

## Μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς με δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού “Ιδιαιτερότητες” των μεταμοσχευμένων

Η ανάγκη διασφάλισης της λειτουργίας του  
κατώτερου ουροποιητικού

Βασίλειος Σακαλής M.Sc., FEBU, FRCS(Eng)  
Χειρουργός Ουρολόγος  
Επιμελητής Β΄ Ουρολογικής Κλινικής  
ΓΝΘ Άγιος Παύλος

## Δήλωση συμφερόντων

- Καμία υποχρέωση

- Δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού που οδηγεί σε ESRD αφορά το 6-15% στους ενήλικες και το 20-30% στα παιδιά. [Crowe et al. Nephrol Dial Transplant 1998](#)
- Νευρογενής κύστη (ΣκΠ, τραυματικές ή μη κακώσεις ΝΜ, μυελοδυσπλασία κα)
- Φλεγμονώδεις παθήσεις (ΤΒC, διάμεση κυστίτιδα, σχιστοσωμίαση, ακτινική κυστίτιδα etc)
- Παιδιατρικά νοσήματα (βαλβίδες, εκτροφή κυστης κτλ)
- Υποκυστική απόφραξη (προστάτης, πρόπτωση, Σφιγκτήρας, Ουρήθρα)
- Κακοήθειες

### Αναγκαίος ο διαχωρισμός

Μη λειτουργικής κύστης (Dysfunctionalized bladder)

Vs.

Παθολογικής κύστης (Abnormal bladder)

## Μη λειτουργική vs παθολογική κύστη

Μη λειτουργική κύστη	Παθολογική κύστη
Το αποτέλεσμα της ESRD όταν η διούρηση είναι <300mls/24h	Η αιτία της ESRD Νευρογενής κύστη, BOO, Δυσλειτουργία ούρησης, μετα-ακτινική κυστίτιδα, φλεγμονώδεις παθήσεις
Μικρής Χωρητικότητας Haemodialysis: CC:180mls, Qmax: 5mls/s Peritoneal Dialysis: CC:300mls, Qmax: 14mls/s	Μικρής Χωρητικότητας
Συνήθως χαμηλών πιέσεων	Συνήθως υψηλών πιέσεων και χαμηλής ενευδοτότητας
Βελτιώνεται 3-6 μήνες μετά από επιτυχημένη μεταμόσχευση	Οδηγεί σε απώλεια του μοσχεύματος, αν το αρχικό πρόβλημα δεν αντιμετωπιστεί
Follow up 104 months: mean creat 1.43mg/dl	Follow up 92 months: mean creat 1.78mg/dl

Mishra et al Indian J Urol 2007,

Kogan et al J Urol 1977

Errando C et al Eur Urol 2000,

Nguyen D et al J Urol 1990

## Μη λειτουργική κύστη

- Αύξηση της χωρητικότητας της κύστης
  - 15 years follow up. Pre transplant CC (<100mls) → Post transplant CC ( 300-760mls) **Serrano et al J Urol 1996**
  - 13 years follow up. Pre transplant CC (<50-120mls) → Post transplant CC ( 300-600mls) **MacGregor et al J Urol 1986**
  - Bladder cycling
- Βελτίωση λειτουργίας του εξωστηρα κατά τη πλήρωση και ελάττωση των Unstable contractions **Sullivan et al BJU Int 2003**

## LUTS μετά τη μεταμόσχευση

- Συμπτώματα μετά από επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς με μη λειτουργική κύστη
  - Συχνουρία ~35% → 2 φορές συχνότερα στις γυναίκες
  - Νυκτουρία ~37% → Αυξάνεται με την ηλικία μεταμόσχευσης
  - Πολυουρία ~54% → 4.6 φορές συχνότερα στις γυναίκες
  - Νυκτερινή πολυουρία ~56% → 7 φορές συχνότερα σε διαβητικούς και σχετίζεται με την ηλικία μεταμόσχευσης
  - Αποφρακτική ούρηση ~27% → 3.92 φορές πιο συχνά σε διαβητικούς

Mitsui et al 2015, *Annals of transplantation*

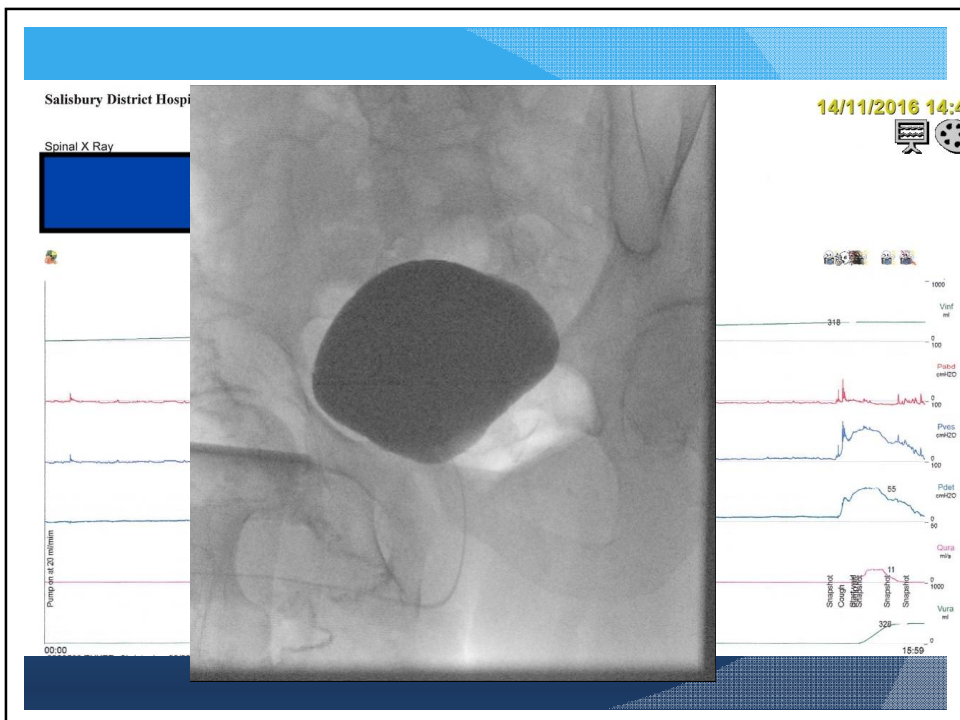
Dion et al 2013, *Transplantation*

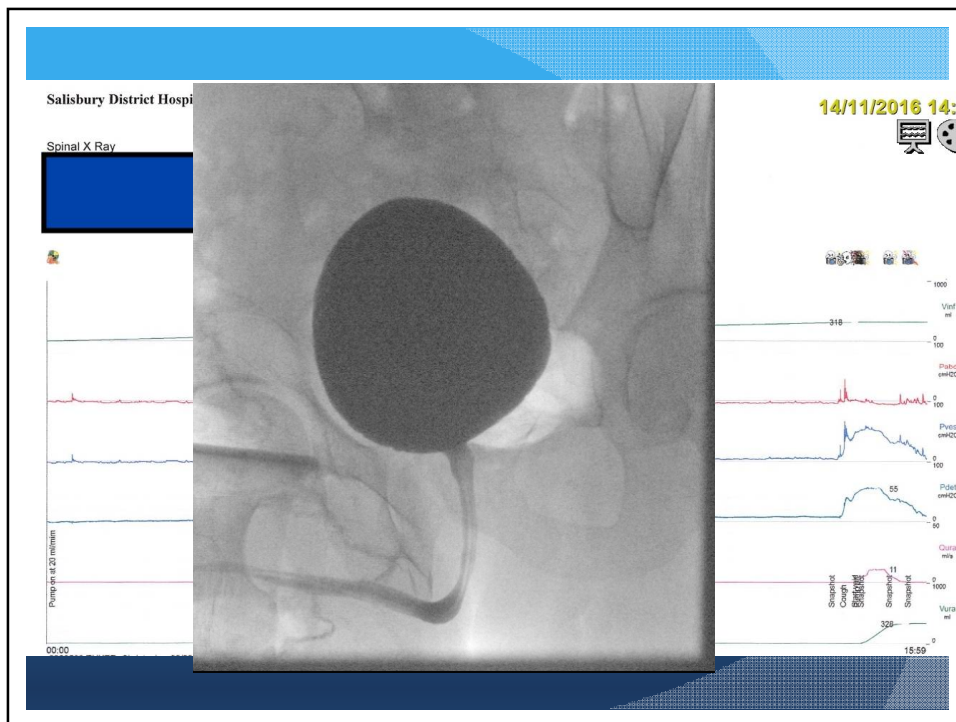
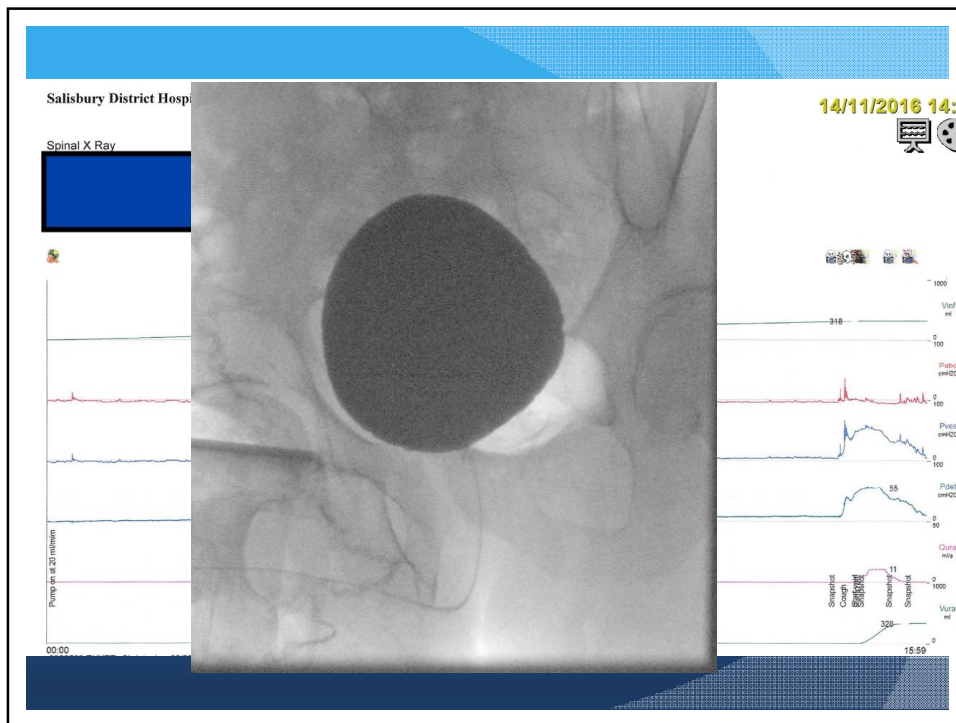
- 63-68% των ασθενών, τα συμπτώματα θα παραμένουν για τουλάχιστον 4-5 έτη

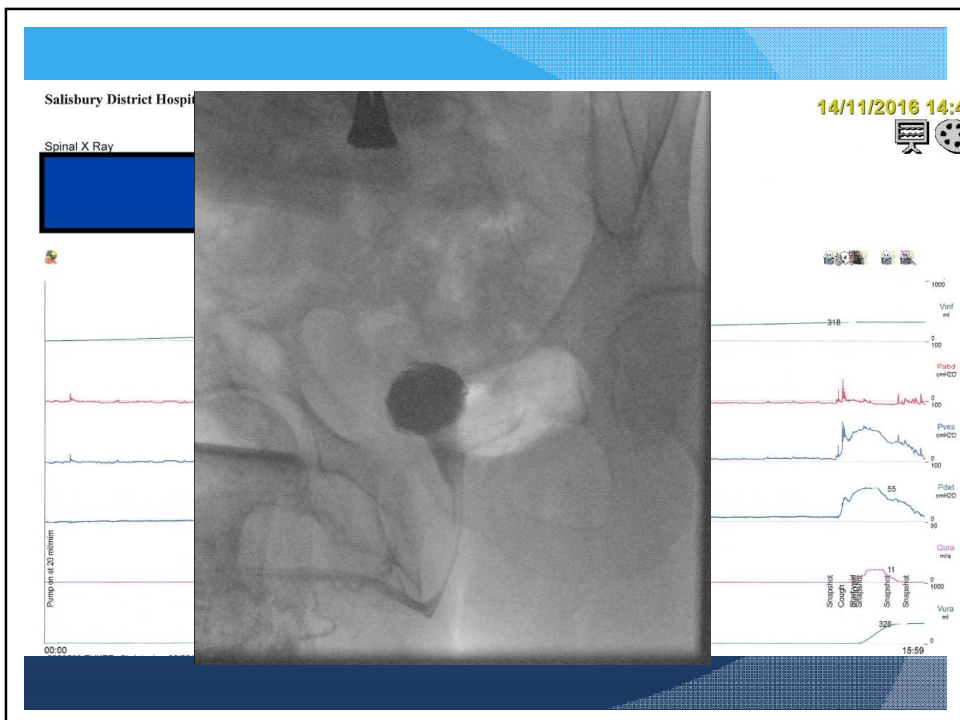
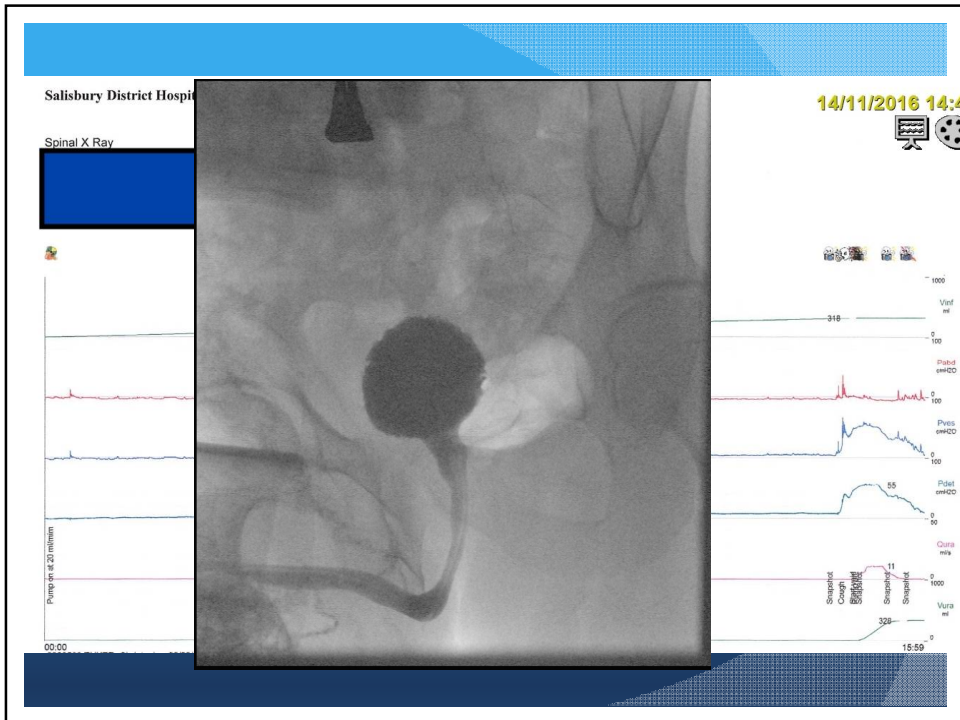
Van der Weide et al 2004, *Urology*

## Φυσιολογική λειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού

- Φάση πλήρωσης
  - Αποθήκευση ικανοποιητικής ποσότητας ούρων
  - Αποθήκευση σε χαμηλές πιέσεις
  - Απουσία κυστεο-ουρητηρικής παλινδρόμησης
  - Εγκράτεια
- Φάση κένωσης
  - Συνέργεια σφιγκτήρα - εξωστήρα (Συνεργική ούρηση)
  - Ικανοποιητική ροή ούρων χωρίς κοιλιακή υποβοήθηση
  - Πλήρης ή σχεδόν πλήρης κένωση της κύστης







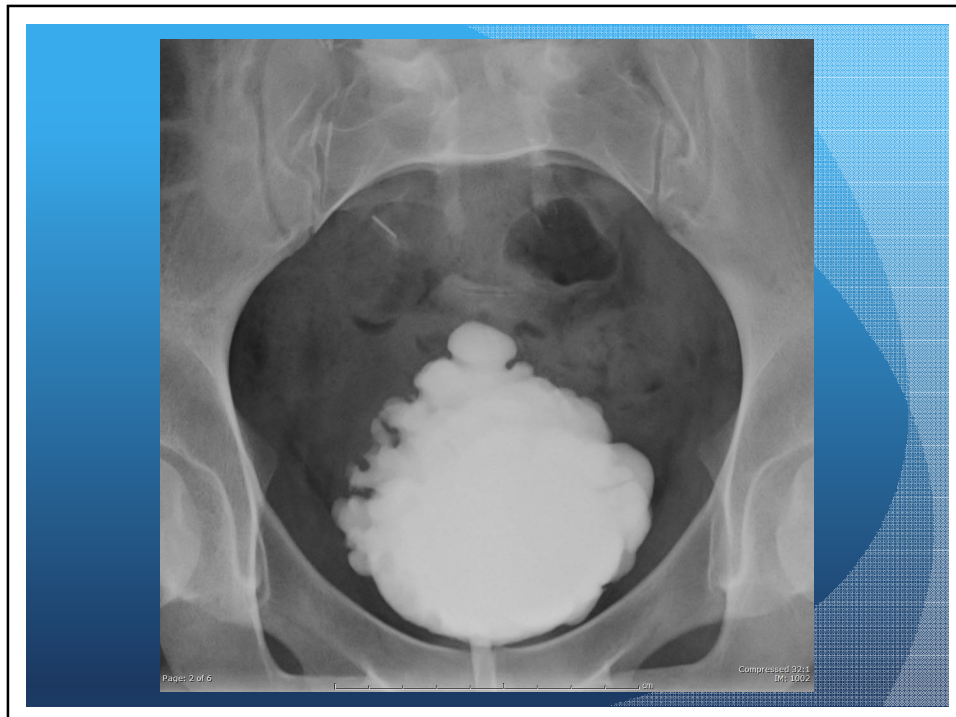
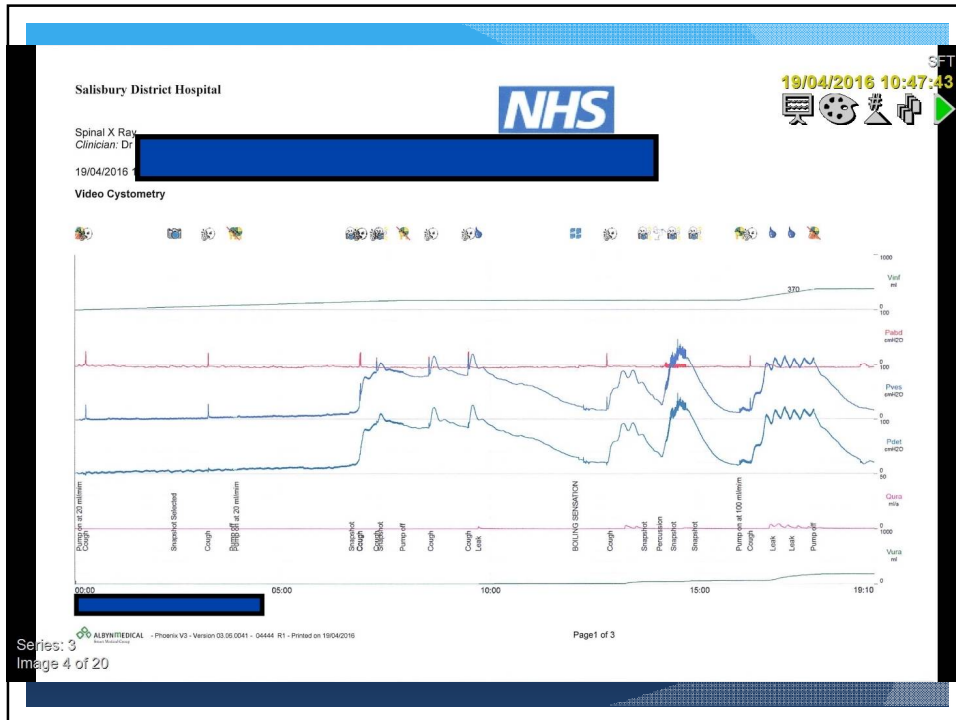
## Lower Urinary Tract Dysfunction

- Bladder dysfunction
  - Hypocompliance, Overactivity
  - Underactive detrusor
- Bladder outlet
  - Bladder neck sclerosis
- Prostate
  - BPH
- External sphincter
  - Δυσενέργεια, Ανεπάρκεια → ακράτεια ούρων (ανδρες, γυναίκες)
- Urethra
  - Στενώματα (single vs multiple, short vs long )
- Πυελικό έδαφος
  - Πρόπτωση οργάνων
- Malignancies

## Κύστη υψηλών πιέσεων - με επηρεασμένη ευενδοτότητα – με ή χωρίς προβλήματα κένωσης

- Κύρια αιτία νεφρικής ανεπάρκειας κυρίως σε νευρολογικούς ασθενείς αλλά και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις
  - $P_{det} > 40 \text{ cmH}_2\text{O}$  κατά τη φάση πλήρωσης
  - $P_{det} @ Q_{max} > 100 \text{ cmH}_2\text{O}$  κατά τη φάση ούρησης.
- Συνήθως συνυπάρχει εξωστηριακή υπερδραστηριότητα
- Αδυναμία χάλωσης του κυστικού τοιχώματος → πλήρωση κύστης σε υψηλές πιέσεις (δευτερογενής παλινδρόμηση και UTIs)
- Σε περιπτώσεις ακράτειας ούρων, η αδυναμία του πυελικού εδάφους να συγκρατήσει τις αυξημένες ενδοκυστικές πιέσεις, λειτουργεί ως 'βαλβίδα ασφαλείας'





## Συντηρητική θεραπεία

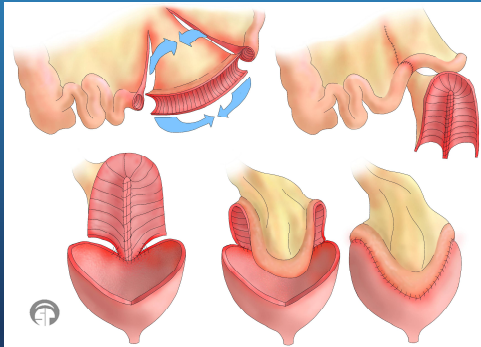
- Αντιχολινεργικά
  - Η βασική θεραπεία μέχρι τώρα
  - Αύξηση κυστεομανομετρικής χωρητικότητας, βελτίωση των ενδοκυστικών πιέσεων, βελτίωση ποιότητας ζωής  
*Tsunoyama et al 2012, Transplantation*
- Β3 Αγωνιστές
  - Mirabegron
  - Βελτίωση της αιμάτωσης του κυστικού τοιχώματος  
*Chalouhy et al 2017, J Urol*

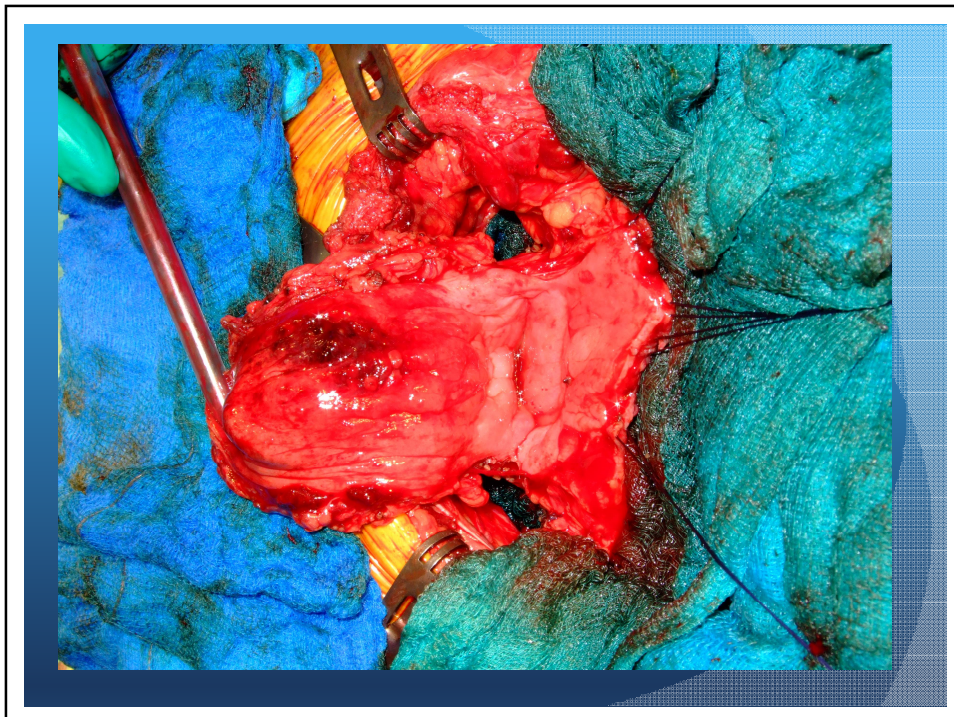
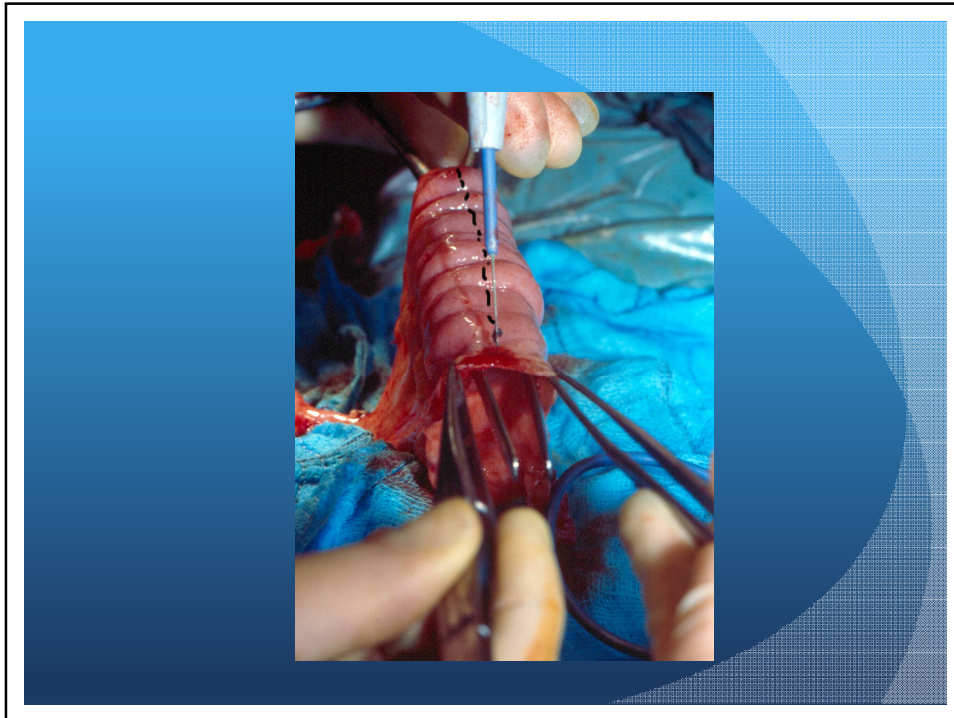
## Ελάχιστα επεμβατική Θεραπεία

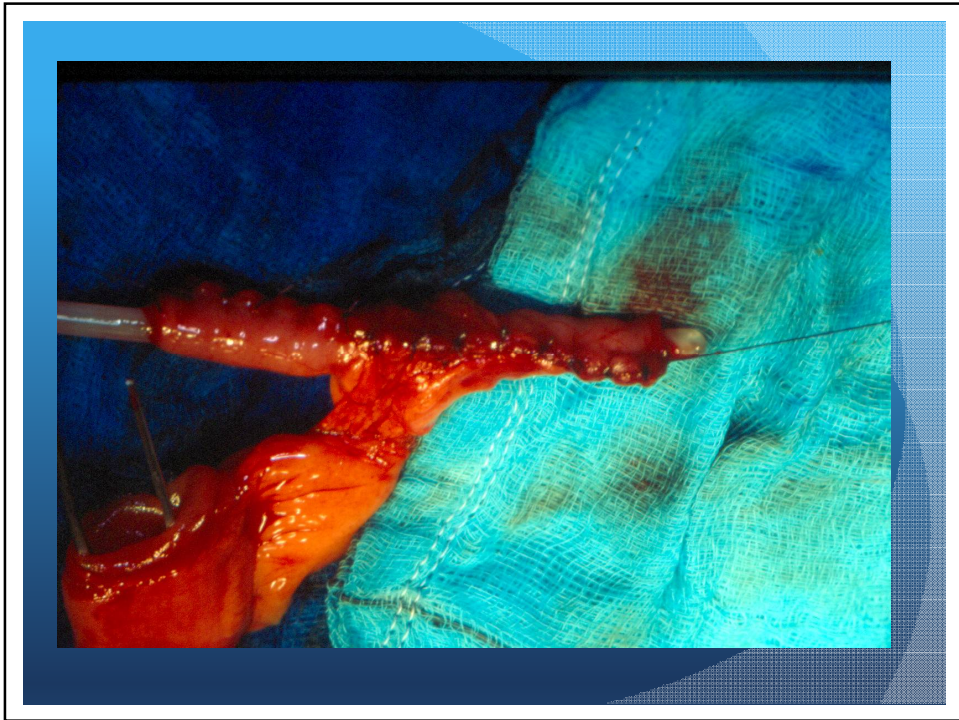
- Botox/Dysport
  - Ικανοποιητικά αποτελέσματα στην IDO αλλά και στη NDO
- Βελτίωση της κυστεομανομετρικής χωρητικότητας, μείωση των ενδοκυστικών πιέσεων, αύξηση του PVR, significant increase in first uninhibited detrusor contraction. Βελτίωση ΚΟΥΠ  
*Giannantoni et al 2009, Eur Urol*
- Macroplastique/teflon etc

## Αυξητική κυστεοπλαστική

- Θεραπεία εκλογής όταν η συντηρητικές θεραπείες αποτυγχάνουν (Αύξηση χωρητικότητας, Μείωση ενδοκυστικών πιέσεων, Βελτίωση ευενδοτότητας)
- Λεπτό έντερο > Κόλον > στόμαχος
- Αναστόμωση με graft into native ureter or augmented part
- Ανάγκη για ISC, +/- Mitrofanoff +/- BN AUS





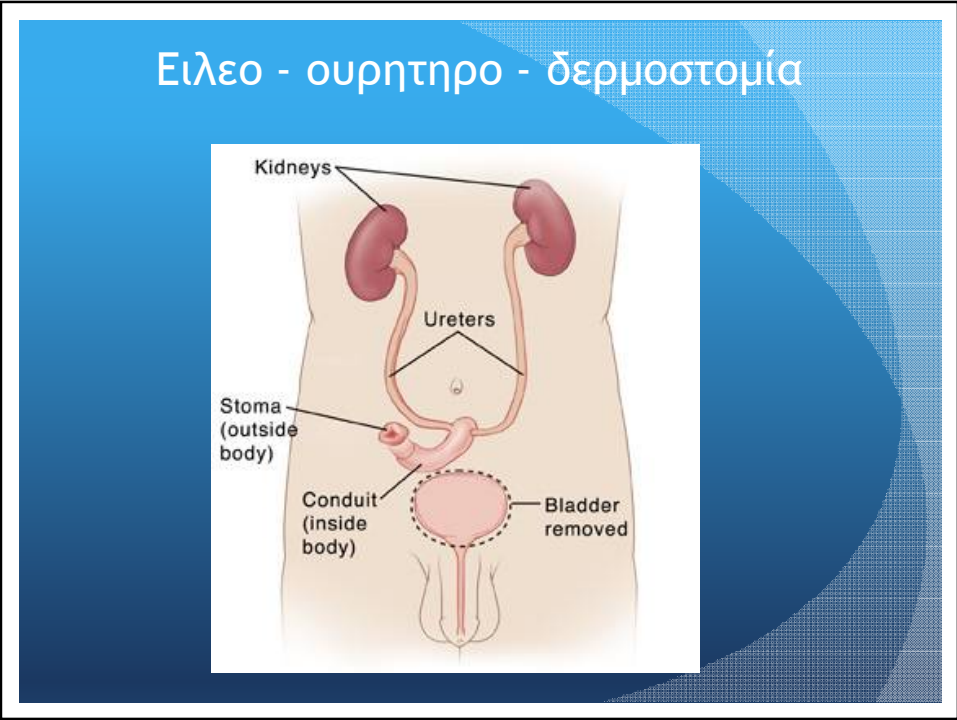
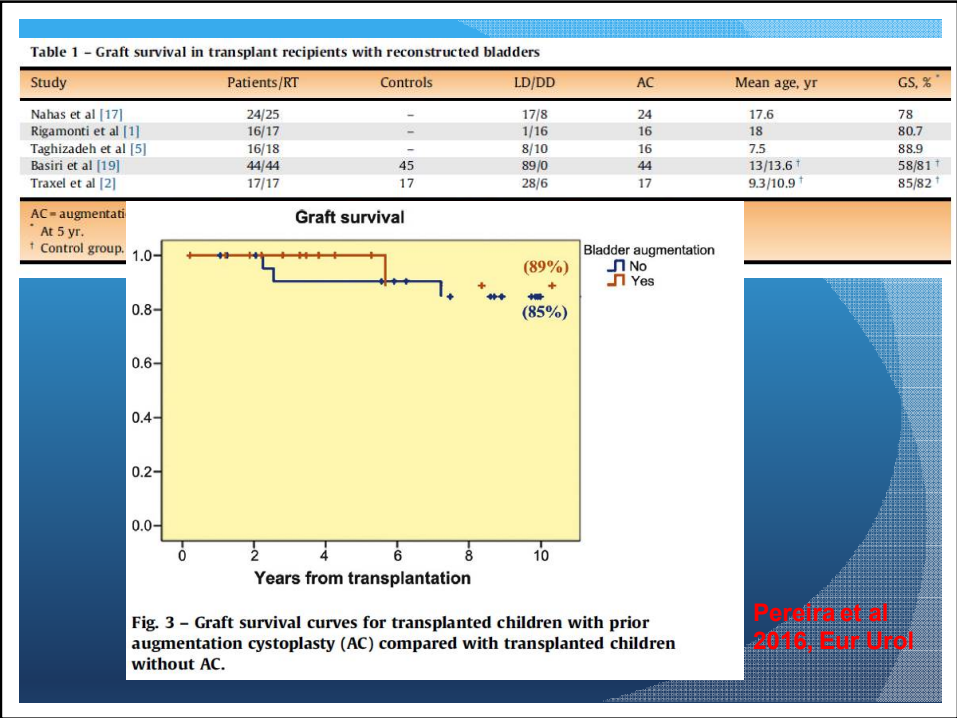




## Αυξητική κυστεοπλαστική

- Επιπλοκές AC
  - UTIs, λιθίαση, υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, παραγωγή βλέννης, ανάγκη για ISC, perforation, risk of SCC etc
- Πριν ή μετά τη μεταμόσχευση?
  - Πριν → κίνδυνος πνοκύστης → σηπτικό shock (Dry cystoplasty), κίνδυνος απολίνωσης του μεσεντερίου μίσχου
  - Μετά → ανοσοκαταστολή
  - Επιβίωση μοσχεύματος στο 1<sup>ο</sup> έτος
    - 85% AC pre KT, 90% AC post KT

Sullivan et al BJU Int 2003



## Εκτροπή ούρων και μεταμόσχευση

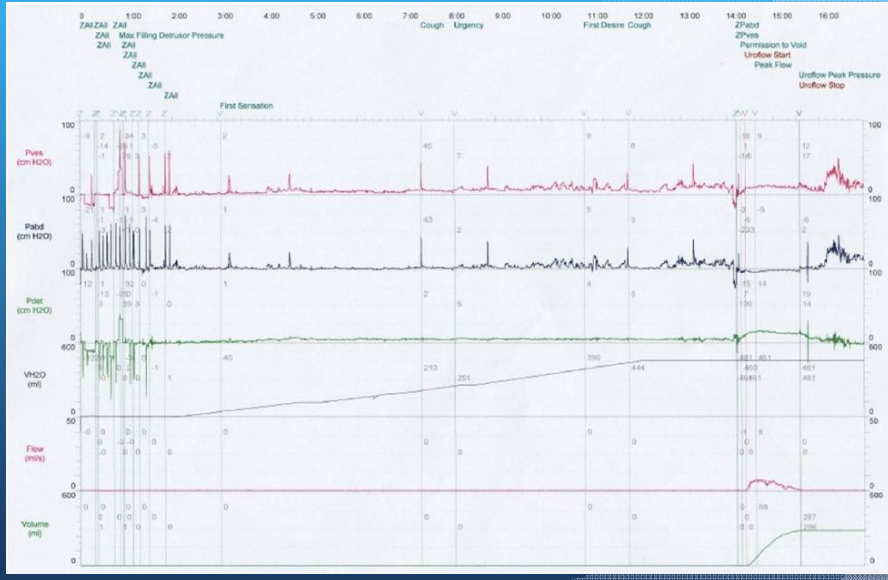
- Συστήνεται να γίνεται 6-8 εβδομάδες πριν τη μεταμόσχευση  
*Malone et al 1997, Urol Clin North Am*
- IC μετά τη μεταμόσχευση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σηπτικού επεισοδίου  
*Gruessner et al 1990, Clin Transplantation*
- Αναδρομική μελέτη 59 ασθενών με IC και ΚΤ
  - Graft survival 1<sup>st</sup> year 95% → 69% 15 years  
*Surange et al 2003, J Urol*

## Εγκρατής Εκτροπή ούρων και μεταμόσχευση

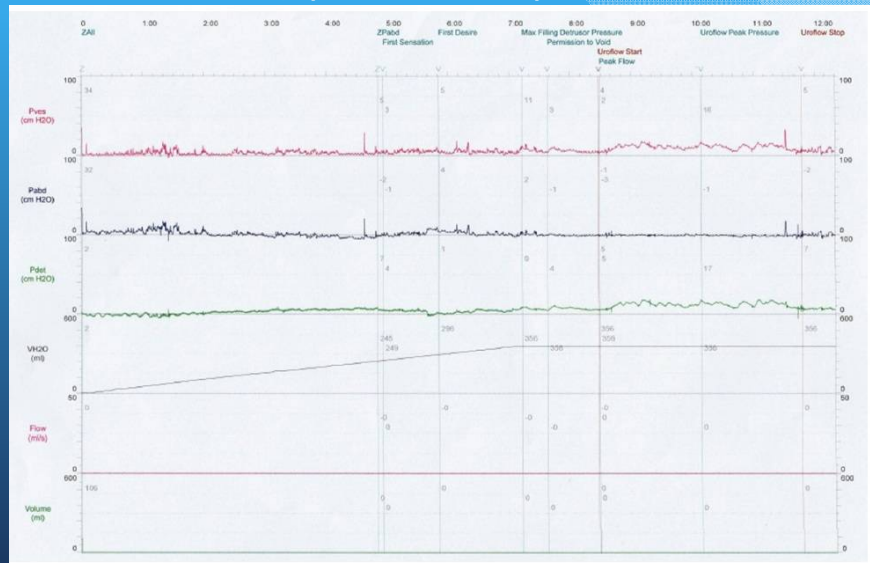
- Cock's, Mainz, Indiana pouches → no much data (case reports)  
*Sullivan et al 2003, BJU Int*
- Ορθότοπες νεοκύστεις → no much data ( case reports)
- Only in highly motivated patients



### Κύστη χαμηλών πιέσεων, με διαταραχή κένωσης και αυξημένο υπολειπόμενο όγκο



### Κύστη χαμηλών πιέσεων, με διαταραχή κένωσης και αυξημένο υπολειπόμενο όγκο



## Κύστη χαμηλών πιέσεων, με διαταραχή κένωσης και αυξημένο υπολειπόμενο όγκο

- Αιτία: Ιδιοπαθής, Ιατρογενής, Μυογενής, Νευρογενής
- Θεραπεία
  - Μείωση περιφερικών Αντιστάσεων (α αναστολές, TUIP, TURp)
  - Βελτίωση συσταλτικότητας του εξωστήρα (reduction cystoplasty, diverticulectomy, sacral neuromodulation)
- Ρεαλιστική αντιμετώπιση → Διαλείποντες αυτοκαθετηριασμοί.
- Μόνο case reports στη βιβλιογραφία για μεταμοσχευμένους

Gani et al, 2017, Trans Androl Urol

## Καλοήθης διόγκωση προστάτη

- Επιδημιολογία στον πληθυσμό και στους μεταμοσχευμένους
    - 47% σε ηλικίες >60yo (διάγνωση σε διάστημα 12 μηνών από τη μεταμόσχευση). -50% σε μη νεφροπαθείς > 60 ετών.
    - 6% θα εμφανίσουν οξεία επίσχεση ούρων (4-15% σε μη μεταμοσχευμένους (Roehrborn et al 2001, Rev Urol)
- Tsaour et al 2009, Transplant Proc
- Οδηγεί σε αύξηση του PVR, οξεία επίσχεση και υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις με κίνδυνο της απώλειας του μοσχεύματος
  - 1<sup>η</sup> γραμμή αντιμετώπισης - Συντηρητική αγωγή
    - Α αναστολές, 5 ARI, Αντιχολινεργικά, PDE 5 Inhibitors
  - TUR P ή HoLEP εάν η συντηρητική αγωγή αποτύχει. (Τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση)
  - Αποφεύγεται η χειρουργική αντιμετώπιση της ΚΥΠ σε ανουρικούς λόγω του αυξημένου κινδύνου στένωσης του αυχένα και της ουρήθρας (dry passages)

## Καλοήθης διόγκωση προστάτη (2)

- Αναδρομική μελέτη 32 ασθενών με follow up >48 μηνών  
**Volpe et al 2013, BJU Int**

**Table 3** Urological and renal functional outcomes during follow-up of TURP.

	Preoperative	1 Month	6 Months	24 Months	48 Months
Median (IQR; min-max) IPSS	15 (12-19; 11-20)	4* (0-5; 0-6)	3* (0-4; 0-5)	4* (0-6; 0-6)	3* (0-6; 0-6)
Median (IQR; min-max) Q <sub>max</sub> , mL/s	9.5 (7.0-10.0; 4.3-27.0)	21.0* (18-24; 16-32)	20.5* (18-24; 16-32)	19.5* (17-24.7; 17-33)	20* (16.5-22; 15-44)
Median (IQR; min-max) PVR, mL	100 (100-150, 70-400)	0* (0-0; 0-40)	0* (0-0; 0-0)	0* (0-0; 0-50)	0* (0-0; 0-50)
Median (IQR; min-max) Hb, g/dL	11.8 (9.9-13.2, 8.9-16.6)	11.5 (10.1-13.4, 8.3-14.8)	12.0 (11.5-14.2, 9.9-16.0)	12.8* <sup>†</sup> (11.7-14.5; 9.5-16)	13.0* <sup>†</sup> (12.0-14.0, 11.0-16.6)
Median (IQR; min-max) SCr, mg/dL	2.4 (1.85-2.77; 1.2-8.8)	1.9* (1.5-2.35, 1.0-3.1)	1.7* (1.2-2.1, 1.0-3.0)	2* (1.4-2.3; 1.0-2.8)	2* (1.5-2.3, 0.8-2.4)

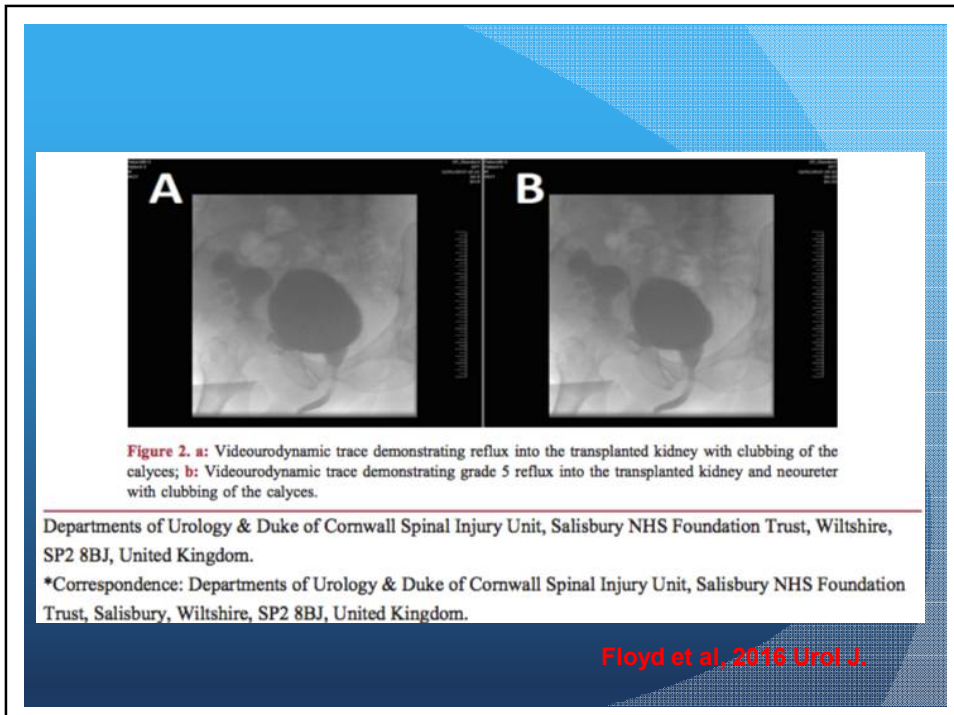
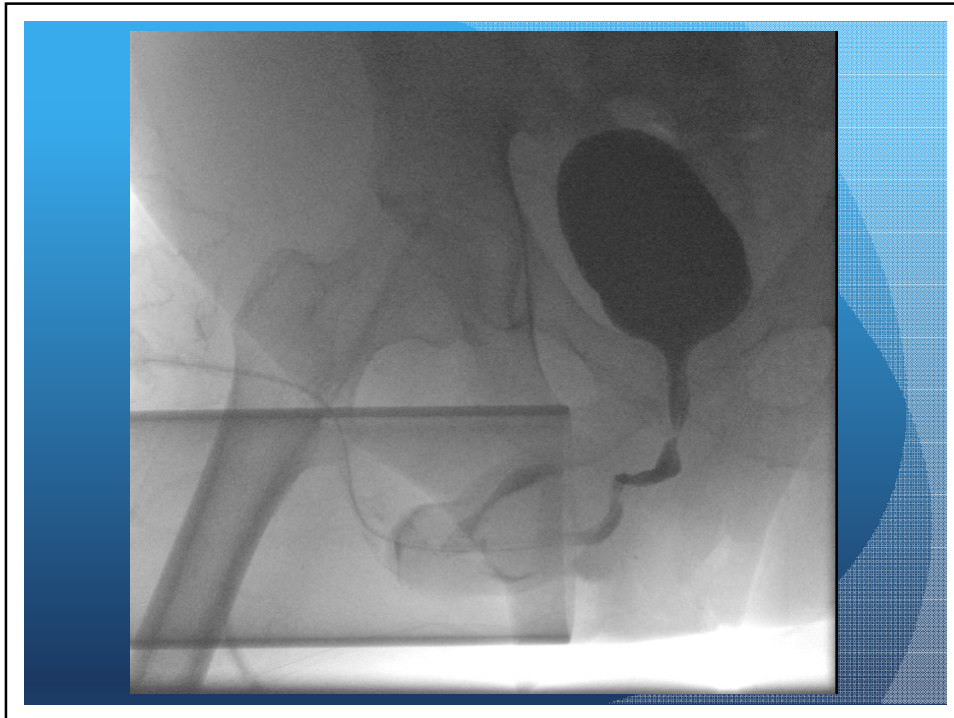
\*Significant vs preoperative (P < 0.001). <sup>†</sup>Significant vs postoperative with correction for multiple comparisons (P < 0.001).

- Επιπλοκές συγκρίσιμες με μη νεφροπαθείς
  - Απώλεια >5g/dl Hb(3%), UTI (3%), Οξεία επίσχεση (8%)
  - Στενωμα ουρήθρας (6%)

## Δυσυνέργεια σφιγκτήρα-εξωστήρα

- Αρκετές φαρμακευτικές ή ελάχιστα επεμβατικές προσεγγίσεις (Botox, Stents etc) → χωρίς αποτέλεσμα
- Δημοφιλής αντιμετώπιση → Σφιγκτηροτομή κυρίως όταν συνυπάρχει υπερδραστικός εξωστήρας → Πλήρης ακράτεια ή ούρηση επί εδάφους unstable contractions
  - Follow up >5 έτη
    - ελάττωση των ενδοκυστικών πιέσεων
    - αύξηση του PVR
    - Υποουστολικότητα έως ατονία κύστης
    - Κυστεοουρηθρική παλινδρόμηση
- Κύρια αντιμετώπιση επί του παρόντος → διαλείποντες καθετηριασμοί → Ουρήθρα, Mitrofanoff's channel
  - Βακτηριουρία, Τραυματισμός αυλού, 5% επιπλεγμένες UTIs,
  - <0.01% SCC ουροδόχου κύστης

**Pan et al 2008, J Urol**



## Ακράτεια ούρων στους άνδρες λόγω ανεπάρκειας σφιγκτηριακού μηχανισμού

- Ισχύει ότι και στον υπόλοιπο πληθυσμό
    - Ακράτεια <50mls /24h → Ενέσιμα (Teflon, Macroplastique)
    - Ακράτεια 50-150mls/24h → male slings
    - Ακράτεια >100-150mls/24h → AUS
      - Cuff κυστικού αυχένα
      - Cuff βολβικής μοίρας
- ICS, Incontinence 2013, 5<sup>th</sup> edition**
- Συστήνεται είτε πριν τη μεταμοσχευση
    - Ελάττωση επιπλοκών κυρίως λοίμωξεις
- Thomalla et al 1988 J Urol**
- Είτε > 6 μήνες μετά
    - Σταθεροποίηση νεφρικής λειτουργίας
    - Ελάττωση της ανοσοκαταστολής
- Gelet et al 1998, Br J Urol**





### Ακράτεια ούρων σε γυναίκες λόγω ανεπάρκειας πυελικού εδάφους

- Πρόπτωση οργάνου Κυστεοκήλη, ορθοκήλη +/- ακράτεια
  - Αναδρομική μελέτη 16 γυναικών, follow up 12 μηνών
    - Μέση από την μεταμόσχευση 54.2 μήνες
    - 12 πρόσθιες, 4 προσθίες/οπίσθιες κολποραφές
    - 8 TOT
    - Χωρίς ιδιαίτερες επιπλοκές
    - Αποτελέσματα συγκρίσιμα με τον υπόλοιπο πληθυσμό
- Hoda et al, 2010, J Urol*

## Στενώματα ουρήθρας

- Αφορούν το 1% του γενικού πληθυσμού και 1-3% στους μεταμοσχευμένους
  - Αιτιολογία κυρίως Ιατρογενώς +/- UTIs
  - Θεραπεία
    - Διαστολές ( Διαλλείποντες αυτο- διαστολές)
    - Ουρηθροτομή
    - Ουρηθροπλαστική → μόνιμη λύση: ποσοστό επιτυχίας 90%
      - BMG, Flaps
      - Στους ανοσοκατασταλμένους → Αυξημένος κίνδυνος αποβολής του μοσχεύματος, συρριγίου κτλ
- Xie L et al, Int Urol Nephrol 2014
- Αναδρομική μελέτη σε μικρή σειρά ασθενών μετά μεταμόσχευση νεφρού που εμφάνισαν στένωμα ουρήθρας έδειξε ότι η αντιμετώπιση του στενώματος βελτίωσε το IPSS score, τα επίπεδα κρεατινίνης ορού και το PVR
- Gokce AM et al, Transplant Proc 2015
- Pan urethral stricture → Περινεϊκή ουρηθροστομία ή Mitroffanof

## Καρκίνος προστάτη

- Incidence 1-3% of μεταμοσχευμένων
  - Carvalho et al 2017, Transplant Proc
- Marra et al 2017 BJU Int, MA & SR
  - 75.2% εντοπισμένος όγκος στον προστάτη
  - 60.4% Gleason score=<6
  - 5 ετής επιβίωση >90%
  - Ριζική προστατεκτομή - παρόμοια με τους μη μεταμοσχευμένους όσο αφορά
    - Επιπλοκές
    - Εγκράτεια, στυτική λειτουργία, ογκολογικό αποτέλεσμα
  - >30% --> Ακτινοθεραπεία ή βραχυθεραπεία
  - No treatment-related graft loss

## Καρκίνος ουροδόχου κύστης

- MetaAnalysis and SR → 81394 μεταμοσχεύσεων  
**Yan et al, Brit j Cancer 2014**
- Αύξηση κινδύνου 3.18 φορές (95%CI: 1.34-7.53, p=0.008) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.
- Αιτίες- Ογκογόνοι ιοί, Μακροχρόνια ανοσοκαταστολή, χρήση κυκλοφωσφαμίδης, άλλοι παράγοντες κινδύνου (πχ κάπνισμα)
- Ανασκόπηση 3141 μεταμοσχευμένων (1964-2012)  
**Medani et al, Transpl Pro 2014**
- Η μεταμόσχευση σχετίζεται με επιθετικούς όγκους και υψηλότερη θνητότητα

## Καρκίνος ουροδόχου κύστης (2)

- Αντιμετώπιση **Medani et al, Transpl Pro 2014**
- Παρόμοια με τους μη μεταμοσχευμένους
- TUR BT, Ενδοκυστικές εγχύσεις, Κυστεκτομή με IC ή νεοκύστη
- Η έγχυση BCG παρόμοια αποτελέσματα  
**Rodriguez et al Acta Urol Esp 2017**
- Κυστεκτομή με ορθότοπη νεοκύστη είναι τεχνικά δυσκολότερη αλλά εφικτή σε μεταμοσχευμένους  
**Moses et al, Transplant Proc 2013**
- Η ριζική κυστεκτομή έχει παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ των μεταμοσχευμένων και μη  
**Master et al, J Urol 2004**



- Όταν η ESRD είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού, το μόσχευμα θα έχει παρόμοια τύχη.
- Στις περιπτώσεις αυτές το κατώτερο ουροποιητικό πρέπει να διαμορφωθεί καταλλήλως και να καταστεί ασφαλές για την επικείμενη μεταμόσχευση με φαρμακευτική αγωγή ή χειρουργική επέμβαση ή/και να δημιουργηθεί κάποιας μορφής εκτροπή ούρων

Sullivan et al BJU Int 2003