

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**



**TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. LUPESCU IOANA GABRIELA

Student-doctorand:

OLARU (căs. RIZEA) OANA-MARIA

2022

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ

***APORTUL EVALUĂRIILOR RADIO-IMAGISTICE ÎN BILANȚUL
MALFORMAȚIILOR DE APARAT RENO-URINAR: DE LA SIMPLU LA
COMPLEX***

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. LUPESCU IOANA GABRIELA

Student-doctorand:

OLARU (căs. RIZEA) OANA-MARIA

2022

Cuprins

Lista cu abrevieri și simboluri	3
Lista lucrărilor științifice publicate	7
Lista lucrărilor prezentate la manifestări științifice	8
Introducere	9
I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	14
1. Anatomia aparatului reno-urinar	14
2. Malformațiile aparatului reno-urinar	16
2.1. Epidemiologia malformațiilor aparatului reno-urinar	16
2.2. Embriologia malformațiilor reno-urinare	16
2.3. Fiziologia și fiziopatologia aparatului reno-urinar	18
2.4. Genetica malformațiilor reno-urinare	21
2.4.1. Dezvoltarea ontogenetică a aparatului reno-urinar	21
2.4.2. Bolile și sindroamele genetice ce implică aparatul reno-urinar	23
2.5. Clasificarea malformațiilor aparatului reno-urinar	24
2.6. Tipurile de malformații	26
2.6. A. Anomaliile de dezvoltare renală	26
2.6. B. Anomaliile de migrație embrionară	37
2.6. C. Anomaliile de dezvoltare ale căilor excretorii	41
2.7. Asocierile malformative	54
3. Metodele de examinare imagistică ale malformațiilor aparatului reno-urinar	56
3.1. Ecografia	56
3.2. Urografia intravenoasă	64
3.3. Cistografia	66
3.4. Computer-tomografia	68
3.5. Imagistica prin rezonanță magnetică	77
3.6. Scintigrafia renală	85
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	87
4. Ipoteze de lucru și obiective generale	87
5. Metodologia generală a cercetării	88
6. Analiza descriptivă globală	91
7. Studiul metodei SBCT în diagnosticul malformațiilor congenitale ale aparatului reno-urinar	152
7.1. Introducere	152
7.2. Pacienți și metode	153
7.3. Rezultate	159
7.4. Discuții	170
7.5. Concluzii	176
8. Studiul aportului secvenței DWI în patologia malformativă renală	177
8.1. Introducere	177
8.2. Pacienți și metode	178
8.3. Rezultate	181

8.4. Discuții	188
8.5. Concluzii	191
9. Studiul secvenței T1 mapping în patologia malformativă renală	192
9.1. Introducere	192
9.2. Pacienți și metode	193
9.3. Rezultate	195
9.4. Discuții	199
9.5. Concluzii	204
10. Studiul radio-imagistic aprofundat al ageneziei renale unilaterale	205
10.1. Introducere	205
10.2. Pacienți și metode	205
10.3. Rezultate	208
10.4. Discuții	213
10.5. Concluzii	220
11. Concluzii și contribuții proprii	222
Bibliografie	228

Problema fundamentală

Malformațiile aparatului reno-urinar reprezintă un segment important de patologie ce cuprinde toate defectele de geneză reno-urinară incluzând modificările de număr, formă, dimensiuni și poziție, obstructive și non-obstructive, aplazice și displazice (inclusiv chistice), adiționale și non-adiționale, unice sau asociate cu alte anomalii congenitale reno-urinare/non reno-urinare în cadrul unor sindroame ce afectează global aparatul reno-urinar. Acest tip de patologie are o pondere importantă în special în populația pediatrică, investigația și monitorizarea corectă a acestora având importanță majoră în prognosticul pe termen lung și predictibilitatea evoluției spre IRC.

Diversitatea de entități patologice incluse în CAKUT (anomalii congenitale ale rinichiului și tractului urinar) necesită adaptarea tehnicilor imagistice și utilizarea de combinații de metode radio-imagistice care să răspundă unor cerințe de diagnostic avansat, specific malformațiilor complexe.

Motivația primordială a acestei teze a fost redactarea unei lucrări ce se dorește a fi un instrument de lucru util atât radiologilor (în special celor cu mai puțină experiență în evaluarea imagistică a copiilor) cât și a practicienilor din uro-nefrologie. Scopul final este evitarea iradierilor inutile și în exces la populația cu cel mai mare risc la iradiere precum și stabilirea unui diagnostic cât mai precoce. Acest lucru ar permite un tratament adecvat în vederea monitorizării disfuncției renale asociate, evitării atingerii momentului de apariție a IRC ce va necesita într-un interval variabil de timp soluții chirurgicale radicale cum ar fi nefrectomia sau transplantul renal.

Ipoteze de lucru și obiective generale

CAKUT reprezintă cele mai frecvente malformații întâlnite la vârstă pediatrică.

Obiectivele generale ale tezei au fost:

- optimizarea și uniformizarea protocoalelor de diagnostic pentru o eficiență diagnostică sporită și pentru limitarea dozelor de iradiere;
- statuarea unor indicații clare de investigație care să reglementeze accesul la imagistică dar să și contracareze excesul de investigație imagistică, în special a celei de tip iradiant, întâlnit ocazional în cazul copiilor cu CAKUT;

- uniformizarea, îmbunătățirea și standardizarea metodelor de investigație radio-imagistică, în vederea stabilirii unui diagnostic corect și complet;
- stabilirea criteriilor de monitorizare imagistică a acestor malformații cu urmărirea impactului clinic și a corelațiilor clinico-biologice;
- identificarea de corelații între diferitele tipuri de examinări luând în calcul avantajele și limitele fiecăreia dar și între diversele secvențe imagistice și factorii funcționali cu rol prognostic;
- gruparea entităților lezionale pe categorii malformative, stabilirea principalelor asocieri lezionale ce afectează atât aparatul reno-urinar cât și celelalte organe și sisteme, precum și încadrarea lor sindromică;
- încadrarea și stratificarea leziunilor malformative de aparat reno-urinar în clase de risc de evoluție spre IRC;
- elaborarea de algoritmi de diagnostic pozitiv și diferențial pentru fiecare categorie de malformații dar mai ales pentru asocierile malformative ce necesită imagistică combinată;
- descoperirea de factori de prognostic negativ pentru evoluția spre IRC.

Metodologia generală a cercetării

Polimorfismul extrem al patologiei malformative reno-urinare, precum și prezența relativ frecventă a asocierilor lezionale ce le transformă în malformații complexe a condus la o baza de date stufoasă ce cuprinde numeroase entități lezionale, cu pondere extrem de diferită ca și număr de cazuri.

Au fost incluși în baza de date generală un număr de 1039 pacienți. Toți subiecții studiați au fost pacienți internați în Institutul Clinic Fundeni, la care investigațiile imagistice au decelat, inopinat sau nu, patologie malformativă reno-urinară. Stocarea imaginilor achiziționate s-a făcut în sistemul PACS al Laboratorului de Imagistică medicală și Radiologie Intervențională.

Examinarea Uro-CT clasică aplicabilă pacienților adulți s-a realizat cu următorul protocol:

- faza nativă;
- faza cortico-medulară - efectuată cu bolus tracking;
- faza nefrografică - efectuată la cca. 90 secunde de la injectare;
- faza excretorie - efectuată în medie la cca. 5 minute de la injectare;
- opțional - faza tardivă utilă în obstrucțiile urinare, efectuată la cca. 1 h de la injectare.

Examinarea Uro-CT aplicabilă copiilor cu CAKUT este detaliată în studiul 1.

Examinarea Uro-RM clasică efectuată în clinica noastră cuprinde următoarele faze:

- Ax T2 fs;
- Ax T2;
- Sag/Cor T2 TE scurt;
- Cor T2 TE lung;
- Cor SS-FSE;
- Ax ± Cor DWI;
- Uro-RM nativ Cor T1;
- Cor T1+contrast iv - injectare dinamică 7-10 min ± fază tardivă;
- Ax T1 In/Out-of-Phase (opțional).

Sinteza capitolelor

Lucrarea de față se compune din două părți: “Stadiul actual al cunoașterii” și “Contribuții personale”.

În “**Stadiul actual al cunoașterii**” am trecut în revistă date despre anatomia aparatului reno-urinar, epidemiologia malformațiilor reno-urinare, embriologia, fiziologia și fiziopatologia reno-urinară. S-a realizat clasificarea malformațiilor din diverse perspective, alegându-se clasificarea CAKUT din punct de vedere embriologic. S-au trecut în revistă asocierile malformative reno-urinare grupate în boli și sindroame. În ultimul capitol al părții generale s-a făcut o revizuire a metodelor imagistice utilizate, de la cele mai simple (ecografie, UIV, cistografie) până la cele mai complexe (CT, IRM), cu accent pe protocoalele indicate pentru diagnosticul pacienților cu CAKUT.

În a doua parte intitulată “**Contribuții personale**” am realizat inițial un studiu retrospectiv, observațional pe întreaga bază de studiu însumând 1039 de pacienți, eșantion reprezentativ pentru o populație de pacienți cu malformații ale aparatului reno-urinar.

Obiectivul acestui prim studiu global a fost prezentarea entităților patologice investigate în termeni statistici și compararea lor cu literatura. Pentru analiza descriptivă a pacienților din fiecare categorie malformativă s-au folosit următorii parametri:

- vârsta pentru care s-au determinat media, deviația standard (D.S), mediana, diferența dintre quartila de 75 și cea de 25 (InterQuartileRange = IQR), minimul, maximul și diferența dintre ele (range-ul distribuției), skewness-ul (deviația de la simetrie a distribuției, valoarea pentru distribuția simetrică fiind 0) iar grafic au fost folosite

histograme (pentru a se identifica forma distribuției) și boxploturi (pentru a se identifica valorile extreme - neobișnuit de mici/mari);

- sexul pacientului pentru care au fost determinate frecvențele relative și absolute iar grafic au fost utilizate barploturi;

- metodele imagistice prin care a fost stabilit diagnosticul (CT, IRM, ecografie etc.) pentru care au fost calculate frecvențele relative și absolute iar grafic au fost utilizate barploturi.

Studiul statistic precedent a fost completat de alte 4 studii ce au luat în calcul ipoteze care au avut ca și scop principal îmbunătățirea diagnosticului. S-a insistat asupra anumitor segmente din patologia malformativă cu potențial de evoluție spre IRC. În funcție de ipoteza de lucru luată în calcul au fost studiate diverse entități lezionale sau protocoale imagistice.

Primul studiu a avut ca și ipoteză de lucru faptul că diagnosticul complet al unora dintre malformațiile reno-urinare necesită examinare CT dar că protocolul utilizat nu este optim și ar putea fi ajustat pentru o iradiere cât mai redusă. Acest deziderat s-a făcut studiind comparativ protocoale de diagnostic imagistic în vederea alegerii variantei optime ca raport diagnostic - iradiere fără însă a se pierde semnificativ din calitatea imaginii și fără a se face rabat de la informația diagnostică.

În aceste condiții, *obiectivele specifice* ale studiului 1 au fost:

- compararea dozelor de iradiere obținute prin diverse protocoale de examinare CT, ca urmare a expunerii pacienților pediatrici la raze X prin diverse protocoale de investigație;
- compararea acurateții diagnostice a protocoalelor utilizate;
- optimizarea protocoalelor de diagnostic CT aplicabile CAKUT;
- stabilirea indicațiilor specifice fiecărui protocol ca o componentă a măsurilor de radioprotecție.

Am luat în calcul trei loturi de pacienți: un *prim lot* la care s-a efectuat examinare SBCT, majoritatea pacienților fiind investigați pentru patologie reno-urinară de tip malformativ, un *al doilea* lot la care s-a efectuat examinare Uro-CT și un *ultim lot* de pacienți la care s-a efectuat examinare CT abdomino-pelvină pentru o patologie diversă dar non-urinară. Pacienții incluși în loturi au avut o singură examinare CT care a fost fie SBCT, fie Uro-CT în două faze postcontrast, fie CT abdomino-pelvin cu 3 faze postcontrast. La unii dintre pacienții investigați prin protocolul split-bolus s-a completat examinarea cu o fază excretorie tardivă în vederea opacifierii adecvate a căilor excretorii și a confirmării/infirării patologiei obstructive iar acest lucru a transformat protocolul SBCT într-o examinare Uro-CT în două faze postcontrast permițând compararea dozelor de iradiere prin cele două protocoale la același pacient. La pacienții cu 2 sau 3 faze postcontrast s-a comparat iradierea

extrăgând din doza de iradiere a examinării cu mai multe faze, doza de iradiere a explorării cu mai puține faze.

Criteriile de includere în lotul 1 (lotul investigat prospectiv prin SBCT) au fost:

- pacienți investigați ecografic în prealabil, la care ecografia a lăsat niște incertitudini de diagnostic;
- pacienți cu obstrucții urinare congenitale, potențial chirurgicale, la care s-a solicitat un bilanț lezional complet atât a leziunii obstructive cât și a leziunilor asociate;
- pacienți cu simptomatologie urinară acută de tip colică nefretică/pielonefrită acută pe fond malformativ la care ecografia a fost negativă pentru o patologie acută.

Protocolul SBCT

Protocolul SBCT utilizat constă în efectuarea unei singure scanograme (scanogramă frontală), a unei faze native și a unei unice faze postcontrast, cu opacifiere simultană a parenchimului și căilor excretorii. Pentru reducerea dozei de iradiere s-a folosit un kV de 80 kV, în special la copii cu greutate sub 40 kg. Toate examinările pediatrice au beneficiat de AEC (automatic exposure control). Contrastul iodat injectat în cadrul SBCT a avut o concentrație de 300-370 mg I/ml, o cantitate de 1,5 ml/Kgc și un debit de cca. 1-2 ml/kgc [1]. Contrastul s-a administrat fracționat, în două etape, în fiecare etapă administrându-se 50% din cantitatea de contrast. A doua etapă a injectării s-a efectuat la 420 secunde de la prima etapă sau mai mult (cca. 900 secunde) în situațiile în care ecografia a relevat anterior obstrucție medie/severă de căi excretorii.

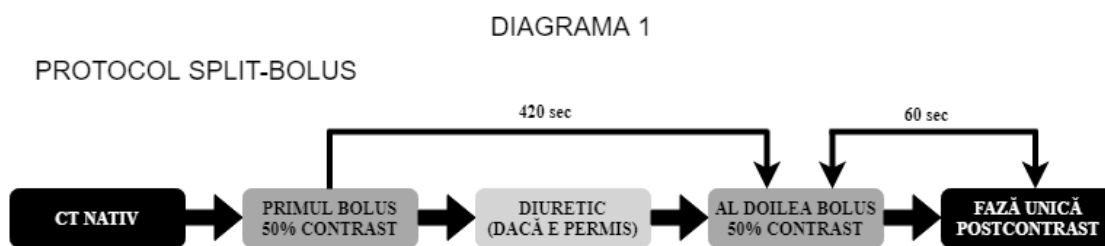


Diagrama 1. Protocolul SBCT.

În afară de calitatea imaginii și acuratețea diagnostică (Figura 1) s-a studiat, de asemenea, prezența excreției renale (în special în cazul ectaziilor de căi excretorii), gradul de opacifiere a acestora dar și prezența contrastului la nivelul ureterului și vezicii urinare. Pentru a obține un grad de standardizare în cadrul protocolului SBCT, s-a atribuit un scor pentru opacifierea fiecărui segment al căilor excretorii, de la scorul 0 - opacifiere absentă (ureter neopacifiat cu contrast/colabat) până la scorul 4 - opacifiere completă.

Examinarea *Uro-CT* efectuată pentru lotul al doilea a cuprins o fază nativă, o fază postcontrast în timp intermediar la cca. 60 secunde postinjecție și o fază excretorie propriu-zisă efectuată la cca. 420 secunde postinjecție.

Examinarea *CT abdomino-pelvină* clasică aplicabilă lotului 3 a constat într-o fază nativă și 3 faze postcontrast (o fază arterială efectuată la cca. 30 secunde postinjecție, o fază venoasă efectuată la cca. 45 secunde după faza arterială și o fază parenchimotoasă la cca. 180 secunde postinjecție).

Toate dozele de iradiere au fost raportate în $\text{mGy}\cdot\text{cm}$.

Pentru o mai bună apreciere a utilității SBCT în reducerea iradierii copiilor și în diagnosticarea patologiei malformative și non-malformative reno-urinare s-au mai realizat două substudii care au analizat aceiași parametri ca și primul studiu dar între loturi diferite.

Primul substudiu a fost unul retrospectiv, observațional, nerandomizat între loturile de pacienți investigați *Uro-CT* în 2 faze PC și pacienți investigați *Uro-CT* în 3 faze PC anterior implementării protocolului SBCT.

Al doilea substudiu a fost unul retrospectiv, observațional, nerandomizat pe un eșantion de 25 de pacienți la care s-a făcut comparația între DLP prin *CT abdomino-pelvin* în 2 faze versus *CT abdomino-pelvin* în 3 faze postcontrast efectuat pentru patologie non-urinară.

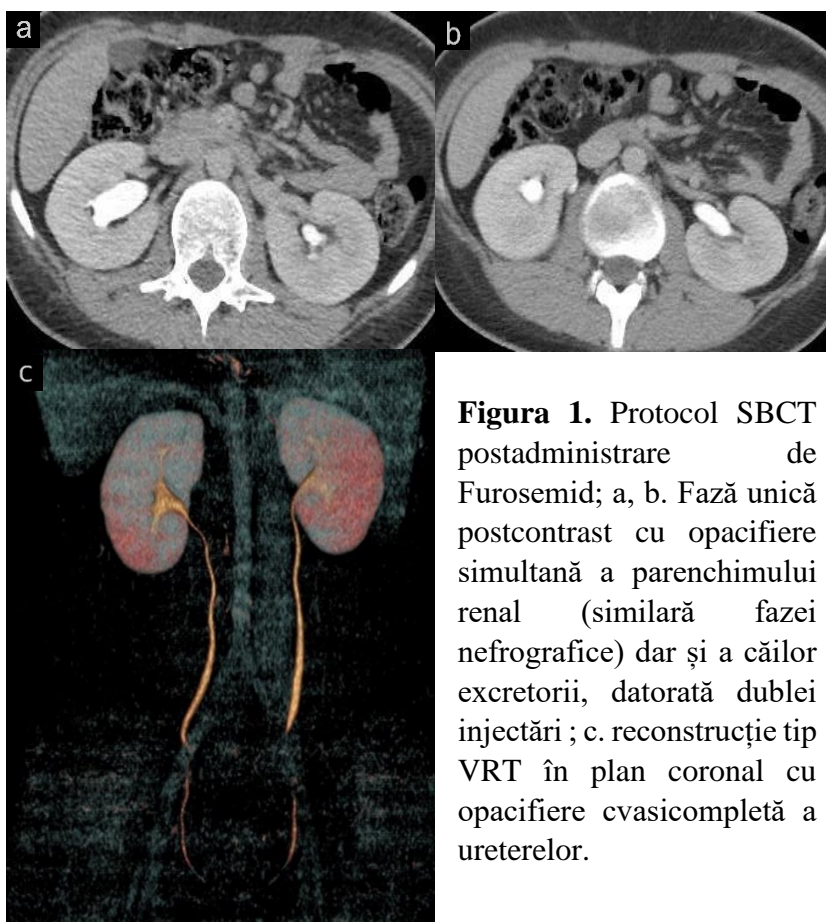


Figura 1. Protocol SBCT postadministrare de Furosemid; a, b. Fază unică postcontrast cu opacifiere simultană a parenchimului renal (similară fazei nefrografice) dar și a căilor excretorii, datorată dublei injectări ; c. reconstrucție tip VRT în plan coronal cu opacifiere cvasicompletă a ureterelor.

S-au analizat inițial *rezultatele* obținute din punct de vedere statistic.

Cel mai important rezultat luat în calcul a fost *doza de iradiere*.

Doză	SBCT	Uro-CT 2 faze PC
Medie ± D.S.	400.48 ± 202.03	604.65 ± 302.00
Mediană (IQR)	360.00 (145.00)	534.00 (208.50)
Min la Max	104 la 1072	152 la 1606

Tablelul 1. Comparație doze iradiere SBCT versus Uro-CT 2 faze.

1. S-a constatat că există diferențe semnificative, cu semnificație statistică ($p < 0.01$) între doza SBCT și doza proporțională Uro-CT 2 faze PC prin intermediul unui test T pentru eșantioane perechi (paired T test) bidirecțional deoarece design-ul este cu variabile corelate (măsurători de doză la același pacient), aspect relevat în Figura 2.

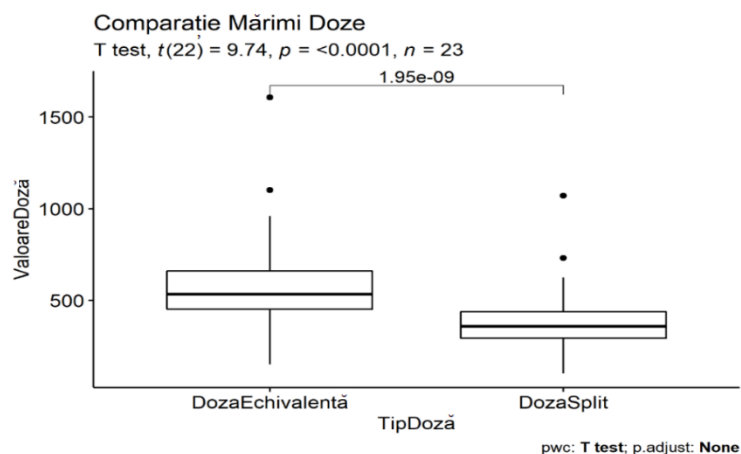


Figura 2. Comparație doze protocoale CT (SBCT versus Uro-CT).

2. Vârsta pacienților (având în vedere că aproape toți pacienții din protocolul SBCT au vârste sub 18 ani) influențează diferențele dintre cele 2 doze. Acest lucru a fost dovedit prin intermediul unui test oneway repeated measures ANCOVA (analiză a covarianței cu măsurători repetate, unidirecțională) în care variabila dependentă este valoarea măsurată/estimată a dozei, factorul este tipul de doză iar covariatul este categoria de vârstă de care aparține pacientul.

3. Referitor la substudiile 1 și 2, s-a utilizat același test T pentru eșantioane perechi (paired T test) bidirecțional aplicat și la pacienții din studiul 1 și s-a constatat că există diferențe cu semnificație statistică ($p < 0.01$) atât între dozele de iradiere prin Uro-CT în 2 faze și Uro-CT în 3 faze cât și între dozele de iradiere ale pacienților investigați prin protocol CT clasic cu 2 faze PC, respectiv CT cu 3 faze PC.

Pornind de la rezultatele studiului 1, *discuțiile* sunt prezentate mai jos.

Deși examinarea SBCT este o examinare pauciradiantă, se pune din ce în ce mai mult problema eliminării fazei native din examinările SBCT/Uro-CT. O soluție de compromis ar fi eliminarea fazei native din protocol în cazul rinichilor nedilatați ecografic, fără litiază decelabilă ecografic și în absența simptomatologiei de tip litiazic. De menționat faptul că eliminarea fazei native este un deziderat care pe viitor ar putea fi surmontat și în România prin utilizarea substrației digitale. Această metodă este aplicabilă pe CT-urile de generație nouă, de tip dual-energy prin intermediul GSI [2].

O altă cale de rezolvare a dilemei doză iradiere vs. acuratețe diagnostică rămâne examinarea LDCT aplicată în faza nativă cu rol strict în detecția calculilor și calcificărilor dar cu zgomot accentuat al imaginii [3].

Ultimul dar probabil cel mai important scop al protocolului split-bolus este *reducerea dozei de iradiere*. Având în vedere că examinarea CT a urmat unei/mai multor ecografii riguroase care a/au evaluat cu atenție parenchimul renal, nu au existat cazuri în care să fie detectate CT leziuni expansive care să nu poată fi caracterizate CT ca urmare a faptului că s-a făcut o achiziție unică postcontrast. Protocolul are în aceste condiții o acuratețe diagnostică ridicată și și-a atins scopul, anume acela de a diagnostica complet malformațiile utilizând o doză redusă de raze X. În cazul suspicionării ecografice a unor leziunii expansive renale, nu se indică însă o examinare SBCT ci protocele Uro-CT în două faze postcontrast care să permită evaluarea rinichiului atât din punct de vedere morfologic cât și funcțional.

Din punct de vedere al dozelor de iradiere reducerea este semnificativă (global o reducere a iradierii de aproximativ 30%) fără a se pierde în mod semnificativ din calitatea imaginii.

Avantaje ale examinării SBCT:

- reducerea dozelor de iradiere comparativ cu examinarea Uro-CT clasică;
- diagnostic complet al majorității bolilor malformativ-obstructive;
- timp redus de investigație comparativ cu examinarea Uro-RM.

Dezavantaje/limitări ale SBCT:

- investigație incompletă a patologiei vasculare congenitale (de exemplu SAR) sau tumorale asociate malformațiilor de tract urinar;
- utilizează raze X (iradiere redusă dar totuși prezentă);
- utilitate redusă/nulă în investigația RVU sau a patologiei uretrale congenitale;
- deși delay-ul dintre cele două injecții este suficient de mare, uneori (în obstrucțiile severe) opacifierea căilor excretorii poate fi suboptimală;

- din cauza achiziției unice postcontrast, nu cuantifică fiabil întârzierile mici ale excreției renale.

Principalele *concluzii* ale studiului:

1. *SBCT* reprezintă cea mai bună variantă de protocol CT pentru diagnosticul patologiei malformative de căi urinare superioare la copii.

2. Protocolul are o foarte bună sensibilitate și acuratețe diagnostică în detecția *CAKUT*, principala indicație reprezentând-o malformațiile obstructive simptomatice / complicate.

3. Doza de iradiere este redusă cu cca. 30% față de protocolul utilizat în mod obișnuit.

4. Deși există avantaje nete față de *IRM* din punct de vedere al accesibilității, timpului de examinare și costului investigației, *IRM*-ul își păstrează supremația în cazurile ce asociază anomalii congenitale pelvine (implantări ureterale ectopice, anomalii genitale, anomalii subvezicale).

Studiul 2

Ipoteza de lucru de la care s-a pornit în acest studiu este reprezentată de faptul că modificările fibrotice din parenchimul renal duc la reducerea dimensională a rinichilor dar mai ales la modificări ale difuzibilității apei în parenchimul renal.

Obiectivul principal al studiului 2 este de a stabili *corelația* dintre *gradul de insuficiență renală* (ca efect al afectării fibrotice) și *valoarea coeficientului de difuzie aparentă (ADC)*.

S-a făcut un studiu retrospectiv, observațional, nerandomizat pe un eșantion de 110 pacienți, copii și adulți, investigați *IRM* în perioada Ianuarie 2015 - Martie 2021 în Institutul Clinic Fundeni București, împărțiți în 4 loturi:

- lotul A - 33 pacienți cu *CAKUT* și disfuncție renală până la *IRC* (stadii *IRC G2-G5*);
- lotul B - 18 pacienți cu *CAKUT* dar fără disfuncție renală (*RFG* peste 90 ml/min/1,73 mp);
- lotul C - 27 de pacienți fără *CAKUT* și fără disfuncție renală;
- lotul D - 32 de pacienți fără *CAKUT* (majoritatea cu patologie oncologică) dar cu disfuncție renală (stadii *IRC G2 - G5*).

La loturile de studiu s-a făcut achiziția *DWI* în cel puțin un plan. Harta *ADC* a fost generată automat și studiată în detaliu. S-au măsurat trei valori *ADC* pentru fiecare rinichi (la polul superior, medio-renal și la polul inferior, ulterior făcându-se o media aritmetică a valorilor *ADC* pentru fiecare rinichi. Măsurătoarea s-a făcut manual sub forma unui *ROI* de

cca. 1 cm² plasat la nivelul parenchimului renal cuprinzând atât porțiuni din corticală cât și din medulară.

Valoarea ADC medie a fost calculată ca medie a valorilor ADC pentru cei doi rinichi.

Rezultatele studiului 2 sunt prezentate în mod succint mai jos:

1. Pacienții din lotul A și D (cei cu stadii IRC G2-G5) au avut valori ale creatininei serice ridicate ceea ce a generat valori reduse ale RFG. Deoarece cei mai mulți dintre pacienții cu funcție renală suboptimală au fost încadrați în stadiul G2, numărul relativ redus de pacienți cu IRC patentă (G3, G4 și G5) nu a permis o comparare statistică fiabilă a fiecărei categorii de IRC ci doar a lotului de pacienți cu funcție renală mai redusă (G2) față de pacienții cu IRC propriu-zisă (categoriile G3-G5).

2. S-au constatat diferențe semnificative statistic între loturile A și B, A și C, A și D, B și D, C și D, diferențe reflectate în Figura 3 și Tabelul 2.

3. Analiza ANOVA efectuată pentru diferențele între valorile ADC relevă că există diferențe cu semnificație statistică între loturi ($p < 0,01$), acesta fiind completată de o procedură post-hoc ANOVA, folosind corecția pentru teste multiple Tukey (o corecție mai puțin conservatoare decât Bonferroni).

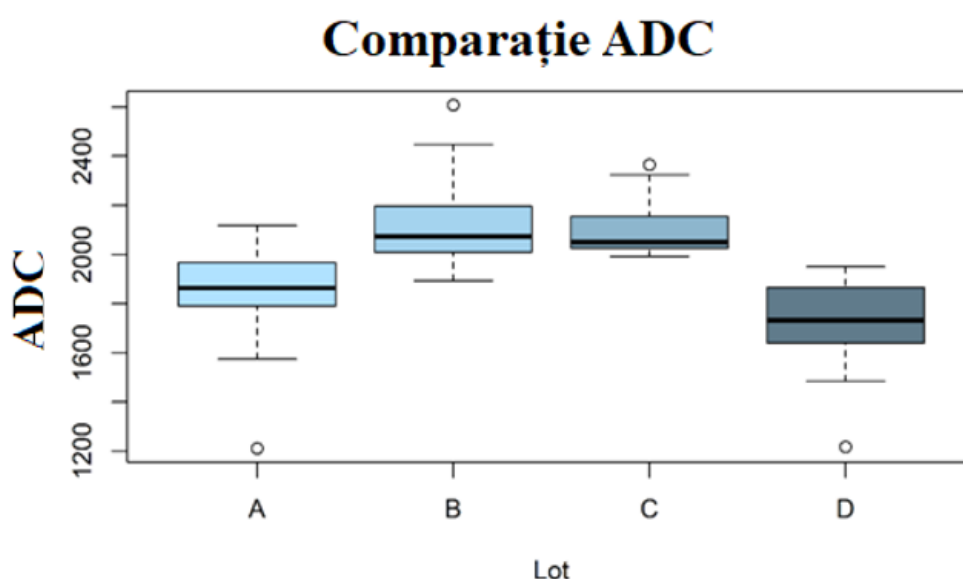


Figura 3. Comparație valori ADC în cele 4 loturi de studiu

Media lot A	Media Lot B	Media Lot C	Media Lot D
1849.67	2133.34	2099.24	1726.85

Tabelul 2. Mediile valorilor ADC în cele 4 loturi de studiu.

4. Având în vedere că s-au evidențiat diferențe relativ mici între valorile ADC din loturile A și D, s-a făcut o analiză ANCOVA în care s-a utilizat vârsta ca și covariat și s-a constatat că vârsta nu induce efecte cu semnificație statistică între loturile A și D (p ajustat > 0.05).

5. Pe baza analizelor statistice ANCOVA ce au utilizat creatinina, ureea, respectiv RFG ca și covariat, s-a constatat că toate aceste variabile induc efecte cu semnificație statistică ($p < 0.05$) în loturile studiate, valorile ADC fiind influențate de acești parametri.

Discuțiile ce se desprind din studiul 2 sunt detaliate mai jos.

Avantajul major al secvenței DWI este că, deși face parte din tehnicile de IRM funcțional, *nu necesită administrarea de substanță de contrast paramagnetică*, ceea ce o face aplicabilă la pacienții cu IRC la care administrarea contrastului ar fi limitată/contraindicată.

În cazul pacienților cu CAKUT este afectat în principal compartimentul interstițial [4], ceea ce presupune o alterare funcțională mai evidentă la valori mai mari ale b -ului prin restricționarea funcțională a difuziei adevărate și mai puțin a perfuziei tisulare. Afectarea ar trebui să fie mai severă în cazul malformațiilor obstructive de tipul sindrom joncțional sau RVU, cu mențiunea că, la afectările obstructive severe ce asociază HN/UHN grad IV, secvența devine inutilizabilă deoarece nu mai există parenchim renal funcțional. Situația este similară în cazul rinichilor sclero-atrofici dar utilizarea secvenței ar putea fi extrapolată la rinichiul transplantat.

Faptul că pacienții cu malformații congenitale cu IRC (lotul A) au avut însă valori ADC mai mari față de pacienții din lotul D (pacienții cu IRC de alte cauze) la analiza fără covariat, se datorează vârstei mai mari a pacienților din lotul D.

Faptul că pacienții din lotul A au avut valori semnificativ statistic mai reduse ale ADC față de lotul C (cel normal) se corelează pozitiv cu valoarea RFG, valorile scăzute aparținând pacienților cu IRC. S-a demonstrat astfel o corelație inversă notabilă între valorile ADC și valorile creatininei (și ureei) serice cuantificată prin coeficientul de corelație Pearson dar și o corelație liniară semnificativă între valorile ADC și eRFG. Referitor la evoluția valorilor ADC raportat la gradul IRC, s-a constatat o tendință de scădere a valorilor ADC odată cu creșterea stadiului IRC [4, 5, 6].

Există totuși în continuare discordanțe majore în ceea ce privește valorile ADC atribuite fiecărei categorii de IRC. Implicațiile funcționale ale corelației ADC-RFG-IRC sunt însă cele mai importante deoarece trebuie stabilite valori ale ADC ca biomarker imagistic, dincolo de care deteriorarea funcțională este ireversibilă.

Din acest studiu se desprind următoarele *concluzii*:

1. Secvența DWI poate constitui un instrument valoros în evaluarea IRM a pacienților cu IRC (inclusiv de cauză malformativă) fără administrarea de substanță de contrast.
2. Acuratețea măsurărilor este totuși alterată la pacienții cu parenchim renal semnificativ subțiat/absent ceea ce reduce eligibilitatea pacienților.
3. Metoda trebuie susținută și de alte secvențe care să ateste/cuantifice fibroza renală.

Studiul 3

Ipoteza de lucru de la care s-a pornit în acest studiu a fost faptul că unele dintre malformațiile reno-urinare fac parte dintr-o grupă cu risc înalt de deteriorare a funcției renale și de evoluție spre IRC. Acest lucru impune descoperirea de modalități noi de investigație sau noi aplicații ale celor deja cunoscute, preferabil non-invazive, non-iradiante și fără utilizarea de contrast paramagnetic.

Secvențele T1 mapping sunt secvențe noi de IRM, utilizate curent în imagistica cordului dar extinse recent și în imagistica renală. Au la bază secvența clasică T1 și sunt în curs de evaluare în imagistica renală atribuindu-li-se veleități de caracterizare a parenchimului renal [7, 8].

Există mai multe variante tehnice de mapare T1. Secvențele MOLLI sunt secvențe clasice de inversiune-recuperare utilizate cu predilecție în IRM-ul cardiac. Alternativa la secvențele de inversiune-recuperare o reprezintă secvențele de saturație-recuperare.

Secvența SMART1 (Saturation Method using Adaptive Recovery Time) este un tip de secvență T1 ce face parte dintre secvențele de saturație-recuperare fiind, în esență, tot o secvență GE (eco de gradient) cu multiple ecouri de gradient și unghiuri de basculă (flip-angle).

Obiectivele specifice ale studiului sunt:

- aprecierea fiabilității secvenței SMART1 în imagistica renală;
- identificarea de corelații imagistico-biologice între valorile T1 și parametrii ce relevă deteriorarea funcției renale;
- stabilirea aportului secvenței T1mapping în cuantificarea gradului de fibroză renală și oportunității introducerii acestei secvențe în protocolul standard de investigație Uro-RM a pacienților cu disfuncție renală de cauză malformativă și non-malformativă.

Noutatea tehnicii constă în faptul că nu există până în prezent studii publicate referitoare la utilizarea acestei secvențe pentru studiul parenchimelor renale și există foarte puține studii referitoare la utilizarea acestei secvențe în cuantificarea fibrozei miocardice.

Acesta este un studiu pilot, prospectiv, observațional, nerandomizat, în care au fost înrolați până în acest moment atât pacienți pediatrici cât și pacienți adulți, de ambele sexe.

Studiul include 49 de pacienți împărțiți preliminar în două loturi:

- un lot de pacienți cu IRC, cei mai mulți de cauză malformativă;
- un lot de pacienți fără IRC, investigați pentru altă patologie decât cea renală, cei mai mulți având patologii neoplazice.

Rezultatele obținute în cadrul studiului sunt prezentate în paragrafele următoare.

1. Hărțile aferente secvenței T1 mapping au permis măsurarea valorilor T1 exprimate în milisecunde (ms). Hărțile alb-negru au fost completate de hărți color obținute prin aplicația NIH (National Institutes of Health) din consola de postprocesare MAC mini care cuantifică pe coduri de culori valorile T1 facilitând interpretarea (Figura 5, Figura 6).

2. Pentru majoritatea pacienților secvența a fost achiziționată nativ (precontrast) dar la câțiva pacienți secvența a fost realizată și postcontrast pentru verificarea acurateții acesteia.

3. Valorile T1 mapping obținute sunt semnificativ mai mari decât cele raportate în literatură obținându-se valori medii de 1870 ms pentru pacienții cu IRC și 1630 ms pentru pacienții fără IRC (Figura 4). Acest lucru se explică prin faptul că secvența SMART1 măsoară T1 real care este mai mare decât cel aparent, necorectat confirmând concluziile studiului efectuat de Matsumoto et al. [13].

4. Pentru că mărimea eșantionului a fost suboptimală pentru aplicarea teoremei limitei centrale din statistică (teoremă care ar fi permis utilizarea testelor parametrice indiferent de prezența/absența outlierilor dar care necesită loturi de minim 50 de pacienți în fiecare lot), s-a cuantificat tendința centrală a celor două distribuții cu ajutorul medianelor și nu a mediilor aritmetice (mediana fiind mai robustă la existența outlierilor). Din acest motiv, testul de inferență utilizat a fost Wilcoxon Rank Sum bidirecțional, test care măsoară diferența de locație între două distribuții independente, această diferență a fost măsurată cu ajutorul celor două (pseudo) mediane.

5. Pentru a investiga posibila existență a efectului de “confounding” (factor de eroare) al vârstei asupra valorilor T1, nu a putut fi folosită analiza ANCOVA ci varianta non-parametrică a acesteia.

6. Gradul de semnificație statistică α a fost de 0.05 (5%), astfel că valori p sub 0.05 au fost considerate cu semnificație statistică.

T1 Medie	Lot A (N=26)	Lot B (N=23)	Global (N=49)
Medie (SD)	1870 (309)	1630 (309)	1760 (330)
Mediana [Min, Max]	1880 [1210, 2500]	1710 [876, 1950]	1830 [876, 2500]

Tabelul 3. Analiza valorilor secvenței T1 pentru pacienții studiați (calculate ca medie a valorilor T1 obținute pentru ambii rinichi).

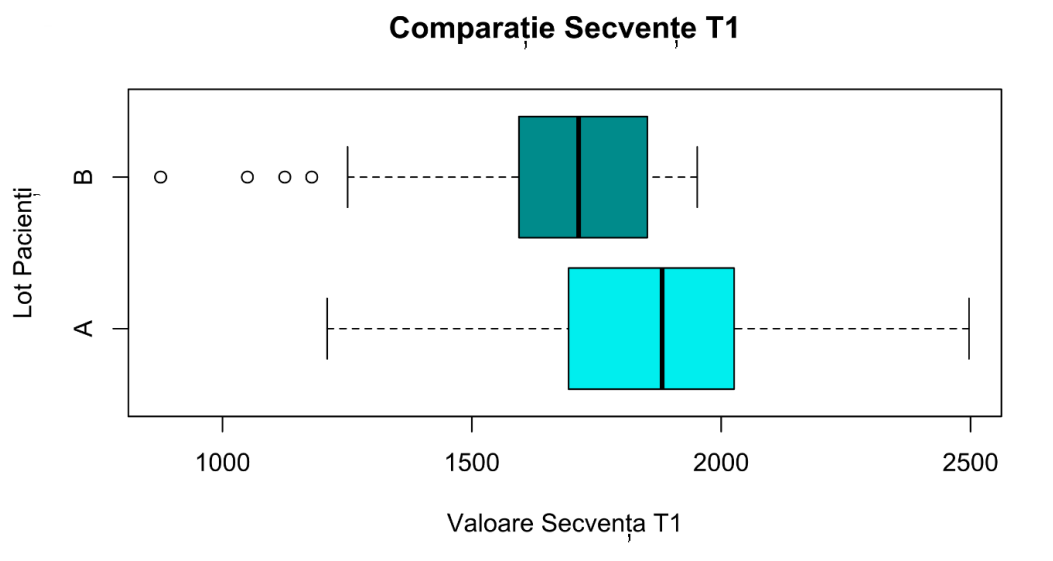


Figura 4. Valorile secvenței T1 pentru cele două loturi de studiu.

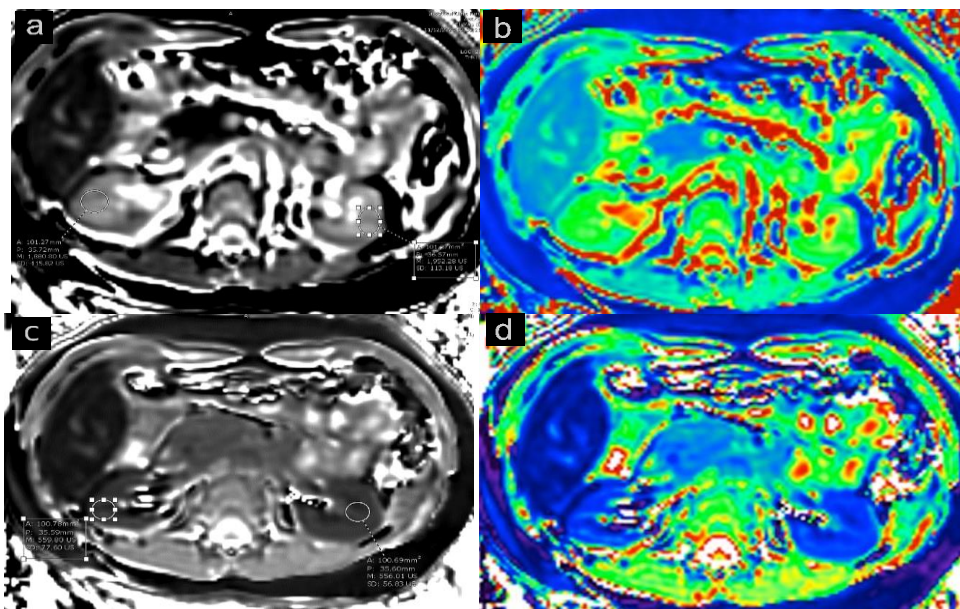


Figura 5. Secvența SMART1 pe rinichi normali: a, c. harta T1 (T1 mapping) nativ (a) cu valori T1 medii de 1916 ms și postcontrast cu valori T1 medii de 558 ms (c); b, d. harta color T1 obținută prin postprocesare NIH realizată nativ (b) și postcontrast (d).

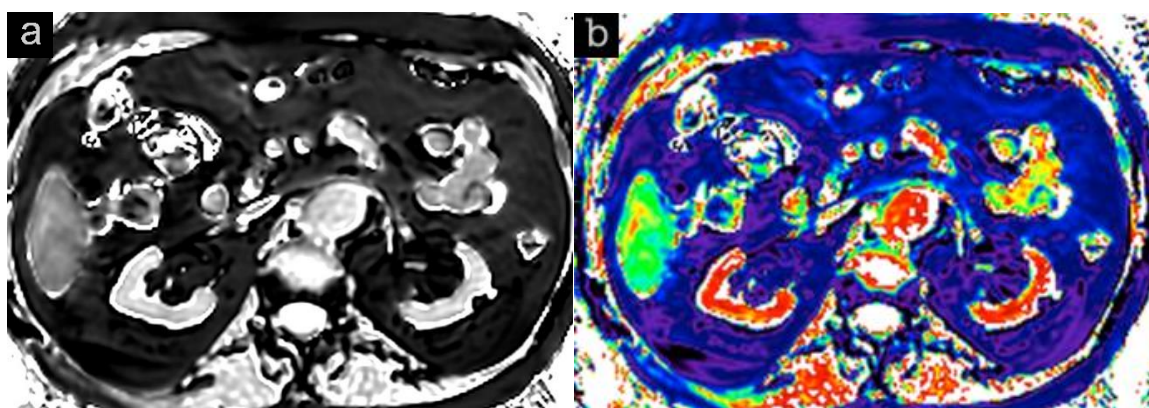


Figura 6. Secvența SMART1 nativ la pacient cu IRC stadiu G5; a. harta T1 - valori crescute T1 - media valorilor T1 pe ambii rinichi de 2003 ms; b. postprocesarea NIH.

Discuțiile referitoare la secvența T1 mapping sunt detaliate mai jos.

Unul dintre avantajele teoretice ale secvențelor SMART este timpul de achiziție redus, ceea ce ar trebui să reducă artefactele de mișcare [9]. Totuși, în practică, am constatat prezența destul de frecventă a unor artefacte, reprezentând cel mai probabil artefactele de susceptibilitate magnetică întâlnite mai frecvent în cazul secvențelor de tip eco de gradient.

Cel mai mare avantaj al acestei secvențe comparativ cu secvența MOLLI/ShMOLLI este reprezentat de faptul că măsoară T1 adevărat și nu T1 aparent deoarece, spre deosebire de secvențele MOLLI/ShMOLLI, această secvență nu este influențată de T2. Acest lucru ar trebui să îi asigure o precizie și o stabilitate mai bună în analiza parenchimelor, inclusiv a celui renal [10]. Datorită faptului că este o secvență de tip single-shot, ea nu este influențată semnificativ de parametrii imaginii și are ca avantaj suplimentar faptul că nu necesită postprocesare deoarece este generată automat [10].

Secvența a fost creditată cu un interval dinamic mare și cu un raport semnal-zgomot (SNR) mare comparativ cu secvențele clasice T1 [9], fapt confirmat pe pacienții studiați. Prezența acestor artefacte ar fi reprezentat o limitare destul de importantă în imagistica cardiacă dar, în ciuda artefactelor, secvențele sunt interpretabile în cazul imagisticii renale.

Modificările fibrotice care apar în IRC determină alterarea T1 la nivelul corticalei, ceea ce duce la creșterea T1 cortical și, consecutiv, creșterea T1 global [11, 12]. Având însă în vedere faptul că, la majoritatea pacienților cu IRC în stadii avansate se pierde diferențierea cortico-medulară, măsurătorile separate cortex-medulară se dovedesc neviabile pentru această patologie, astfel încât singura metodă aplicabilă este efectuarea de măsurători la nivelul parenchimului renal sub forma unor ROI-uri ce cuprind atât corticala cât și medulara.

Corelația negativă între valorile T1 și valorile RFG, similară corelației pozitive dintre fibroză și valorile T1 ar trebui utilizată pentru detecția stadiilor subclinice ale fibrozei [14].

De asemenea, o altă aplicabilitate practică a hărților T1 ar putea fi utilizarea lor ca factor predictiv al funcționării grefelor renale.

Studiile cvasiinexistente din literatură referitoare la utilizarea secvenței SMART1 în caracterizarea parenchimelor renale nu permit comparații fiabile. Singurele comparații care se pot realiza sunt cu secvențe similare (tip MOLLI, SASHA sau SAPHIRE) dar nu identice ca și mecanism de producere sau parametri fizici.

Deși studiile au avut în general un număr relativ redus de pacienți, toate au concluzionat că există o corelație semnificativă statistic între gradul IRC și valorile T1 [11, 14, 15]. Valorile T1 obținute la nivelul rinichilor variază mult în funcție de patologie și de secvență.

Valorile obținute în studiul de față au fost totuși destul de heterogene variind în limite destul de largi și au existat câteva valori extreme neîncadrabile în aceste tendințe, respectiv suprapuneri ale intervalelor de valori atribuite fiecărui stadiu al IRC. Totuși secvența SMART1 ar putea avea o valoare predictivă semnificativă în cadrul unui protocol Uro-RM nativ care ar trebui să cuprindă atât secvențe morfologice (Cor T2 TE lung, Cor T1) cât mai ales secvențe funcționale de tipul DWI, T1 mapping, T2 mapping, ASL, BOLD în vederea cuantificării gradului de afectare renală și a potențialului de reversibilitate prin prezența unei componente inflamatorii/edematoase asociate componentei fibrotice. Examinarea trebuie însă ajustată în funcție de patologie.

Protocolul Uro-RM pentru pacienții cu boli renale malformative și non-malformative ce determină IRC în stadii mari (stadiile 3-5) ar trebui să includă următoarele secvențe pentru care există recomandări ferme și consens din partea specialiștilor:

- Cor T2 TE lung;
- Ax T2;
- Ax DWI;
- Ax SMART1bh;
- Ax in/out of phase;
- 3D T1 nativ (coronal sau axial);
- ASL/BOLD [16].

Ca și *concluzii* ale studiului, putem conchide că:

1. *SMART1 este o secvență inovativă* care, în cadrul unui protocol mai complex de evaluare IRM, poate aduce informații importante despre starea parenchimului renal printr-o examinare neinvazivă și neiradiantă.

2. Există o corelația preliminară pozitivă între gradul IRC și valorile T1 mapping care trebuie confirmată și aprofundată prin realizarea altor corelații între valorile T1 mapping, T2 mapping, DWI și elastografia RM/ecografică.

Studiul 4

Ipoteza de lucru care a stat la baza acestui ultim studiu a fost faptul ca există în practică dificultăți de diagnostic diferențial al ageneziei renale unilaterale (la care ne vom referi deoarece cea bilaterală este incompatibilă cu viața) dar și erori în diagnosticul malformațiilor existente pe RUC din cauza polimorfismului acestora. Studiul cuprinde mai multe substudii ce au ca punct comun agenezia renală, fiecare reprezentând un obiectiv specific al studiului.

Obiectivele specifice ale studiului au fost următoarele:

- stabilirea fiabilității ecografiei ca unică metodă de diagnostic și monitorizare a AgR;
- analiza creșterii dimensionale compensatorii a rinichiului solitar comparativ cu rinichii normali și stabilirea eventualului rol prognostic al acesteia în deteriorarea funcțională renală pe parcursul vieții;

- stabilirea fiabilității cuantificării CT a funcției renale pe baza unei formule standardizate comparativ cu măsurătorile bazate pe formulele clasice (MDRD, CKD-EPI, Bedside-Schwartz);

- analiza asocierilor lezionale și crearea unui algoritm complet de diagnostic (pozitiv și diferențial) dar și de monitorizare atât a AgR cât și a malformațiilor complexe asociate frecvent acesteia.

Primul lot de studiu a cuprins pacienții investigați strict ecografic pentru diagnosticul AgR.

Au fost 23 de pacienți pediatrici investigați în serviciul de ecografie pediatrică din Institutul Clinic Fundeni în perioada 1 Ianuarie 2015 - 31 Decembrie 2020 a căror imagini ecografice au fost stocate în baza de date și au permis analiza ulterioară.

Elementele de *diagnostic ecografic* luate în calcul au fost:

- absența rinichiului în loja renală (empty renal fossa) sau în restul abdomenului/pelvisului;

- dimensiuni crescute compensator ale rinichiului contralateral;

- raport peste 0.9 între DAP (diametrul antero-posterior) și DT (diametrul transvers) al rinichiului solitar;

- posibilă minimă-ușoară distensie a pelvisului RUC;

- absența vizualizării Doppler a arterei și a venei renale de partea afectată, cu flux în general normal la nivelul pediculului vascular al rinichiului unic.

Pentru atingerea acestor deziderate s-au măsurat atât DAP, DT cât și DL al RUC.

Al doilea lot studiat a cuprins 20 de pacienți cu agenezie renală la care s-a măsurat *gradul de hipertrofie compensatorie al RUC*.

Au fost incluși în studiu pacienții cu examinări CT ce evidențiază RUC dar cu rinichi mai mari decât un rinichi normal pentru vârstă și sex. Au fost excluși din lot pacienții a căror rinichi aveau dimensiuni reduse prin procese de sclero-atrofie ale RUC, secundare unor pielonefrite repetate (probabil prin RVU sever dar neinvestigat în antecedente). De asemenea, nu au fost incluși în lot un număr de 6 pacienți cu AgR și creștere dimensională compensatorie dar investigați IRM. Acest lucru s-a făcut pentru a nu altera omogenitatea lotului studiat.

Măsurarea volumului renal s-a făcut prin metoda disc summation (sumația slice-urilor) care este o metodă semiautomată prin care s-a trasat manual conturul renal pe fiecare slice al achiziției, ulterior, în mod automat, s-a făcut compunerea slice-urilor reconstruind volumul rinichiului unic. Această metodă mai precisă decât metoda clasică a elipsoidului a permis estimarea mai corectă a volumului prin excluderea din ROI-ul de măsurare a hilului și a sinusului renal [17].

Gradul de hipertrofie renală a fost estimat prin raportarea volumului renal măsurat prin examinare CT și media volumelor renale ale rinichilor normali raportate în 3 studii din literatură (fiind raportat procentul de creștere a volumului renal). Studiile din literatură folosite pentru comparare au fost cele efectuate de Gong et al. [19], Cheong et al. [20] și Roseman et al. [21] care au analizat imagistic loturi largi de pacienți cu doi rinichi calculând volumele renale normale pentru ambele sexe și diverse categorii de vârstă.

Al treilea lot de studiu a cuprins 16 pacienți diagnosticați CT cu agenezie renală la care s-a estimat RFG a rinichiului solitar, pe baza examinării imagistice folosind metoda Herts [18]. Ulterior valoarea estimată a RFG prin formula ce include volumul renal măsurat CT a fost comparată cu media RFG calculată prin metodele CKD-EPI și MDRD.

Calcularea RFG din examinările de imagistică secțională (CT/RM) s-a făcut pe baza formulei $RFG_{CNA} = 70.77 - 0.444 \times V + 0.366 \times G - 0.200 \times V_r - 37.317 \times Cr$ în care RFG CNA reprezintă rata de filtrare glomerulară calculată neajustată, V reprezintă vârsta, G reprezintă greutatea, V_r reprezintă volumul renal iar Cr reprezintă valoarea creatininei [18].

Volumele renale au fost obținute prin aceeași metodă a sumației slice-urilor (disc summation) utilizată și la lotul de studiu anterior.

Lotul de pacienți aferenți substudiului 4 a fost tot lotul de agenezii (56 de pacienți).

Rezultatele obținute sunt prezentate succint mai jos.

1. Referitor la *primul obiectiv al studiului*, s-a constatat că dimensiunile rinichilor unici evaluați ecografic au fost semnificativ mai mari comparativ cu cele ale rinichilor normali.

2. Referitor la *substudiul 2* ce viza *gradul de hipertrofie/hiperplazie compensatorie renală* întâlnită în toate cazurile investigate, pentru compararea volumelor renale a fost folosită o analiză ANOVA unidirecțională pentru măsurători repetate (repeated measures ANOVA), deoarece design-ul studiului a fost cu variabile corelate. Analiza efectuată a relevat că există diferențe cu semnificație statistică între toate cele 4 valori ale volumelor (cele 3 teoretice din literatură și cea măsurată prin CT).

Graficul următor sumarizează analiza (* → $p < 0.05$, *** → $p < 0.001$, **** → $p < 0.0001$).

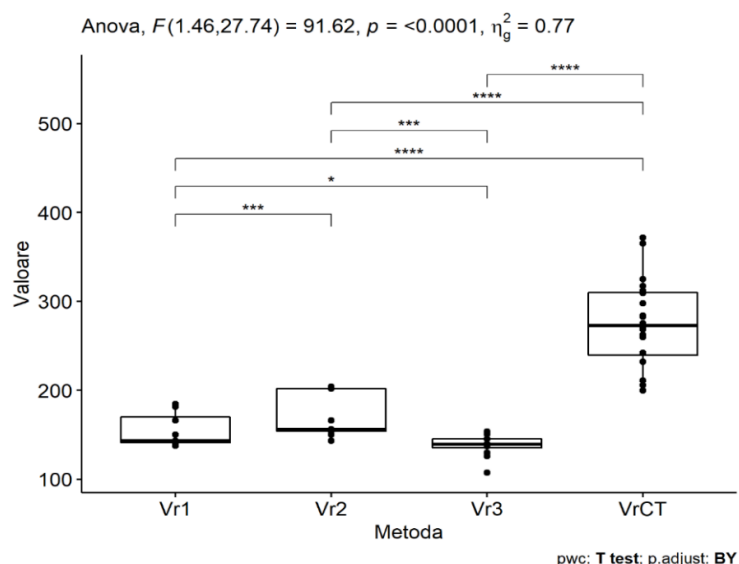


Figura 7. Comparație volume renale măsurate pentru AgR versus volume normale.

3. Indicele de corelație r Pearson dintre gradul de hipertrofie compensatorie renală și RFG a fost de 0.73, cu o valoare $p = 0.0002$, indicând o corelație pozitivă și cu semnificație statistică între cei doi parametri. Având în vedere situația din lot (cu doar 16 observații la care au putut fi calculate RFG prin CKD-EPI și MDRD), s-a comparat RFG calculată conform metodei Herts cu media RFG calculată prin metodele CKD-EPI și MDRD.

RFG	Metoda Herts	Medie (CKD-EPI & MDRD)
Medie \pm D.S.	101.45 \pm 11.64	88.00 \pm 21.72
Mediană (IQR)	101.78 (9.58)	85.62 (17.80)
Min. la Max.	75.93 la 118.59	63.75 la 152.00

Tabelul 4. Date comparative RFG

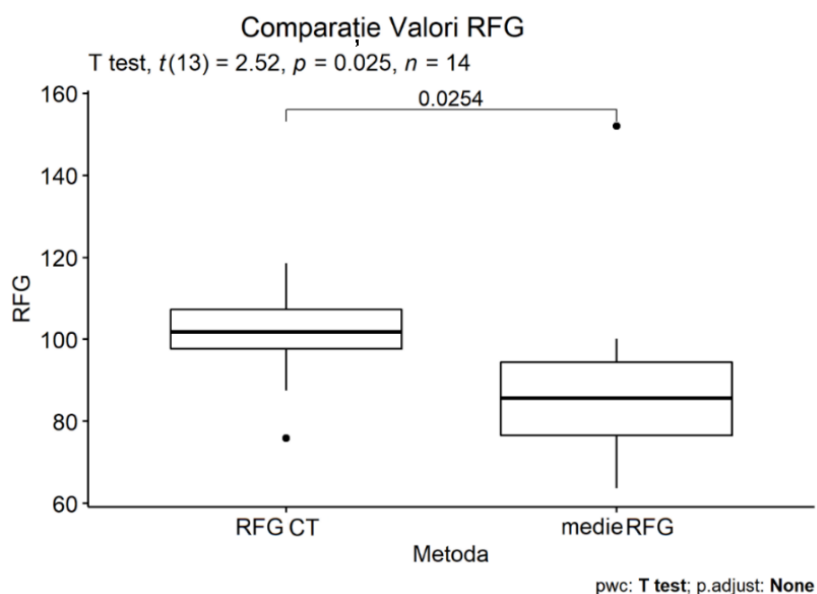


Figura 8. Comparație valori RFG calculate CT versus calculate prin metodele clasice.

4. Diferențele sunt cu semnificație statistică, $p < 0.05$, fapt relevat și de graficul precedent (Figura 8).

5. Referitor la anomaliile asociate AgR, din grupul de agenezii investigate, 29 de pacienți (51.8%) au avut anomalii, acestea fiind anomalii reno-urinare pe RUC (16 cazuri - 28.6%), anomalii genitale (13 cazuri - 23.2%) și anomalii vasculare (2 cazuri - 3.6%), unele combinate.

Discuțiile referitoare la studiul ce vizează agenzia renală sunt prezentate mai jos.

Dificultățile de diagnostic diferențial cu care ne confruntăm în special la ecografie rezidă din faptul că toate alternativele de diagnostic diferențial presupun existența unor rinichi mici, foarte greu evidențiabili ecografic. Cel mai mare credit în acest demers îl are *creșterea dimensională a rinichiului solitar*. Se pare că cea mai accentuată creștere este cea a DL, urmată de DAP și DT, ceea ce duce la o creștere a raportului DAP/DT [24, 25].

Evaluarea ecografică pune în evidență cu precizie toate aceste măsurători. În aceste condiții, *descoperirea ecografică a unui raport DAP/DT apropiat de 1 (peste 0.9)* reprezintă un element de diagnostic fiabil și cu o excelentă specificitate pentru diagnosticul pozitiv al AgR.

Referitor la corelația dintre valoarea RFG calculată CT (metoda Herts) și valoarea RFG calculată prin formulele clasice s-au constatat diferențe semnificative între valorile obținute prin cele două metode. Având în vedere că valoarea RFG calculată prin formulele clasice (CKD-EPI, MDRD sau Bedside-Schwartz) este validată de timp, putem conchide că metoda de evaluare CT a RFG nu este viabilă în forma actuală și necesită o analiză mai atentă și eventuale ajustări.

Prezența asocierilor lezionale crește în mod exponențial probabilitatea de apariție și severitatea complicațiilor. În esență, nu AgR propriu-zisă este cauza IRC ci malformațiile urinare cu evoluție potențial severă de la nivelul RUC. Dintre anomaliile urinare asociate amintim VUR, SJPU, SJUV, DPU, ureterocelul, VUP, ER [22, 23], cea mai frecventă anomalie asociată fiind conform literaturii RVU. Dintre anomaliile genitale, cele mai frecvente sunt cele uterine, în special uter didelf și uter bicorn [27].

Deși multe studii arată că RUC își prezervă funcția pe termen lung, Sanna-Cerchi et al. au analizat momentul apariției IRC la pacienții cu AgR și au constatat că o proporție destul de mare dintre pacienți ajunge la diverse grade de IRC în jurul vârstei de 30 ani ceea ce contrazice percepția despre evoluția “benignă” a AgR [26]. Westland et al. pe baza unei metaanalize complexe conchide că aproximativ 10% dintre acești pacienți ajung la IRC [22].

Cea mai bună metodă de apreciere a *impactului funcțional al CAKUT prezente pe RUC* este cuantificarea numărului de pacienți cu IRC din totalul pacienților cu AgR. În studiul realizat, din numărul total de pacienți, 28 au fost decelați cu funcție renală normală (G1 KDIGO), 20 de pacienți cu ușoară disfuncție renală (G2) și 8 pacienți cu IRC patentă (3 pacienți cu IRC stadiul G3, 2 pacienți cu IRC stadiul G4 și 3 pacienți cu IRC stadiul G5).

Studiul 4 a condus la următoarele *concluzii*:

1. În cazul AgR simple, examinarea ecografică diagnostică urmărind criteriile de mai sus este suficientă dar în cazul CAKUT pe RUC imagistica secțională este necesară.

2. Ca metodă imagistică este de preferat examinarea Uro-RM deoarece exclude cert aplazia, ectopia și DRMC și este metoda de elecție în diagnosticul anomaliilor genitale asociate.

3. Uro-CT rămâne indicată doar dacă Uro-RM este indisponibil sau are contraindicații.

4. Ca și metode de monitorizare, în cazul AgR simple se recomandă examinarea ecografică și prin analize de laborator la interval de 1 an iar în cazul AgR asociind CAKUT pe rinichiul solitar, se monitorizează anomalia asociată.

5. Corelația pozitivă între hipertrofia compensatorie și RFG poate fi utilizată ca factor de prognostic funcțional dar măsurarea RFG pe baza examinării CT nu s-a dovedit viabilă în forma actuală.

Concluzii și contribuții personale

Măsura în care au fost atinse obiectivele științifice

Lucrarea de față a avut drept scop principal stabilirea unor direcții clare și a unor standarde precise de diagnostic concret și complet al malformațiilor aparatului reno-urinar prin utilizarea celor mai noi și avansate metode de diagnostic imagistic. Aceste standarde au fost atinse prin elaborarea de algoritmi imagistici care să acopere spectrul CAKUT, de la cele mai simple la cele asociate/complexe/sindromice. Aceasta s-a realizat după o analiză detaliată a entităților patologice diagnosticate radio-imagistic în relație cu aspectele funcționale cu rol prognostic.

S-au studiat diverse tipuri malformative identificate imagistic în relație cu parametrii morfologici, clinici, paraclinici.

S-a afirmat sau reiterat aportul fiecărui tip de examinare imagistică în diagnosticul diverselor categorii malformative reno-urinare.

S-au identificat factori de prognostic negativ și s-au stabilit corelații între diverse examinări/secvențe imagistice și factorii funcționali cu rol prognostic.

S-au identificat punctele slabe ale protocoalelor de examinare și s-au identificat modalități de surmontare a acestora. Identificarea de pacienți cu patologie malformativă severă în stadii avansate ale IRC la momentul diagnosticului imagistic a scos la iveală deficiențele de diagnostic mai ales în condițiile paucității simptomatologiei.

Această analiză a permis stratificarea CAKUT pe grupe de risc în funcție de potențialul de deteriorare renală și evoluție spre IRC.

Lucrarea și-a propus să identifice elemente și asocieri malformative care, coroborate, influențează negativ prognosticul funcțional renal. S-au căutat corelații morfologico-funcționale care să explice evoluția malformațiilor din cadrul CAKUT.

Avantaje și dezavantaje socio-economice

Referitor la baza tehnico-materială necesară studiilor, am beneficiat de echipamente de diagnostic imagistic performante atât pentru achizițiile CT cât și IRM. Achizițiile performante și posibilitățile diverse de postprocesare au permis realizarea unor studii comparative ce vizau atât malformațiile reno-urinare în ansamblu cât și componente ale acestora (de exemplu agenezii renale, malformații vasculare).

Posibilitatea analizei în achiziția CT atât a dozelor de iradiere în ansamblu cât și a celor defalcate pe fiecare fază a permis realizarea de studii comparative din punct de vedere al iradierii între diverse protocoale de achiziție în vederea implementării protocoalelor imagistice cu doze reduse de iradiere ca și unor protocoale standard de examinare pentru fiecare tip de patologie de patologie.

Achiziția de secvențe noi, inovative pentru România, utile în diagnosticul și monitorizarea CAKUT a fost posibilă odată cu dotarea spitalului cu echipament RM de 3T. Referitor la partea de dotare ecografică, această componentă a fost deficitară, ecograful din dotare nedisponând de softuri performante pentru ecografie cu contrast, foarte necesară pentru efectuarea sonocistografiei ca alternativă la cistografia micțională clasică. Aceasta a constituit un mare dezavantaj al acestui studiu doctoral. De asemenea, nu am dispus nici de soft pentru elastografie, acesta fiind inițial unul dintre obiectivele de studiu CAKUT. Din aceste motive, aceste studii rămân ca direcții de cercetare ulterioară, postdoctorală completând studiile efectuate în cadrul acestui doctorat.

Analiza individuală a fiecărui pacient dintr-un lot de studiu foarte vast ce a cuprins peste 1000 de pacienți a reprezentat de asemenea un dezavantaj major care ne readuce în atenție necesitatea implementării pe scară largă a rezultatelor standardizate, structurate care ar fi permis un acces mult mai facil la informația diagnostică și o prelucrare mult mai eficientă a datelor.

Limitele studiului

Baza de date luată în ansamblu a fost foarte generoasă cuprinzând peste 1000 de pacienți ceea ce a permis o interpretare statistică corespunzătoare dar, pentru anumite categorii malformative rare sau foarte rare, numărul de pacienți a fost foarte redus sau chiar nul. Au existat categorii malformative (de exemplu extrofie vezicală, malformații cloacale, valve uretrale) care au beneficiat de intervenții chirurgicale/proceduri endoscopice perinatale

sau în perioada de sugar, ulterior prezentându-se în serviciul nostru unde au beneficiat doar de monitorizare postoperatorie.

Au existat cazuri de pacienți adulți descoperiți absolut întâmplător cu patologie malformativă, silențioasă clinic deși afectarea renală era severă, fapt ce reiterează importanța controalelor medicale obligatorii.

Anumite loturi de studiu au fost limitate ca număr de pacienți ceea ce nu a permis o interpretare corespunzătoare afectând uneori semnificația statistică.

Spre exemplu în studiul 3, accesibilitatea tardivă la echipamentul imagistic de vârf necesar studiului (echipament IRM 3T) și timpul extrem de limitat nu au permis atingerea unui număr suficient de pacienți în lot, studiul rămânând deschis analizei ulterioare.

De asemenea în substudiile aferente studiului 4, numărul mai redus de pacienți din fiecare lot nu a permis obținerea de date cu relevanță statistică evidentă.

Reducerea dimensională a loturilor de studiu a fost cauzată de indisponibilitatea unor date/parametri necesari unei analize corecte. Unii dintre pacienți deși aveau afecțiuni congenitale au fost diagnosticați tardiv, uneori incidental cu malformații de tract urinar. În unele cazuri, acest lucru a afectat sever prognosticul funcțional al pacientului.

Toți pacienții au fost introduși manual în baza de date și toate măsurătorile au fost făcute personal, în unele situații nefiind excluse potențiale erori neintenționate, uneori influențate de cunoașterea diagnosticului și evoluției pacientului.

Problemele rămase nerezolvate

Una dintre principalele probleme ale acestui studiu doctoral este reprezentată de absența unor softuri ecografice care să permită analize mai complexe de tip elastografic sau cu contrast (de exemplu sonocistografie) ce ar putea optimiza diagnosticul și ar permite renunțarea la examinări imagistice iradiante în special la copii. Achiziția unui astfel de software va permite efectuarea unor astfel de studii în cazul pacienților pediatrici suspecionați/confirmați cu CAKUT. În studiile referitoare la ageneziile renale, nu este clar motivul discrepanței dintre RFG calculate pe baza metodei Herts și RFG măsurate prin formulele clasice MDRD sau CKD-EPI dar diferențele mari între aceste măsurători ridică mari semne de întrebare privind fiabilitatea metodei bazată pe volumele calculate CT (metoda Herts). Deși există câteva supoziții, rămân întrebări legate de amploarea diferențelor.

Lotul relativ redus de studiu din ipoteza T1 mapping cauzat de imposibilitatea demarării mai precoce a analizei, nu permite emiterea de concluzii ferme despre semnificația statistică a valorilor T1 necesitând continuarea studiului.

Direcțiile în care ar trebui continuată cercetarea științifică

Studiul SBCT a avut rolul de a stabili investigațiile CT ca investigații de bază în diagnosticul formelor complexe de CAKUT. Cercetarea științifică din acest studiu ar trebui continuată în următoarele direcții:

- realizarea unui studiu comparativ LDCT versus CT nativ fără low-dose pentru diagnosticul complicațiilor litiazice/hidronefrotice;
- compararea printr-un studiu randomizat a acurateții diagnostice a examinării SBCT și examinării CT în bolus unic, cu o singură fază postcontrast (excretorie);
- compararea dozelor de iradiere și a eficienței diagnostice între examinările CT pe echipamente clasice și examinări CT pe echipamente dual-energy cu utilizarea GSI.

Odată cu studiul referitor la aportul DWI în diagnosticul și monitorizarea evoluției malformațiilor renale, se deschid noi direcții de cercetare care ar putea valida sau completa acest tip de investigație și anume:

- aprofundarea studiilor de difuzie prin utilizarea celorlalte tipuri de secvențe DWI;
- aprecierea indirectă a gradului de reversibilitate a fibrozei sau a fibrozei subclinice;
- studiul aplicabilității elastografiei RM în caracterizarea bolilor difuze renale de cauză malformativă;
- identificarea de corelații imagistice între DWI renală și elastografia RM/ultrasonografică aplicată pe rinichi.

Studiul pilot referitor la rolul secvenței SMART1 (secvența T1 mapping) în cuantificarea fibrozei renale trebuie continuat în următoarele direcții:

- înrolarea unui număr mult mai mare de pacienți în vederea extinderii bazei de date și a defalcării pacienților pe categorii lezionale (leziuni malformative vs. non-malformative, leziuni unilaterale vs. bilaterale, leziuni focale vs. leziuni difuze, loturi de studiu separate pentru fiecare categorie de IRC);
- extinderea tehnicilor de mapare prin introducerea secvenței T2 mapping în cuantificarea fibrozei renale;
- stabilirea de corelații între secvențele T1 mapping-T2 mapping-DWI-ASL-BOLD.

Studiul multidirecțional referitor la afeziile renale ar necesita completări ulterioare în următoarele direcții:

- compararea creșterii compensatorii a RUC cu creșterea compensatorie a rinichiului unic chirurgical (postnephrectomie de cauză malformativă, eventual și postnephrectomie de altă cauză - tumorală, inflamatorie) și stabilirea rolului predictiv al volumetriei renale în evoluția spre IRC; de menționat că, până la acest moment, numărul de pacienți cu nephrectomie de cauză malformativă a fost prea mic pentru a permite o analiză comparativă;

- stabilirea impactului funcțional al fiecăreia dintre malformațiile asociate RUC prin studii comparative pe fiecare entitate patologică (spre exemplu studii comparative între RVU asociat AgR și SJPU asociat AgR având ca parametru de comparație comun RFG);

- corelarea pe termen lung a acurateții diagnostice a malformațiilor cu potențial chirurgical cu studii de anatomie patologică pe piesele operatorii.

Pe viitor, inteligența artificială (IA) cu aplicabilitate pe aparatul reno-urinar va juca un rol din ce în ce mai important în managementul CAKUT. Monitorizarea imagistică a hidronefrozei, a sclero-atrofiei sau a degenerescenței chistice din cadrul ADPKD sunt doar câteva direcții în care IA va contribui semnificativ ca și factor de prognostic funcțional al malformațiilor din sfera reno-urinară.

Contribuții proprii:

- realizarea unei analize diagnostice ample și detaliate ce acoperă tot spectrul CAKUT;
- realizarea unor corelații radio-diagnostice fiabile pentru studiul asocierilor lezionale frecvente în malformațiile reno-urinare - capitolul 6;

- realizarea și fiabilizarea protocolului Uro-CT split-bolus aplicat copiilor - capitolul 7;

- analiza comparativă a raportului doza de iradiere - eficiență diagnostică în cazul copiilor cu CAKUT cu accent pe reducerea dozelor de iradiere ca deziderat final - capitolul 7;

- analiza și demonstrarea relevanței statistice a secvenței DWI ca și componentă a IRM funcțional în diagnosticul fibrozei asociate bolilor renale cronice - capitolul 8;

- optimizarea secvenței SMART1 ca secvență de cartografiere T1 (T1 mapping) cu aplicabilitate pe parenchimul renal - capitolul 9;

- studierea fiabilității secvenței T1 mapping în diagnosticul și monitorizarea bolilor renale cronice de cauză malformativă - capitolul 9;

- analiza gradului hipertrofiei compensatorii a RUC ca factor de prognostic pentru evoluția spre IRC - capitolul 10;

- analiza impactului malformațiilor asociate ageneziei renale asupra prognosticului funcțional renal - capitolul 10;

- analiza impactului malformațiilor asociate ageneziei renale asupra prognosticului funcțional renal - capitolul 10;

- crearea de algoritmi, protocoale de diagnostic radio-imagistic, tabele de diagnostic diferențial și de stratificare a riscului de evoluție spre IRC, toate având rol de ghid de diagnostic și monitorizare aplicabil în toate malformațiile de aparat reno-urinar - capitolele 6, 7, 10.

Concluzii

Din lucrarea de față se desprind următoarele concluzii:

1. Deși foarte diverse din punct de vedere anatomic, malformațiile urinare au impact funcțional extrem de variabil, cu atât mai sever cu cât se asociază mai multe componente malformative;

2. Algoritmii de diagnostic sunt esențiali în diagnosticul complet și detectarea tuturor asocierilor malformative reno-urinare;

3. Ecografia rămâne metoda de screening dar și de monitorizare a CAKUT;

4. Protocoalele de tip SBCT optimizate efectuate în completarea ecografiei oferă informația diagnostică completă cu reducerea semnificativă a dozei de iradiere fiind ideale pentru examinările pediatrice;

5. Tehnicile de IRM funcțional de tipul DWI pot aduce informații valoroase referitoare la starea parenchimului renal și potențialul evolutiv al disfuncției renale corelându-se cu RFG și stadiul IRC;

6. Secvențele de cartografiere în ponderație T1 (T1 mapping) pot avea, coroborate cu alte secvențe funcționale, un aport notabil în caracterizarea globală a parenchimului renal din punct de vedere al modificărilor fibrotice ce apar în cadrul evoluției unora dintre malformațiile renale dar necesită ajustări ale protocolului pentru a crește precizia metodei;

7. Hipertrofia compensatorie a RUC se constituie ca un element fiabil de cuantificare a potențialului funcțional renal, volumul renal corelându-se cu RFG;

8. Diagnosticul precoce (pre și perinatal) și monitorizarea atentă ecografică reprezintă soluția pentru alegerea momentului optim al intervenției chirurgicale (dacă este necesară) și pentru detectarea în timp util a eventualelor complicații;

9. Asocierile malformative complexe ce interesează în special căile excretorii și anomaliile genitale asociate AgR au ca indicație de elecție examinarea IRM (Uro-RM, respectiv IRM pelvin).

Bibliografie selectivă

(din totalul de 211 referințe incluse în teză)

1. Ling Yang, Xue-Ming Li, Shuang Zhao, Ya-Jun Hu, and Rong-Bo Liu-Diffusion-Weighted Imaging of the Kidneys and Its Relationship With Residual Renal Function in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients, *American Journal of Roentgenology* 2015, 204:5, p 1008-1012.
2. Siegel MJ, Ramirez-Giraldo JC. Dual-Energy CT in Children: Imaging Algorithms and Clinical Applications, *Radiology* 2019; 291: p 286–297.
3. Kataria, B., Nilsson Althén, J., Smedby, Ö. et al. Image quality and pathology assessment in CT Urography: when is the low-dose series sufficient?. *BMC Med Imaging*, 2019, 19, p 64.
4. Caroli A, Schneider M, Friedli I, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess diffuse renal pathology: a systematic review and statement paper. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl 2): p 29-40.
5. Goyal A, Sharma R, Bhalla AS, Gamanagatti S, Seth A. Diffusion-weighted MRI in assessment of renal dysfunction. *Indian J Radiol Imaging*. 2012;22(3): p 155-159.
6. Ferguson, C.M., Eirin, A., Abumoawad, A. et al. Renal fibrosis detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging remains unchanged despite treatment in subjects with renovascular disease. *Sci Rep* 10, (2020), p 16300.
7. Graham-Brown MP, Singh A, Wormleighton J, et al. Association between native T1 mapping of the kidney and renal fibrosis in patients with IgA nephropathy. *BMC Nephrol*. 2019;20(1): p 256.
8. Yong Chen, Gregory R Lee, Gunhild Aandal, Chaitra Badve, Katherine L Wright, Mark A Griswold, Nicole Seiberlich, Vikas Gulani - Rapid Volumetric T1 Mapping of the Abdomen Using 3D Through-Time Spiral GRAPPA, *Magn Reson Med*. Author manuscript, *Magn Reson Med*. 2016 Apr; 75(4): p 1457–1465.
9. Sukstanskii AL, Wen J, Cross AH, Yablonskiy DA. Simultaneous multi-angular relaxometry of tissue with MRI (SMART MRI): Theoretical background and proof of concept. *Magn Reson Med*. 2017 Mar;77(3): p 1296-1306.

10. Slavin, G.S., Stainsby, J.A. True T1 mapping with SMART1Map (saturation method using adaptive recovery times for cardiac T1 mapping): a comparison with MOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013, **15**(Suppl 1):P3.
11. Schmidbauer, M.; Rong, S.Gutberlet, M.; Chen, R.; Bräsen, J.H.Hartung, D.; Meier, M.; Wacker, F Haller, H.; Gueler, F.; et al.Diffusion-Weighted Imaging and Mapping of T1 and T2 Relaxation Time for Evaluation of Chronic Renal Allograft Rejection in a Translational Mouse Model. *J. Clin. Med.* 2021, 10, p 4318.
12. Lee VS, Kaur M, Bokacheva L, Chen Q, Rusinek H, Thakur R, Moses D, Nazzaro C, Kramer EL. What causes diminished corticomedullary differentiation in renal insufficiency? *J Magn Reson Imaging*. 2007 Apr;25(4):790-5.
13. Matsumoto, S., Okuda, S., Yamada, Y. et al. Myocardial T1 values in healthy volunteers measured with saturation method using adaptive recovery times for T1 mapping (SMART1Map) at 1.5 T and 3 T. *Heart Vessels*, 2019, **34**, p 1889–1894.
14. Dekkers IA, de Boer A, Sharma K, et al. Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal T1 and T2 mapping MRI. *MAGMA*. 2020;33(1):163-176.
15. Huang Y, Sadowski EA, Artz NS, et al. Measurement and comparison of T1 relaxation times in native and transplanted kidney cortex and medulla. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(5): p1241-1247.
16. Rouvière, O., Cornelis, F., Brunelle, S. et al. Imaging protocols for renal multiparametric MRI and MR urography: results of a consensus conference from the French Society of Genitourinary Imaging. *Eur Radiol* **30**, 2020, p 2103–2114.
17. Breau RH, Clark E, Bruner B, et al. A simple method to estimate renal volume from computed tomography. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(5-6): p 189-192.
18. Brian R. Herts, Nidhi Sharma,, Michael Lieber, Maxime Freire, David A. Goldfarb, Emilio D. Poggio- Estimating Glomerular Filtration Rate in Kidney Donors: A Model Constructed with Renal Volume Measurements from Donor CT Scans, *Radiology*, 2009 Jul;252(1): p 109-116.
19. Gong IH, Hwang J, Choi DK, Lee SR, Hong YK, Hong JY, Park DS, Jeon HG. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol*. 2012 Jan;187(1): p 344-349.
20. Cheong B, Muthupillai R, Rubin MF, Flamm SD. Normal values for renal length and volume as measured by magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jan;2(1): p 38-45.

21. Daniel A. Roseman, Shih-Jen Hwang, Noriko Oyama-Manabe, Michael L. Chuang, Christopher J. O'Donnell, Warren J. Manning, Caroline S. Fox, Clinical associations of total kidney volume: the Framingham Heart Study, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 32, Issue 8, August 2017, Pages 1344–1350.
22. Westland R, Schreuder MF, Ket JC, van Wijk JA. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jul;28(7): p 1844-1855.
23. Barakat AJ - Association of unilateral renal agenesis and genital anomalies - Case report, *Case Rep Clin Pract Rev*, 2002; 3(2): p 57-60.
24. Achille Mileto, Malak Itani, Douglas S. Katz, Joseph R. Siebert, Manjiri K. Dighe, Theodore J. Dubinsky, and Mariam Moshiri - Fetal Urinary Tract Anomalies: Review of Pathophysiology, Imaging, and Management *American Journal of Roentgenology* 2018 210:5, p 1010-1021.
25. Cho JY, Moon MH, Lee YH, Kim KW, Kim SH. Measurement of compensatory hyperplasia of the contralateral kidney: usefulness for differential diagnosis of fetal unilateral empty renal fossa. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Nov;34(5): p 515-20.
26. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani Vet al. Renal outcome inpatients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 2009; 76: p 528–533.
27. **Oana M. Rizea**, Andreea Scheau, Mihaela Buzoianu, Ioana G. Lupescu. Which Imaging Method Must We Choose for a Complete Diagnosis of Unilateral Renal Agenesis Associating Mullerian Duct Anomalies?, *Romanian Journal of Urology*. 2020, Vol. 19 Issue 1, p27-33.

Lista lucrărilor științifice publicate

1. Is CT urography the best imaging method to evaluate renal tumors associated to horseshoe kidney? **Oana M. Rizea**, Cristina Al. Nicolae, Ioana G. Lupescu, *Oncolog-Hematolog ro* 50 (1)(1):p32-37, DOI:10.26416/OnHe.50.1.2020.2960.
<https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/oncolog-hematolog-ro-mid-390-cmsid-68>.
2. Which Imaging Method Must We Choose for a Complete Diagnosis of Unilateral Renal Agenesis Associating Mullerian Duct Anomalies? **Oana M. Rizea**, Andreea Scheau, Mihaela Buzoianu, Ioana G. Lupescu, *Romanian Journal of Urology*. 2020, Vol. 19 Issue 1, p27-33,

<http://revista-urologia.ro/wp-content/uploads/2020/09/Which-Imaging-Method-Must-We-Choose-for-a-Complete-Diagnosis-of-Unilateral-Renal-Agenesis-Associating-Mullerian-Duct-Anomalies.pdf>.

Lista lucrărilor prezentate la manifestări științifice

1. Assessment of imaging procedure in diagnose and follow up of obstructive urolithiasis in children, **Oana-Maria Rizea**, Bianca Șerban, Cristina Al. Nicolae, Ioana G. Lupescu, poster electronic, Congresul UMF “Carol Davila”, București, 02-04 Iunie, 2016.

2. Aportul metodelor radio-imagistice în diagnosticul și monitorizarea dilatațiilor ureterale congenitale la copii, **Oana-Maria Rizea**, Cristina Al. Nicolae, Teodora Bărăscu, Ioana G. Lupescu, prezentare orală, Conferința “Zilele Institutului Clinic Fundeni 2016”, Poiana Brașov, 29 Septembrie-02 Octombrie, 2016.

3. Radio-imaging aspects in reno-urinary congenital obstructive pathology, **Oana-Maria Rizea**, Cristina Al. Nicolae, Ioana G. Lupescu, prezentare orală, 8th Europaediatrics Congress jointly held with the 13 National Congress Romanian Paediatrics Society, Bucharest, România, June 07-10, 2017.

4. Radio-imaging aspects in reno-urinary congenital obstructive pathology, **Oana-Maria Rizea**, Cristina Al. Nicolae, Ioana G. Lupescu, prezentare orală, Congresul SRIM, 05-08 Octombrie, 2017.

5. Imaging Diagnosis and Follow-Up of Dilatative Uropathies Associated with Unilateral Kidney Malformations: What Do We Choose And Why?, **Oana-Maria Rizea**, Cristina Al. Nicolae, Radu Nicolaescu, Ioana G. Lupescu poster electronic, Congresul UMF, 07-09 Iunie, 2018.

6. Radio-imagistica în evaluarea malformațiilor aparatului reno-urinar, prezentare orală (curs), **Oana-Maria Rizea**, Școala de Vară în Radiologie și Imagistică Medicală, 05-08 Iulie 2018, Brașov

7. The Essential of Radio-Imaging Methods In The Diagnosis And Follow-up Of Cystic Renal Lesions In Children, **Oana-Maria Rizea**, Cristina Al. Nicolae, Ioana G. Lupescu, poster electronic, Congresul UMF, 10-12 Octombrie 2019

8. Is Split-Bolus Technique Efficient in Reducing X-rays Exposure by CT Urography In Children?, **Oana M. Rizea**, Cristina Al. Nicolae, Ioana G. Lupescu, poster electronic ECR (European Congress of Radiology) 2020.

9. Mappingul T1 la pacienții cu insuficiență renală cronică, **Oana M. Rizea**, Dana Tabac, Ioana G. Lupescu, Conferința “Zilele Institutului Clinic Fundeni”, 16-17 decembrie 2021.