

Asociación poco frecuente del complejo OEIS con un defecto diafragmático

Infrequent association of OEIS complex with a diaphragmatic defect

Paola Catalina Torres^{a,b}, Lina Paola Montaña-Jiménez^{a,b}, Ayelet Ramírez-Corredor^{a,b},
Yaris Anzully Vargas Vaca^{a,b}, Ignacio Zarante^{c,d}, Ruth Liliana López Cruz^e

^aDepartamento de Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

^bUnidad de Recién Nacidos, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

^cEstudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) en Colombia

^dInstituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

^ePrograma Madre Canguro /Alto riesgo neonatal Subred Sur-UMHES-MEISEN. Bogotá, Colombia.

Recibido: 30 de diciembre de 2020; Aceptado: 10 de junio de 2023

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Complejo OEIS es una de las formas más graves de presentación de las malformaciones de la línea media abdominal, involucra el compromiso de varios órganos y sistemas. Tiene un pronóstico favorable si hay diagnóstico oportuno y corrección adecuada de manera multidisciplinaria.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se describe como asociación la hernia diafragmática, la cual podría corresponder a una presentación inusual del complejo debido a una presentación simultánea de la pentalogía Cantrell y del complejo OIES o de una delección 1p36.

Resumen

El complejo OEIS (onfalocele, extrofia cloacal, ano imperforado y defectos espinales) forma parte de los defectos de pared abdominal. Es una entidad infrecuente, que conlleva alta morbimortalidad y requiere de manejo multidisciplinario. **Objetivo:** Reportar un caso de asociación poco frecuente entre el complejo OEIS y hernia diafragmática; discutir su patogénesis y posible asociación con otras malformaciones de línea media. **Caso Clínico:** Neonato pretérmino, con diagnóstico antenatal de onfalocele. Al nacer destacó onfalocele gigante con amnios íntegro que contenía todo el hígado y asas, extrofia vesical con vejiga abierta y orificios uretrales expuestos, útero didelfo, epispadias, no se palparon gónadas, mediante imágenes se logró evidenciar extrusión de los tejidos blandos de pelvis, hernia diafragmática izquierda (Bochdalek), malformaciones óseas, mielomeningocele y mielocistocelo. Con dichos hallazgos, se planteó complejo OEIS con presentación simultánea de pentalogía Cantrell o delección 1p36, en el estudio genético se descartaron cromosopatías, pero no se pudo completar estudio más específico. Se realizó colostomía, cierre de cloaca y afrontamiento a línea me-

Palabras clave:

Complejo OEIS;
Ano Imperforado;
Onfalocele;
Defectos Espinales;
Hernia Diafragmática;
Malformaciones de
Línea Media

dia de placa vesical, con adecuada evolución postoperatoria. Dada estabilidad respiratoria, se difirió corrección quirúrgica de hernia diafragmática. Se dio de alta después de una larga hospitalización, falleciendo por patología respiratoria aguda intercurrente. **Conclusiones:** Dentro de las asociaciones clínicas del complejo OEIS la hernia diafragmática es infrecuente, lo que podría corresponder a una forma inusual del complejo, debido a presentación simultánea con pentalogía Cantrell o delección 1p36. A pesar de ser una malformación de presentación esporádica, es importante tener conocimiento de sus características y variantes.

Abstract

Omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects (OEIS) complex is a rare entity that presents abdominal wall defects, entails high morbidity and mortality, and requires multidisciplinary management. **Objective:** To describe a case with an unusual association between OEIS complex and diaphragmatic hernia and to discuss its pathogenesis and possible association with other midline malformations. **Clinical Case:** A preterm female newborn of 33 weeks of gestational age, with prenatal diagnosis of giant omphalocele that, at birth, presented intact amnion coverage containing the entire liver and some bowel loops, open bladder exstrophy and exposed urethral orifices; uterus didelphys, no palpable gonads, and concurrent imaging findings of pelvic soft tissue extrusion, left diaphragmatic hernia (Bochdalek), multiple bone defects, myelomeningocele, and myelocystocele. With these findings, OEIS complex with simultaneous presentation of Cantrell pentalogy or 1p36 deletion syndrome was suggested; in a genetic study chromosomopathies were ruled out but, a more specific study could not be performed. Colostomy, cloacal closure, and midline bladder plate closure were performed, with adequate postoperative evolution. Given respiratory stability, surgical correction of the diaphragmatic hernia was delayed. After a long hospitalization, she was discharged and died due to intercurrent acute respiratory pathology. **Conclusion:** OEIS complex is a low prevalence entity and, within its clinical associations, diaphragmatic hernia is rare, which could correspond to an unusual form of the complex due to a simultaneous presentation of Cantrell pentalogy and 1p36 deletion syndrome. Despite being a sporadic malformation, it is important to know its characteristics and variations in order to perform an comprehensive multidisciplinary approach.

Keywords:

OEIS Complex;
Newborn;
Imperforate Anus;
Omphalocele;
Spinal Defects;
Diaphragmatic Hernia;
Midline Malformations

Introducción

El complejo OEIS (OMIM 258040)¹ es una combinación de defectos que comprenden onfalocele, extrofia cloacal, ano imperforado y defectos espinales². La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han descrito casos familiares con una mayor incidencia en gemelos monocigóticos³.

Esta es una de las formas más graves de las malformaciones de la línea media abdominal e incluye defectos característicos que involucran el sistema urinario, gastrointestinal, sistema musculoesquelético, piso pélvico, pared abdominal, ano y columna vertebral. Es una variante rara del complejo extrofia vejiga epispadia, con un espectro clínico variable que va desde cuadros leves con epispadia aislada, hasta cuadros severos que cursan con extrofia cloacal. La forma de presentación es variable, ya que depende del momento de desarrollo embriológico y fetal en el que se produzca la alteración⁴. Es una condición con una alta mortalidad prenatal y con un impacto importante en la calidad de vida postnatal tanto en los pacientes como en las familias⁵.

El OEIS tiene una prevalencia estimada de 1/82.000

a 1/250.000 recién nacidos vivos². Con una relación hombre: mujer 1:2⁶. Muchos casos se diagnostican incorrectamente de manera prenatal como onfaloceles y defectos del tubo neural aislados, otros casos resultan en abortos y óbitos fetales y sólo al nacimiento se logra hacer el diagnóstico definitivo⁷.

Es importante diferenciar el complejo OEIS de otras alteraciones congénitas como megavejiga, válvulas uretrales posteriores, uraco permeable con quiste en alantoides o un síndrome de banda amniótica^{4,5}. Entre las asociaciones descritas en la literatura, la hernia diafragmática es una presentación rara e infrecuente del complejo OEIS. El objetivo de esta presentación es reportar un caso con una asociación poco frecuente entre el complejo OEIS y hernia diafragmática y discutir su patogénesis y posible asociación con otras malformaciones de línea media.

Caso Clínico

Recién nacido pretérmino producto de un segundo embarazo, de padres no consanguíneos, madre de

27 años sin antecedentes mórbidos de importancia, 3 controles prenatales, con diagnóstico de onfalocelo, pero sin seguimiento posterior. Se desconocen los antecedentes personales, patológicos y tóxicos alérgicos, exámenes de STORCH periparto negativos.

Al nacimiento, se recibió un recién nacido con sexo indeterminado, se estimó edad gestacional (EG) de 33 semanas según el test de Ballard; con peso de 2.300 g, talla de 43 cm, perímetro cefálico de 32 cm, valoración antropométrica talla/EG: -0,21 desviaciones estándar (DE), peso/EG: +1,17 DE y perímetro cefálico /EG: +1,11 DE; clasificado con adecuado peso y talla para la edad gestacional según Intergrowth-21.

En inicial, destacó el examen físico inicial destacó línea de implantación de cabello anterior baja, trago hipoplásico, lóbulos prominentes, dorso nasal amplio, narinas antevertidas, asimetría con microsomía hemifacial izquierda, ausencia de pared abdominal onfalocelo gigante asociado a extrofia vesical, epispadias, no se palpaban gónadas, ano imperforado, en dorso masa blanda cubierta por piel a nivel lumbosacro, pie equinovaro bilateral, uñas hipoplásicas, pulgares digitalizados y hallux anchos.

Como manejo primario se realizó corrección quirúrgica del onfalocelo e ileostomía a través de una laparotomía exploratoria. Se describió en ese momento un defecto de pared anterior del abdomen tipo onfalocelo gigante de aproximadamente 12 cm, de localización central, con amnios íntegro que contenía todo el hígado y algunas asas, asociado a una extrofia vesical con orificios uretrales expuestos, útero didelfo (cada hemiútero con su respectiva trompa y ovario), prolapso de aproximadamente 15 cm de intestino a través de cloaca, intestino delgado que terminaba en ciego y este último en cloaca, sin evidencia del resto del colon, además de diástasis del pubis (figura 1 A y B).

Ante dichas malformaciones, se completó estudio con ecocardiograma que reportó un conducto arterioso permeable de 1 mm sin repercusión hemodinámica, hipertensión pulmonar severa 65 mm hg. En estudios radiológico evidenciaron hemivértebras lumbares inferiores del sacro, vertebras en mariposa en el cuerpo vertebral de T9 y T12, iliaco hipoplásico, sin visualizar cóccix.

La Tomografía Computada de abdomen hernia diafragmática izquierda (Bochdalek), con hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo que desplazaba al hígado hacia anterior e inferior, condicionando una posición anormal de las asas intestinales en sentido posterior y caudal, además de una vesícula biliar ectópica, una vejiga rechazada hacia la derecha con engrosamiento difuso de las paredes, extrusión de los tejidos blandos de pelvis con malformaciones óseas y mielomeningocele (figura 2 A y B). Resonancia magnética cerebral evidenció mielocistocele.

Con dichos hallazgos, se consideró una alta sospecha de complejo OEIS con presentación simultánea de pentalogía Cantrell o delección 1p36. En el estudio genético se descartaron cromosopatías numéricas y

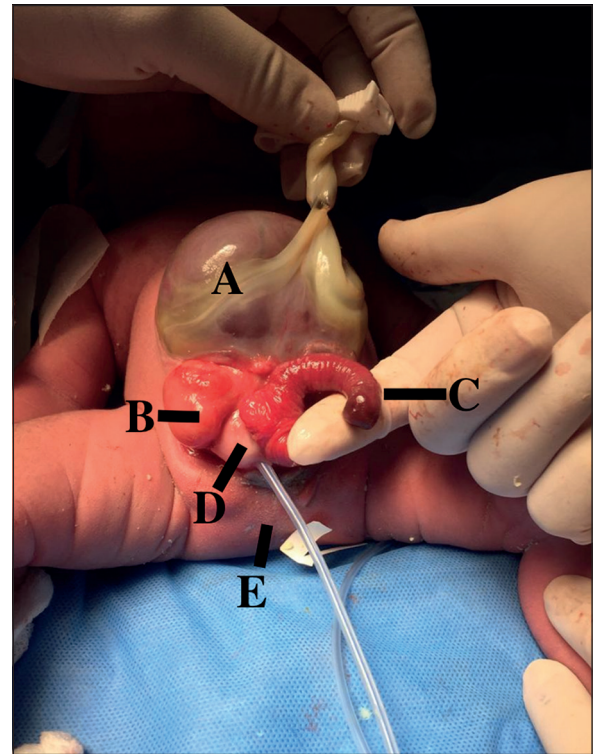


Figura 1 A. Se identifican las siguientes estructuras: A. Defecto de la pared anterior del abdomen tipo onfalocelo, de aproximadamente 12 centímetros con amnios íntegro recubriendo el hígado y algunas asas intestinales, B. Cuerpo uterino, C. Segmento de intestino protruyendo como un asa ciega, D. Mucosa vesical, extrofia vesical con vejiga abierta y orificios uretrales expuestos y permeables, E. Ano imperforado

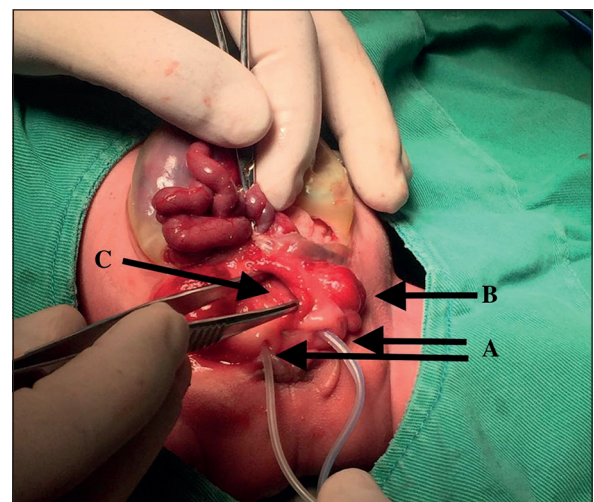


Figura 1B. Se identifican las siguientes estructuras: A. Orificios uretrales expuestos y permeables, B. Cuerpo uterino, C. Cloaca.

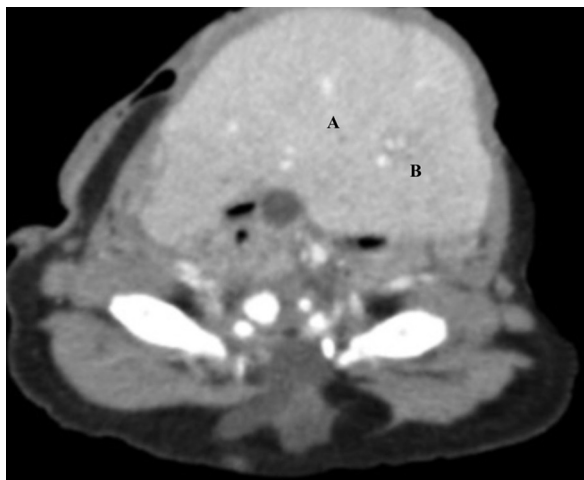


Figura 2A. Tomografía computada de abdomen: corte transversal evidenciando **A.** Hernia diafragmática izquierda (Bodchalek), **B.** Hipertrofia del lóbulo izquierdo con desplazamiento del hígado hacia anterior e inferior, desplazando asas intestinales en sentido posterior y caudal.

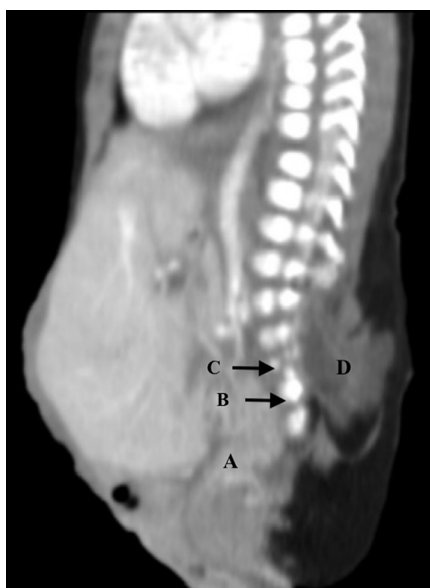


Figura 2B. Resonancia nuclear de columna y lumbosacra, corte sagital evidenciando: **A.** extrusión de los tejidos blandos de la pelvis, **B.** Configuración displásica del sacro, **C.** Defecto de fusión de vertebra sacras y aparente agenesia del coxis, **D.** Mielomeningocele.

estructurales con cariotipo de 25 metafases, bandeó G con resultado 46, XX.

Como manejo, el grupo de cirugía pediátrica y urología realizaron colostomía, cierre de cloaca y afrontamiento a línea media de placa vesical, con adecuada evolución postoperatoria, dada estabilidad respiratoria durante su hospitalización, se difirió corrección quirúrgica de hernia diafragmática en ese tiempo quirúr-

gico y se planteó realizar posteriormente según evolución clínica.

La estancia hospitalaria fue prolongada, sin embargo, se dio de alta con indicación de control multidisciplinario ambulatorio, pero la paciente falleció por patología respiratoria aguda intercurrente al poco tiempo.

Discusión

El complejo OEIS se puede sospechar desde el primer y segundo trimestre del embarazo, inicialmente como una gran masa quística en la parte inferior del abdomen, mientras que, en el segundo trimestre, se puede encontrar aumento de la sonolucencia nucal, anomalías vertebrales, espina bífida y un cordón umbilical con arteria umbilical única, sugestivos de esta entidad⁵. En la ecografía prenatal de la paciente se encontró onfalocele como único hallazgo de importancia.

La patogénesis no es del todo conocida, pero se atribuye a una alteración en el proceso de embriogénesis que en condiciones normales daría lugar a que hacia la cuarta semana del desarrollo embrionario humano, el sistema urogenital y gastrointestinal (tubérculo urorectal) desembocaran en una estructura de drenaje común conocida como cloaca⁵; entre la cuarta y séptima semana de gestación, esta se divide en el seno urogenital y el conducto anorrectal, formando así el tabique urorectal, el cual consiste en mesénquima que se extiende caudalmente a través de la cloaca hacia la membrana cloacal con la que se fusionan en la séptima semana de desarrollo, dividiendo la membrana cloacal en la membrana urogenital ventral que dará origen a la vejiga, uretra prostática en los hombres y en las mujeres derivará la uretra y parte anterior de la vagina, además de una membrana anal dorsal que dará origen al ano y al recto. Esta membrana normalmente se rompe alrededor de la octava semana de desarrollo creando comunicaciones del ano y sistema urogenital^{5,8}, pero que en casos de OEIS no se genera de este modo.

Se cree que una falla de la migración de la mesénquima caudal es una de las principales causas de la presentación de esta malformación, dado que sería el responsable del desarrollo inadecuado del mesodermo infraumbilical, el tabique urorectal y las somitas lumbosacras⁸. Lo anteriormente mencionado y una ruptura prematura de la membrana cloacal producirá una falla en la formación de septo cloacal, produciendo una cloaca persistente e intestino posterior rudimentario con ano imperforado; todo esto llevará a una inadecuada formación de la de la membrana cloacal, que causará extrofia de la cloaca, falla de fusión de los tubérculos genitales y onfalocele, así como una alteración

en los somitas lumbosacros, generando un desarrollo incompleto de las vértebras lumbosacras con hidromielia^{7,9}.

El onfalocelo es la malformación más frecuente y menos variable entre los pacientes descritos¹⁰ aunque también hay otras malformaciones relativamente frecuentes como útero ausente o dídelfo, como en el caso presentado; duplicación del sistema colector urinario, agenesia renal, defectos esqueléticos como anomalías en las costillas, displasia congénita de la de cadera, hemivértebra torácica, anomalías en el sacro y/o pie equino varo, las cuales también se encontraban presentes en nuestra paciente. Se reporta además mielocistocele, que representa el 5% de las masas lumbosacras y son comunes en pacientes con extrofia cloacal; los desórdenes del desarrollo sexual ocurren casi siempre, con ausencia total de estructuras genitales o varios grados de ambigüedad⁸.

Entre las asociaciones descritas en la literatura, la hernia diafragmática es una presentación rara e infrecuente del complejo OEIS, sin embargo, podría corresponder a una superposición con la pentalogía de Cantrell, la cual es expresión más grave de las anomalías del desarrollo de la línea media ventral, presentando defectos de la pared abdominal supraumbilical, en la parte inferior del esternón y defectos pericardio diafragmáticos así como hernia diafragmática y anomalías cardíacas congénitas¹¹.

Tanto el OEIS como la pentalogía de Cantrell son defectos que guardan un origen embriológico en común, debido a una disrupción entre la semana 4-7 del desarrollo embriológico como se describió previamente, llevando a una falla en la migración ventral de las células mesodérmicas que formarán la pared toracoabdominal, lo cual podría explicar la presentación de alteraciones diafragmáticas en nuestra paciente¹².

Por otro lado, se ha asociado a anomalías cromosómicas como la trisomía 13, trisomía 18 y trisomía 21, así como alteraciones estructurales y cromosómicas como la deleción 1p36, la cual podría ser otra posible hipótesis para la presentación de este caso². Esta fue reportada por primera vez 2009 por El-Hattab et al.¹³, quienes encontraron que la región suprimida alberga aproximadamente 70 genes y especulan que tres de estos pueden tener posibles roles contribuyentes en el desarrollo del complejo OEIS. Sin embargo, llegaron a la conclusión de que no había ningún gen candidato específico y que la región deletada y el fenotipo, podría ser un reflejo de un evento concurrente. Posteriormente en el 2016 Collus.M, et al.¹⁴, presentaron el segundo paciente con igual anomalía cromosómica asociado extrofia vesical clásica, hernia diafragmática, espina bífida y la ausencia del cóccix, apoyando el posible papel de los genes en esta región en desarrollo complejo de la extrofia vesical-epispadia, pero no pudieron probar esta hipótesis debido a la falta de estudios genéticos

posteriores. Otras anomalías cromosómicas que se han relacionado con la aparición de este complejo son la deleción 9q34.1 y la pérdida intersticial del brazo largo del cromosoma 3.

En el caso descrito, se realizó de manera intrahospitalaria un estudio citogenético descartando anomalías cromosómicas numéricas y estructurales y si bien era necesario ampliar el estudio etiológico para microdeleción/micro duplicación o un síndrome monogénico, estos no pudieron realizarse ya que la paciente falleció posterior a su egreso por problemas respiratorios.

Otros factores de riesgo asociados son la ingesta materna de medicamentos (diazepam, difenilhidantoína, ácido valproico y mayor ingesta de antiácidos), el tabaquismo y el procedimiento de fertilización in vitro y exposiciones a radiación^{2,11}; en el caso descrito no se identificaron ninguno de estos.

Por otro lado, respecto al tratamiento quirúrgico, este es un reto debido a la complejidad de estas malformaciones¹⁵. La primera cirugía para la corrección del complejo OEIS se puede lograr en procedimientos únicos o por etapas y los objetivos incluyen: el cierre seguro de la pared abdominal y la vejiga, la preservación de la función renal, la prevención del síndrome del intestino corto, la reconstrucción de genitales adecuados funcional y cosméticamente, y el logro de continencia urinaria y fecal aceptable¹¹. De igual forma, la asignación de género es uno de los primeros abordajes que se debe realizar posterior a la estabilización del paciente, ya que influye en el ajuste psicosocial y desarrollo psicosexual de las personas afectadas, y se debe ofrecer un apoyo psicológico temprano para su familia y posteriormente para los pacientes^{15,16}.

En general el pronóstico es bueno después de la cirugía reconstructiva de la vejiga, con tasas de continencia urinaria aceptable de alrededor del 80% durante la infancia¹⁷. En casos de fracaso de la reconstrucción final, se deberá realizar una derivación urinaria. En la pubertad, la función genital y reproductiva son cuestiones importantes, aunque las técnicas de reconstrucción modernas permiten una funcionalidad y cosmética aceptables. Una vida sexual plena y tener descendencia representan los principales indicadores para una rehabilitación genital exitosa, la cual es mucho más fácil de lograr en el sexo femenino que en el masculino¹¹. Finalmente, el seguimiento multidisciplinario en los primeros años de vida será indispensable para la adecuada rehabilitación posterior a los procedimientos quirúrgicos.

Conclusiones

El complejo OEIS es una entidad de interés por su infrecuencia y la necesidad de manejo integral por

distintas especialidades pediátricas. Hay muy pocas descripciones de la literatura que incluyan hernia diafragmática izquierda, como en el caso presentado, lo que podría corresponder a una forma inusual del complejo, debido a presentación simultánea con pentalogía Cantrell o delección 1p36. A pesar de ser una malformación de presentación esporádica, es importante tener conocimiento de sus características y variantes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de ética del centro de práctica y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Agradecimientos

Doctor Alfonso Losada Medellín, Médico radiólogo por la revisión de imágenes radiológicas y a los doctores Eliana Franco y Luis Gabriel Buitrago por imágenes fotográficas

Referencias

1. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. [Accedido 03.06.23]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/258040?search=%22oeis%20complex%22&highlight=%22oei%20%28composite%7Ccomplex%29%22>
2. Arteaga-Vázquez J, Luna-Muñoz L, Morales-Suárez JJ, Mutchinick OM. OEIS complex: Prevalence, clinical, and epidemiologic findings in a multicenter Mexican birth defects surveillance program. *Birth Defects Res.* 2019;111(11):666-71.
3. Ludwig M, Ching B, Reutter H, Boyadjiev SA. Bladder exstrophy-epispadias complex. *Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85(6):509-22. doi: 10.1002/bdra.20557.
4. Mallmann MR, Reutter H, Müller AM, Geipel A, Berg C, Gembruch U. Omphalocele-Exstrophy-Imperforate Anus-Spinal Defects Complex: Associated Malformations in 12 New Cases. *Fetal Diagn Ther.* 2017;41(1):66-70. doi: 10.1159/000446108.
5. Tiblad E, Wilson RD, Carr M, et al. OEIS sequence-a rare congenital anomaly with prenatal evaluation and postnatal outcome in six cases. *Prenat Diagn.* 2008; 28(2):141-7. <http://doi.wiley.com/10.1002/pd.1940>
6. Martínez Córdoba N, Espinosa E. Complejo OEIS (onfalocele, extrofia vesical, ano imperforado y defectos espinales), una entidad más confusa de lo que se cree. Reporte de caso. *Case reports.* 2021;7(1):41-49. <https://doi.org/10.15446/cr.v7n1.85912>
7. Al-Qurashi F, Al-Hareky T, Al-Buainain H. Omphalocele, exstrophy of bladder, imperforate anus and spinal defect complex with genital anomalies in a late preterm infant. *Saudi J Med Med Sci.* 2017; 5(1):67-70. doi: 10.4103/1658-631X.194258.
8. Källén K, Castilla EE, Robert E, Mastroiacovo P, Källén B. OEIS complex--a population study. *Am J Med Genet.* 2000;92(1):62-8. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(20000501)92:1<62::aid-ajmg11>3.0.co;2-b.
9. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL. Exstrophy of the cloaca and exstrophy of the bladder: Two different expressions of a primary developmental field defect. *Am J Med Genet.* 2001;99(4):261-9. doi: 10.1002/ajmg.1210.
10. Keppler-Noreuil K, Gorton S, Foo F, Yankowitz J, Keegan C. Prenatal ascertainment of OEIS complex/ cloacal exstrophy - 15 new cases and literature review. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(18):2122-8. doi: 10.1002/ajmg.a.31897.
11. Ebert AK, Reutter H, Ludwig M, Rösch WH. The Exstrophy-epispadias complex. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:23. doi: 10.1186/1750-1172-4-23.
12. Saldarriaga W. Pentalogía de Cantrell. Reporte de caso. *Salud, Barranquilla.* 2014;30(3):505-12.
13. El-Hattab AW, Skorupski JC, Hsieh MH, et al. OEIS complex associated with chromosome 1p36 deletion: A case report and review. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(2):504-11. doi: 10.1002/ajmg.a.33226.
14. Çöllü M, Yüksel Ş, Şirin BK, Abbasoğlu L, Alanay Y. Is 1p36 deletion associated with anterior body wall defects? *Am J Med Genet Part A.* 2016;170(7):1889-94. <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.37666>
15. Neel N, Tarabay MS. Omphalocele, exstrophy of cloaca, imperforate anus, and spinal defect complex, multiple major reconstructive surgeries needed.. *Urol Ann.* 2018;10(1):118-21. doi: 10.4103/UA.UA_193_17.
16. Reutter H, Boyadjiev SA, Gambhir L, et al. Phenotype severity in the bladder exstrophy-epispadias complex: Analysis of genetic and nongenetic contributing factors in 441 families from North America and Europe. *J Pediatr.* 2011;159(5):825-831.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.04.042.
17. Valerio E, Vanzo V, Zaramella P, Salvadori S, Castagnetti M, Baraldi E. Exstrophy-Epispadias Complex in a Newborn: Case Report and Review of the Literature. *AJP Rep.* 2015;5(2):e183-e7. doi: 10.1055/s-0035-1556759.