft, M., et al. Congenital patent urachus and acquired variants. Diagnosis and treatment. Review of the literature and report of five cases. *Acta Chir Scand*, 1971. 137: 807. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5148862>
1226. Holten, I., et al. The ultrasonic diagnosis of urachal anomalies. *Australas Radiol*, 1996. 40: 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8838878>
1227. Copp, H.L., et al. Clinical presentation and urachal remnant pathology: implications for treatment. *J Urol*, 2009. 182: 1921. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695622>
1228. Galati, V., et al. Management of urachal remnants in early childhood. *J Urol*, 2008. 180: 1824. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721938>
1229. Lipskar, A.M., et al. Nonoperative management of symptomatic urachal anomalies. *J Pediatr Surg*, 2010. 45: 1016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438945>

1230. Dethlefs, C.R., et al. Conservative management of urachal anomalies. *J Pediatr Surg*, 2019. 54: 1054. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30867097>
1231. McCollum, M.O., et al. Surgical implications of urachal remnants: Presentation and management. *J Pediatr Surg*, 2003. 38: 798. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12720197>
1232. Yiee, J.H., et al. A diagnostic algorithm for urachal anomalies. *J Pediatr Urol*, 2007. 3: 500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947803>
1233. Naiditch, J.A., et al. Current diagnosis and management of urachal remnants. *J Pediatr Surg*, 2013. 48: 2148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094971>
1234. Ward, T.T., et al. Infected urachal remnants in the adult: case report and review. *Clin Infect Dis*, 1993. 16: 26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8448315>
1235. al-Hindawi, M.K., et al. Benign non-infected urachal cyst in an adult: review of the literature and a case report. *Br J Radiol*, 1992. 65: 313. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1581788>
1236. Choi, Y.J., et al. Urachal anomalies in children: a single center experience. *Yonsei Med J*, 2006. 47: 782. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17191305>
1237. Ashley, R.A., et al. Urachal anomalies: a longitudinal study of urachal remnants in children and adults. *J Urol*, 2007. 178: 1615. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707039>
1238. Lane, V. Congenital patent urachus associated with complete (hypospadiac) duplication of the urethra and solitary crossed renal ectopia. *J Urol*, 1982. 127: 990. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7087008>
1239. Suita, S., et al. Urachal remnants. *Semin Pediatr Surg*, 1996. 5: 107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9138709>
1240. Newman, B.M., et al. Advances in the management of infected urachal cysts. *J Pediatr Surg*, 1986. 21: 1051. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3794969>
1241. Little, D.C., et al. Urachal anomalies in children: the vanishing relevance of the preoperative voiding cystourethrogram. *J Pediatr Surg*, 2005. 40: 1874. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16338309>
1242. Herr, H.W., et al. Urachal carcinoma: contemporary surgical outcomes. *J Urol*, 2007. 178: 74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499279>
1243. Nogueras-Ocaña, M., et al. Urachal anomalies in children: surgical or conservative treatment? *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 522. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321777>
1244. Zieger, B., et al. Sonomorphology and involution of the normal urachus in asymptomatic newborns. *Pediatr Radiol*, 1998. 28: 156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9561533>
1245. Sato, H., et al. The current strategy for urachal remnants. *Pediatr Surg Int*, 2015. 31: 581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25896294>
1246. Gregory, G.C., et al. Laparoscopic management of urachal cyst associated with umbilical hernia. *Hernia*, 2011. 15: 93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20069440>
1247. Block, R.I., et al. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *Anesthesiology*, 2012. 117: 494. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801049>
1248. DiMaggio, C., et al. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg*, 2011. 113: 1143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415431>
1249. Gleason, J.M., et al. A comprehensive review of pediatric urachal anomalies and predictive analysis for adult urachal adenocarcinoma. *J Urol*, 2015. 193: 632. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25219697>
1250. Sheldon, C.A., et al. Malignant urachal lesions. *J Urol*, 1984. 131: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6361280>
1251. Ueno, T., et al. Urachal anomalies: ultrasonography and management. *J Pediatr Surg*, 2003. 38: 1203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12891493>
1252. Molina, J.R., et al. Predictors of survival from urachal cancer: a Mayo Clinic study of 49 cases. *Cancer*, 2007. 110: 2434. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932892>
1253. Ashley, R.A., et al. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. *Cancer*, 2006. 107: 712. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16826585>
1254. Arora, H., et al. Diagnosis and Management of Urachal Anomalies in Children. *Current Bladder Dysfunction Reports*, 2015. 10: 256. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11884-015-0310-y>
1255. Heuga, B., et al. [Management of urachal remnants in children: Is surgical excision mandatory?]. *Prog Urol*, 2015. 25: 603. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094100>
1256. Saltsman, J.A., et al. Urothelial neoplasms in pediatric and young adult patients: A large singlecenter series. *J Pediatr Surg*, 2018. 53: 306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221636>
1257. Chu, S., et al. Transitional Cell Carcinoma in the Pediatric Patient: A Review of the Literature. *Urology*, 2016. 91: 175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802795>
1258. Caione, P., et al. Nonmuscular Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder in Pediatric and Young Adult Patients: Age-related Outcomes. *Urology*, 2017. 99: 215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27450943>
1259. Hoenig, D.M., et al. Transitional cell carcinoma of the bladder in the pediatric patient. *J Urol*, 1996. 156: 203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8648805>
1260. Kutarski, P.W., et al. Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults. *Br J Urol*, 1993. 72: 749. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8281408>

1261. Jaworski, D., et al. Diagnostic difficulties in cases of papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, urothelial proliferation of uncertain malignant potential, urothelial dysplasia and urothelial papilloma: A review of current literature. *Ann Diagn Pathol*, 2019. 40: 182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395466>
1262. Song, D., et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of urinary bladder with severe hematuria: A Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 2019. 98: e13987. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30608442>
1263. Teoh, J.Y., et al. Inflammatory myofibroblastic tumors of the urinary bladder: a systematic review. *Urology*, 2014. 84: 503. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168523>
1264. Collin, M., et al. Inflammatory myofibroblastic tumour of the bladder in children: a review. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982020>
1265. Wang, X., et al. Malignant Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Urinary Bladder in a 14-Year- Old Boy. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015. 37: e402. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26207771>
1266. Houben, C.H., et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the bladder in children: what can be expected? *Pediatr Surg Int*, 2007. 23: 815. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17443333>
1267. Alezra, E., et al. [Complete resolution of inflammatory myofibroblastic tumor of the bladder after antibiotic therapy]. *Arch Pediatr*, 2016. 23: 612. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102996>
1268. Papali, A.C., et al. A review of pediatric glans malformations: a handy clinical reference. *J Urol*, 2008. 180: 1737. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721953>
1269. Eisner, B.H., et al. Pediatric penile tumors of mesenchymal origin. *Urology*, 2006. 68: 1327. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17169655>
1270. Ealai, P.A., et al. Penile epidermal inclusion cyst: a rare location. *BMJ Case Rep*, 2015. 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26290567>
1271. De Mendonça, R.R., et al. Mucoid cyst of the penis: Case report and literature review. *Can Urol Assoc J*, 2010. 4: E155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21749810>
1272. Syed, M.M.A., et al. Median raphe cyst of the penis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*, 2019. 13: 214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301740>
1273. Shao, I.H., et al. Male median raphe cysts: serial retrospective analysis and histopathological classification. *Diagn Pathol*, 2012. 7: 121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22978603>
1274. Sonthalia, S., et al. Smegma Pearls in Young Uncircumcised Boys. *Pediatr Dermatol*, 2016. 33: e186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27071486>
1275. Ramos, L.M., et al. Venous malformation of the glans penis: efficacy of treatment with neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *Urology*, 1999. 53: 779. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10197856>
1276. Shah, S.D., et al. Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. *Pediatrics*, 2016. 137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26952504>
1277. Dagur, G., et al. Unusual Glomus Tumor of the Penis. *Curr Urol*, 2016. 9: 113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27867327>
1278. Saito, T. Glomus tumor of the penis. *Int J Urol*, 2000. 7: 115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10750892>
1279. Dwosh, J., et al. Neurofibroma involving the penis in a child. *J Urol*, 1984. 132: 988. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6436512>
1280. Taib, F., et al. Infantile fibrosarcoma of the penis in a 2-year-old boy. *Urology*, 2012. 80: 931. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22854139>
1281. Hu, J., et al. Congenital primary penile teratoma in a child. *Urology*, 2014. 83: 1404. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24767514>
1282. Smeltzer, D.M., et al. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics*, 1985. 76: 206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4022694>
1283. Brorson, H. Adipose tissue in lymphedema: the ignorance of adipose tissue in lymphedema. *Lymphology*, 2004. 37: 175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15693531>
1284. Schook, C.C., et al. Male genital lymphedema: clinical features and management in 25 pediatric patients. *J Pediatr Surg*, 2014. 49: 1647. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25475811>
1285. Vricella, G.J., et al. Granulomatous lymphangitis. *J Urol*, 2013. 190: 1052. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23773564>
1286. Sackett, D.D., et al. Isolated penile lymphedema in an adolescent male: a case of metastatic Crohn's disease. *J Pediatr Urol*, 2012. 8: e55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22507210>
1287. Bolt, R.J., et al. Congenital lymphoedema of the genitalia. *Eur J Pediatr*, 1998. 157: 943. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9835443>
1288. Dandapat, M.C., et al. Elephantiasis of the penis and scrotum. A review of 350 cases. *Am J Surg*, 1985. 149: 686. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3993854>
1289. McAninch, J.W., et al. Renal reconstruction after injury. *J Urol*, 1991. 145: 932. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2016804>
1290. McAleer, I.M., et al. Genitourinary trauma in the pediatric patient. *Urology*, 1993. 42: 563. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8236601>

1291. Miller, R.C., et al. The incidental discovery of occult abdominal tumors in children following blunt abdominal trauma. *J Trauma*, 1966. 6: 99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5901856>
1292. Moore, E.E., et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. *J Trauma*, 1989. 29: 1664. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2593197>
1293. Stalker, H.P., et al. The significance of hematuria in children after blunt abdominal trauma. *AJR Am J Roentgenol*, 1990. 154: 569. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2106223>
1294. Mee, S.L., et al. Radiographic assessment of renal trauma: a 10-year prospective study of patient selection. *J Urol*, 1989. 141: 1095. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2709493>
1295. Stein, J.P., et al. Blunt renal trauma in the pediatric population: indications for radiographic evaluation. *Urology*, 1994. 44: 406. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8073555>
1296. Gaither, T.W., et al. Missed Opportunities to Decrease Radiation Exposure in Children with Renal Trauma. *J Urol*, 2018. 199: 552. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28899768>
1297. LeeVan, E., et al. Management of pediatric blunt renal trauma: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016. 80: 519. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26713980>
1298. Radmayr, C., et al. Blunt renal trauma in children: 26 years clinical experience in an alpine region. *Eur Urol*, 2002. 42: 297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12234516>
1299. Hagedorn, J.C., et al. Pediatric blunt renal trauma practice management guidelines: Collaboration between the Eastern Association for the Surgery of Trauma and the Pediatric Trauma Society. *J Trauma Acute Care Surg*, 2019. 86: 916. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30741880>
1300. Presti, J.C., Jr., et al. Ureteral and renal pelvic injuries from external trauma: diagnosis and management. *J Trauma*, 1989. 29: 370. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2926851>
1301. Mulligan, J.M., et al. Ureteropelvic junction disruption secondary to blunt trauma: excretory phase imaging (delayed films) should help prevent a missed diagnosis. *J Urol*, 1998. 159: 67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400439>
1302. al-Ali, M., et al. The late treatment of 63 overlooked or complicated ureteral missile injuries: the promise of nephrostomy and role of autotransplantation. *J Urol*, 1996. 156: 1918. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911355>
1303. Fernandez Fernandez, A., et al. Blunt traumatic rupture of the high right ureter, repaired with appendix interposition. *Urol Int*, 1994. 53: 97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7801425>
1304. Sivit, C.J., et al. CT diagnosis and localization of rupture of the bladder in children with blunt abdominal trauma: significance of contrast material extravasation in the pelvis. *AJR Am J Roentgenol*, 1995. 164: 1243. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7717239>
1305. Hochberg, E., et al. Bladder rupture associated with pelvic fracture due to blunt trauma. *Urology*, 1993. 41: 531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8516988>
1306. Haas, C.A., et al. Limitations of routine spiral computerized tomography in the evaluation of bladder trauma. *J Urol*, 1999. 162: 51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379738>
1307. Volpe, M.A., et al. Is there a difference in outcome when treating traumatic intraperitoneal bladder rupture with or without a suprapubic tube? *J Urol*, 1999. 161: 1103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10081847>
1308. Richardson, J.R., Jr., et al. Non-operative treatment of the ruptured bladder. *J Urol*, 1975. 114: 213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1159910>
1309. Cass, A.S., et al. Urethral injury due to external trauma. *Urology*, 1978. 11: 607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/675928>
1310. Pokorny, M., et al. Urological injuries associated with pelvic trauma. *J Urol*, 1979. 121: 455. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/439217>
1311. Elliott, D.S., et al. Long-term followup and evaluation of primary realignment of posterior urethral disruptions. *J Urol*, 1997. 157: 814. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072573>
1312. Boone, T.B., et al. Postpubertal genitourinary function following posterior urethral disruptions in children. *J Urol*, 1992. 148: 1232. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1404642>
1313. Koraitim, M.M. Posttraumatic posterior urethral strictures in children: a 20-year experience. *J Urol*, 1997. 157: 641. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996388>
1314. Baradaran, N., et al. Long-term follow-up of urethral reconstruction for blunt urethral injury at a young age: urinary and sexual quality of life outcomes. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 224.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967356>
1315. Avanoglu, A., et al. Posterior urethral injuries in children. *Br J Urol*, 1996. 77: 597. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8777627>
1316. Nair, S.G., et al. Perioperative fluid and electrolyte management in pediatric patients. *Indian J Anaesth*, 2004. 48: 355. <https://www.researchgate.net/publication/228596506>
1317. Imura, K., et al. Perioperative nutrition and metabolism in pediatric patients. *World J Surg*, 2000. 24: 1498. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11193714>
1318. Ward Platt, M.P., et al. The effects of anesthesia and surgery on metabolic homeostasis in infancy and childhood. *J Pediatr Surg*, 1990. 25: 472. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2191106>

1319. Andersson, H., et al. Introducing the 6-4-0 fasting regimen and the incidence of prolonged preoperative fasting in children. *Paediatr Anaesth*, 2018. 28: 46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168341>
1320. Frykholm, P., et al. Preoperative fasting in children: review of existing guidelines and recent developments. *Br J Anaesth*, 2018. 120: 469. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452803>
1321. Andersson, H., et al. Low incidence of pulmonary aspiration in children allowed intake of clear fluids until called to the operating suite. *Paediatr Anaesth*, 2015. 25: 770. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25940831>
1322. Fawcett, W.J., et al. Pre-operative fasting in adults and children: clinical practice and guidelines. *Anaesthesia*, 2019. 74: 83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500064>
1323. Rove, K.O., et al. Enhanced recovery after surgery in children: Promising, evidence-based multidisciplinary care. *Paediatr Anaesth*, 2018. 28: 482. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752858>
1324. Feld, L.G., et al. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics*, 2018. 142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478247>
1325. Sumpelmann, R., et al. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Paediatr Anaesth*, 2017. 27: 10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747968>
1326. Pedraza Bermeo, A.M., et al. Risk factors for postobstructive diuresis in pediatric patients with ureteropelvic junction obstruction, following open pyeloplasty in three high complexity institutions. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 260.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501380>
1327. Cheng, W., et al. Electrogastrographic changes in children who undergo day-surgery anesthesia. *J Pediatr Surg*, 1999. 34: 1336. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10507424>
1328. Chauvin, C., et al. Early postoperative oral fluid intake in paediatric day case surgery influences the need for opioids and postoperative vomiting: a controlled randomized trial dagger. *Br J Anaesth*, 2017. 118: 407. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28203729>
1329. Haid, B., et al. Enhanced Recovery after Surgery Protocol for Pediatric Urological Augmentation and Diversion Surgery Using Small Bowel. *J Urol*, 2018. 200: 1100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886091>
1330. Shinnick, J.K., et al. Enhancing recovery in pediatric surgery: a review of the literature. *J Surg Res*, 2016. 202: 165. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27083963>
1331. Ivani, G., et al. Postoperative analgesia in infants and children: new developments. *Minerva Anesthesiol*, 2004. 70: 399. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15181422>
1332. Prevention and management of pain and stress in the neonate. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Committee on Drugs. Section on Anesthesiology. Section on Surgery. Canadian Paediatric Society. Fetus and Newborn Committee. *Pediatrics*, 2000. 105: 454. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654977>
1333. Anand, K.J. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001. 155: 173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11177093>
1334. Kain, Z.N., et al. Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery. *Pediatrics*, 2006. 118: 651. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16882820>
1335. Taddio, A., et al. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet*, 1997. 349: 599. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9057731>
1336. Stapelkamp, C., et al. Assessment of acute pain in children: development of evidence-based guidelines. *Int J Evid Based Healthc*, 2011. 9: 39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21332662>
1337. Cravero, J.P., et al. The Society for Pediatric Anesthesia recommendations for the use of opioids in children during the perioperative period. *Paediatr Anaesth*, 2019. 29: 547. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929307>
1338. Jonas, D.A. Parent's management of their child's pain in the home following day surgery. *J Child Health Care*, 2003. 7: 150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14516009>
1339. Woolf, C.J., et al. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*, 1993. 77: 362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8346839>
1340. Kendall, M.C., et al. Regional anesthesia to ameliorate postoperative analgesia outcomes in pediatric surgical patients: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Local Reg Anesth*, 2018. 11: 91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30532585>
1341. Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children. 1998, World Health Organization: Geneva. <https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42001/1/9241545127.pdf>
1342. Harbaugh, C.M., et al. Pediatric postoperative opioid prescribing and the opioid crisis. *Curr Opin Pediatr*, 2019. 31: 378. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090580>
1343. Wong, I., et al. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. *Paediatr Anaesth*, 2013. 23: 475. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570544>
1344. Martin, L.D., et al. A review of perioperative anesthesia and analgesia for infants: updates and trends to watch. *F1000Res*, 2017. 6: 120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232869>
1345. Cardona-Grau, D., et al. Reducing Opioid Prescriptions in Outpatient Pediatric Urological Surgery. *J Urol*, 2019. 201: 1012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30688774>

1346. Vittinghoff, M., et al. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Paediatr Anaesth*, 2018. 28: 493. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635764>
1347. Paix, B.R., et al. Circumcision of neonates and children without appropriate anaesthesia is unacceptable practice. *Anaesth Intensive Care*, 2012. 40: 511. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22577918>
1348. Grunau, R.E., et al. Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 Weeks' postconceptional Age. *Pediatrics*, 2001. 107: 105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11134442>
1349. Zhu, C., et al. Analgesic efficacy and impact of caudal block on surgical complications of hypospadias repair: a systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med*, 2019. 44: 259. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700621>
1350. Chan, K.H., et al. Comparison of Intraoperative and Early Postoperative Outcomes of Caudal vs Dorsal Penile Nerve Blocks for Outpatient Penile Surgeries. *Urology*, 2018. 118: 164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122625>
1351. Hermansson, O., et al. Local delivery of bupivacaine in the wound reduces opioid requirements after intraabdominal surgery in children. *Pediatr Surg Int*, 2013. 29: 451. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23483343>
1352. Hidas, G., et al. Application of continuous incisional infusion of local anesthetic after major pediatric urological surgery: prospective randomized controlled trial. *J Pediatr Surg*, 2015. 50: 481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25746712>
1353. Chalmers, D.J., et al. Continuous local anesthetic infusion for children with spina bifida undergoing major reconstruction of the lower urinary tract. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 72.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819374>
1354. Hong, J.Y., et al. Fentanyl-sparing effect of acetaminophen as a mixture of fentanyl in intravenous parent-/nurse-controlled analgesia after pediatric ureteroneocystostomy. *Anesthesiology*, 2010. 113: 672. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20693884>
1355. Routh, J.C., et al. Ketorolac is underutilized after ureteral reimplantation despite reduced hospital cost and reduced length of stay. *Urology*, 2010. 76: 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20138342>
1356. Jo, Y.Y., et al. Ketorolac or fentanyl continuous infusion for post-operative analgesia in children undergoing ureteroneocystostomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011. 55: 54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21083540>
1357. Kumar, R., et al. Dorsal lumbotomy incision for pediatric pyeloplasty--a good alternative. *Pediatr Surg Int*, 1999. 15: 562. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10631734>
1358. Hamill, J.K., et al. Rectus sheath and transversus abdominis plane blocks in children: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Paediatr Anaesth*, 2016. 26: 363. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846889>
1359. Narasimhan, P., et al. Comparison of caudal epidural block with paravertebral block for renal surgeries in pediatric patients: A prospective randomised, blinded clinical trial. *J Clin Anesth*, 2019. 52: 105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243061>
1360. Martin, L.D., et al. Comparison between epidural and opioid analgesia for infants undergoing major abdominal surgery. *Paediatr Anaesth*, 2019. 29: 835. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31140664>
1361. Freilich, D.A., et al. The effectiveness of aerosolized intraperitoneal bupivacaine in reducing postoperative pain in children undergoing robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty. *J Pediatr Urol*, 2008. 4: 337. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18790415>
1362. Spinelli, G., et al. Pediatric anesthesia for minimally invasive surgery in pediatric urology. *Transl Pediatr*, 2016. 5: 214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27867842>
1363. Menes, T., et al. Laparoscopy: searching for the proper insufflation gas. *Surg Endosc*, 2000. 14: 1050. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11116418>
1364. McHoney, M., et al. Carbon dioxide elimination during laparoscopy in children is age dependent. *J Pediatr Surg*, 2003. 38: 105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12592630>
1365. Peters, C.A. Complications in pediatric urological laparoscopy: results of a survey. *J Urol*, 1996. 155: 1070. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583567>
1366. Passerotti, C.C., et al. Patterns and predictors of laparoscopic complications in pediatric urology: the role of ongoing surgical volume and access techniques. *J Urol*, 2008. 180: 681. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554647>
1367. Zhou, R., et al. Abdominal Wall Elasticity of Children during Pneumoperitoneum. *J Pediatr Surg*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307782>
1368. Sureka, S.K., et al. Safe and optimal pneumoperitoneal pressure for transperitoneal laparoscopic renal surgery in infant less than 10 kg, looked beyond intraoperative period: A prospective randomized study. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 281.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27751832>
1369. Streich, B., et al. Increased carbon dioxide absorption during retroperitoneal laparoscopy. *Br J Anaesth*, 2003. 91: 793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633746>
1370. Kalfa, N., et al. Tolerance of laparoscopy and thoracoscopy in neonates. *Pediatrics*, 2005. 116: e785. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322135>
1371. Meininger, D., et al. Effects of posture and prolonged pneumoperitoneum on hemodynamic parameters during laparoscopy. *World J Surg*, 2008. 32: 1400. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18224479>

1372. Gueugniaud, P.Y., et al. The hemodynamic effects of pneumoperitoneum during laparoscopic surgery in healthy infants: assessment by continuous esophageal aortic blood flow echo-Doppler. *Anesth Analg*, 1998. 86: 290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9459234>
1373. Sakka, S.G., et al. Transoesophageal echocardiographic assessment of haemodynamic changes during laparoscopic herniorrhaphy in small children. *Br J Anaesth*, 2000. 84: 330. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10793591>
1374. De Waal, E.E., et al. Haemodynamic changes during low-pressure carbon dioxide pneumoperitoneum in young children. *Paediatr Anaesth*, 2003. 13: 18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12535034>
1375. Demyttenaere, S., et al. Effect of pneumoperitoneum on renal perfusion and function: a systematic review. *Surg Endosc*, 2007. 21: 152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17160650>
1376. Gomez Dammeier, B.H., et al. Anuria during pneumoperitoneum in infants and children: a prospective study. *J Pediatr Surg*, 2005. 40: 1454. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150348>
1377. Halverson, A., et al. Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation. *Surg Endosc*, 1998. 12: 266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9502709>
1378. Mobbs, R.J., et al. The dangers of diagnostic laparoscopy in the head injured patient. *J Clin Neurosci*, 2002. 9: 592. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12383425>
1379. Al-Mufarrej, F., et al. Laparoscopic procedures in adults with ventriculoperitoneal shunts. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2005. 15: 28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714153>

5. KONFLIKT INTERESÓW

Wszyscy członkowie Panelu Ekspertów którzy brali udział w tworzeniu “Wytycznych urologii dziecięcej” podpisali oświadczenie o możliwości zaistnienia konfliktu interesów. Są to informacje publiczne dostępne na stronie EAU: <http://www.uroweb.org/guidelines/>

Niniejsze „Wytyczne” zostały opracowane przy wsparciu finansowym EAU i żadne zewnętrzne źródła finansowania nie były wykorzystane. EAU jest organizacją non-profit, a finansowanie jest ograniczone do pomocy w pracy administracyjnej, kosztów podróży i spotkań związanych ze Stowarzyszeniem. Żadne inne opłaty nie zostały poniesione przez EAU.

6. INFORMACJE DOTYCZĄCE CYTOWANIA

Format cytowania “Wytycznych urologii dziecięcej” będzie się różnił w zależności od stylu miejsca, w którym cytaty się pojawi. W związku z tym liczba autorów czy informacja dotycząca wydawcy, lokalizacji czy numeru ISBN może się różnić.

Pełna informacja powinna wyglądać w następujący sposób: *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Guidelines. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-*

Jeżeli wydawca lub lokalizacja są wymagani należy zamieścić następującą informację: *EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands*. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> Odniesienia do poszczególnych zagadnień z “Wytycznych” powinny wyglądać następująco: Nazwiska autorów Tytuł zasobu. Rodzaj publikacji. Numer ISBN. Wydawca i jego lokalizacja, rok.



EAU
PO Box 30016
6803 AA Arnhem
The Netherlands

T +31 (0)26 389 0680

guidelines@uroweb.org
www.uroweb.org
[#eauguidelines](https://twitter.com/eauguidelines)



European
Association
of Urology