
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Model de screening și tratament modern pentru malformațiile genito-urinare la copii

Doctorand **Vasile Dan Stanca**

Conducător de doctorat **prof. dr. Constantin Ciuce**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	17
Introducere	19
1. Embriologia normală și patologică a aparatului uro-genital	21
2. Fiziopatologia malformațiilor genito-urinare	27
3. Strategii de diagnostic al malformațiilor congenitale genito-urinare	33
4. Tratamentul malformațiilor congenitale genito-urinare	37
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	45
1. Obiective	47
2. Metodologie generală	47
3. Studiul 1 - Evaluarea eficienței unui program de screening pentru depistarea malformațiilor uro-genitale la copii aparent sănătoși de vârstă preșcolară și școlară	49
4. Studiul 2 - Evaluarea rezultatelor obținute prin tratamentul modern al malformațiilor congenitale ale tractului genito-urinar la copii	57
5. Studiul 3 - Identificarea unor factori etiologici genetici implicați în apariția anomaliilor congenitale urinare sporadice (non-sindromice)	97
6. Studiul 4 - Evaluarea implicării unor factori de mediu în apariția malformațiilor genitale și a leziunilor gonadale secundare acestora	103
7. Studiul 5 - Crearea unei baze de date informatică și a unor aplicații pentru gestionarea datelor pacienților și studiul rolului etiologic al factorilor de mediu prin metode de data mining	115
8. Concluzii generale (sinteză)	121
9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	123
REFERINȚE	125

CUVINTE-CHEIE

anomalii congenitale genito-urinare, screening, ecografie, obstrucție urinară congenitală, reflux vezico-ureteral, laparoscopie, endoscopie urinară, spermatogeneză, data mining.

INTRODUCERE

Un procent important de copii se nasc cu anomalii congenitale genito-urinare, cu grade diferite de severitate. Acestea pot evolua multă vreme cu simptome puțin specifice astfel încât depistarea lor este tardivă, uneori în faza de insuficiență renală cronică. Anomaliile congenitale urinare reprezintă la nivel național și internațional principala cauză a insuficienței renale cronice la copil. Prin aceasta ele generează costuri financiare semnificative și drame familiale ce ar putea fi în bună măsură evitate. Consider prin urmare că orice efort menit să diminueze efectele dăunătoare ale acestora este binevenit.

În cadrul proiectului de cercetare doctorală am realizat primul program național de diagnosticare a malformațiilor genito-urinare la copii prin examinări de tip screening a copiilor aparent sănătoși. De asemenea, am realizat tratamentul acestor anomalii prin aplicarea protocoalelor de diagnostic și tratament recomandate de asociațiile europene de specialitate, cu implementarea tehnicilor minim invazive de diagnostic și tratament (endoscopie urinară joasă pentru valve de uretră posterioară, terapie laparoscopică pentru criptorhidie și anomalii ale tractului urinar superior). Am elucidat rolul etiopatogenetic al unor factori de mediu (temperatură, ritm circadian) în cazul anomaliilor genitale și al unor mutații genetice în cazul celor urinare. În fine, am creat o aplicație care permite înregistrarea datelor pacienților din screening și prelucrarea lor prin tehnici de "data mining" pentru descoperirea unor factori de risc pentru afecțiuni congenitale genito-urinare.

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Embriologia normală și patologică a aparatului uro-genital

Înțelegerea evenimentelor semnificative din embriologia aparatului genito-urinar este esențială atât pentru diagnosticul anomaliilor congenitale cât și pentru interpretarea relațiilor dintre diversele afecțiuni prezente la un singur pacient.

Formarea diverselor organe ale aparatului uro-genital are loc în etape care se suprapun parțial și care au un determinism genetic bine stabilit. Acțiunea unui factor teratogen sau expresia unei gene mutate poate influența dezvoltarea unuia sau a mai multor organe în funcție de momentul în care a survenit.

2. Fiziopatologia malformațiilor genito-urinare

Anomaliile congenitale urinare reprezintă principala cauză a insuficienței renale la copii; mecanismele prin care acționează sunt multiple. Rinichii acestor copii suferă prima "lovitură" în perioada intrauterină prin formarea imperfectă a parenchimului renal și apariția displaziei renale. Prin urmare rinichii copilului cu malformații urinare sunt deja afectați la momentul nașterii, prezentând leziuni de gravitate mai mare sau mai mică.

Deficiențele de curgere și evacuare a urinei (reflux, stază, obstrucție) favorizează după naștere apariția unor complicații redutabile care decompensează parenchimul displazic și grăbesc instalarea insuficienței renale cronice: pielonefritele acute recidivante și modificări cronice de presiune la nivelul membranei filtrante glomerulare. Aceste mecanisme produc în final atrofie parenchimatoadă renală și fibroză. Deși în ultimii ani progresele în terapia de substituție renală au fost deosebite, rata de supraviețuire a copiilor cu boală renală terminală este în continuare de circa 30 de ori mai redusă comparativ cu cea a copiilor sănătoși.

Primele teorii cu privire la modul de apariție a displaziei renale subliniau legătura dintre ectopia mugurelui ureteral și inducerea ineficientă a blastemului metanefrogen. În prezent a fost precizat substratul molecular al apariției displaziei, defecte de comunicare și mediere intercelulară ce duc la diferențiere insuficientă, apoptoză și proliferare necontrolate. Este foarte probabil că cercetătorii urmăresc același

fenomen, însă cu "lupe" de putere diferită: unii examinează nivelul histologic al problemei, ceilalți nivelul molecular.

Obstrucția urinară congenitală este prezentă în timpul formării rinichilor și prin urmare are un răsunet diferit față de cea dobândită în timpul vieții de adult, pe un rinichi matur. Dezvoltarea unui rinichi fetal în condiții de obstrucție urinară duce la deficiențe pe trei direcții: controlul creșterii, diferențierea celulară și fibroză.

În cazul în care obstrucția urinară nu este înlăturată după naștere evoluția spre insuficiență renală este accelerată de infecțiile urinare ce apar pe acest teren și de creșterea presiunii din căile urinare. O intervenție chirurgicală corectoare nu previne însă progresia în toate cazurile întrucât acești rinichi nu au rezervele funcționale normale. Formarea lor în condiții anormale afectează însăși caracterele structurale și funcționale de bază. În anii care urmează operației corectoare nefronii restanți sunt supuși unui proces de hiperfiltrare compensatorie care duce treptat la pierderea lor.

3. Strategii de diagnostic al malformațiilor congenitale genito-urinare

Diagnosticarea cât mai precoce a malformațiilor congenitale genito-urinare permite inițierea rapidă a tratamentului. Prin aceasta se încearcă vindecarea copiilor afectați sau încetinirea evoluției spre boala renală în stadiu terminal acolo unde leziunile renale congenitale sunt foarte severe încă de la naștere.

Există două tipuri de strategii de diagnostic: examenul ecografic antenatal și examinarea nou-născuților la ieșirea din maternitate. Acestea permit identificarea majorității anomaliilor. Un număr semnificativ de pacienți pot însă să nu fie identificați în urma acestui bilanț întrucât anumite anomalii devin manifeste la un interval de timp după naștere (uneori la câțiva ani). Apare prin urmare necesitatea unui "filtru" diagnostic aplicat mai târziu, în perioada de copil preșcolar sau școlar.

Examinarea ecografică antenatală a aparatului urinar poate identifica aspectele structurale ale multor anomalii de dezvoltare. Momentul optim pentru diagnostic este la 27-28 săptămâni de gestație. O anomalie severă detectată în această perioadă poate justifica o decizie obstetricală ce să modifice cursul sarcinii.

Deși ecografia prenatală poate defini anatomia tractului urinar fetal, ea nu dă informații legate de funcția rinichilor. Evaluarea funcțională renală rămâne a fi efectuată postnatal, cu toate eforturile unor cercetători de a găsi elemente predictive (imagistice și biochimice) ale funcției renale fetale.

Un aspect important trebuie avut în vedere atunci când se indică și efectuează o ecografie fetală pentru identificarea unor malformații: riscul de supradiagnostic. Beneficiile depistării precoce a anomaliilor trebuie comparate cu riscul ca o hidronefroză antenatală să dispară curând după naștere și să nu mai fie găsită (cu alte cuvinte să nu aibă semnificație patologică). Medicul examinator nu poate prevedea modul în care va evolua afecțiunea după naștere; comunicarea diagnosticului induce viitorilor părinți un stress de intensitate crescută. În acest mod perioada de graviditate se transformă într-o lungă așteptare încărcată de anxietate.

Bilanțul diagnostic prezentat mai sus are capacitatea de a depista majoritatea anomaliilor congenitale genito-urinare prezente la naștere. Există însă o serie de afecțiuni care trec neidentificate: fimoză este diagnosticată (cu excepția formelor extreme) după vârsta de 3 ani; testiculele pot să lipsească din scrot la naștere (în special la prematuri), pentru a își încheia coborârea în lunile următoare, iar hipospadiasul (forma cu prepuțiu intact) devine evident după vârsta de 3 ani. Nu trebuie neglijat faptul că nu toți copiii trec prin ecografiile antenatale sau la ieșirea din maternitate, datorită unor motive ce țin de nivelul cultural și de înțelegere al părinților, precum și de dotarea materială și disponibilitatea serviciilor medicale de specialitate.

Apare prin urmare nevoia unui nou "filtru" diagnostic prin care să fie depistați pacienții purtători ai acestor anomalii. Un astfel de bilanț poate fi efectuat de către medicii de familie care au pregătirea și dotarea necesară; o altă strategie poate fi un screening adresat tuturor copiilor aparent sănătoși. Programe de screening separate pentru anomaliile urinare respectiv genitale au existat în unele țări ale Uniunii Europene, în Japonia și în Statele Unite ale Americii; nu am găsit însă prezentată nici o acțiune pentru depistarea simultană a anomaliilor urinare și congenitale.

4. Tratamentul malformațiilor congenitale genito-urinare

Anomaliile congenitale genito-urinare au reprezentat o patologie de graniță între chirurgia pediatrică și urologie. În trecut copiii mici cu diverse afecțiuni erau identificați și diagnosticați de către medicii pediatri, apoi adresați chirurgilor pediatri pentru gestul intervențional. În situația în care malformațiile nu erau foarte "zgomotoase" pacienții ajungeau să fie diagnosticați în perioada vieții de adult (de exemplu criptorhidia identificată cu ocazia înrolării pentru efectuarea stagiului militar sau hidronefroza găsită în cursul evaluării unei hipertensiuni arteriale), iar bilanțul diagnostic și terapia erau efectuate de către medicul urolog.

În ultimii 30 de ani situația s-a schimbat substanțial la nivel mondial. Capacitatea de a conduce și integra bilanțul diagnostic cu gestul terapeutic, precum și cunoștințele avansate de anatomie funcțională și fiziologie a aparatului urinar și genital masculin i-au permis medicului urolog să preia și patologia pediatrică. În prezent urologia pediatrică a devenit o specialitate de sine stătătoare sau medicii urologi interesați pot dobândi supraspecializarea în urologie pediatrică.

Urologia pediatrică a beneficiat de toate achizițiile urologiei de adulți în materie de diagnostic și terapie. Între acestea se numără și tehnicile minim invazive de explorare și tratament ale aparatului urinar: endoscopia urologică, laparoscopia, chirurgia robotică, explorările urodinamice. Viteza de penetrare a acestor tehnici în practica zilnică a fost mai redusă decât în cazul adulților; motivul a fost tendința urologilor pediatri de a evalua mult mai critic avantajele și riscurile acestor metode noi pentru pacienții pediatrici, născută și din gradul lor de implicare emoțională mai mare în tratarea copiilor. Acest tip de abordare a dus însă la o finețe mai mare a intervențiilor și o siguranță sporită a gesturilor terapeutice specifică acestei specialități.

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Am fixat următoarele obiective de cercetare:

1. Evaluarea eficienței unui program de screening pentru depistarea anomaliilor uro-genitale la copiii aparent sănătoși de vârstă preșcolară și școlară.
2. Evaluarea rezultatelor obținute prin tratamentul cu mijloace terapeutice moderne al anomaliilor congenitale ale tractului genito-urinar la copii.
3. Identificarea unor factori etiologici genetici implicați în apariția anomaliilor congenitale urinare sporadice (non-sindromice).
4. Evaluarea rolului unor factori de mediu în apariția anomaliilor genitale și a leziunilor gonadale secundare.
5. Crearea unei baze de date informatică și a unor aplicații pentru gestionarea datelor pacienților și studiul rolului etiologic al factorilor de mediu prin metode de data mining.

Finanțarea cercetării a fost realizată prin grantul CEEEX 154/2006: "Screening, profilaxie și corecție a malformațiilor congenitale genito-urinare la copil în epoca tehnicilor terapeutice minim invazive (laparoscopie, endoscopie)" – SCANURGENT.

Pentru realizarea obiectivelor 3, 4 și 5 am colaborat cu alte instituții de cercetare în cadrul grantului sus-menționat: Institutul Oncologic Cluj-Napoca, Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară Cluj-Napoca și Universitatea Tehnică Cluj-Napoca.

1. Evaluarea eficienței unui program de screening pentru depistarea anomaliilor uro-genitale la copiii aparent sănătoși de vârstă preșcolară și școlară

În intervalul de timp 2005 – 2008 am realizat primul screening din România pentru depistarea malformațiilor congenitale uro-genitale la copii. Programul a constat din examinarea copiilor de vârstă preșcolară și școlară de la 10 școli și grădinițe din județele Cluj, Sibiu și Mureș (Școala Generală nr. 18 Cluj-Napoca, Școala și Liceul pentru copii cu deficiențe de vedere Cluj-Napoca, Școala și Liceul pentru Surzi Cluj-Napoca, Școala Generală Chinteni jud. Cluj, Școala Generală Deușu jud. Cluj, Școala Generală Iclod jud. Cluj, Școala Generală Aluniș jud. Cluj, Școala Generală Apoldu de Sus jud. Sibiu, Școala Generală Șeulia de Câmpie jud. Mureș).

Programarea vizitelor a fost făcută prin intermediul medicilor școlari și a conducătorilor unităților de învățământ. Cu ajutorul lor au fost create condițiile necesare pentru desfășurarea consultațiilor: ne-a fost pus la dispoziție cabinetul medical școlar sau o sală de clasă amenajată (figurile 1 și 2) și am programat copiii pentru consultație. Părinții copiilor au primit un chestionar care urmărea strângerea unor date referitoare la expunerea lor profesională la diverse categorii de substanțe toxice și la evoluția sarcinilor.

Am utilizat un ecograf portabil Medison SA 600 cu transductor de 3,5 MHz.

Protocolul de investigare a cuprins:

- anamneza pentru depistarea simptomelor evocatoare (accese de febră neexplicate, infecții urinare recidivante în antecedente, controlul sfincterian etc);
- examenul clinic al organelor genitale externe pentru evidențierea anomaliilor genitale (fimoză, hipospadias, criptorhidie);
- examenul ecografic al aparatului urinar pentru vizualizarea anomaliilor de număr și poziție a organelor urinare sau a dilatației diverselor segmente ale tractului urinar.

Am examinat 1006 copii cu vârste între 5 și 18 ani și am constatat existența unor afecțiuni uro-genitale la un număr de 93 pacienți (9,3%). În urma examenului clinic a celor 497 băieți din lotul studiat am identificat anomaliile congenitale ale aparatului genital prezentate în tabelul I.

Tabelul I: Anomaliile congenitale ale aparatului genital masculin identificate prin programul de screening

Tipul anomaliei	Număr de cazuri	Procent din totalul băieților examinați (N=497)	Imagini cu cazuri selecționate
criptorhidie unilaterală	8	1,6%	figura 3
testicule flotante	8	1,6%	figura 4
criptorhidie bilaterală	3	0,6%	figura 5
fimoză sau hipertrofie a frenului prepuțial	31	6,2%	figura 6
hipospadias	8	1,6%	figura 7
hidrocel	5	1%	
varicocel	1	0,2%	figura 8
micropenis	1	0,2%	
chist de cordon spermatic	1	0,2%	
Total	66	13,3%	

Procedeul de screening inițiat în cadrul proiectului de cercetare a fost primul program de acest tip din România și a constat în evaluarea unor parametrii clinici și ecografici. Examenul clinic ne-a adus cele mai multe informații referitoare la prezența anomaliilor uro-genitale. Au fost depistate în cazul băieților malformații de tip criptorhidie uni sau bilaterală, testicule flotante, hidrocel, varicocel, fimoză, hipertrofie de fren prepuțial, hipospadias. Examenul ecografic a evidențiat proporțional mai puține malformații.

Necesitatea unui astfel de program de diagnostic este subliniată de numărul mare de copii aparent sănătoși identificați ca fiind purtători ai unor anomalii uro-genitale; surprinde în special prevalența afecțiunilor genitale masculine: 13,3% dintre băieții examinați.

Acestea sunt afecțiuni fără simptomatologie evidentă care să determine copilul sau părinții acestuia să solicite consultație medicală. De asemenea, sunt situații patologice care se validează după un interval variabil de timp de la naștere, trecând astfel neobservate de medicul obstetrician sau neonatolog. Privind problema din această perspectivă devine evident rolul pe care trebuie să îl aibă medicul de familie și medicul pediatru atunci când consultă un copil indiferent pentru ce motiv se prezintă acesta la medic. Examenul clinic general și evaluarea organelor genitale externe efectuate indiferent de motivul solicitării consultației ar extrapola rezultatele acestui program de cercetare la nivelul întregii populații pediatrice. Și părinții copiilor trebuie sensibilizați cu privire la explorarea conformației organelor genitale externe a copiilor în ideea de a remarcă eventualele anomalii.

Ideea screening-ului combinat pentru cele două tipuri de anomalii congenitale a fost întâmpinată cu interes de urologi atât în România cât și în străinătate; în anul 2008 am prezentat rezultatele acestui program atât pe plan național, cu ocazia Congresului Asociației Române de Urologie cât și internațional, la Congresul Societății Internaționale de Urologie de la Santiago de Chile și la Consfătuirea Central Europeană organizată la Varșovia de către Asociația Europeană de Urologie.

2. Evaluarea rezultatelor obținute prin tratamentul cu mijloace terapeutice moderne al anomaliilor congenitale ale tractului genito-urinar la copii.

În cadrul proiectului de cercetare doctorală mi-am fixat ca obiectiv evaluarea rezultatelor obținute prin tratamentul modern al anomaliilor congenitale ale tractului genito-urinar la copii. De asemenea, am evaluat modul în care tehnicile diagnostice și terapeutice minim invazive din urologia standard pot fi adaptate patologiei pediatrice.

Tratamentul copiilor cu anomalii congenitale genito-urinare a fost realizat în Secția de Urologie a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca, serviciu coordonat de prof. dr. Ioan Coman. Am evaluat datele medicale ale copiilor operați în intervalul ianuarie 2005-decembrie 2010.

Prin intermediul grantului CEEEX 154/2006 "Screening, profilaxie și corecție a malformațiilor congenitale genito-urinare la copil în epoca tehnicilor terapeutice minim invazive (laparoscopie, endoscopie)" – SCANURGENT am achiziționat instrumentar medical pentru intervenții chirurgicale clasice și minim invazive și am amenajat spațiul pentru funcționarea nou-înființatului Departament de Urologie Pediatrică.

Am înregistrat tipurile de proceduri diagnostice și chirurgicale efectuate, numărul de pacienți care au beneficiat de serviciile instituției noastre, protocoalele de lucru utilizate și rezultatele obținute. De asemenea am cuantificat complicațiile și dificultățile întâlnite în procesul de îngrijire a acestor copii.

În intervalul ianuarie 2005-decembrie 2010 în Departamentul de Urologie Pediatrică de la Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca au fost operați un număr de 262 de pacienți, dintre care 202 de copii cu anomalii congenitale genito-urinare.

Au fost realizate următoarele tipuri de intervenții chirurgicale:

Tabelul II: tipul de intervenții chirurgicale realizate în Departamentul de Urologie pediatrică a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca în intervalul ianuarie 2005-decembrie 2010.

Tipul intervenției	Număr de cazuri			Total
	clasic	laparoscopic	endoscopic	
Pieloplastie pentru hidronefroză prin sindrom de joncțiune pielo-ureterală	44	2		46
Nefrectomie pentru hidronefroză decompensată	17			17
Nefrectomie pentru displazie renală	12	2		14
Reimplantare uretero-vezicală pentru reflux vezico-ureteral	12			12
Nefrectomie parțială pentru duplicație pielo-ureterală	4			4
Cura megaureterului obstructiv primar	14			14
Cistoscopie pentru patologie de tract urinar inferior			8	8

Valvă de uretră posterioară	2	1	3
Orhidopexie pentru criptorhidie	27	2	29
Orhiectomie în caz de criptorhidie	3	4	7
Uretroplastie pentru hipospadias	25		25
Circumcizie pentru fimoză	21		21
Insertia endoscopică a stentului ureteral		2	2
Total	179	10	11
			200

Tratarea copiilor cu malformații congenitale genito-urinare presupune constituirea unei echipe de lucru din care fac parte obligatoriu medici de mai multe specialități: urologie pediatrică, pediatrie, anestezie-terapie intensivă, radiologie și medicină nucleară. În urma unor eforturi organizatorice susținute din partea echipei de urologi de la Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca condusă de prof. dr. Ioan Coman a luat naștere un astfel de colectiv care la ora actuală include medici din toate clinicile de pediatrie din Cluj-Napoca și de la Clinica de Medicină Nucleară a Spitalului Județean Cluj. Din anul 2009 tratamentul chirurgical al copiilor cu malformații se desfășoară în cadrul Departamentului de Urologie Pediatrică a Secției clinice de Urologie din Spitalul Municipal Cluj-Napoca, înființat prin Ordinul Ministrului Sănătății.

Departamentul a fost creat prin separarea de secția de urologie adulți a două saloane cu 5 paturi. Acestea au fost amenajate corespunzător; în Secția de Terapie Intensivă a fost rezervat un pat pentru pacienții pediatrici. Personalul medical a fost instruit în ceea ce privește particularitățile afecțiunilor pediatrice și manevrele particulare de îngrijire (recoltare probe biologice, cateterizare venoasă, cateterism uretro-vezical). Modul în care am procedat pentru a realiza acest departament a fost considerat interesant și de actualitate de către colegii urologi din străinătate, o lucrare științifică ce prezintă aceste etape fiind prezentată la al 31-lea Congres al Société Internationale d'Urologie de la Berlin, 2011.

Hidronefroza prin obstrucția joncțiunii pielo-ureterale a fost principala afecțiune congenitală urologică tratată în serviciul nostru.

Am preferat drenajul urinar prin nefrostomie în detrimentul cateterului ureteral autostatic JJ întrucât am avut controlul mult mai bun asupra producției de urină din rinichiul operat. În plus, suprimarea tubului de nefrostomie se face fără anestezie, în condiții de ambulator, pe când extragerea stentului ureteral necesită condiții de sală de operație și anestezie generală. Am înregistrat un singur incident legat de tubul de nefrostomie: ruperea accidentală a cateterului la momentul suprimării cu retenția capătului distal la nivel renal, situație care a impus reintervenție pentru îndepărtarea lui.

Pieloplastia laparoscopică poate fi o alternativă minim invazivă de tratament. Există însă câteva limitări ale indicației ce derivă din particularitatea pacienților pediatrici: nu poate fi aplicată în siguranță la vârste mici (sub 7 ani) datorită spațiului insuficient de lucru și gradul de dificultate presupus de suturile extensive intracorporeale. În cazuistica proprie avem 2 pacienți operați laparoscopic retroperitoneal; unul dintre ei a prezentat fistulă lombară urinară ce s-a închis spontan după 14 zile. Rezultatele funcționale la distanță sunt foarte bune în ambele cazuri. Chirurgia laparoscopică asistată robotic oferă condiții mai bune pentru realizarea suturilor intracorporeale.

Am înregistrat un număr relativ mare de nefrectomii pentru hidronefroză decompensată: 17 cazuri din 63 (27%), din care 6 cazuri erau în stadiul de pionefroză. Proporția mare se datorează probabil unor deficiențe în programul de diagnostic precoce (antenatal sau perinatal) și semnaleză necesitatea unei examinări ecografice de rutină fie antenatal, fie înainte de externarea din maternitate.

În serviciul nostru au fost tratați un număr de 14 copii cu displazie renală. Diagnosticul pozitiv a fost susținut de evidențierea ecografică a unui rinichi cu diferențierea cortico-medulară scăzută și parenchim

hiperecogen, cu chiste multiple, cu dimensiuni variabile. Scintigrafia renală (sau urografia) certifică funcția redusă sau absentă a acestui rinichi.

Înainte de luarea deciziei terapeutice trebuie evaluate riscurile pe care maladia le creează pentru purtătorul ei. Complicațiile cele mai importante citate în literatură sunt apariția unor tumori Wilms (risc de 4x mai mare decât în populația generală), hipertensiunea arterială, ruptura chistelor de mari dimensiuni în caz de traumatism abdominal și compresiunea pe organele din jur. Rata mică de complicații importante, împreună cu faptul că majoritatea rinichilor multichistici își reduc dimensiunile în timp sau chiar dispar ar sugera o atitudine conservativă, cu monitorizare ecografică pe termen lung. Există însă și puncte de vedere conform cărora o intervenție chirurgicală care în general este bine tolerată de copii (nephrectomia simplă) și care poate fi făcută și pe cale laparoscopică ar fi opțiunea principală, pentru a evita riscurile citate și programul de supraveghere, care poate ajunge la fel de costisitor ca și intervenția în sine.

În serviciul nostru au fost tratați un număr de 14 copii cu megaureter obstructiv primar. Indicația terapeutică a fost de rezecție a segmentului ureteral distal obstructiv urmată de ureteroplastie reduțională și reimplantare uretero-vezicală în manieră antireflux. Toate intervențiile au fost efectuate pe cale extraperitoneală, prin abord combinat lateroperitoneal și transvezical.

Diagnosticul pozitiv a fost evocat de evidențierea ecografică a unei hidronefroze însoțite de dilatația ureterului, evidențiat în segmentul juxtavezical și susținut de scintigrafia renală (sau urografia) care evidențiau uretero-hidronefroză cu caracter obstructiv. Diagnosticul diferențial cu etiologia refluantă a megaureterului se face prin cistografie retrogradă. Am practicat abord chirurgical lateroperitoneal prin incizie Gibson cu rezecția segmentului ureteral distal stenotic, ureteroplastie pe stent în manieră Kalicinski și reimplantare uretero-vezicală în manieră Paquin. Nu au existat incidente sau complicații intraoperatorii; nu a fost necesară transfuzie de sânge la nici un pacient. Am înregistrat o singură complicație postoperatorie, stenoza anastomozei uretero-vezicale care a impus reintervenție corectoare la un an postoperator.

Atitudinea chirurgicală intervențională nu este întotdeauna necesară întrucât până la 85% dintre cazurile de megaureter primar cunosc rezoluție spontană. Operația de primă intenție ar fi rezervată cazurilor cu obstrucție severă, infecții urinare și deteriorare a funcției renale. Rezecția excesului de ureter în completarea exciziei segmentului stenotic este esențială pentru succesul intervenției. În lipsa acestui lucru peristaltica ureterală este deficitară (lipsa de coaptare a pereților ureterali duce la o obstrucție urinară funcțională).

În Departamentul de urologie pediatrică din clinica noastră au fost operați 12 copii cu reflux vezico-ureteral. Diagnosticul pozitiv s-a bazat pe cistografia retrogradă (figurile 48, 49), examinare care a permis și gradarea refluxului. Am realizat reimplantarea uretero-vezicală prin abord transvezical. Am preferat tehnica de reimplantare Cohen datorită facilității de execuție și a rezultatelor bune raportate în literatură. Nu am înregistrat complicații intra sau postoperatorii care să impună reintervenție chirurgicală.

Modul în care este privit refluxul vezico-ureteral diferă substanțial față de situația de acum 20 de ani. În prezent se disting două situații ce reclamă sancțiune terapeutică diferită. Refluxul vezico-ureteral "boală" este cauzat de incompetența anatomică a joncțiunii uretero-vezicale (traieci intramural insuficient al ureterului terminal). Se întâlnește mai ales la băieți, la vârste mai mici (0-3 ani) și are grad mai mare. Șansa de renisie spontană a sa este importantă. Refluxul "simptom" este întâlnit de regulă la fete, este diagnosticat la vârste mai mari (după câștigarea controlului sfincterian) și are grad mai mic. Acesta este secundar unei disfuncții micționale, definită ca și contracții ale sfincterului urinar striat apărute în timpul micțiunii. Presiunea întrevezicală ridicată duce la forțarea joncțiunii uretero-vezicale. Acest tip de reflux are șanse mici de rezoluție spontană în lipsa corectării disfuncției de tract urinar inferior.

Refluxul nu mai este privit ca și cauză principală a infecției urinare; relația nu este unidirecțională reflux-infecție, ci mai complexă (figurile 101-102). Consecința acestei schimbări de optică este faptul că tratamentul chirurgical nu este recomandat fără intervenții terapeutice de reeducare micțională acolo unde sunt prezente simptome de tract urinar inferior.

În Departamentul de urologie pediatrică din clinica noastră au fost operați 4 copii cu duplicație pielo-ureterală. Diagnosticul pozitiv s-a bazat pe ecografie, urografie și scintigrafie renală. În toate cele 4 cazuri am realizat nefrectomie parțială a hemirinichiului superior cu ureterectomie. Intervențiile au decurs fără incidente sau complicații. Nu au fost necesare transfuzii sanguine.

De obicei duplicația pielo-ureterală nu este o anomalie cu consecințe grave asupra rinichiului. În cadrul campaniei de depistare a malformațiilor genito-urinare pe care am realizat-o am diagnosticat 14 copii cu acest tip de afecțiune (1,4% dintre copiii examinați), nici unul dintre aceștia neavând nevoie de intervenție terapeutică. Singurele cazuri în care se pune în discuție o corecție chirurgicală sunt cele în care anomalia este complicată de asocierea unor mecanisme fiziopatologice distincte: reflux urinar (de regulă în ureterul pielonului inferior) și obstrucție urinară (la nivelul joncțiunii uretero-vezicale a ureterului superior).

În perioada ianuarie 2005 – decembrie 2010 au fost tratați în Secția Clinică de Urologie a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca un număr de 36 pacienți pediatrici cu criptorhidie uni sau bilaterală (în total 45 testicule necoborâte). Opt pacienți au prezentat un total de 11 testicule nepalpabile. În cazul copiilor cu testicule nepalpabile primul timp operator a fost laparoscopia exploratorie efectuată transperitoneal. Diagnosticul intraoperator de atrofie testiculară a dus la finalizarea intervenției. La cazurile la care am identificat testicule intraabdominale laparoscopia exploratorie a fost imediat urmată de gestul corector (orhidopexie sau orhiectomie) realizate tot pe cale laparoscopică. În cazul pacienților cu testicule palpabile la nivelul canalului inghinal am realizat abordul chirurgical clasic.

În luarea deciziei terapeutice trebuie avute în vedere pe de o parte recomandările formulate în ghidurile de practică medicală elaborate de Asociația Europeană de Urologie și pe de altă parte preferința pacientului și a părinților lui. Laparoscopia a adus beneficii certe în managementul pacienților cu testicule nepalpabile; rolul său este atât diagnostic cât și terapeutic, putând fi inițiată terapia cu ocazia aceleiași ședințe operatorii.

Abordul laparoscopic și utilizarea tehnicii Fowler-Stephens permite obținerea unei poziții scrotale satisfăcătoare pentru testiculul afectat. Tehnica a fost descrisă pentru prima dată în 1959 și presupune ligatura și secționarea pediculului vascular testicular, gonada urmând a fi vascularizată arterial prin artera deferențială și artera cremasterică. Se pare că anastomozele între aceste vase există în toate cazurile și se găsesc subperitoneal, în regiunea imediat cranial de orificiul inghinal intern (existența lor a fost dovedită recent în cadrul unor studii anatomice prin injectare de ceară). Ele pot fi prezervate în cursul intervențiilor chirurgicale laparoscopice sau clasice prin păstrarea unui segment peritoneal triunghiular cu vârful la nivelul orificiului inghinal intern și mărginit de ductul deferent și vasele testiculare și pot asigura supraviețuirea testiculului după orhidopexie. Folosind această abordare terapeutică se obține o poziție scrotală a unui testicul viabil în circa 80% din cazuri, neobservându-se diferențe între tehnica clasică și cea laparoscopică din acest punct de vedere. Eșecurile se datorează probabil obstrucției vaselor anastomotice arteriale prin tensionarea lor în momentul pexiei sau calibrului insuficient al acestora.

Autotransplantul testicular se constituie într-o alternativă terapeutică promițătoare pentru testiculele situate intraabdominal. Intervenția presupune disecția pediculului vascular testicular cu prezervarea peritoneului suprajacent vaselor, urmată de secționarea lor. Ulterior se disecă pediculul vascular epigastric inferior pe o lungime de 8-9 cm și se secționează. Anastomozarea vaselor testiculare cu cele epigastrice inferioare se realizează sub microscop operator, cu fire 10/0.

În România prima intervenție de acest tip a fost realizată de către Proca în 1987, cu anastomoza doar a vaselor arteriale. În acel caz vena spermatică a fost ligaturată, în speranța unui drenaj venos eficient prin vena cremasterică și cea deferențială. Pe plan național primul autotransplant testicular cu anastomoza ambelor vase (artera și vena) a fost realizat la Cluj-Napoca de către o echipă de chirurghi și urologi sub coordonarea prof. Ciuce.

În caz de hipospadias proximal am utilizat uretroplastie în manieră Tiersch-Duplay sau Duckett, iar pentru hipospadiasul distal am preferat maniera Snodgrass. Rezultatele au fost bune din punct de vedere cosmetic și funcțional după prima intervenție chirurgicală la 90% dintre pacienții cu hipospadias distal și la

45% dintre cei cu meat la nivelul corpului penian sau perineal. La pacienții cu hipospadias proximal am înregistrat o rată de eșec a uretroplastiei de 55%: 2 cazuri de dehiscență totală și 6 cazuri de fistulă uretrocutanată. Factorii care au favorizat obținerea unor rezultate bune au fost lipsa intervențiilor chirurgicale peniene în antecedente (prin urmare țesuturi mai bine vascularizate), drenajul urinar prin cateter vezical suprapubian și interpoziția unui lambou vascularizat de dartos între neouretră și tranșa de sutură tegumentară. Pentru copiii cu hipospadias distal procentul de complicații postoperatorii a fost de doar 10% (un caz de stenoză uretrală). Nu am înregistrat incidente sau complicații legate de montarea trocarului suprapubian.

Calitatea țesuturilor peniene influențează decisiv rezultatul uretroplastiei. Un penis cicatriceal obligă la adaptarea tehnicii (tubularizarea lamboului prepușial cu risc crescut de fistulă sau grefă de mucoasă bucală cu risc de strictură uretrală) în condițiile unor țesuturi de vecinătate slab vascularizate sau a absenței prepușului. Rata globală a complicațiilor constatată în cadrul lotului luat în studiu a fost de 36% și se încadrează între procentele citate în literatură.

3. Identificarea unor factori etiologici genetici implicați în apariția anomaliilor congenitale urinare sporadice (non-sindromice).

Dezvoltarea și diferențierea rinichiului presupune interacțiuni secvențiale între celulele epiteliale și mezenchimale, guvernate de producții de expresie ai unor gene. Interacțiunea duce la proliferare celulară, apoptoză și diferențiere. Unele dintre aceste mecanisme de control au fost elucidate, altele sunt încă sub semnul întrebării. Lipsa de expresie a acestor gene sau generarea unor produși nefuncționali ca urmare a unor mutații duce la alterarea ontogenezei renale cu grade variate de gravitate (de la displazia parenchimului renal până la agenezia renală).

Există anomalii congenitale urinare care apar cu caracter sindromic; studiul pacienților afectați a permis identificarea genelor responsabile. Majoritatea cazurilor sunt însă sporadice, lucru ce a îngreunat evaluarea substratului genetic și a lăsat un câmp de lucru deschis pentru viitoare studii. Unul dintre obiectivele acestei cercetări a fost fixat pornind de la această premisă.

Am avut ca obiectiv de cercetare evaluarea existenței unor mutații genetice specifice (PAX2, KAL, EYA1 și HNF-1beta) la nivelul celulelor aparatului urinar al copiilor cu anomalii urinare non-sindromice. Am inclus în studiu pacienți cu anomalii congenitale ale tractului urinar (hidronefroză congenitală, megaureter congenital). De la acești pacienți am recoltat câte o probă de țesut (perete de cale urinară) ce a fost introdusă imediat după recoltare în azot lichid (-196°C). Materialul biologic a fost utilizat pentru investigații genetice.

Am inclus în studiu 8 pacienți cu anomalii obstructive urinare (sindrom de jonctiune piele-ureterală și megaureter). Identificarea unei gene cu expresie alterată care să fie specifică anomaliilor urinare ar permite formularea acordarea unui sfat genetic și luarea unei decizii terapeutice bazată pe argumente științifice în cazul diagnosticului antenatal al unei anomalii urinare. În cadrul dozărilor efectuate la pacienții incluși în studiu am constatat că gena TCF2 este supraexprimată în 4 din 6 cazuri de anomalii obstructive genito-urinare. Numărul de cazuri este insuficient pentru a permite formularea unor recomandări, dar permite orientarea unor proiecte de cercetare ulterioare în această direcție. Pentru celelalte gene studiate nu am constatat modificări semnificative în lotul de pacienți studiat.

Datele obținute în studiul nostru (supraexpresia genei TCF2) diferă de cele publicate în literatură, unde este citată deleția sau lipsa de expresie a acesteia. Cercetări ulterioare vor stabili dacă acest tip de exprimare a genei poate fi folosit în cadrul diagnosticului antenatal al anomaliilor urinare.

4. Evaluarea rolului unor factori de mediu în apariția anomaliilor genitale și a leziunilor gonadale secundare

Creșterea incidenței anomaliilor congenitale genitale la băieți în ultimii 50 ani a adus în discuție rolul unor factori de mediu care dereglează embriogeneza normală. În Marea Britanie incidența criptorhidiei a crescut de la 2,7% la 4,1% între anii 1950 și 1980; în același interval în Danemarca incidența a crescut de la 1,8% la 8,4%. Expunerea părinților la substanțe chimice cu proprietăți estrogenice sau antiandrogenice în

perioada de concepție și pe parcursul sarcinii ar duce la creșterea riscului de apariție a criptorhidiei și hipospadiasului. Profesiile citate ca fiind la risc sunt cele de curățători, tehnicieni de laborator, coafezi, agricultori și muncitori din industria metalelor grele. Ipoteza că substanțele xenobiotice pot altera semnalele hormonale normale a fost intens studiată, dar încă insuficient dovedită.

Un alt factor de mediu ce ar putea cauza criptorhidie este ritmul circa-anual, mai precis perioada din an în care se naște băiatul. Copiii născuți iarna ar avea un risc crescut de anomalii genitale comparativ cu ceilalți copii, mecanismul fiziopatologic implicat fiind endocrin, legat de influența cantității de lumină din mediul înconjurător asupra producerii unor hormoni hipofizari.

Pornind de la premisele sus-menționate mi-am fixat ca obiectiv evaluarea implicării unor factori de mediu (expunerea profesională a părinților la substanțe cu efecte endocrine, ritmul circaanual, temperatura scrotală ridicată) în apariția malformațiilor genitale și a disfuncțiilor testiculare secundare acestora folosind cazurile identificate prin screening. Am studiat sensibilitatea la temperatură mai mare decât cea fiziologică a fiecărui tip de celule din ciclul de spermatogeneză pentru a evalua rolul temperaturii în etiologia infertilității la pacienții cu criptorhidie. Am realizat expunerea experimentală a testiculelor unor șoareci de experiență la temperatură crescută și am studiat repercursiunile acestui lucru asupra spermatogenezei.

Expunerea testiculelor animalelor de experiență la temperatură crescută are efect detrimental asupra funcției lor exocrine. Acest lucru este evident urmărind modul în care evoluează parametrii spermatici pe durata unui ciclu de spermatogeneză ce durează la șoarece 40 de zile. Efectul căldurii asupra spermatozoizilor aflați în epididim este evidențiat prin recoltările realizate la 6 ore după expunere la temperatură. Pentru cei aflați în plin proces de formare în testicul modificările sunt evidențiate în zilele 7, 14, 21, 28 și 40 de zile după expunere, zile ce corespund cu principalele etape din spermatogeneză

Deși toate stadiile spermatogenezei sunt afectate, sensibilitatea maximă pare să fie caracteristică primelor etape (evidențiate experimental prin recoltările de la 21 și 28 de zile).

Informația este utilă în încercarea de a extrapola rezultatele acestei cercetări în patologia umană. Neajunsul principal al acestui experiment constă în faptul că am realizat o expunere acută pe durată limitată a testiculelor la căldură, în timp ce testiculul criptorhid este expus în mod cronic (permanent). Cu toate acestea, experimentul a demonstrat sensibilitatea anumitor celule precursorare din ciclul de spermatogeneză la căldură.

Rezultatele acestui studiu au fost prezentate în 2009 la Congresul Societății Internaționale de Urologie de la Shanghai, China.

În urma evaluării datelor programului de screening pentru malformații uro-genitale am constatat diferențe de incidență a anomaliilor genitale în funcție de perioada din an în care s-a născut copilul. Anomaliile de migrație testiculară sunt mai frecvente la băieții născuți în sezonul rece (octombrie-aprilie) comparativ cu cei născuți în sezonul cald (aprilie-octombrie), iar diferența este semnificativă statistic.

Această observație confirmă date din literatură; primii care au suspectat existența unei legături între ritmul circaanual și anomaliile de migrație testiculară au fost cercetători din Scandinavia, unde diferențele vară-iarnă sunt semnificative. Cauza acestei distribuții pare să fie un factor de mediu, cantitatea de lumină naturală din mediul înconjurător care variază în funcție de sezon și care ar influența secreția unor hormoni hipofizari.

5. Crearea unei baze de date informatică și a unor aplicații pentru gestionarea datelor pacienților și studiul rolului etiologic al factorilor de mediu prin metode de data mining

Produsele "Data mining" aparțin familiei "Business Intelligence" (BI) împreună cu uneltele OLAP (Online Analytical Processing), "enterprise reporting" și "ETL" (Extragere, Transformare, Încărcare (Load)). "Data mining" ajută organizațiile care posedă o cantitate mare de informații, procesând aceste informații, găsind și extrăgând reguli greu vizibile, pentru a crea cunoștințe noi despre domeniu. Avantajele oferite de această tehnologie sunt capacitatea de a lucra cu cantități mari de informații, de a găsi grupări de date semnificative, și abilitatea de a utiliza atribute continue sau discrete. Utilizări comune ale "Data mining" sunt pentru strategii de marketing, sau pentru prezicerea unor date.

În cadrul proiectului de cercetare au fost dezvoltate trei tipuri de aplicații: aplicații de achiziție (mobile) de date, aplicații de centralizare de date și aplicații de analiză de date. Acestea sunt utile pentru colectarea datelor pacienților în cadrul unei campanii de consultații screening, transmiterea lor către o bază de date și analiza legăturii dintre diverșii parametri înregistrați și afecțiunile descoperite cu ocazia consultațiilor.

Scopul cercetării a fost crearea unor aplicații care să permită gestionarea corectă a informațiilor colectate cu ocazia campaniei de consultații pentru depistarea anomaliilor congenitale genito-urinare

Aplicațiile au fost dezvoltate folosind tehnologii variate de ultima ora, incluzând tehnologii de aplicații mobile (Java Mobile, Microsoft .NET Compact Framework), tehnologii desktop (Microsoft .NET Framework), tehnologii server (Microsoft ASP.NET, Apache Tomcat, Microsoft IIS 6.0, Google Web Toolkit) și tehnologii de baze de date clasice pentru managementul datelor (Microsoft SQL Server) și pentru analiza datelor (Microsoft Analysis Server). Aplicația **ScanUrgent Mobile .NET** poate fi folosită instalată pe sisteme de operare Windows Mobile PocketPC cu versiuni începând de la 5.0. Pentru rularea aplicației este necesar ca Microsoft .NET Framework 2.0 să fie instalat pe dispozitivul mobil. Acest framework se poate downloada de pe situl Microsoft. Pentru a instala aplicația pe dispozitivul mobil aceasta se poate copia direct pe card-ul folosit de dispozitiv sau folosind aplicația Active Sync pusă la dispoziție de către Microsoft.

Pentru a colecta date aplicația ScanUrgent Mobile .NET pune la dispoziția utilizatorului un formular pentru salvarea datelor descriptive ale pacientului (2 taburi numite E1 și E2) și un formular pentru introducerea datelor din chestionar (3 taburi numite C1, C2, C3).

Pentru a îmbunătăți experiența utilizatorului numele sesiunilor anterioare și datele folosite anterior se salvează și se pot selecta din listă, nefiind necesară reintroducerea lor. Sesiunea se referă la numele unei grupări de înregistrări, grupare care poate fi a elevilor unei anumite școli, testați la o anumită dată. Experiența utilizatorului e îmbunătățită atât prin optimizarea colectării și analizei datelor, precum și prin reducerea posibilităților de apariție a erorilor în date.

Aplicațiile pot fi utilizate la colectarea datelor despre malformațiile genitale și urinare ale copiilor, la descoperirea de pattern-uri legate de problema studiată. Analiza datelor se bazează pe un model de arbori de decizie creat pe datele medicale inserate în baza de date cu ajutorul aplicațiilor de captură. Modelul reflectă clustere de variabile de intrare și impactul lor în diagnosticul pacientului

6. Concluzii

- i. Având în vedere numărul mare de copii aparent sănătoși depistați ca fiind purtători ai unor afecțiuni congenitale (9,3% dintre copiii examinați) programul de screening pentru anomalii congenitale genito-urinare este eficient și necesar. Incidența mare a afecțiunilor genitale rămase nediate diagnosticate după bilanțul standard antenatal și perinatal trebuie să atragă atenția medicilor de familie și pediatrilor asupra acestor organe în cursul examinărilor de rutină pe care le efectuează.
- ii. Costurile financiare și dotarea materială necesare pentru realizarea unui astfel de program sunt reduse, fiind suficient un ecograf portabil și un cabinet pentru consultații.
- iii. Tratatamentul copiilor cu malformații congenitale genito-urinare poate fi făcut în condiții optime în cadrul unei unități medicale de sine stătătoare, un Departament de urologie pediatrică. Acesta poate fi constituit în cadrul unei Clinici de urologie prin conjugarea eforturilor unei echipe ce include specialiști din mai multe domenii medicale și factori de decizie administrativi.
- iv. Pacienții pediatrici pot beneficia de metodele diagnostice și terapeutice minim invazive caracteristice urologiei pentru adulți. În cazuistica noastră aplicarea tratamentelor laparoscopice și endoscopice la copii a dus la rezultate comparabile cu cele ale tehnicilor clasice fără a înregistra creșterea ratei complicațiilor. Afecțiunile pentru care am reușit să aplicăm tehnici de diagnostic și tratament minim invazive sunt rinichiul displazic multichistic, sindromul de joncțiune pielo-ureterală, valvele de uretră posterioară, refluxul vezico-ureteral și criptorhidia. Au fost realizate nefrectomie laparoscopică, pieloplastie laparoscopică, cistoscopie, orhidopexie și orhiectomie laparoscopică, laparoscopie diagnostică transperitoneală.

- v. Hidronefroza congenitală prin sindrom de jonctiune pielo-ureterală este afecțiunea cu incidența cea mai mare în cazuistica clinicii, o treime dintre copiii operați având această afecțiune.
- vi. Copiii cu valvă de uretră posterioară au avut prognosticul cel mai nefavorabil, 66% fiind deja în faza de insuficiență renală cronică.
- vii. Am înregistrat o rată foarte scăzută de eșec al intervențiilor chirurgicale: doar 3 copii din 177 au avut nevoie de reintervenții chirurgicale (1,6%). Excepție fac pacienții cu hipospadias proximal, la care rata de reintervenție a fost de 50%.
- viii. Gena TCF2 este supraexprimată în majoritatea cazurilor de anomalii obstructive urinare analizate indiferent de normalizarea față de cele două gene house keeping RPLPO și HPRT1. Prin urmare nivelul crescut al genei TCF2 poate deveni un marker important în evaluarea ontogenezei imperfecte a aparatului urinar la copil.
- ix. Expunerea testiculelor la temperatură mai mare decât cea fiziologică afectează toate tipurile de celule precursorale ale spermatozoizilor. Sensibilitatea maximă pare să fie caracteristică primelor etape din spermatogeneză. Spermatozoizii rezultați din spermatogeneză la temperatură crescută au caracteristici modificate față de cei formați în condiții normale (concentrație, viabilitate, motilitate progresivă); rata de fertilitate in vivo a șoarecilor cu testicule expuse la căldură este diminuată comparativ cu cea a martorilor. Temperatura crescută la nivelul testiculelor este una dintre cauzele care duc la scăderea fertilității pacienților cu criptorhidie bilaterală.
- x. Băieții născuți iarna au un risc mai mare de a avea anomalii de migrare testiculară comparativ cu cei născuți vara, diferența fiind semnificativă statistic.
- xi. Nu am reușit să evidențiez o legătură între expunerea profesională a mamei pe perioada sarcinii și apariția malformațiilor genitale.
- xii. În contextul unui program de consultații pentru depistarea malformațiilor congenitale înregistrarea mai multor parametri cu privire la subiecții examinați va permite folosind infrastructura creată pentru colectarea datelor și prelucrarea lor prin "data mining" stabilirea rolului cauzal al unor factori de mediu. De asemenea, această platformă integrată de lucru va oferi o vizualizare grafică a regulilor și concluziilor descoperite, facilitând o perspectivă de ansamblu, valoroasă asupra datelor colectate.

PhD THESIS ABSTRACT

Screening and modern treatment model for genito-urinary malformations on children

PhD Vasile Dan Stanca

PhD coordinator Prof Constantin Ciuce PhD



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Contents

INTRODUCTION	15
Current state of knowledge	17
Background	19
1. Normal and pathologic embryology of uro-genital tract	21
2. Physiopathology of genito-urinary malformations	27
3. Congenital genito-urinary malformations diagnosis strategies	33
4. Treatment of congenital genito-urinary malformations	37
PERSONAL CONTRIBUTION	45
1. Objectives	47
2. General methodology	47
3. 1 st study - Evaluating the efficiency of a screening program to discover uro-genital anomalies on apparently healthy children of preschool and school age	49
4. 2 nd study - Evaluating the obtained results through modern treatment of congenital genito-urinary tract anomalies on children	57
5. 3 rd study - Identifying new ethiologicalgenetical factors involved in apparel of congenital urinary sporadical anomalies (non-syndrome)	97
6. 4 th study - Evaluating the environmental factors in apparel of genital anomalies and secondary gonadal lesions	103
7. 5 th study - Creating a date base of applications for management of patient data and study of ethiologic role of environmental factors by using data mining	115
8. General conclusions (synthesis)	121
9. originality and inovativity of thesis	123
REFERENCES	125

KEY WORDS

Congenital genito-urinary anomalies, screening, ultrasonography, congenital urinary obstruction, bladder-ureter reflux, laparoscopy, urinary endoscopy, spermatogenesis, data mining.

BACKGROUND

A large percentage of children are born with different severity grades of congenital genito-urinary anomalies. These can evolve for a long period of time without specific symptoms allowing a late diagnostic, most of the times in the phase of chronic renal failure. Nationally and internationally congenital urinary anomalies represent the main cause of chronic renal failure on children. These generate major financial costs and family dramas that could be avoided. I therefore believe that any effort to diminish the detrimental effect of these is well justified.

Through my PhD research project I established the first national genito-urinary malformations diagnostic program on children by screening examination of apparently healthy children. I also established treatment of these anomalies by applying the diagnostic and treatment protocols recommended by the European associations, implementing minimal invasive techniques of diagnostic and treatment (low urinary endoscopy for posterior urethral valve, laparoscopic treatment for cryptorchidism, upper urinary tract anomalies). We elucidated the etiopathogenetic role of various environmental factors (temperature, circa-annual rhythm) in cases of genital anomalies and genetic mutations in case of urinary anomalies. Finally we created an application which allows recording of patient screening data and processing them using 'data mining' for uncovering environmental risk factors for congenital genito-urinary conditions.

I. Current state of knowledge

1. Normal and pathologic embryology of uro-genital tract

Understanding significant events in the embryology of the genito-urinary tract is essential for diagnosis of congenital anomalies and understanding and interpretation of correlations between different conditions encountered in one patient.

Development of organs belonging to the uro-genital tract takes place in stages which partially overlap and have a well-established genetic determinism. Action of a teratogenic factor or expression of a mutant gene may influence the development of one or multiple organs, depending of the moment it occurred.

2. Physiopathology of genito-urinary malformations

Congenital urinary anomalies are the main cause of renal failure on children; the mechanisms of action are multiple. The Kidneys of these children suffer the first 'blow' in the intrauterine period by forming an imperfect renal parenchyma and appearance of renal dysplasia. Therefore the kidneys of the child with urinary malformations are already affected at the moment of birth, presenting injuries of greater or lower gravity.

Urinary drainage deficiencies (reflux, obstruction, stasis) favor apparition of complications that decompensate the dysplastic parenchyma and hurry the onset of relapsing chronic renal failure and chronic pressure changes on the glomerulus filtering membrane. These mechanisms finally lead to renal parenchyma atrophy and fibrosis. Although in the last years there have been significant progresses in renal substitution therapy, the survival rate of children with renal terminal disease continues to be 30 times lower than that of healthy children.

First theories regarding the appearance of renal dysplasia underline the connection between ectopic ureteric bud and inefficient induction of metanephrogen blast. At present time the molecular substrate of dysplasia appears, of intercellular communication and mediation defects that lead to insufficient differentiation, apoptosis and uncontrolled proliferation. It is highly possible that researchers watch for the same phenomena but with different lenses: some examine the histological level of the subject while others examine the molecular level.

Congenital urinary obstruction is present during kidney development and has a different impact over the one acquired during adulthood on a mature kidney. Development of a fetal kidney in conditions of urinary obstruction leads to deficiencies on three levels: growth control, cellular differentiation and fibrosis.

In case that the urinary obstruction is not removed after birth evolution towards renal failure is accelerated by urinary infections and growth of pressure in the urinary paths. A correcting surgical intervention does not prevent progression in all cases because these kidneys do not have normal functional reserves. Their development in abnormal circumstances affect the basic structural and functional character. In the years following the correcting intervention the remaining nephrons are subjected to a compensatory hyperfiltration process that leads to their loss.

3. Congenital genito-urinary malformations diagnosis strategies

Early diagnosis of congenital genito-urinary malformations allows early onset of treatment. This helps healing affected children or slowing down the evolution towards terminal renal disease in cases where congenital renal injuries are severe since birth.

There are two diagnosis strategies: prenatal ultrasound exam and examining the new-borne. They allow for most of the anomalies to be identified. A significant number of patients may pass undiagnosed because some anomalies manifest after a certain period after birth (years). Applying a diagnosis filter becomes necessary in preschool and school children.

Ultrasound prenatal exam of the urinary tract may identify structural aspects of many development anomalies. Optimum moment for diagnosis is the 27th-28th gestation week. A severe anomaly detected at this age may justify an obstetrical decision that could influence the pregnancy.

Even though prenatal ultrasound may define the anatomy of the fetal urinary tract it does not give information about the function of kidneys. Renal functional evaluation is to be conducted after birth with all efforts to find predictive elements (imagistic and biochemical) of fetal kidney function.

A major aspect must be held into consideration when a fetal ultrasound is being indicated and performed: overdiagnosis risk. The benefits of early diagnosis must be compared with the risk of a fetal hydronephrosis to disappear soon after birth (no pathological significance). The examining physician cannot foresee the evolution after birth; communicating the diagnosis may induce in the future parents a high intensity stress and the gestation period could be transformed in a waiting period full of anxiety.

The presented diagnosis protocol allows for the majority of congenital genito-urinary anomalies to be discovered at birth. There are a series of conditions that pass unidentified: phimosis is diagnosed (except for severe forms) after the age of 3; the testis could be missing from the scrotum at birth (especially in prematures), and hypospadias (with intact foreskin) become obvious after the age of 3. We must not neglect the fact that not all children go through prenatal ultrasounds or after birth, due to cultural level and parents' understanding level or due to lack of material or medical personnel.

The need of a new diagnosis filter is needed so that carriers of these conditions could be identified. Such a protocol may be applied by family doctors with special equipment and knowledge; a different strategy may be a screening program designed for apparently healthy children. Separate screening programs for urinary and genital anomalies are implemented in some countries of The European Union, in Japan and USA. We did not find any action for simultaneous discovery of urinary and genital anomalies.

4. Treatment of congenital genito-urinary malformations

Congenital genito-urinary anomalies represent a borderline pathology between pediatric surgery and urology. Small children with various conditions used to be identified and diagnosed by pediatricians and then referred to pediatric surgeons for the interventional gesture. If the anomalies were not extremely obvious, patients used to be diagnosed in adulthood (cryptorchidism was identified when joining the army, or hydronephrosis found during high blood pressure evaluation), and the diagnosis protocol and therapy were conducted by the urologist.

In the last 30 years situation has changed on an international level. The capacity to lead and integrate a diagnosis protocol with the therapeutic gesture and advance knowledge in functional anatomy and physiology of urinary tract and male genitalia allowed the urologist to take over the pediatric pathology. In present pediatric urology became a sole specialty or interested urologist may acquire competence in pediatric urology.

Pediatric urology has received all acquisitions of adult urology in matter of diagnosis and therapy. These include minimal invasive exploring and treatment techniques; urologic endoscopy, laparoscopy, robotic surgery, urodynamic explorations. The penetration speed of these techniques was lower than in adults' case; the reason was the tendency of pediatric urologists to overevaluate the advantages and risks of these new methods on pediatric patients, originated in a higher emotional implication in treating children. These types of approach lead to a greater delicacy of interventions and a greater safety of therapeutic gestures.

II. Personal contribution

We established the following research objectives:

1. Evaluating the efficiency of a screening program to discover uro-genital anomalies on apparently healthy children of preschool and school age
2. Evaluating the obtained results through modern treatment of congenital genito-urinary tract anomalies on children
3. Identifying new ethiological genetical factors involved in apparel of congenital urinary sporadical anomalies (non-syndrome)
4. Evaluating the environmental factors in apparel of genital anomalies and secondary gonadal lesions
5. Creating a date base of applications for management of patient data and study of ethiologic role of environmental factors by using data mining

Research founding was realized through CEEEX 154/2006 grant: "Screening, prophylaxis and correction of congenital genito-urinary malformations on child in the era of minimal invasive therapeutic techniques (laparoscopy, endoscopy)"- SCANURGENT.

For realizing objectives 3,4 and 5 we collaborated with other institutions of research in the mentioned grant: The oncologic Institute Cluj-Napoca, University of Agricol Science and Veterinary Medicine Cluj-Napoca and Technical University Cluj-Napoca.

1. Evaluating the efficiency of a screening program to discover uro-genital anomalies on apparently healthy children of preschool and school age

Between 2005-2008 we realized the first screening in Romania for discovering congenital uro-genital malformations on children. The program consisted of examining children of preschool and school from 10 schools and kindergartens in Cluj, Sibiu, Mures (18th General School ClujNapoca, School and High-School for blind children Cluj-Napoca, School and High-School for deaf Cluj-Napoca, General School Chinteni, General School Deusu, General School Iclod, General ScholAlunis, General School Apoldu de Sus, General School Seulia de Campie)

Programing was made through school physicians. With their help we created the necessary conditions to consult: the school medical cabinet and a school room (figures 1 and 2) and we scheduled children for consult. The parents received a questionnaire aimed to gather data regarding professional exposure to different toxic substances and pregnancy evolution.

We used a portable Medison SA600 Ultrasound with 3,5 MHz transducer.

The investigation protocol included:

- History for evoking symptoms (unexplained fever episodes, recurent urinary infections, sphincter control, etc)
- Clinical exam of external genital organs for genital anomalies (fimosi, hypospadias, cryptochidia)

- Ultrasound exam of urinary tract for visualizing anomalies of number and position of urinary organs or dilatation of various segments of urinary tract.

We examined 1006 children with ages between 5 and 18 and acknowledged the existence of uro-genital conditions on 93 patients (9,3%). Following the clinical exam of 497 boys in the studied lot we identified congenital anomalies of the genital tract (table 1).

Table 1: Congenital anomalies of male genital tract identified through the screening programe

Type of anomaly	Number of cases	Percent of total of examined boys (N=497)	Images with selected cases
unilateral cryptorchidia	8	1,6%	figure 3
testiculeflotanting testis	8	1,6%	figure 4
bilateral cryptorchidia	3	0,6%	figure 5
fimosi s or hypertrophy of prepuțialfren	31	6,2%	figure 6
hypospadias	8	1,6%	figure 7
hydrocel	5	1%	
varycocel	1	0,2%	figure 8
micropenis	1	0,2%	
spermatic cord cist	1	0,2%	
Total	66	13,3%	

The screening procedure initiated in our research project was the first program of this type in Romania and implied evaluation of clinical and ultrasonographic parameters. The clinical exam brought the most information about uro-genital anomalies. In case of boys we discovered malformations such as uni or bilateral chryptochia, floating testis, hydrocel, varycocel, fimosis, prepuțialfren hypertrophy, hypospadias. Ultrasound exam showed proportionally less malformations.

The necessity of such a diagnosis program is underlined by the great number of children apparently healthy identified as carriers of uro-genital anomalies; it especially catches the prevalence of masculine genital conditions: 13,3% of examined boys.

These are conditions without significant symptomatology that determines the child or parents to see a medical doctor. There are also pathological situations that become valid after a certain amount of time from birth passing unobserved by the obstetrician or neonathologist. From this point of view the role of the family doctor and the pediatrician becomes obvious when consulting a child regardless of the motif of presentation. General clinical exam and evaluation of external genital organs done regardless of the motif of presentation in the medical office would extrapolate the results of this research program to the level of the general pediatric population. The parents must also be sensitized regarding the exploration of external genital organs of children.

The idea of combined screening for those two types of congenital anomalies was greeted with interest by urologists in Romania and abroad; in the year 2008 we presented the results of this program nationally with the occasion of The Romanian Association of Urology Congress and internationally at the International Urology Society Congress in Santiago Chile and at The Central European Gatheraround in Warsaw.

2. Evaluating the obtained results through modern treatment of congenital genito-urinary tract anomalies on children

For my PhD research I aimed to evaluate the results obtained by modern treatment of congenital genito-urinary tract anomalies in children. I also evaluated the way diagnosis techniques and minima invasive treatment techniques in standard urology may be adapted for pediatric pathology.

Treatment of Children with congenital genito-urinary anomalies was realized in The Urology department of The Clinical Municipal Hospital Cluj-Napoca, coordinated by Prof. IoanComan PhD. I evaluated the medical data of children operated between January 2005 and December 2010.

Through CEEEX 154/2006 grant "Screening, prophylaxis and correction of congenital genito-urinary on children in the era of minimal invasive therapeutical techniques (laparoscopy, endoscopy)"-SCANURGENT we acquired medical instrument for classical and minimal invasive interventions and we organized a space for our new-founded Department of Pediatric Urology.

We recorded the types of diagnostic and surgical procedures done, the number of patients that benefitted from the services of our institution, the working protocols and the obtained results. We also quantified the complications and difficulties encountered in the process of care of these children.

Between January 2005 and December 2010 262 patients were operated in The Department of Pediatric Urology from Clinical Municipal Hospital Cluj-Napoca. 202 children had congenital genito-urinary anomalies.

The following types of interventions were made:

Table II: type of surgical interventions realised in The Departmet of Pediatric Urology of Clinical Municipal Hospital Cluj-Napoca Between January 2005 and december 20101.

Type of intervention	Number of cases			Total
	classic	laparoscopic	endoscopic	
Pieloplasty for hydronefrosis from pielo-ureteral junction syndrome	44	2		46
Nephrectomy for decompensated hydronephrosis	17			17
Nephrectomy pentru renal dysplasia	12	2		14
Uretero-vezical Reimplantation for Bladder-ureteral reflux	12			12
Partial Nephrectomy for pielo-ureteral duplication	4			4
Obstructive primary Megaureterul Cure	14			14
Cistoscopy for patology of lower urinary tract			8	8
Posterior uretral valve	2		1	3
Orhidopexy for cyiptorhidy	27	2		29

Orhiectomy in case of cryptorchidy	3	4	7
Uretroplasty for hypospadias	25		25
Circumcision for phimosis	21		21
Endoscopic insertion of Ureteral stent		2	2
Total	179	10	11
			200

Treating children with congenital genito-urinary anomalies requires establishing a multidisciplinary working team: pediatric urology, pediatrics, anesthesiology and intensive care, radiology and nuclear medicine. Following sustained organizing efforts on behalf of the urology team from Clinical Municipal Hospital Cluj-Napoca led by Prof Ioan Coman such a team was organized and at present time includes doctors from all the pediatric clinics in Cluj-Napoca and from the Nuclear Medicine Clinic of The Local Hospital Cluj-Napoca. From the year 2009 surgical treatment of children with malformations is being done in the Department of Pediatric Urology of the Clinical Municipal Hospital Cluj-Napoca by The Order of the Ministry of Health.

The department was created by separating 2 rooms with 5 beds from the adult urology department. These were properly managed; in the ICU a bed was reserved for pediatric patients. Medical personnel was instructed in dealing with the particularities of pediatric conditions and caring maneuvers (biological sampling, venous catheterization, bladder catheterization). The process of creating this department was considered to be interesting by urologists from abroad; a scientific paper that presents the stages of this process will be presented on the 31st Congress of Societe Internationale d'Urologie in Berlin 2011.

Hydronephrosis through pielo-ureteral obstruction was the main congenital urological condition treated in our department.

We preferred to use nephrostomy for urinary drainage in the detriment of the JJ autostatic catheter for better control of the urine production in the operated kidney. Also, the nephrostomy tube extraction is done without anesthesia contrary to extraction of the ureteral stent which needs operating room conditions and general anesthesia. We recorded one single incident regarding the nephrostomy tube; accidental breakage of the catheter in the moment of extraction with retention of the distant ending in the renal parenchyma; this implied a reintervention for extracting the tube.

Laparoscopic pieoplasty may be a minimal invasive treatment manner. There are some limitations that derive from the particularities of the pediatric patients: it cannot be safely applied at young ages (under 7 years old) due to insufficient working space the difficulty level of extensive intracorporeal sutures. In our own casuistic we have 2 patients laparoscopic operated by retroperitoneal approach; one of them presented a urinary lumbar fistula that spontaneously occluded after 14 days. The distant functional results were very good in both cases. Robotic assisted laparoscopic surgery creates better conditions for intracorporeal sutures.

We recorded a relatively big number of nephrectomies for decompensated hydronephrosis: 17 cases of 63 (27%), out of which 6 were pioniophrosis. The great proportion is due to deficiencies in the early screening program (prenatal and perinatal) and signals the necessity of a routine prenatal ultrasonographic exam or before leaving the maternity

In our department 14 children with renal dysplasia were treated. Positive diagnosis was sustained by ultrasonographic highlight of a kidney with low cortico-medullary differentiation and hyperechogenic parenchyma,

with multiple cysts of various sizes. Renal scintigraphy (or urography) certifies the diminished or absent function of kidney.

Before deciding on a therapeutic approach we must evaluate the risks created by the condition. The most important complications cited in specialty literature is Wilms tumor (4 times more at risk than the general population), high blood pressure, breakage of big cysts in case of abdominal trauma. The low rate of important complications along with the knowledge that the majority of renal cysts decrease in size with time or even disappear sustain a conservative attitude with long term ultrasonographic monitoring. There are point of views that sustain that a surgical procedure which is generally well tolerated by children (simple nephrectomy) and can be done laparoscopically should be the main option. This avoids the cited risks and the screening program which could turn out to be as expensive as the surgical procedure.

In our department 14 children with obstructive primary megaureterus were treated. The therapeutic indication was to excision of the obstructive distal ureteral segment followed by reductional ureteroplasty and uretero-bladder reimplantation in antireflux manner. All interventions were done laparoscopically in extra peritoneal approach through combined lateroperitoneal and trans bladder manner.

Positive diagnosis was sustained by ultrasonographic showing of hydronephrosis accompanied by dilatation of the ureter in the juxta-bladder segment and by renal scintigraphy (or urography) that shows obstructive uretero hydronephrosis. Differential diagnosis with the reflux aetiology of the megaureterus is done by retrograde cystography. We adopted lateroperitoneal surgical approach through Gibson incision with resection of the distal stenotic ureteral segment, Kalicinski stent ureteroplasty and Paquin uretero-bladder reimplantation. There were no incidents or intraoperative complications; blood transfusion was not necessary. We recorded only one post operative complication, stenosis of the uretero-bladder anastomosis that required correcting reintervention one year post operative.

Interventional surgical attitude is not always necessary because 85% of primary megaureterus cases resolve spontaneously. First intention operation is reserved for cases with severe obstruction, urinary infections and deterioration of renal function. Resection of excess ureter to complete excision of the stenotic segment is essential for achieving interventional success. If this aspect is missing, ureteral peristaltic is deficient (lack of coaptation of ureteral walls leads to functional urinary obstruction).

In the Pediatric urology department in our clinic 12 children with bladder ureteral reflux were operated. Positive diagnosis was based on retrograde cystography (figures 48, 49), examination that allowed grading of reflux. We realised ureteral-bladder reimplantation through trans bladder approach. We preferred Cohen reimplantation technique due to the facility of execution and good results reported in literature. We did not record intra or postoperative complications that would require surgical reintervention.

The way in which bladder-ureteral reflux is seen significantly differs from 20 years ago. At present two situations that require different therapeutic approach are distinguished. Bladder-ureteral reflux „the disease” is caused by anatomic incompetence of ureteral-bladder junction (insufficient intramural trajectory of the terminal ureter). It is more common in boys of young ages (0-3 years) and has a high grade. Spontaneous remission is important in these cases. Reflux (the symptom) is more commonly found in girls and is diagnosed at bigger ages (after gaining sphincter control) and has a low grade. This is secondary to a mictional dysfunction defined as contractions of the striate urinary sphincter during micturition. High intrabladder pressure leads to forcing the ureteral-bladder junction. This type of reflux has small chances to resolve spontaneously in lack of correcting the low urinary tract dysfunction.

Reflux is no longer considered the main cause of urinary infection; reflux-infection relationship is not unilateral but more complex (figures 101-102). The consequence of this change in vision is the fact that surgical treatment is not recommended without mictional reeducation therapeutic interventions where low urinary tract symptoms are present.

In the Department of Pediatric Urology in our clinic 4 children with pielo-ureteral duplication were operated. Positive diagnosis was established based on ultrasound exam and renal scintigraphy. In all 4 cases

we did partial nephrectomy of the superior hemi kidney with ureterectomy. The intervention did not record incidents or complications. No blood transfusions were needed.

Usually pielo-ureteral duplication is not a condition with severe consequences over the kidney. During the campaign we did aimed to find genito-urinary malformations we diagnosed 14 children with this pathology (1.4% of examined children), none of those requiring therapeutical intervention. The only cases that needed a correcting surgical intervention were those in which the anomaly was complicated by distinct fiziopathological mechanisms: urinary reflux (in the inferior pelon of the ureter) and urinary obstruction (at the level of uretero-bladder junction of the superior ureter)

From January 2005 to December 2010 a number of 36 pediatric patients with uni or bilateral cryptorchidia (45 undescended testis) were operated in the Urology department of the Clinical Municipal Hospital Cluj-Napoca. Eight patient presented a total number of 11 unpalpable testis. In case of children with unpalpable testis, first operative time was trans peritoneal exploratory laparoscopy. Intraoperatory diagnosis of testicular atrophy lead to finalizing the intervention. On cases in with identified intraabdominal testis, exploratory laparoscopy was followed by the correcting gesture (orchidopexy or orhiectomy) done laparoscopically. In case of patients with palpable testis in the inguinal channel we opted for classic surgical approach.

Therapeutical decision making must take into consideration the recommendations from the medical practical guides elaborated by The European Urology Association and the patients 'desire. Laparoscopy brought certified benefits in managing patients with unpalpable testis; the diagnostic and terapeutical role can be done in the same operating session.

Laparoscopic approach and Fowler-Stephens technique allow satisfying scrotal positioning for the affected testicle. The technique was firstly described in 1959 and assumes ligation and section of vascular testicular pedicle, the gonade remaining vascularized with blood from the differential artery and cremasteric artery. It seems that anastomosis between these vessels exist in all cases and are found under peritoneal, cranial of the internal inguinal hole (their existence was recently proven by anatomical studies with wax injections). They can be reserved in laparoscopic or classical procedures by keeping a triangular peritoneal segment with the top in in internal inguinal hole and margined by the deferent duct and the testicular vessels and can assure survival of the testis post orchidopexy. Using this therapeutical approach we obtain a scrotal positioning of viable testis in 80% of cases, with no differences between classic and laparoscopic techniques. The failures are probably attributed to obstruction of anastomotic arterial vessels by tensioning them in the moment of the pexy of insufficient caliber.

Testicular auto transplant is done in a promising therapeutical manner for intraabdominal testis. The intervention requires dissection of testicular vascular pedicle with preservation on peritoneum situated above the vessels, followed by heir dissection. Then the epigastric vascular pedicle is dissected for 8-9 cm and sectioned. Anastomosis between the testicular vessels and the inferior peritoneal vessels is done under operating microscope, with 10/0 thread.

In Romania, the first intervention of this sort was done by Proca in 1987 with anastomosis of arterial vessels. In this case the spermatic vein was ligatured hoping for an efficient venous drainage through the cremasteric and differentiated vein. Nationally, the first testicular auto transplant with anastomosis of both vessels (artery and vein) was done in Cluj-Napoca by a team of surgeons and urologists coordinated by Prof Ciuce.

In case of proximal hypospadias we used Tiersch-Duplay or Duckett techniques and for distal hypospadias we preferred the Snodgrass repair. Cosmetical and functional results were good after the first surgical intervention on 90% of patients with distal hypospadias and 45% of patients with penian or perineal meatus. On patients with proximal hypospadias we recorded a failure rate of 55%: 2 cases with complete dehiscence and 6 cases with uretero-cutaneous fistula. The factors that favored obtaining good results were lack of previous interventions (well vascularized tissues), urinal drainage through suprapubic bladder catheter and use of a vascularized dartos flap between the neourethra and the suture plane. For children with

distal hypospadias the complication percentage was 10% (one case of ureteral stenosis). We did not record incidents or complications regarding insertion of the suprapubic trocar.

The quality of penian tissues decisively influence the result of the urethroplasty. A scar penis obliges to adapt the technique (tabularizing the preputial flap with risk of fistula of mouth mucosa graft with risk of urethral stricture) with low vascularized proximity tissues or absence of foreskin. The global complication rate was 36% and is framed in the percentages quoted in literature.

3. Identifying genetical factors with implication in apparition of non-syndrome congenital urinary anomalies

Developing and differentiation of kidney allows sequential interactions between epithelial and mesenchyme cells, governed by gene expression products. Interaction leads to cell proliferation, apoptosis and differentiation. Some of these control mechanisms were elucidated, some are still under research. Lack of gene expression or generation of unfunctional products following some mutations leads to alteration of renal ontogenesis with serious grades of gravity (from renal parenchyma dysplasia to renal agenesis)

There are congenital urinary anomalies that have syndromatic character; study of affected patients allowed identifying responsible genes. The majority of cases are sporadic, fact that hardened evaluation of the genetic substrate and left an open field for future studies. One of the objectives of this research started from this premises.

Our research aim was to evaluate the existence of specific gene mutation (PAX2, KAL, EYA1 and HNF-1beta) in urinary tract cells in children with non-syndrome urinary anomalies. We included children with congenital urinary tract anomalies (congenital hydronephrosis, congenital megaureterus). From these patients we obtained a tissue sample (urinary tract wall) that was immediately immersed in liquid Nitrogen (-196C). The biological material was used for genetical studies.

We included 8 patients with obstructive urinary anomalies (pielo-ureteral junction syndrome and megaureterus). Identifying gene expression specific for urinary anomalies would allow genetical advice and making a therapeutical decision based on scientific arguments in case of prenatal diagnosis of urinary anomaly. We observed that TCF2 gene was overexpressed in 4 out of 6 cases of obstructive anomaly. The number of cases is insufficient for forming recommendation but allows orientation of ulterior research in this direction. For other studied genes we did not observe meaningful modifications.

Data obtained in our study (overexpression of TCF2 gene) differs from those published in literature where deletion or lack of gene expression is cited. Following research will establish if this type of gene expression may be used for prenatal diagnosis of urinary anomalies.

4. Evaluation of environmental factors role in appearance of genital anomalies and secondary gonadal lesions

Growth of congenital genital anomalies frequency in the last 50 years brought into the physicians attention the role of environmental factors that interferes with normal embryogenesis. In Great Britain cryptorchidism incidence grew from 2.7% to 4.1% between 1950 and 1980; between those same years in Denmark incidence grew from 1.8% to 8.4%. Exposure of parents to chemical substances with estrogenic and antiandrogenic properties in the period of conception and during pregnancy might enhance the risk of apparition of cryptorchidism and hypospadias. Risk professions include cleaners, laboratory technicians, hair dressers, agricultures, heavy-metal industrial workers. The hypothesis that xenobiotic substances may alter the normal hormonal signals was intensely studied but insufficient proven.

Another environmental factor that might cause cryptorchidism is the circa-annual rhythm more precisely the time of birth. Children born in winter have a higher risk to develop genital anomalies compared with other children; the physiopathogenetic mechanism is connected to the influence of the amount of light in the environment on the production of hipofisary hormones.

Starting from the upper-mentioned premises we aimed to evaluate the involvement of environmental factors (professional exposure of parents to substances with endocrinal effect, the circa-annual rhythm, high scrotal temperature) in apparition of genital malformations and secondary testicular dysfunctions in cases found through our screening program. We realized experimental exposure of the testicles of experimental mice to high temperature and studied the effects of it on spermatogenesis.

Exposure of testicles of experimental animals to high temperature causes detrimental effect on the exocrine function. This is obvious if following the evolution of sperm parameters in one cycle of spermatogenesis that lasts 40 days in mice. The effect of heat on sperm cells in the epididymis is revealed by samples harvested 6 hour post exposure. For those in full process of development in the testis, the altering is revealed in day 7, 14, 21, 28 and 40 after exposure, days that correspond to the main stages of spermatogenesis.

Even though all stages of spermatogenesis are affected, maximum sensitivity may be characteristic for the first stages (experimentally objectified by harvestings from days 21 and 28).

This information is useful in the attempt to extrapolate the results of this research in human pathology. The main shortcoming of this experiment consists in the fact that we realized an acute, limited exposure of the testis to heat and the cryptorchidic testicle is chronically exposed (permanently). The experiment demonstrated the sensitivity to heat of certain cells in the spermatogenesis cycle.

The results of this study were presented in 2009 to the International Urology Society Congress in Shanghai, China.

Following the evaluation of data from the screening program for uro-genital malformations we discovered a difference in the incidence of genital anomalies according to the time of the year in which the child is born. Testicular migration anomalies are more frequent in boys born in the cold season (October-April) as opposed to boys born in the warm season (April-October), but the difference has no statistical value.

This observation confirms the opinions cited in the literature; first to suspect the connection between circa-annual rhythm and testicular migration anomalies were the researchers from Scandinavia, where winter-summer differences are significant. Cause of this distribution seems to be an environmental factor, the quantity of natural light in the environment that varies according to the season and which influences the secretion of hipofisary hormones.

5. Creation of data base and of applications to manage the patient data and the study of ethiogenetic role of environmental factors through screening methods.

“Data mining” products belong to the “Business Intelligence” family (BI) together with OLAP tools (Online Analytical Processing), “enterprise reporting” and “ETL” (Extraction, Transformation, Load). “Data mining” helps organizations that poses a large amount of information by processing this information identifying and extracting hardly visible to create new information in the field. The advantages offered by this technology are represented by the capability to work with large amount of information, to find significant data groups, and the ability to use continue and discrete attributes. Common uses of “Data mining” are used for marketing strategies and date predictions.

In the research study three types of application were developed: acquisition (mobile) data applications, data centralization applications and data analysis applications. These are useful for collecting data patient according to the screening consultations, sending them to a data base and analyzing the connection between various parameters and the discovered affections.

The aim of the research was creating applications that would allow correct management of information collected during the campaign initiated for screening of congenital genito-urinary anomalies.

The applications were developed using last hour technologies including mobile applications (Java Mobile, Microsoft .NET Compact Framework), desktop technologies (Microsoft .NET Framework), server technologies (Microsoft ASP.NET, Apache Tomcat, Microsoft IIS 6.0, Google Web Toolkit) and classic data base for data management (Microsoft SQL Server) and for data analysis (Microsoft Analysis Server). Scan Urgent Mobile .NET application can be installed on Windows Mobile PocketPC operating systems starting with version

5.0. For running this application Microsoft .NET Framework 2.0 is necessary to be installed on the mobile device. This framework may be downloaded from the Microsoft official site. To install this application on the mobile device it can be just copied on the device's card or application Active Sync may be used. This is also available on the Microsoft site.

To collect data the Scan Urgent Mobile .NET application allows the user to use a questionnaire for saving descriptive patient data (2 tabs named E1 and E2) and a form for introduction of the questioned data (3 tabs named C1, C2, C3).

To improve the experience of the user names of anterior sessions and anterior used data are saved and can be selected from the list reintroducing them not being necessary. The session refers to the name of a group of recordings, group that can represent pupils of a certain school, tested on a certain date. User experience is improved by optimizing data collection and analysis and by reducing error occurrence.

The applications can be used to collect data about congenital genital and urinary malformations of children and discovering study related patterns. Data analysis is based on a model of decision algorithm created on medical data inserted in the data base by using capture applications. The model reflects clusters of variables and their impact on diagnosis.

6. Conclusions

- i. Regarding the large number of apparent healthy children diagnosed as carriers of a congenital malformation (9.3% of examined children) the congenital genito-urinary anomalies screening program is efficient and necessary. High incidence of genital anomalies left undiagnosed after standard prenatal and perinatal screening must draw attention of family doctors and pediatricians on these organs during routine examination.
- ii. Financial costs and endowment with equipment necessary to develop such a program are low; a portable ultra-sonographer and a consultation room are required.
- iii. Treatment of children with congenital genito-urinary malformations may be done in optimum conditions in a medical unit designed for this, a Pediatric Urology Department. This can be formed in the Urology Department by gathering a team of specialists from different medical fields.
- iv. Pediatric patients may benefit from diagnostic methods and minimal invasive therapeutic methods characteristic for adult Urology. In our casuistic applying laparoscopic and endoscopic treatment on children lead to comparable results to those of classical without recording a growth of complication rate. We managed to use minimal invasive diagnostic and treatment techniques for dysplastic multicystic kidney, pielo-ureteral junction syndrome, posterior urethral valves, bladder-ureteral reflux and cryptorchidism. We realized laparoscopic nephrectomy, laparoscopic pielloplasty, cystoscopy, orchidopexy and laparoscopic orchiectomy, trans peritoneal diagnostic laparoscopy.
- v. Congenital hydronephrosis by pielo-ureteral junction syndrome is the anomaly with the highest incidence in our clinic's casuistic, one third of children being diagnosed with this disease.
- vi. Children with posterior urethral valve had the most unfavorable prognostic, 66% of them being diagnosed when chronic renal failure is installed.
- vii. We recorded a very low failure rate of surgical interventions: only 3 children out of 177 needed reintervention (1,6%). Exceptions are the cases with proximal hypospadias on which the reintervention rate was 50%.
- viii. TCF2 gene is overexpressed in the majority of cases with obstructive urinary anomalies regardless of the normalization contrary to the two housekeeping genes RPLPO and HPRT1. The elevated level of TCF2 gene may become an important marker in evaluating imperfect ontogenesis of the urinary tract in children.
- ix. Exposure of testicles to heat higher than the physiologic one affects all types of cells precursors of the sperm. Maximum sensitivity seems to be characteristic to the first stages of spermatogenesis. Sperm resulted in High temperature spermatogenesis has modified characteristics over the sperm formed in normal conditions (concentration, viability, progressive mobility); in vivo fertility rate of mice with testicles exposed

to heat is lower than in the control group. High temperature in the testicle area leads to a decrease in fertility of patients with bilateral cryptorchidism.

x. Boys born in winter have a higher risk to have testicular migration anomalies comparative to those borne in summer, with a statistically significant difference.

xi. We did not manage to highlight a connection between professional exposure of the mother during pregnancy and apparition of genital anomalies.

xii. In context of a consultation program for detection of congenital malformation recording parameters regarding examined subjects will allow the use of the created infrastructure to collect data and processing them through "data mining" setting the causal role of various environmental factors. This integrated working platform will provide a graphic visualization of rules and conclusions discovered, facilitating a general view, valuable over collected data.

RESUME DE LA THESE

Model de screening et traitement modern pour les malformations genito-urinaires chez l'enfant

Doctorand **Vasile Dan Stanca**

Coordonateur **prof. dr. Constantin Ciuce**



TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
ETAT DES CONNAISSANCES	17
Introduction	19
1. L'embryologie normale et pathologique de l'appareil uro-génital	21
2. La physiopathologie des malformations congénitales génito-urinaires	27
3. Des stratégies de diagnostic des malformations congénitales génito-urinaires	33
4. Le traitement des malformations congénitales génito-urinaires	37
CONTRIBUTION PERSONALE	45
1. Objectifs	47
2. Methodologie générale	47
3. Etude 1 – Évaluation de l'efficacité d'un programme de dépistage pour la détection des anomalies uro-génital chez les enfants apparemment en bonne santé d'âge préscolaire et scolaire	49
4. Etude 2 - Le traitement moderne des anomalies congénitales de l'appareil génito-urinaire chez les enfants	57
5. Etude 3 - Identification des facteurs génétiques étiologiques impliqués dans les anomalies congénitales urinaires sporadiques (non syndromiques)	97
6. Etude 4 - L'évaluation du rôle des facteurs environnementaux dans des anomalies génitales et des lésions secondaires des gonades	103
7. Etude 5 - Création d'une base de données et des applications informatiques pour la gestion des données patients et étude étiologique rôle des facteurs environnementaux au moyen d'exploration de données	115
8. Conclusions	121
9. Originalité de la these	123
REFERENCES	125

MOTS CLÉS

anomalies génito-urinaires, échographie, obstruction urinaire, reflux vésico-urétéral, la laparoscopie, endoscopie, spermatogenèse urinaire, data mining.

INTRODUCTION

Un pourcentage important d'enfants sont nés avec des anomalies congénitales génito-urinaires, avec divers degrés de gravité. Ils peuvent avoir des symptômes moins spécifiques de sorte que leur détection est retardé, parfois dans la phase d'insuffisance rénale chronique terminale. Les anomalies urinaires congénitales sont la principale cause d'insuffisance rénale chronique chez les enfants. En cela, ils génèrent d'importants couts financier et des drames familiaux qui pourrait être largement évité. Par conséquence je crois que tout effort visant à diminuer leurs effets néfastes sont les bienvenus.

Dans le projet de recherche doctorale j'ai effectué le premier programme national de dépistage des anomalies congénitales génito-urinaires chez les enfants apparemment en bonne santé. J'ai aussi fait le traitement de ces anomalies en appliquant des protocoles de diagnostic et de traitement spécialisés recommandés par les associations européennes, la mise en œuvre des techniques mini-invasives pour le diagnostic et le traitement. Nous avons élucidé le rôle étiopathogénique des facteurs environnementaux pour des anomalies génitales et les mutations génétiques. Enfin, j'ai imaginé une application qui permet la projection de données sur les patients d'enregistrement et de techniques de transformation du "data mining" pour découvrir les facteurs de risque pour les troubles congénitaux génito-urinaires.

I. DES CONNAISSANCES

1. L'embryologie normale et pathologique de l'appareil uro-génital

Comprendre les événements importants de l'embryologie génitales et urinaires est essentiel pour le diagnostic des anomalies congénitales et d'interpréter la relation entre différentes conditions présentes chez un patient.

La formation de divers organes des appareils urogénital se déroule en plusieurs étapes qui se chevauchent et ont un déterminisme génétique bien établie. L'action tératogène d'un facteur ou une expression du gène peut influencer le développement d'un ou plusieurs organes en fonction du temps elle s'est produite.

2. Physiopathologie des malformations génito-urinaires

L'obstruction urinaire congénitale est présente lors de la formation du rein et a donc un effet différente de celle acquise au cours de la vie adulte, qui agit sur un rein mature. Développement d'un rein dans les conditions foetales d'obstruction urinaire conduit à des carences dans trois domaines: le contrôle de la croissance, la différenciation cellulaire et la fibrose.

Si l'obstruction urinaire n'est pas enlevé après la naissance la progression vers l'insuffisance rénale est accéléré par des infections des voies urinaire. Une chirurgie correctrice empêche la progression dans les cas des reins qui ont une réserve fonctionnelle. Leur formation dans des conditions anormales affectant les caractéristiques de base structurelles et fonctionnelles. Dans les années qui suivent la chirurgie de correction les néphrons restants vont subir hyperfiltration compensatrice d'un processus qui peut conduire progressivement à leur perte.

3. Les stratégies visant à diagnostiquer des malformations génito-urinaires

Le diagnostic précoce des malformations génito-urinaires permet l'initiation rapide du traitement. Par la tentative de guérison des enfants touchés on prévient le progrès des lésions et la maladie rénale au stade terminal, où des lésions rénales sont des défauts très graves.

Il existe deux types de stratégies de diagnostic: l'échographie anténatale et l' échographie néonatale. Ils permettent l'identification de la plupart des anomalies. Un nombre significatif de patients ne peut cependant être identifié utilisant ce bilan parce que certaines anomalies se manifestent à un moment après la naissance (parfois après plusieurs années). C'est pourquoi c'est nécessaire d'appliquer un "filtre" diagnostic plus tard au cours de l'âge préscolaire ou scolaire.

L'échographie prénatale de l'appareil urinaire peut identifier de nombreux aspects structurels et d'anomalies du développement. Le moment optimal pour le diagnostic est 27-28 semaines de gestation. Une grave anomalie détectée au cours de cette période peut justifier une décision obstétrique.

L'échographie prénatale ne donne pas que des données sur l'anatomie fœtale de l'appareil urinaire; elle ne peut donner des informations sur la fonction rénale. L'évaluation de la fonction rénale ne peut pas être réalisée qu'après la naissance, malgré les efforts des chercheurs pour trouver des prédicteurs (d'imagerie et biochimiques) de la fonction rénale fœtale.

Un aspect important doit être considéré lorsque on indique une échographie pour identifier les anomalies fœtales: le risque de surdiagnostic. Les avantages du dépistage précoce des anomalies doivent être comparés avec le risque de découvrir une hydronéphrose prénatale qui disparaît peu après la naissance et n'est plus retrouvée (celle-ci n'a pas de signification pathologique). Le médecin ne peut pas prévoir comment la maladie va évoluer après l'accouchement. Par la communication d'un diagnostic prénatal on peut induire un stress parental de haute intensité. La conséquence est que la grossesse se transforme en longue période d'attente et de l'anxiété.

Le protocole diagnostique présenté ci-dessus est en mesure de détecter la plupart des anomalies congénitales génito-urinaires présentes à la naissance mais il y a un certain nombre de maladies qui passent inaperçues: le phimosis est diagnostiqué par l'âge de 3 ans (sauf les formes extrêmes), les testicules peuvent manquer du scrotum à la naissance (en particulier chez les garçons prématurés) ou peuvent terminer leur descente dans les prochains mois et l'hypospadias (forme avec le prépuce intacte) devient évident après 3 ans. Nous ne devons pas oublier que la possibilité de faire une échographie anténatale ou néonatale dépend de la compréhension, du niveau culturel des parents et de la disponibilité, de l'équipement des services médicaux spécialisés.

Nous avons besoin donc d'un nouvel "filtre" diagnostique qui puisse préciser si les patients sont porteurs d'une anomalie congénitale de l'appareil uro-génital. Un dépistage peut être effectué par les médecins de famille qui ont une formation et l'équipement nécessaire; ils doivent créer une stratégie de dépistage pour les enfants apparemment en bonne santé.

4. Traitement des malformations génito-urinaires

Le traitement des maladies génito-urinaires congénitales se trouve à la frontière entre la chirurgie pédiatrique et l'urologie. Plusieurs maladies urologiques ont été identifiées et diagnostiquées par les pédiatres qui ont adressé les enfants aux chirurgiens pédiatriques pour le geste interventionnel. Si les malformations ne sont pas très "bruyantes" et sont diagnostiquées chez l'adulte (par exemple la cryptorchidie identifiée lors de l'inscription pour le service militaire ou l'hydronéphrose découverte pendant l'évaluation de l'hypertension), le diagnostic et la thérapie sont effectués par l'urologue.

L'Urologie pédiatrique bénéficie de tous les acquisitions de l'urologie adulte dans le diagnostique et la thérapie. Cela comprend l'exploration et les techniques mini-invasives de traitement des voies urinaires: urologique endoscopique, la laparoscopie, la chirurgie robotique, l'exploration urodynamique. La vitesse d'acquisition de ces techniques dans la pratique quotidienne est inférieure à celle des adultes, parce que l'urologie pédiatrique évalue de façon plus critique les avantages, les risques et les implications émotionnelles de ces nouvelles méthodes pour les patients pédiatriques.

II. CONTRIBUTION PERSONNELLE

Nous avons établi les objectifs de recherche suivants:

1. Évaluer l'efficacité d'un programme de dépistage des anomalies uro-génitales chez les enfants apparemment en bonne santé, d'âge préscolaire et scolaire.
2. L'évaluation des méthodes de traitement moderne des anomalies congénitales de l'appareil génito-urinaire chez les enfants.
3. Identification des facteurs génétiques étiologiques impliqués dans les anomalies congénitales urinaires sporadiques (non syndromiques).
4. L'évaluation du rôle des facteurs environnementaux dans des anomalies génitales et des lésions secondaires des gonades.
5. Création d'une base de données et des applications informatiques pour la gestion des données patients et étude étiologique rôle des facteurs environnementaux au moyen d'exploration de données.

Le financement de la recherche a été réalisé par le Grant CEEEX 154/2006: «Le dépistage, la prévention et la correction des malformations génito-urinaires chez les enfants utilisant des techniques thérapeutiques mini-invasives (laparoscopie, endoscopie)" - SCANURGENT.

Pour réaliser les objectifs 3, 4 et 5 nous avons collaboré avec d'autres institutions de recherche: L'Institut d'Oncologie Cluj-Napoca, l'Université des Sciences Agricoles et de Médecine Vétérinaire Cluj-Napoca et l'Université Technique Cluj-Napoca.

1. Évaluation de l'efficacité d'un programme de dépistage pour la détection des anomalies uro-génital chez les enfants apparemment en bonne santé d'âge préscolaire et scolaire

Entre 2005 - 2008 j'ai fait le premier projet pour le dépistage des malformations urogénitales chez les enfants en Roumanie. Le groupe d'enfants examinés a été d'âge préscolaire et scolaire de 10 écoles et école maternelle à Cluj, Sibiu et Mures.

Calendrier des visites a été faite par les médecins scolaires et les instituteurs. Les parents ont reçu un questionnaire pour obtenir des données concernant leurs expositions professionnelles aux différents substances toxiques pendant le développement.

Nous avons utilisé un échographe portable Medison SA 600 avec transducteur de 3,5 MHz.

Le protocole d'investigation contient:

- L'histoire évocatrice de symptômes inexplicables (épisodes de fièvre, une histoire de infections urinaires récidivantes, le contrôle du sphincter, etc);

- L'examen clinique des organes génitaux externes (phimose, hypospadias, cryptorchidie);
- L'échographie pour visualiser les anomalies du nombre des voies urinaires, la position des organes de l'appareil urinaire et la dilatation des voies urinaires.

Nous avons examiné 1006 enfants âgés de 5 à 18 ans et constaté l'existence de troubles génito-urinaires dans un total de 93 patients (9,3%). Suite à l'examen clinique de 497 garçons nous avons identifié des anomalies congénitales des organes génitaux qui sont illustrées dans le tableau I.

Tableau I: Les anomalies congénitales identifiées par le projet de screening

Les anomalies congénitales	Nr. des cas	% des garçons examinés (N=497)
cryptorchidie unilatérale	8	1,6%
Des testicules flottants	8	1,6%
Cryptorchidie bilatérale	3	0,6%
phimose ou hypertrophie du fren preputial	31	6,2%
hypospadias	8	1,6%
hydrocel	5	1%
varicocel	1	0,2%
micropenis	1	0,2%
kyste du cordon spermatique	1	0,2%
Total	66	13,3%

L'examen clinique nous a donné plusieurs informations sur les anomalies génito-urinaires. Chez les garçons nous avons trouvé des malformations comme la cryptorchidie unilatérale ou bilatérale, testicule flottant, hydrocèle, varicocèle, phimosis, hypertrophie du fren prepuceiel, hypospadias.

La nécessité d'un tel programme de diagnostique est mis en évidence par le grand nombre d'enfants apparemment en bonne santé, identifiés comme porteurs d'anomalies génito-urinaires. La prévalence des maladies génitales chez les enfants de sexe masculin est particulièrement surprenante: 13,3% des garçons examinés.

Ces sont des maladies sans symptômes évidents pour déterminer l'enfant ou ses parents se présenter a la consultation médicale. Il ya aussi des situations pathologiques qui sont validées après un temps variable après la naissance, passant ainsi inaperçues par l'obstétricien ou néonatalogue. L'examen clinique général et l'évaluation des organes génitaux externes sont obligatoires, quelle que soit la raison de la consultation. Les résultats de ce programme de recherche sont extrapolés dans la population pédiatrique. Les parents doivent être conscients de l'importance de l'exploration de l'appareil génital externe des enfants pour détecter des anomalies.

L'idée du dépistage combiné des deux types de malformations congénitales a été reçue avec intérêt par les urologues tant en Roumanie qu'à l'étranger. En 2008 nous avons présenté les résultats de ce programme à l'assemblée nationale de l'Association Roumaine d'Urologie, au congrès internationale de la Société Internationale d'Urologie à Santiago du Chili et à la Rencontre en Europe Centrale de l'Association Européenne d'Urologie, à Varsovie.

2. Le traitement moderne des anomalies congénitales de l'appareil génito-urinaire chez les enfants.

Le projet de ma recherche doctorale est de définir une évaluation de la cible du traitement moderne des anomalies congénitales de l'appareil génito-urinaire chez les enfants. En outre, J'ai évalué la modalité dont les techniques diagnostiques et thérapeutiques minimalement invasives en urologie peuvent être adaptées aux normes de la pathologie pédiatrique.

Le traitement des enfants avec des anomalies congénitales génito-urinaires a été réalisé dans le Département d'Urologie de l'Hôpital Municipal Cluj-Napoca, coordonné par le professeur Ioan Coman. Nous avons évalué les dossiers médicaux des enfants opérés entre Janvier 2005-Décembre 2010.

Grâce à la subvention CEEEX 154/2006 «Le dépistage, la prévention et la correction des malformations génito-urinaires chez les enfants dans l'âge des techniques thérapeutiques mini-invasives (laparoscopie, endoscopie)" - SCANURGENT J'ai acheté des instruments médicaux pour la chirurgie mini-invasive et traditionnelle et nous avons organisé l'espace pour le fonctionnement du département nouvellement créé d'urologie pédiatrique.

Nous avons enregistré les types de procédures diagnostiques et chirurgicales effectuées, le nombre de patients qui ont bénéficié d'eux dans notre institution, les protocoles de travail et les lettres de sortie. Nous avons aussi quantifié les complications et les difficultés rencontrées pendant la prise en charge de ces enfants.

Entre Janvier 2005 - Décembre 2010, dans le Département d'Urologie Pédiatrique à l'Hôpital Municipal Cluj-Napoca ont été opérés un total de 262 patients pédiatriques, dont 202 enfants avec anomalies congénitales génito-urinaires.

Les interventions suivantes ont été réalisées :

Intervention	Nr. des cas			Total
	A ciel ouvert	Par voie laparoscopique	Par voie endoscopique	
Pyeloplastie	44	2		46
Nefrectomie pour hydronéphrose	17			17
Nefrectomie pour dysplasie rénale	12	2		14
Reimplantation uretero-vesicale	12			12
Nefrectomie partielle pour duplication pyelo-ureterale	4			4
Cure du megaureter obstructif	14			14
Cystoscopie			8	8
Valve de l'uretère	2		1	3

posterieure				
Orchydopexie	27	2		29
Orchydectomie	3	4		7
Urethroplastie pour hypospadias	25			25
Circumcision	21			21
Insertion endoscopique du stent ureteral			2	2
Total	179	10	11	200

Le traitement des enfants necessite la mise en place d'une équipe qui comprend plusieurs spécialités médicales obligatoires: urologie pédiatrique, pédiatrie, anesthésie et réanimation, radiologie et médecine nucléaire. À la suite des efforts d'organisation de l'équipe soutenue par des urologues de l'Hôpital Municipal dirigé par le Professeur Dr Ioan Coman une telle équipe est formé, qui comprend actuellement des médecins de toutes les cliniques pédiatriques et de la Médecine Nucléaire de Cluj-Napoca. Depuis 2009, le traitement chirurgical des enfants depuis la naissance a lieu dans le Département d'Urologie Pédiatrique de l'Hôpital Municipal Cluj-Napoca, établi par le Ministre de la Santé.

Le département est bien organisé, avec des lits de thérapie intensive réservés pour les patients pédiatriques. Le personnel médical a été instruit selon les particularités des patients pédiatriques et des manœuvres de soins particuliers (collecte d'échantillons biologiques, cathétérisme veineux, cathétérisme urethro-vesical). La façon d'organiser ce département a été considéré intéressant par les collègues urologues de l'étranger, un document scientifique présentant ces étapes étant présenté au 31e Congrès de la Société Internationale d'Urologie de Berlin, 2011 .

L'hydronéphrose avec obstruction de la jonction pyélo-urétérale a été la principale maladie congénitale urologique traitée dans notre service.

Après la pyéloplastie j'ai préféré le drainage urinaire par néphrostomie que par sonde urétérale autostatique J-J parce que j'ai eu un meilleur contrôle sur la production de l'urine après la chirurgie rénale. En outre, le retrait du tube de néphrostomie est fait sans anesthésie, dans le cabinet. L'extraction du stent urétérale est effectuée dans la salle d'opération, en anesthésie générale. Nous avons enregistré un seul incident avec le tube de néphrostomie bris accidentellement lors de la suppression, avec l'extrémité au niveau du rein, une situation qui exigeait une réintervention pour son retrait.

La pyéloplastie laparoscopique peut être une alternative de traitement minimalement invasive. Il ya quelques limites de l'indication concernant les patients pédiatriques: on ne peut pas l'appliquer en toute sécurité chez les patients moins de 7 ans en raison de l'espace de travail insuffisant et la difficulté des sutures intracorporels importantes. Nous avons opéré 2 enfants par laparoscopie rétropéritonéale; un d'entre eux a présenté une fistule urinaire lombaire qui s'est fermé spontanément après 14 jours. Les résultats fonctionnels en temps sont bons dans les deux cas. La chirurgie laparoscopique assistée par le robot offre des meilleures conditions pour réaliser les sutures intracorporels.

Nous avons enregistré un nombre relativement important des néphrectomies pour l'hydronéphrose décompensée: 17 cas sur 63 (27%), 6 cas étaient au stade de pyonéphrose. Forte proportion est probablement dû à des lacunes dans le programme de diagnostic précoce (prénatal ou périnatal) et signale la nécessité pour les deux échographie prénatale de routine, ou avant la sortie de l'hôpital.

Nous avons reçu dans notre service 14 enfants atteints de dysplasie rénale. Le diagnostique positif a été mis par l'échographie qui montre un parenchyme hyperecogen avec une faible différenciation cortico-médullaire et des kystes multiples de taille variable. La scintigraphie rénale (ou urographie) certifie une fonction réduite ou absente du rein.

Avant de décider le traitement on doit évaluer les risques que la maladie pose à son porteur. Les complications les plus importantes cités dans la littérature sont l'apparition de la tumeur Wilms (4x risque plus élevé que la population générale), l'hypertension, rupture des grands kystes par des traumatismes et la compression abdominale sur les organes environnants. Le taux bas de complications majeures, ainsi que le fait que la plupart des reins multikystiques réduisent leur taille ou même disparaissent au fil du temps suggèrent une approche conservatrice avec surveillance échographique à long terme.

Nous avons reçu un total de 14 enfants atteints de méga-uretère obstructif primaire. L'indication thérapeutique est la résection du segment urétéral obstructif distal, urétéroplastie et réimplantation urétéro-vésicale en manière anti-reflux. Toutes les interventions ont été effectuées par voie extrapéritonéal ou par approche combinée latéropéritonéal transvezical.

Le diagnostique positif a été suggéré par l'aspect échographique d'hydronéphrose accompagnée par une dilatation de l'uretère. La scintigraphie rénale (ou urographie), a montré aussi une urétéro-hydronéphrose. Le diagnostic différentiel se fait avec le reflux vesico-urétéral, par la cystographie rétrograde. J'ai pratiqué l'approche chirurgicale latéropéritonéal par l'incision Gibson avec la résection urétérale distale du segment sténosé, urétéroplastie en manière Kalicinski et réimplantation urétéro-vésicale en manière Paquin. Ils n'ont pas existé d'incidents ou de complications per-opératoires, aucune transfusion sanguine n'a été nécessaire. Nous avons enregistré une complication post-opératoire, une sténose de l'anastomose urétéro-vésicale qui a nécessité une réintervention corrective a moins q' un an après l'opération.

L'intervention chirurgicale n'est pas toujours nécessaire puisque jusqu'à 85% des cas de méga-uretère primitif présentent une résolution spontanée. L'opération comme premier choix est réservée aux cas d'obstruction sévère, des infections urinaires récidivantes et de l'aggravation de la fonction rénale. La résection du segment sténotique en excès et l'excision de l'uretère sont essentielles pendant l'opération. Le péristaltisme urétéral (absence de coaptation de la paroi urétérale) conduit à une obstruction urinaire fonctionnelle.

Dans le département d'urologie pédiatrique de notre hôpital 12 enfants ont été opérés pour reflux vésico-urétéral. Le diagnostique positif a été mis sur la cystographie rétrograde (figures 48, 49), ce qui a permis le classement du reflux. On a fait la réimplantation urétéro-vésicale par approche transvésical. Je préfère la technique de réimplantation Cohen en raison des bons résultats rapportés dans la littérature. Il n'y avait pas de complications intra- ou postopératoire nécessitant une réintervention chirurgicale.

Le reflux vésico-urétéral est considérée significativement différente de la situation il ya 20 ans. En présent il ya deux situations qui nécessitent différents attitudes thérapeutiques. Le reflux vésico-urétéral «maladie» est causée par l'incompétence anatomique de la jonction urétéro-vésicale (le trajet intramural insuffisant). Cette situation est plus fréquente chez les garçons d'âge 0-3 ans. Les chances de remission spontanée sont importantes. Le reflux «symptôme» est present en général chez les filles, est diagnostiquée à un âge avancé

(après avoir obtenu le contrôle des sphincters) et le degré du reflux est moins. C'est secondaire aux troubles mictionnelles de type dyssinergie vésico-sphinctérienne, définie comme des contractions du sphincter urinaire lors de la miction. La haute pression intravésicale force la jonction urétéro-vésicale produisant le reflux. Ce type de reflux a peu de chances de résolution spontanée sans correction de la dysfonction du bas appareil urinaire.

Le reflux n'est plus considéré comme la cause de l'infection urinaire, la relation n'est pas unidirectionnelle reflux-infection, mais plus complexe (figures 101-102). La conséquence de ce changement de perspective est que la chirurgie n'est plus recommandée sans avoir traité les symptômes du bas appareil urinaire.

Dans le service d'urologie pédiatrique de notre hôpital ont été opérés quatre enfants avec duplication pyélo-urétérale. Le diagnostic positif a été établi utilisant l'échographie, l'urographie et la scintigraphie rénale. Dans tous les cas nous avons réalisé 4 néphrectomies partielles excisant la demie supérieure du rein. Les interventions se sont déroulées sans incidents ou complications. Des transfusions sanguines n'ont pas été nécessaires.

D'habitude la duplication pyélo-urétérale n'est pas une anomalie avec des conséquences graves pour le rein. Suite à la campagne de dépistage des malformations génito-urinaires nous avons diagnostiqué 14 enfants avec ce type de trouble (1,4% des enfants examinés), aucun d'entre eux n'ayant pas besoin d'une intervention. Les seuls cas qui nécessitent une correction chirurgicale sont ceux dans lesquels l'anomalie est compliquée par l'association des différents mécanismes physiopathologiques: reflux urinaire (habituellement dans l'uretère du pyélon inférieur) et obstruction des voies urinaires (obstruction de l'uretère supérieur à la jonction avec l'uretère inférieur).

Dans la période Janvier 2005 - Décembre 2010 nous avons traité 36 patients pédiatriques avec cryptorchidie unilatérale ou bilatérale (testicule non descendu). Huit patients ont eu un total de 11 testicules impalpables. Tout d'abord une chirurgie exploratoire par laparoscopie transpéritonéale a été réalisée chez les enfants avec des testicules impalpables. Le diagnostic peropératoire d'atrophie testiculaire a décidé le fin de l'intervention. Dans les cas où nous avons identifiés par la célioscopie exploratoire des testicules intra-abdominaux, le geste suivant a été la correction (orhidopexie ou orchiectomie) réalisée par laparoscopie. Chez les patients avec des testicules palpables dans le canal inguinal on a fait l'approche chirurgicale classique.

La laparoscopie a apporté des avantages clairs dans la gestion des patients avec des testicules impalpable.

L'autotransplant testiculaire est une alternative thérapeutique prometteuse pour les testicules situés intra-abdominal. L'intervention implique la dissection du testicule du péritoine avec la préservation du pédicule vasculaire sus-jacent suivie de son détachement. On fait la dissection de l'artère épigastrique inférieure à longueur de 8-9 cm et la coupe. L'anastomose de l'artère épigastrique inférieure avec l'artère testiculaire se fait sous microscope opératoire.

En Roumanie, la première intervention de ce genre a été faite par Proca en 1987, avec anastomose des vaisseaux sanguins seulement. Dans ce cas, la veine spermatique a été ligaturée, espérant que le drainage veineux sera efficace par la veine déférentielle et crémastérique. La première autogreffe nationale des testicules avec anastomose des deux vaisseaux (artère et veine) a été réalisée à Cluj-Napoca par une équipe de chirurgiens urologues coordonnés par le professeur Ciuce.

En cas d'hypospadias proximal nous avons utilisé la technique d'uretéroplastie Tiersch-Duplay ou Duckett; pour l'hypospadias distal j'ai préféré la manière Snodgrass. Les résultats ont été bons en termes de l'aspect cosmétique et fonctionnel après la première chirurgie dans 90% des patients atteints d'hypospadias distal et 45% de ceux avec d'hypospadias proximal. Chez les patients atteints de l'hypospadias proximal le taux

d'échec de l'uretrophastie est de 55%: 2 cas de déhiscences urethro-cutanées complètes et 6 cas des fistules. Les facteurs qui ont favorisé de bons résultats ont été: les patients sans antécédents de chirurgie du pénis (avec des tissus mieux vascularisés), un cathéter sus-pubien de drainage urinaire et l'interposition du dartos vascularisé entre la neourèthre et les sutures de la peau. Pour les enfants avec hypospadias distal le taux des complications postopératoires n'était que de 10% (un cas de sténose urétrale). Il n'y avait pas d'incidents ou de complications de la mise du trocart sus-pubien.

Une influence décisive sur la réussite de l'urétrophastie a la qualité des tissus du pénis. Une cicatrice du pénis nécessite une adaptation de la technique (tubularisation du lambeau préputial avec un risque accru de fistule ou d'une greffe de la muqueuse orale avec un risque de rétrécissement de l'urètre) en conditions de tissu de voisinage mal vascularisé ou en absence du prépuce. Le taux global de complications trouvés dans le group étudié était de 36%.

3. Identification des facteurs génétiques étiologiques impliqués dans les anomalies congénitales urinaires sporadiques (non syndromiques).

Le développement du rein et de la différenciation implique des interactions séquentielles entre les cellules épithéliales et mésenchymateuses, régies par les produits d'expression de certains gènes. L'interaction conduit à la prolifération cellulaire, l'apoptose et la différenciation. La manque d'expression de ces gènes ou la génération des erreurs peuvent avoir lieu à la suite des mutations conduisant à l'ontogenèse rénale altérée avec divers degrés de gravité de la dysplasie du parenchyme rénal à une agénésie rénale.

En cas des anomalies urinaires syndromique les études ont permis l'identification des patients atteints par les gènes responsables. Mais la plupart des cas sont sporadiques, ce qui a entravé l'évaluation du substrat génétique et le travail sur ce terrain est laissé ouvert pour des futures études. Un des objectifs de cette recherche a été mis sur la base de cette prémisse.

Nous avons recherché et évalué l'existence des mutations génétiques spécifiques (PAX2, KAL, EYA1 et HNF-1beta) dans les cellules urinaires de l'enfant présentant des anomalies urinaires non syndromiques. Nous avons inclus dans l'étude les patients avec des anomalies congénitales des voies urinaires (hydronéphrose congénitale, mégaurète congénitale). De ces patients, nous avons recueilli un échantillon de tissu (prise d'urine) qui a été introduite toute suite après le prélèvement dans l'azote liquide (-196° C). Le matériel biologique a été utilisé pour des recherches génétiques.

Nous avons inclus dans l'étude 8 patients présentant des anomalies urinaires obstructives (sténose de la jonction pyélo-urétérale et mégaurète). L'identification des gènes dont l'expression est altérée qui sont responsables des anomalies urinaires spécifiques a permis formuler un conseil génétique et la décision thérapeutique fondée sur des arguments scientifiques pour le diagnostic anténatal des anomalies de l'appareil urinaire. Dans les dosages effectués dans la population étudiée nous avons constaté que la gène TCF2 est surexprimé dans 4 des 6 cas d'anomalies génito-urinaires obstructifs. Le nombre de cas est trop faible pour permettre une recommandation, mais des nouvelles recherches dans cette direction sont nécessaires. Pour les autres gènes étudiées nous n'avons constaté aucun changement significatif dans le groupe des patients étudiés.

Les données de notre étude (surexpression du gène TCF2) diffère de la littérature publiée, ou est cité la suppression ou l'absence d'expression de celle-ci. Des recherches approfondies permettront de déterminer si ce type de l'expression des gènes peut être utilisé dans le diagnostique anténatal des anomalies urinaires.

4. L'évaluation du rôle des facteurs environnementaux dans des anomalies génitales et des lésions secondaires des gonades

L'augmentation de l'incidence des anomalies congénitales génitales chez les garçons dans les derniers 50 ans a mis en discussion le rôle des facteurs environnementaux qui perturbent l'embryogenèse normale. En Grande-Bretagne l'incidence de la cryptorchidie est augmentée de 2,7% à 4,1% entre 1950 et 1980; pendant la même période l'incidence en Danemark est augmentée de 1,8% à 8,4%. L'exposition parentale à des produits chimiques ayant des propriétés œstrogéniques ou anti-androgéniques lors de la conception et pendant la grossesse a augmenté le risque de cryptorchidie et d'hypospadias. Les professions citées comme étant à risque sont les nettoyeurs, les techniciens de laboratoire, les friseurs et coiffeurs, les agriculteurs et les travailleurs dans l'industrie des métaux lourds. L'hypothèse que les substances xénobiotiques peuvent modifier les signaux hormonaux normaux a été étudiée intensivement mais elle est encore mal documentée.

Les enfants nés en hiver auraient un risque accru des malformations génitales par rapport aux autres enfants, les mécanismes physiopathologiques impliqués sont endocriniens, liés à la quantité de lumière ambiante qui influence la production des hormones hypophysaires.

Basé sur les données ci-dessus, je définis un objectif d'évaluation des facteurs environnementaux impliqués dans des malformations génitales et des cas de dysfonctionnement testiculaires secondaires identifiés à l'aide du programme de dépistage (exposition professionnelle des parents à des substances ayant des effets endocriniens, le taux de lumière ambiante circannual et l'haute température du scrotum). Nous avons étudié la sensibilité à la température plus élevée que la physiologique de chaque type de cellule dans le cycle de la spermatogenèse pour évaluer le rôle de la température dans l'étiologie de l'infertilité chez les patients atteints de cryptorchidie. Nous avons réalisé une exposition expérimentale des testicules de souris à la température élevée et étudié les répercussions d'eux sur la spermatogenèse.

L'exposition des testicules des animaux de laboratoire à l'effet de l'haute température atteinte leur fonction exocrine. Il n'est pas évident comment évoluent les paramètres de la sperme au cours d'un cycle de spermatogenèse d'une durée de 40 jours chez les souris. Les effets de la chaleur sur les spermatozoïdes dans l'épididyme sont mis en évidence à 6 heures après l'exposition à la température. Les effets dans les testicules pendant la spermatogenèse sont mis en évidence dans les jours 7, 14, 21, 28 et 40 après l'exposition, les jours correspondant aux principales étapes de la spermatogenèse.

Bien que toutes les étapes de la spermatogenèse sont touchés, la sensibilité maximale semble être caractéristique dans les stades précoces (montré expérimentalement par la prise des échantillons à 21 ans et 28 jours).

L'information est utile en essayant d'extrapoler les résultats de cette recherche dans la pathologie humaine. Le principal inconvénient de cette expérience est que nous avons fait une exposition aigue, limitée, des testicules à la chaleur, tandis que les testicules en cryptorchidie sont exposés chroniquement (permanent). Toutefois, l'expérience a montré la sensibilité thermique des certaines cellules précurseurs de la cycle de spermatogenèse.

Les résultats de cette étude ont été présentés en 2009 pendant le Congrès de la Société Internationale d'Urologie à Shanghai, en Chine.

5. Création d'une base de données et des applications informatiques pour la gestion des données des patients et étude du rôle étiologique des facteurs environnementaux

"Data mining" aide les organisations qui ont une grande quantité d'informations, traitement de cette information, la recherche et l'extraction de règles à peine visibles, pour créer de nouvelles connaissances de domaine. Les avantages de cette technologie sont la capacité de travailler avec de grandes quantités d'information, de trouver des groupes de données significatives et la capacité d'utiliser les attributs discrets

ou continus. Utilisation commune des «data mining» est dans la stratégie de marketing, ou à prédire les données.

Le projet de recherche a mis au point trois types d'applications: les applications de passation des marchés (mobile) de données, des applications, la centralisation des données et des applications d'analyse de données. Ils sont utiles pour recueillir les données des patients dans un avis campagne de dépistage, ils sont envoyés à une base de données et d'analyser la relation entre divers paramètres et les conditions trouvées au cours des consultations d'enregistrement.

Le but de la recherche était de créer des applications qui permettent une bonne gestion de l'information recueillie au cours de la campagne de consultation pour détecter les anomalies génito-urinaires congénitales.

Les logiciels ont été développés en utilisant diverses technologies de pointe, y compris les technologies pour les applications mobiles (Java Mobile, de Microsoft. NET Compact Framework), les technologies de bureau (Microsoft. NET Framework), de la technologie serveur (Microsoft ASP.NET, Apache Tomcat, Microsoft IIS 6.0 Google Web Toolkit) et de la technologie de base de données classique pour la gestion des données (Microsoft SQL Server) et l'analyse des données (Analysis Server de Microsoft). ScanUrgent application mobile. NET peut être utilisé sur les systèmes installés avec les versions Windows PocketPC mobiles de 5,0. Pour exécuter l'application on nécessite Microsoft. NET Framework 2.0. Ce cadre peut être téléchargé à partir du site Microsoft. Pour installer l'appareil mobile qui peut copier directement sur la carte en utilisant l'appareil ou en utilisant l'application ActiveSync mis à disposition par Microsoft.

Pour recueillir des données ScanUrgent application mobile. NET fournit un formulaire pour l'enregistrement des données descriptives de l'utilisateur du patient (2 onglets nommés E1 et E2) et un formulaire de saisie de données au questionnaire (3 onglets appelé C1, C2, C3).

Pour améliorer l'expérience utilisateur et le nom des données précédemment utilisé de précédentes sessions sont enregistrées et peuvent être sélectionnées dans la liste, pas besoin de les retaper. Le nom de session se réfère à un groupe d'enregistrements, qui peut être un groupe de quelques élèves, testé à une certaine date. L'expérience utilisateur est améliorée par l'optimisation de la collecte de données et d'analyse et réduit la possibilité d'erreur dans les données.

Les applications peuvent être utilisées pour recueillir des données sur les malformations génitales et urinaires chez les enfants, la découverte des motifs liés à la problématique étudiée. L'analyse des données est basée sur un modèle d'arbre de décision. Les grappes de refléter les variables d'entrée et de leur impact sur le diagnostic.

6. Conclusions

i Compte tenu du nombre important d'enfants apparemment en bonne santé trouvés à être porteurs de maladies congénitales (9,3% des enfants examinés) du programme de dépistage des anomalies génito-urinaires pour congénitales est efficace et nécessaire. La forte incidence de la maladie génitale non diagnostiquée doit attirer l'attention des médecins de famille et les pédiatres sur ces organes au cours des examens de routine qu'ils effectuent.

ii. Les coûts financiers et les fournitures matérielles nécessaires pour faire un tel programme sont suffisamment bas, un appareil à échographie portable et le cabinet pour examination.

iii. Le traitement des enfants atteints de malformations génito-urinaires peut se faire dans des conditions optimales dans l'unité médicale indépendante, un service d'urologie pédiatrique. Ceci peut être représenté

dans une clinique d'urologie par les efforts coopératifs d'une équipe qui comprend des experts de nombreux domaines des décideurs médicaux et administratifs.

iv. Les patients pédiatriques peuvent bénéficier de méthodes mini-invasives de diagnostic et thérapeutique de l'urologie caractéristiques des adultes. Dans notre étude le traitement laparoscopique et endoscopique chez les enfants a abouti à des résultats comparables à ceux des techniques traditionnelles. Les maladies pour lesquelles nous avons pu appliquer les techniques de diagnostic non invasive et de traitement sont la dysplasie rénale, le syndrome de la jonction pielo-urétérale, les valves urétrales postérieures, le reflux vésico-urétéral et la cryptorchidie. Par voie laparoscopique nous avons fait la néphrectomie, la pyeloplastie et l'orchidectomie.

v. La hydronéphrose par syndrome de la jonction pielo-urétéral est la maladie la plus haute incidence dans les années cliniques, un tiers des enfants opérés ayant cette condition.

vi. Les enfants avec valve urétrale postérieure eu le plus mauvais pronostic, 66% étaient déjà en insuffisance rénale chronique terminale.

vii. Nous avons enregistré un très faible taux d'échec chirurgical: seulement 3 de 177 enfants avec des réinterventions chirurgicales (1,6%). Les exceptions sont les patients avec hypospadias proximal, le taux de réintervention était de 50%.

viii. Le gène TCF2 est surexprimé dans la plupart des cas d'anomalies urinaires obstructives analysé indépendamment de la normalisation avec les deux gènes ménage et HPRT1 RPLPO. Par conséquent des niveaux élevés de TCF2 gène peuvent devenir un marqueur important dans l'évaluation de l'enfant avec ontogenèse urinaires imparfaites.

ix. L'exposition des testicules à la température supérieure affecte tous les types de cellules précurseurs des spermatozoïdes. La sensibilité maximale semble être caractéristique des premiers stades de la spermatogenèse. Augmentation de la température des testicules est l'une des causes de diminution de la fertilité chez les patients atteints de cryptorchidie bilatérale.

x. Les garçons nés en hiver sont plus susceptibles d'avoir des testicules anormales de migration par rapport à ceux qui sont nés en été, la différence étant statistiquement significative.

xi. J'ai réussi à montrer un lien entre l'exposition professionnelle pendant la grossesse et les malformations génitales.

xii. Dans le cadre d'un programme de consultation afin de détecter des malformations congénitales d'enregistrement de plusieurs paramètres sur les sujets examinés à l'aide de l'infrastructure créée permettra de collecter et de traiter par "data mining" pour établir le rôle causal des facteurs environnementaux. En outre, cette plate-forme intégrée fournit une vue graphique de règles et les conclusions trouvées, ce qui facilite une perspective globale, les précieuses données recueillies.