

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Malformații renale și/sau variante anatomice renale la copil

---

Doctorand **Carmen Maria Micu**

---

Conducător de doctorat Prof.dr. **Nicolae Miu**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	15
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	17
1. Dezvoltarea sistemului urinar	19
2. Sistemul urinar al nou-născutului	29
3. Malformațiile congenitale reno-ureterale	31
4. Anomaliile renale în cadrul sindroamelor cromozomiale și noncromozomiale	39
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	45
1. Ipoteza de lucru/obiective	47
2. Metodologie generală	47
3. Studiu 1. Identificarea cazurilor decedate cunoscute sau necunoscute cu anomalii reno-ureterale (corelate cu cauza decesului) și prezența altor anomalii asociate	49
4. Studiu 2. Substratul anatomo-ontogenetic al malformațiilor reno-ureterale	93
5. Studiu 3. Malformații și/sau variante anatomice reno-ureterale în perioada neonatală	113
6. Studiu 4. Evaluarea indicațiilor intervențiilor urologice în anomaliile reno-ureterale la copil. Rezultate. Perspective	127
7. Concluzii generale (sinteză)	141
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	145
<b>REFERINȚE</b>	147

**CUVINTE-CHEIE** : malformații renale, variante anatomice renale, diagnostic ultrasonografic prenatal, sindroame plurimalformative, autopsie perinatală, intervenții urologice minim-invazive.

## **INTRODUCERE**

Anomaliile congenitale ale rinichiului și tractului urinar reprezintă una dintre cele mai frecvente anomalii congenitale întâlnite la copii și include un spectru larg de afecțiuni, precum hipoplazia/displazia renală, displazia renală multichistică, agenezia renală, hidronefroza, duplicația pielo-ureterală, megaureterul, ureterohidronefroza și sindromul de joncțiune pielo-ureterală. În ultimele două decenii au existat modificări majore în ceea ce privește diagnosticul prenatal al anomaliilor congenitale renale. Diagnosticul ultrasonografic prenatal al malformațiilor structurale renale are un rol important în managementul afecțiunilor renale congenitale și în acordarea consilierii genetice ulterioare.

În Marea Britanie – NICE (National Institute for Clinical Excellence) recomandă a se oferi gravidelor 2 examinări ultrasonografice (National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health, 2008). În baza acestui program a doua examinare efectuată la 20 săptămâni de gestație are drept scop detectarea anomaliilor structurale fetale. Rata de detecție pentru unele anomalii (incluzând și cele renale) a fost comparată cu datele raportate de „European Network for Surveillance of Congenital Anomalies” incluzând cifre oferite de registrele a 20 de țări, cifre care acoperă 28% din totalul nașterilor din Uniunea Europeană.

## **I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII**

### **1. Dezvoltarea sistemului urinar**

Preocupările legate de diagnosticul prenatal al afecțiunilor renale congenitale cât și modificările în contextul determinismului - considerarea unor factori de risc, justifică prezentarea dezvoltării normale a rinichilor. Examinările ultrasonografice fetale trebuie să fie făcute în baza unui program riguros urmărindu-se atent anatomia fetală.

Sistemul urinar se dezvoltă din mezenchimul intermediar și este asociat îndeosebi în stadiile timpurii cu sistemul reproducător, dar precedându-l pe acesta. Mezenchimul intermediar este dispus longitudinal, la nivelul trunchiului, subjacent somitelor, adiacent mezenchimului splanchnopleural (medial) și celui somato pleural (lateral). A devenit clasic a se descrie sistemul urinar ca o succesiune de trei organe (pronefros, mezonefros și metanefros), succedându-se în timp și spațiu așa încât ultimul dezvoltat să devină rinichi definitiv.

### **2. Sistemul urinar al nou-născutului**

Sistemul urinar al nou-născutului prezintă particularități morfologice și funcționale. La naștere cei doi rinichi cântăresc aproximativ 23 g. Ei funcționează devreme în viața intrauterină și contribuie la producerea lichidului amniotic care înconjoară fetusul. Adăugirea unor noi nefroni corticali este continuă în primele luni de viață extrauterină. Creșterea generală a glomerulilor și tubilor conduce la

dispariția lobulației fetale. Un deficit congenital de nefroni predispune la instalarea hipertensiunii arteriale datorită incapacității rinichiului de a menține homeostazia Na<sup>+</sup>.

### 3. Malformațiile congenitale reno-ureterale

**Tabel I.** Clasificarea malformațiilor renale congenitale

Anomalii de număr	Agenezia renală (uni/bilaterală) Rinichi supranumerar Rinichi "duplex"
Anomalii de mărime	Hipoplazie renală uni/bilaterală Hipoplazie segmentară (rinichiul Ask-Upmark)
Anomalii de sediu	Fără fuziunea rinichilor-ectopii renale (uni/bilaterale, ipsilaterală/contralaterală) <ul style="list-style-type: none"> <li>• înaltă (rinichiul toracic)</li> <li>• joasă (lombară, iliacă, pelvină)</li> </ul> Cu fuziunea rinichilor <ul style="list-style-type: none"> <li>• rinichiul discoid</li> <li>• rinichiul „în potcoavă”</li> <li>• rinichiul sigmoid</li> <li>• simfiza în "L"</li> </ul>
Anomalii de rotație	Malrotație renală <ul style="list-style-type: none"> <li>• rotație excesivă (bazinet posterior)</li> <li>• rotație incompletă (bazinet anterior)</li> <li>• rotație inversă (bazinet lateral)</li> </ul>
Anomalii de structură	Displazia renală <ul style="list-style-type: none"> <li>• Boala polichistică renală autozomal recesivă- tipul Potter I</li> <li>• Displazia renală multichistică (MCDK) - tipul Potter II</li> <li>• Boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD) - tipul Potter III</li> <li>• Displazia chistică obstructivă - tipul Potter IV</li> </ul>
Anomalii vasculare renale	Arteriale - artere renale multiple, accesorii (artera renală accesorie polară inferioară) Venoase - vene renale accesorii, vena renală stângă retrocavă

**Tabel II.** Clasificarea malformațiilor ureterale

Anomalii de traiect	Ureterul retrocav Ureterul retroiliac Ureterul ectopic
Anomalii ale diametrului ureteral	Megaureterul primar/secundar (stenoza porțiunii juxtavezicale a ureterului, cu dilatarea segmentului supraiacent, uretero-hidronefroză) Ureterocelul (proeminența ureterului submucos cu posibilă obstrucție distală și

	uretero-hidronefroză) Diverticul ureteral Stenoză ureterală Sindrom de joncțiune pielo-ureterală
Anomalii de număr	Atrezie ureterală Duplicația pielo-ureterală completă/ incompletă

#### 4. Anomaliile renale în cadrul sindroamelor cromozomiale și noncromozomiale

Anomaliile congenitale renale pot fi sporadice sau familiale, sindromice (asocieri cu malformații ale altor sisteme decât cel renal) sau non-sindromice. Sindroamele în care malformațiile renale nu constituie criterii majore sau minore de diagnostic, dar pot fi întâlnite cu o prevalență crescută comparativ cu populația generală sunt reprezentate de: trisomia 21 (sindromul Down), triploidia (în care poate fi diagnosticată ultrasonografic prenatal displazia chistică renală). Agenezia renală poate fi identificată cu o frecvență scăzută la copiii diagnosticați cu sindrom Poland. Alte sindroame în care au fost identificate sporadic anomalii congenitale reno-ureterale, precum displazia chistică renală, hidronefroza, ectopia renală, agenezia renală sau refluxul vezico-ureteral, sunt sindromul Elejalde, sindromul Schinzel-Giedion, sindromul Baller-Gerold, sindromul Miller-Dieker, sindromul Roberts și sindromul Kabuki.

Malformațiile renale precum rinichiul polichistic pot susține diagnosticul de sindrom Beckwith-Weidemann. Diagnosticul diferențial se face cu sindromul Perlman (în care de asemenea poate fi diagnosticată ultrasonografic prezența bolii polichistice renale autozomal recesive de tipul Potter I și sindromul Zelweger). Trisomia 22, sindromul Schmidt-Fraccaro sau „ochi de pisică” este o aberație cromozomială rară, caracterizată în 70% din cazuri prin malformații uro-genitale precum agenezie renală, hipoplazie renală, rinichi supranumerar. Malformațiile majore care conduc la suspiciunea sau diagnosticul de sindrom Fraser sunt reprezentate de agenezia renală bilaterală (responsabilă pentru prezența oligohidramniosului sever), atrezie laringeală, anomalii cardiace și microftalmia. În cadrul acestui sindrom pot fi întâlnite și alte malformații reno-ureterale, precum rinichiul polichistic și duplicația ureterală.

Malformațiile renale reprezintă unul din cele trei anomalii majore caracteristice sindromului Meckel-Gruber: displazia renală chistică (rinichii au volum crescut și sunt hiperecogeni), encefalocelul occipital și polidactilia. În cadrul sindromului VA(C)TER(L) sunt incluse anomalii renale precum agenezia renală, ectopia renală, hidronefroza și rinichiul “în potcoavă. Anomaliile renale reprezintă o asociere frecventă în tipul II al sindromului Mayer-Rokitansky, alături de malformațiile vertebrale, cardiace și scheletale. Anomaliile renale sunt frecvent diagnosticate în cadrul sindromului Bardet-Biedl și reprezintă principala cauză de deces, fiind considerate caracteristicile cardinale ale acestui sindrom. Primele simptome ale disfuncției renale la pacienții cu sindrom Bardet-Biedl sunt poliuria, polidipsia și incapacitatea de concentrare a urinei, iar tardiv se instalează hipertensiunea și insuficiența renală.

## II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Am fixat următoarele obiective de cercetare:

- Identificarea cazurilor decedate cunoscute sau necunoscute cu anomalii reno-ureterale (corelat cu cauza decesului) și prezența altor anomalii asociate.
- Evaluarea malformațiilor și/sau variantelor anatomice reno-ureterale în perioada neonatală; evaluarea diagnosticului ultrasonografic al anomaliilor reno-ureterale la făt.
- Evaluarea substratului anatomo-ontogenetic al malformațiilor reno-ureterale.
- Evaluarea indicațiilor intervențiilor urologice în anomaliile reno-ureterale. Rezultate. Perspective.

Pentru realizarea obiectivelor propuse, am colaborat cu Departamentul de Anatomie Patologică, Neonatologie și Ginecologie I al Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, precum și cu Secția de Urologie din cadrul Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca și Serviciul de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic de Copii Cluj-Napoca.

### **Studiul 1. Identificarea cazurilor decedate cunoscute sau necunoscute cu anomalii reno-ureterale (corelate cu cauza decesului) și prezența altor anomalii asociate**

Studiul retrospectiv s-a efectuat pe o perioadă de 16 ani (aprilie 1994 - mai 2010) pe un număr de 918 feți, nou-născuți, copii și adolescenți decedați și autopsiați în Serviciul de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic de Copii Cluj-Napoca. Metoda de lucru a constat în studiul protocoalelor de autopsie, iar pentru prelucrarea statistică s-a utilizat mediul pentru calcule statistice și grafică R versiunea 1.15.1. Evaluarea normalității datelor s-a făcut cu ajutorul testului de normalitate Shapiro-Wilk, graficelor quantilă-quantilă, histogramelor, testului logrank și a modelului Cox de regresie hazard proporțională.

Incidența anomaliilor renale congenitale și procentul acestora raportat la numărul total de autopsii efectuate în perioada luată în studiu sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței în tabelul I:

**Tabel I.** Frecvența anomaliilor congenitale renale raportat la numărul total de autopsii efectuate în intervalul aprilie 1994 - mai 2010 în Serviciul de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic de Copii Cluj-Napoca

<b>Tipul anomaliei congenitale renale</b>	<b>Număr de cazuri (%)</b>
Hidronefroză bilaterală	30 (3.27%)
Rinichi polichistic congenital	18 (1.96%)
Hidronefroză stângă	10 (1.09%)
Hipoplazie renală dreaptă	9 (0.98%)
Uretero-hidronefroză bilaterală	9 (0.98%)
Uretero-hidronefroză stângă	8 (0.87%)
Hidronefroză dreaptă	8 (0.87%)
Hipoplazie renală stângă	8 (0.87%)
Hipoplazie renală bilaterală	6 (0.65%)

Agenezie renală stângă	6 (0.65%)
Uretero-hidronefroză dreaptă	5 (0.54%)
Rinichi "în potcoavă"	5 (0.54%)
Sindrom nefrotic congenital	5 (0.54%)
Displazie chistică renală bilaterală	5 (0.54%)
Ectopie renală stângă	3 (0.33%)
Agenezie renală dreaptă	3 (0.33%)
Rinichi discoidal	2 (0.22%)
Osteodistrofie renală congenitală	2 (0.22%)
Ectopie renală bilaterală	2 (0.22%)
Variante anatomice arteriale renale	2 (0.22%)
Displazie chistică renală stângă	2 (0.22%)
Nefrolitiază congenitală	2 (0,22%)
Chist renal unic	1 (0.12%)
Acidoză tubulară renală congenitală	1 (0.11%)
Ectopie renală dreaptă	1 (0.11%)
Variante anatomice venoase renale	1 (0.11%)
Displazie chistică renală dreaptă	1 (0.11%)
Agenezie renală bilaterală	1 (0.11%)

Pe lângă anomaliile congenitale renale menționate am identificat prezența altor modificări macroscopice renale, precum nefromegalia bilaterală în 21 cazuri, nefromegalia stângă în 6 cazuri și nefromegalia dreaptă în 5 cazuri. În 4 cazuri a fost evidențiată hiperplazia compensatorie a rinichiului drept (3 cazuri), respectiv stâng (1 caz). În două cazuri, malformațiile reno-ureterale s-au asociat cu litiază renală bilaterală. Examenul macroscopic renal a evidențiat, de asemenea, prezența rinichiului distrofic (2,8%), a nefrozei coleimice (2,1%) și a nefroangiosclerozei (1 caz). În 0,44% din cazuri s-a observat păstrarea lobulației fetale.

Variantele anatomice arteriale identificate au fost reprezentate într-un caz de divizarea arterei renale drepte în două ramuri la aproximativ 1 cm de emergența ei din aortă, iar într-un alt caz s-a evidențiat anomalie de inserție a arterelor și venelor renale la nivelul rinichiului drept.

Malformațiile reno-ureterale asociate la pacienții cu sindrom Down, sindrom Edwards și sindrom Patau sunt prezentate în tabelul XXXXX.

**Tabel XXXXX.** Malformațiile reno-ureterale diagnosticate în cadrul sindroamelor cromozomiale

<b>Cromozomopatii:</b>	<b>Trisomie 13</b>	<b>Trisomie 18</b>	<b>Trisomie 21</b>	<b>P-value</b>
Hipoplazie renală dreaptă	0	0	1	0.252
Hipoplazie renală stângă	0	0	1	0.227
Hidronefroză stângă	0	0	1	0.276
Hidronefroză dreaptă	0	0	1	0,256
Hidronefroză bilaterală	1	0	1	0.117
Ureterohidronefroză bilaterală	0	0	1	0,176
Agenezie renală stângă	0	0	1	0,218
Displazie chistică renală	0	0	1	0.227
Megaureter drept	0	0	1	0.576
Rinichi "în potcoavă"	0	1	1	<b>0,026</b>

Incidența malformațiilor reno-ureterale în cadrul autopsiilor efectuate a fost de 19,3%, procent care se corelează cu alte studii realizate în populația din sud-estul Europei. Displazia multichistică reprezintă a doua malformație renală întâlnită la nou-născuți după hidronefroză și cea mai frecventă anomalie congenitală renală întâlnită la copii. În studiul nostru, cea mai frecventă anomalie renală diagnosticată a fost hidronefroza congenitală în 48 de cazuri, urmată pe locul doi de rinichiul polichistic congenital și displazia chistică renală (26 cazuri). Displazia renală multichistică (MCDK) și displazia renală obstructivă (ORD) sunt două tipuri diferite de displazie, asociate frecvent cu obstrucția tractului urinar. Cu toate acestea, mecanismul prin care obstrucția determină apariția displaziei la nivel renal pe parcursul embriogenezei este necunoscut. În ambele afecțiuni a fost evidențiată formarea a numeroase chisturi cu predominanță la nivelul zonei nefrogene subcapsulare. Diferențierea între boala polichistică renală autozomal recesivă (ARPKD) și boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD) este uneori dificilă, o mare acuratețe fiind oferită de testele genetice, care însă sunt costisitoare și necesită un interval mare de timp pentru a fi efectuate.

Pacienții cu anomalii mulleriene (MDAs) se asociază frecvent cu anomalii ale tractului urinar, fapt explicat prin interconectarea la nivel embriologic a dezvoltării sinusului urogenital, ductelor Woolfian și Mullerian. În studiul nostru, cea mai frecventă asociere a anomaliilor mulleriene a fost cu agenezia renală unilaterală, urmată de agenezia ureterală unilaterală și displazie chistică renală. Spre deosebire de alte studii, am mai identificat asocierea MDAs cu agenezie unilaterală de trompă uterină și cu atrezie esofagiană. Într-un caz a fost evidențiat sindromul Mayer-Rokitansky, observându-se asocierea: uter hipoplazic, atrezie treimii superioare a vaginului, agenezie renală și ureterală stângă, agenezie ovariană stângă, agenezie pulmonară stângă și atrezie esofagiană. În studiul nostru, cele mai frecvente anomalii uterine ce s-au asociat cu malformații renale au fost uterul didelf, uterul hipoplazic și uterul unicorn.

Rinichiul ectopic reprezintă o anomalie congenitală relativ comună și este mai frecvent întâlnit la sexul masculin. În studiul nostru, rinichiul ectopic a fost identificat cu o frecvență egală la sexul masculin și la sexul feminin, iar cea mai crescută incidență a avut ectopia renală pelvină stângă. Din cele șase cazuri de ectopie renală, două cazuri s-au asociat cu spina bifidă și malformație Arnold-Chiari, iar două cazuri s-au asociat cu splina supranumerară. De asemenea, în studiul nostru, rinichiul ectopic s-a asociat cu alte malformații precum: atrezie de esofag, atrezie ano-rectală, fistulă recto-vaginală, atrepsie, atrezie duodenală, incluzie de pancreas la nivel subpiloric, anomalii cardiace și pulmonare, precum și cu varianta anatomică arterială renală.

Variantele anatomice arteriale renale pot avea originea nu doar la nivelul aortei lombare, ci și la nivelul arterelor iliace, mezentericelor superioare și inferioare, trunchiului celiac, arterei colice mijlocii, lombare, sacrală mediană, precum și la nivelul arterelor renale contralaterale.

Concordanța diagnosticului clinic cu diagnosticul anatomopatologic a fost totală în 58,1% din cazuri și absentă în 30,4% din cazuri. În 11,4% din cazuri am identificat concordanța parțială a diagnosticului clinic cu diagnosticul anatomopatologic. Acest fapt confirmă importanța realizării autopsiilor la feți, nou-născuți și copii decedați, subliniind contribuția anatomopatologului și a managementului multidisciplinar al anomaliilor congenitale identificate pre/post natal, cu posibilitatea consilierii genetice parentale ulterioare.

Malformațiile renale pot constitui componenta unor sindroame cromozomiale sau sporadice (non-sindromice). Malformațiile renale reprezintă o cauză importantă de mortalitate și morbiditate perinatală. Deși examenul ultrasonografic are o importanță deosebită în stabilirea diagnosticului prenatal al anomaliilor congenitale renale, în cazul avortului medical sau al decesului perinatal, autopsia fetală și examenul histopatologic al rinichilor au o contribuție covârșitoare pentru confirmarea diagnosticului clinic.



## **Studiul 2. Substratul anatomo-ontogenetic al malformațiilor reno-ureterale**

Substratul anatomo-ontogenetic al malformațiilor reno-ureterale a fost evidențiat în cadrul unui studiu retrospectiv, realizat pe un număr de 561 cazuri de feți și nou-născuți decedați, autopsiați în Laboratorul de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj în intervalul ianuarie 2009 – decembrie 2011. Malformațiile renale au fost diagnosticate la șase cazuri de feți și nou-născuți pe care le-am studiat. Dintre acestea, trei cazuri au prezentat malformații reno-ureterale asociate în cadrul unor sindroame plurimalformative, un caz a prezentat sindrom CHARGE, un caz a fost diagnosticat cu sindrom Meckel-Gruber și un caz a fost diagnosticat cu suspiciune de sindrom Kallmann. La cinci cadavre am studiat caracteristicile anatomice ale rinichilor fără malformații la diferite vârste de dezvoltare embrionară. În prezenta lucrare s-a efectuat atât studiul macroscopic, cât și studiul microscopic al rinichilor în cadrul malformațiilor renale decelate. În studiul nostru, malformațiile reno-ureterale evidențiate în cadrul sindromului CHARGE au fost hidronefroza bilaterală, stenoza ureterală bilaterală și persistența lobulației fetale. Alte anomalii identificate la pacientul diagnosticat cu sindrom CHARGE au fost hipoplazia de glandă suprarenală, cheilognatopalatoschizis, aplatizarea bazei de implantare a nasului, arhinencefalie, agenezie de vermis, polidactilie, defect de sept atrial, defect de sept ventricular, ventricul drept cu dublă cale de ejecție, lobație pulmonară incompletă a plămânului drept și scizuri suplimentare la nivelul plămânului stâng. De asemenea, cazul diagnosticat de noi cu sindrom CHARGE a prezentat și anomalii ale aparatului digestiv, care sunt mai rar menționate în literatura de specialitate, și anume colecist hipoplazic, cec și apendice situat subhepatic. Malformațiile renale sunt mai frecvent întâlnite la pacienții diagnosticați cu sindrom Kallmann decât se credea anterior, cele mai frecvente fiind agenzia renală unilaterală sau bilaterală, hipoplazia renală, malrotația renală, rinichiul "în potcoavă", hidronefroza, refluxul vezico-ureteral și duplicația ureterală. În studiul nostru, malformațiile reno-ureterale identificate la pacientul diagnosticat cu sindrom Kallmann au fost displazia multichistică renală dreaptă, hidronefroza stângă, hipoplazia renală stângă și stenoza ureterală. Asociat a prezentat agenzia tracturilor și bulbilor olfactivi, ectopie testiculară și malformații la nivelul organelor genitale externe, anomalii ale aparatului cardiovascular și digestive. Diagnosticul clinic s-a corelat cu diagnosticul anatomopatologic la avortonul diagnosticat cu sindrom CHARGE. La cazul diagnosticat cu sindrom Meckel-Gruber nu a existat concordanță între diagnosticul clinic și cel anatomopatologic. Absența concordanței sau concordanța parțială între diagnosticul clinic și diagnosticul anatomopatologic subliniază importanța autopsiei neonatale în stabilirea diagnosticului sindroamelor plurimalformative.

## **Studiul 3. Malformații și/sau variante anatomice reno-ureterale în perioada neonatală**

În cadrul proiectului de cercetare doctorală, ne-am propus să studiem prevalența malformațiilor reno-ureterale la nou-născuți, profilul acestora, posibili factori etiopatogenetici, asocierea cu alte afecțiuni malformative uro-genitale sau cu malformații nerenale, respectiv cu afecțiuni nemalformative, precum și concordanța diagnosticului prenatal cu diagnosticul postnatal.

Studiul retrospectiv s-a efectuat în intervalul ianuarie 2009-decembrie 2011, pe un număr de 41 de nou-născuți care au prezentat malformații reno-ureterale, dintr-un număr total de 6546 de nou-născuți din Clinica Ginecologie I Cluj-Napoca. Metoda de lucru a constat în studiul datelor clinice, paraclinice și imagistice prezente în foile de observație ale pacienților, iar pentru prelucrarea statistică s-a utilizat mediul pentru calcule statistice și grafică R versiunea 1.15.1. Evaluarea normalității datelor s-a făcut cu ajutorul testului de normalitate Shapiro-Wilk, graficelor quantilă-quantilă, histogramelor.

Malformațiile congenitale reno-ureterale pot fi diagnosticate nu doar prenatal, ci și în timpul copilăriei sau chiar tardiv la adult. Hidronefroza diagnosticată prenatal poate reprezenta un factor predictiv pentru un variat număr de afecțiuni renale, dintre care amintim valvele uretrale posterioare (VUP), sindromul de joncțiune pielo-ureterală (UPJO), obstrucția joncțiunii vezico-ureterale, megaureterul, disgenezia cloacală și refluxul vezico-ureteral (PUV). Ultrasonografia efectuată postnatal este metoda diagnostică inițială pentru evaluarea hidronefrozei fetale. Aceasta este indicat să se efectueze la câteva zile după naștere.

Gradele ușoare de hidronefroză diagnosticate la nou-născut sunt în unele cazuri variante anatomice renale. Progresele recente în stabilirea diagnosticului prenatal au făcut posibilă recunoașterea variantelor anatomice și a modificărilor arhitecturale patologice ale rinichiului și căilor urinare.

#### **Studiul 4. Evaluarea indicațiilor intervențiilor urologice în anomaliile reno-ureterale la copii. Rezultate. Perspective.**

Anomaliile congenitale ale tractului urinar se asociază cu o rată crescută a mortalității la copii, în special dacă acestea sunt reprezentate de anomalii structurale de dezvoltare a rinichilor. Diagnosticul ultrasonografic prenatal al malformațiilor renale neletale are o importanță deosebită în instituirea precoce a tratamentului postnatal.

Deși procentul malformațiilor renale diagnosticate prenatal s-a îmbunătățit în ultimii ani, în literatura de specialitate există puține date în ceea ce privește indicațiile și momentul optim al intervențiilor urologice în anomaliile reno-ureterale la copii.

Pornind de la datele existente în literatură și de la rezultatele noastre prezentate în capitolele precedente ne-am fixat ca obiectiv evaluarea indicațiilor intervențiilor urologice în anomaliile reno-ureterale la copii. De asemenea, ne-am propus să evaluăm rezultatele obținute prin tratamentul modern al malformațiilor renale și perspectivele spre care se îndreaptă noile metode de diagnostic și tratament în urologia pedriatică.

Tratamentul copiilor cu malformații reno-ureterale a fost realizat în Departamentul de Urologie Pediatrică din cadrul Secției de Urologie a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca, serviciu coordonat de Prof. dr. Ioan Coman, în colaborare cu Dr. Dan V. Stanca. Am evaluat datele medicale și protocoalele operatorii ale copiilor operați în intervalul ianuarie 2007- ianuarie 2012.

Am înregistrat tipurile de proceduri diagnostice efectuate în cadrul bilanțului diagnostic preoperator în vederea stabilirii indicației intervenției urologice, tipul de intervenție chirurgicală efectuată (clasică sau minim invazivă), numărul de pacienți supuși tratamentului chirurgical, rezultatele obținute și perspectivele de viitor în contextul dezvoltării chirurgiei laparoscopice și a chirurgiei robotice.

Protocoalele de diagnostic preoperator au cuprins următoarele investigații: ecografie abdominală, scintigrafie renală, urografie, cistografie retrogradă, uretrocistoscopie, laparoscopie diagnostică. Intervențiile chirurgicale au fost realizate în cadrul blocului operator al Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca.

În intervalul ianuarie 2007- ianuarie 2012, în Departamentul de Urologie Pediatrică de la Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca au fost operați un număr de 153 de pacienți cu malformații ale tractului urinar, dintre care 101 (66%) de copii cu anomalii congenitale reno-ureterale. Vârsta mediană a copiilor operați cu malformații reno-ureterale a fost de 5 ani [2-10], cu o minimă de 1 an și o maximă de 18 ani. Dintre aceștia, 68% au provenit din mediul urban și 63% au fost pacienți pediatrici de sex masculin.

În ultimii 20 de ani a existat o creștere semnificativă a numărului total de nefrectomii pentru displazie multichistică renală, în timp ce proporția nefrectomiilor pentru reflux-vezico-ureteral a rămas constantă. Apariția noilor tehnici chirurgicale a determinat o creștere a numărului de nefrectomii parțiale comparativ cu procentul nefrectomiilor totale la pacienții cu afectare renală localizată, cu alternativa atractivă a prezervării parenchimului renal funcțional. În ultimul deceniu, noile principii de tratament a displaziei multichistice renale au determinat scăderea numărului de nefrectomii efectuate și creșterea incidenței abordului terapeutic conservativ prin monitorizarea ultrasonografică a pacienților pediatrici cu displazie chistică renală. Cea mai frecventă anomalie congenitală renală diagnosticată în studiul nostru a fost reprezentată de hidronefroza congenitală prin sindrom de joncțiune pielo-ureterală (44,5%), urmată de refluxul vezico-ureteral (22,7%) și de megaureterul obstructiv primar (13,8%).

Copiii diagnosticați cu displazie multichistică renală prezintă o incidență crescută a anomaliilor congenitale renale contralaterale sau ipsilaterale, cu precădere refluxul vezico-ureteral (15%) și obstrucția joncțiunii pielo-ureterale (3-12%). În studiul nostru, copiii cu displazie renală multichistică au prezentat asociat malformații ale tractului urinar inferior (fistulă uretro-cutanată peniană distală, hipospadias penian și strictură uretrală) și malformații congenitale cardiace (prolaps de valvă mitrală și insuficiență mitrală).

În studiul nostru am evidențiat asocierea la copiii operați în cadrul Secției de Urologie a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca în intervalul ianuarie 2007- ianuarie 2012 a unor sindroame precum sindromul Down, sindromul Poland – Moebius și sindromul Beckwith-Wiedemann. Diagnosticul antenatal al malformațiilor reno-ureterale la copiii operați în cadrul Secției de Urologie a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca a fost stabilit într-un procent scăzut (2,9). Proporția scăzută a diagnosticului prenatal al malformațiilor reno-ureterale sugerează necesitatea unei examinări ultrasonografice de rutină, atât prenatal, cât și postnatal înainte de externarea din maternitate.

## **Concluzii generale**

1. Incidența malformațiilor reno-ureterale la cazurile de feți, nou-născuți și copii decedați și autopsiați în cadrul Serviciului de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic de Copii Cluj-Napoca a fost de 19,3%. Malformațiile reno-ureterale au fost evidențiate mai frecvent la cazurile de feți și copii autopsiate de sex masculin(67,7%).

2. La cazurile autopsiate cele mai frecvente au fost anomalii ale parenchimului renal (81,9%), în timp ce anomaliiile sistemului pelviureteral au reprezentat 18% din totalul malformațiilor reno-ureterale.

3. Anomaliile congenitale reno-ureterale la cazurile autopsiate au avut o incidență crescută la nou-născuți.

4. Cea mai frecventă anomalie renală diagnosticată la cazurile decedate și autopsiate a fost hidronefroza congenitală, urmată pe locul doi de rinichiul polichistic congenital și displazia multichistică renală.

5. La cazurile de feți, nou-născuți și copii decedați și autopsiați am evidențiat incidența cea mai ridicată a anomaliilor reno-ureterale bilaterale (44,6%), pe locul doi situându-se malformațiile reno-ureterale stângi (30,5%). Cea mai frecventă anomalie ureterală identificată a fost atrezia ureterală stângă.

6. Malformațiile reno-ureterale izolate la cazurile autopsiate au avut o incidență scăzută, în 96% din cazuri anomaliile congenitale renale fiind diagnosticate în cadrul anomaliilor complexe multisistemice.

7. La cazurile de feți, nou-născuți și copii decedați și autopsiați în cadrul Serviciului de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic de Copii Cluj-Napoca, malformațiile renale s-au asociat cel mai frecvent cu anomalii congenitale cardiovasculare (23,8%), urmate de anomalii digestive (17,4%), anomalii sistemului locomotor (14%) și cele ale aparatului genito-urinar (11,1%). Cele mai puțin frecvente anomalii asociate cu malformațiile reno-ureterale au fost anomalii sistemului endocrin (0,7%). Asocierea semnificativă statistic între malformațiile reno-ureterale la pacienții pediatrici decedați și malformațiile genito-urinare a fost evidențiată în cazurile diagnosticate cu ureterohidronefroză, atrezie ureterală stângă, stenoză ureterală stângă, megaureter drept, ureter ectopic și rinichi discoidal.

8. Malformațiile cardiovasculare cele mai frecvente care s-au asociat cu malformații renale la cazurile decedate și autopsiate au fost defectul de sept atrial de tip ostium secundum (16,4%), hipertrofia ventriculară dreaptă (10,1%) și persistența canalului arterial (9%). Malformația digestivă cel mai frecvent asociată la copiii cu anomalii reno-ureterale autopsiați a fost atrezia esofagiană (8,5%). Anomaliile de sistem osteo-muscular care s-au asociat cu incidența cea mai ridicată cu malformațiile renale la cazurile autopsiate au fost spina bifidă dorso-lombară (8,5%), laparoscchizis (4,5%) și cheilognatopalatoschizis (2,8%). Dintre anomalii sistemului respirator, cel mai frecvent asociate cu malformațiile renale la pacienții pediatrici decedați și autopsiați au fost anomalii de septare pulmonară și izomerismul bronșic stâng (3,9%), iar anomalia genito-urinară care a avut incidența cea mai ridicată au fost criptorhidia bilaterală (8,4%).

9. Cele mai frecvente sindroame plurimalformative și afecțiuni ereditare diagnosticate la feții, nou-născuții și copiii decedați și autopsiați care s-au asociat cu malformații reno-ureterale au fost fibroza chistică (1,4%), trisomia 21 (1%), asocierea VA(C)TER(L) (0,7%) și sindromul Di George (0,5%).

10. În studiul nostru am evidențiat prezența la cazurile autopsiate a unor asocieri rare între sindroame precum: asocierea între fibroza chistică și sindromul Down, fibroza chistică și sindromul Patau, sindromul Di George și sindromul Down, sindromul Noonan și osteodistrofia renală congenitală. De asemenea, am identificat la pacienții pediatrici autopsiați prezența malformațiilor reno-ureterale în cadrul unor sindroame plurimalformative care în literatura de specialitate sunt menționate ca având extrem de rar sau deloc componența malformativă renală asociată precum: sindromul Ivemark, sindromul Pierre-Robin, sindromul Kostmann, malformația Arnold- Chiari și sindromul Caroli.

11. Incidența mare a sindroamelor rămase nediagnosticate după bilanțul standard antenatal și perinatal, precum și riscul de recurență crescut al unor malformații renale și sindroame cu componența malformativă renală asociată trebuie să atragă atenția asupra importanței autopsiei neonatale în acordarea consilierii genetice parentale ulterioare. Autopsia neonatală este decisivă pentru diagnosticul sindroamelor plurimalformative.

12. Incidența malformațiilor reno-ureterale la feții și nou-născuții decedați și autopsiați în cadrul Laboratorului de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj în intervalul ianuarie 2009 – decembrie 2011 a fost de 1,07%.

13. Malformațiile reno-ureterale la feți și nou-născuți se asociază frecvent cu anomalii la nivelul capului (componența somatică) și cu lobație pulmonară incompletă.

14. Ectopia renală, apărută prin oprirea procesului de ascensionare a rinichilor la nivelul lojei lombare se asociază frecvent cu ectopia testiculară apărută prin întârzierea descinderii testiculelor prin canalul inghinal până la nivelul scrotului, mecanismul acestei asocieri fiind incomplet elucidat.

15. Malformațiile reno-ureterale au fost evidențiate la 0,6% din totalul nou-născuților din Clinica Ginecologie I Cluj-Napoca în intervalul ianuarie 2009-decembrie 2011, cel mai frecvent fiind diagnosticate la băieți (56,1%). Malformațiile renale bilaterale au fost semnificativ statistic mai frecvente la nou-născuții de sex masculin ( $p=0,010$ ).

16. Hidronefroza și rinichiul polichistic sunt cele mai frecvente malformații renale identificate prin examinare ultrasonografică prenatală.

17. Malformațiile reno-ureterale diagnosticate la nou-născuți se asociază frecvent (43,9%) cu alte malformații cardiace, cerebrale, digestive, osoase, sau alte malformații ale tractului genito-urinar, unele în cadrul unor sindroame plurimalformative.

18. Cele mai frecvente anomalii congenitale asociate cu malformațiile renale la nou-născuți au fost malformațiile urogenitale (16,9%), dintre care cel mai frecvent s-a asociat hidrocelul bilateral și malformațiile cardiace (14,4%), pe primul loc clasându-se persistența canalului arterial.

19. Malformațiile renale la nou-născuți s-au asociat frecvent (78%) cu afecțiuni nemalformative respiratorii, neurologice, cardio-circulatorii, cutanate.

20. Nu am constatat un risc crescut de apariție a malformațiilor renale la nou-născuții dismaturi și la nou-născuții prematuri.

21. Diagnosticul ultrasonografic prenatal al malformațiilor renale bilaterale a fost stabilit la o vârstă gestațională mai mică (23,5 săptămâni), comparativ cu diagnosticul prenatal al malformațiilor renale unilaterale (28 săptămâni).

22. Diagnosticul antenatal al malformațiilor renale permite tratamentul profilactic al infecțiilor urinare și scade riscul complicațiilor severe ale acestora. Se recomandă confirmarea ecografică postnatală a diagnosticului și urmărirea în evoluție a funcției renale, a eventualelor anomalii genitale și a apariției refluxului vezico-ureteral.

23. Spectrul indicațiilor intervențiilor urologice a urmat în ultimii ani o tendință mai conservatoare, cu scăderea numărului de nefrectomii, efectuate pentru hidronefroza congenitală prin sindrom de joncțiune pielo-ureterală și creșterea numărului de pieloplastii.

24. Afecțiunile pentru care au fost efectuate tehnici de tratament minim invazive au fost sindromul de joncțiune pielo-ureterală, displazia renală multichistică și stenozele ureterale. Au fost efectuate nefrectomie laparoscopică, inserția endoscopică a stentului ureteral, pieloplastie laparoscopică și pieloplastie minim invazivă asistată robotic.

25. Incidența malformațiilor reno-ureterale a fost crescută la pacienții pediatrici de sex masculin (63%), vârsta mediană a copiilor operați cu malformații reno-ureterale fiind de 5 ani. Malformațiile renale cu cea mai crescută incidență ce au fost abordate terapeutic chirurgical în studiul nostru au fost reprezentate de hidronefroza congenitală prin sindrom de joncțiune pielo-ureterală (44,5%) și refluxul vezico-ureteral (22,7%).

26. Malformațiile reno-ureterale la copiii operați s-au asociat cu malformații ale tractului urinar inferior și cu sindroame plurimalformative, precum sindromul Down, sindromul Poland-Moebius și sindromul Beckwith-Wiedemann.

27. Chirurgia minim invazivă asistată robotic constituie o perspectivă valoroasă în tratamentul diverselor afecțiuni urologice pediatrice, precum pieloplastia și reimplantarea uretero-vezicală pentru reflux vezico-ureteral, permițând efectuarea de disecții laborioase în spații limitate, posibilitatea de a efectua micro-anastomoze și reducerea semnificativă a perioadei de spitalizare.

---

ABSTRACT OF THE DOCTORAL THESIS

# Renal malformations and/or renal anatomic variants in children

---

Doctoral candidate **Carmen Maria Micu**

---

Scientific Director Prof. Dr. **Nicolae Miu**

---



# CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>CURRENT STAGE OF KNOWLEDGE</b>	17
1. Development of the urinary system	19
2. The urinary system of the newborn	29
3. Congenital reno-ureteral malformations	31
4. Renal anomalies in chromosomal and non-chromosomal syndromes	39
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	45
4. Working hypothesis/objectives	47
5. General methodology	47
6. Study 1. Identification of deceased cases with known and unknown reno-ureteral anomalies (correlated with the cause of death) and presence of other associated anomalies	49
4. Study 2. The anatomo-ontogenetic substrate of reno-ureteral malformations	93
6. Study 3. Renal malformations and/or reno-ureteral anatomic variants in the neonatal period	113
6. Study 4. Evaluation of urological surgery indications in reno-ureteral anomalies in children. Results. Prospects	127
7. General conclusions (synthesis)	141
8. Originality and innovative contributions of the thesis	145
<b>REFERENCES</b>	147

**KEY WORDS:** renal malformations, prenatal ultrasound diagnosis, plurimalformative syndromes, perinatal autopsy, minimally invasive urological surgery

## **INTRODUCTION**

The congenital anomalies of the kidney and urinary tract are among the most frequent congenital anomalies found in children and include a wide range of disorders such as renal hypoplasia/dysplasia, multicystic renal dysplasia, renal agenesis, hydronephrosis, pyelo-ureteral duplication, megaureter, ureterohydronephrosis and ureteropelvic junction obstruction. Over the past two decades, there have been major changes regarding the prenatal diagnosis of congenital renal anomalies. The prenatal ultrasound diagnosis of structural renal malformations plays an important role in the management of congenital renal disorders and in subsequent genetic counseling.

In Great Britain – NICE (National Institute for Clinical Excellence) recommends the performance of two ultrasound examinations in pregnant women (National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health, 2008). Based on this program, the second examination performed at 20 gestational weeks is aimed at detecting structural fetal anomalies. The rate of detection for some anomalies (including renal anomalies) was compared to the data reported by the “European Network for Surveillance of Congenital Anomalies”, including figures provided by the registries of 20 countries, which cover 28% of all births in the European Union.

## **III. CURRENT STAGE OF KNOWLEDGE**

### **1. Development of the urinary system**

The preoccupations concerning the prenatal diagnosis of congenital renal disorders and the changes in the context of determinism – consideration of some risk factors, justify the presentation of the normal development of the kidneys. Fetal ultrasound examinations should be performed based on a rigorous program, with the careful monitoring of fetal anatomy.

The urinary system develops from the intermediate mesenchyme and is associated, particularly in the early stages, with the reproductive system that it precedes. The intermediate mesenchyme is arranged longitudinally at the level of the trunk, subjacent to somites, adjacent to the splanchnopleuric (medial) mesenchyme and to the somatopleuric (lateral) mesenchyme. The urinary system is classically described as a succession of three organs (pronephros, mesonephros and metanephros), which succeed one another in time and space, so that the last develops into the definitive kidney.

### **2. The urinary system of the newborn**

The urinary system of the newborn has morphological and functional peculiarities. At birth, the two kidneys weigh approximately 23 g. They start functioning early in the intrauterine life and contribute to the production of amniotic fluid that surrounds the fetus. The addition of new cortical nephrons is continuous during the first months of extrauterine life. The general growth of glomeruli and tubules leads to the disappearance of fetal lobulation. A congenital nephron deficit predisposes to the development of arterial hypertension due to the incapacity of the kidney to maintain Na<sup>+</sup> homeostasis.



### 3. Congenital reno-ureteral malformations

**Table I.** Classification of congenital reno-ureteral malformations

Number anomalies	Renal agenesis (uni/bilateral) Supernumerary kidney “Duplex” kidney
Size anomalies	Uni/bilateral renal hypoplasia Segmental hypoplasia (Ask-Upmark kidney)
Location anomalies	Without the fusion of the kidneys - renal ectopia (uni/bilateral, ipsilateral/contralateral) <ul style="list-style-type: none"> <li>• high (thoracic kidney)</li> <li>• low (lumbar, iliac, pelvic)</li> </ul> With the fusion of the kidneys <ul style="list-style-type: none"> <li>• discoid kidney</li> <li>• horseshoe kidney</li> <li>• sigmoid kidney</li> <li>• “L” symphysis</li> </ul>
Rotation anomalies	Renal malrotation <ul style="list-style-type: none"> <li>• excessive rotation (posterior renal pelvis)</li> <li>• incomplete rotation (anterior renal pelvis)</li> <li>• inverse rotation (lateral renal pelvis)</li> </ul>
Structure anomalies	Renal dysplasia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autosomal recessive polycystic kidney disease - Potter I type</li> <li>• Multicystic dysplastic kidney (MCDK) - Potter II type</li> <li>• Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) - Potter III type</li> <li>• Obstructive cystic dysplasia - Potter IV</li> </ul>
Renal vascular anomalies	Arterial - accessory multiple renal arteries, (lower pole accessory renal artery) Venous - accessory renal veins, left retrocaval renal vein

**Table II.** Classification of ureteral malformations

Tract anomalies	Retrocaval ureter Retroiliac ureter Ectopic ureter
Ureteral diameter anomalies	Primary/secondary megaureter (stenosis of the juxtavesical portion of the ureter, with the dilation of the suprajacent segment, ureterohydronephrosis) Ureterocele (prominence of the submucous ureter, with possible distal obstruction and ureterohydronephrosis) Ureteral diverticulum Ureteral stenosis

	Ureteropelvic junction obstruction
Number anomalies	Ureteral atresia Complete/ incomplete pyelo-ureteral duplication

#### 4. Renal anomalies in chromosomal and non-chromosomal syndromes

Congenital renal anomalies can be sporadic or familial, syndromic (associations with malformations of other systems than the renal system) or non-syndromic. Syndromes in which renal malformations are not major or minor diagnostic criteria but can be found with an increased prevalence compared to the general population are represented by: trisomy 21 (Down syndrome), triploidy (in which cystic renal dysplasia can be prenatally diagnosed). Renal agenesis can be detected with a low frequency in children diagnosed with Poland syndrome. Other syndromes in which congenital reno-ureteral anomalies such as cystic renal dysplasia, hydronephrosis, renal ectopia, renal agenesis or vesicoureteral reflux have been sporadically identified are Elejalde syndrome, Schinzel-Giedion syndrome, Baller-Gerold syndrome, Miller-Dieker syndrome, Roberts syndrome and Kabuki syndrome.

Renal malformations such as polycystic kidney may support the diagnosis of Beckwith-Weidemann syndrome. Differential diagnosis is made with Perlman syndrome (in which the presence of autosomal recessive polycystic kidney disease (Potter I) and Zelweger syndrome can also be diagnosed by ultrasound). Trisomy 22, Schmidt-Fraccaro or "cat eye" syndrome is a rare chromosomal aberration, characterized in 70% of the cases by urogenital malformations such as renal agenesis, renal hypoplasia, supernumerary kidney. Major malformations that lead to the suspicion or the diagnosis of Fraser syndrome are represented by bilateral renal agenesis (responsible for the presence of severe oligohydramnios), laryngeal atresia, cardiac anomalies and microphthalmia. In this syndrome, other reno-ureteral malformations can be found, such as polycystic kidney and ureteral duplication.

Renal malformations represent one of the three major anomalies characteristic of Meckel-Gruber syndrome: cystic renal dysplasia (enlarged and hyperechogenic kidneys), occipital encephalocele and polydactyly. VA(C)TER(L) syndrome includes renal anomalies such as renal agenesis, renal ectopia, hydronephrosis and horseshoe kidney. Renal anomalies are a frequent association in type II Mayer-Rokitansky syndrome, along with vertebral, cardiac and skeletal malformations. Renal anomalies are frequently diagnosed in Bardet-Biedl syndrome and represent the main cause of death, being considered the cardinal characteristics of this syndrome. The first symptoms of renal dysfunction in patients with Bardet-Biedl syndrome are polyuria, polydipsia and the incapacity of the kidney to concentrate urine, while hypertension and renal failure develop at a late stage.

## IV. PERSONAL CONTRIBUTION

We set the following research objectives:

- Identification of deceased cases with known or unknown reno-ureteral anomalies (correlated with the cause of death) and presence of associated anomalies.
- Evaluation of malformations and/or reno-ureteral anatomic variants in the neonatal period; evaluation of the ultrasound diagnosis of reno-ureteral anomalies in the fetus.
- Evaluation of the anatomo-ontogenetic substrate of reno-ureteral malformations.
- Evaluation of urological surgery indications in reno-ureteral anomalies. Results. Prospects.

For the achievement of the proposed objectives, we collaborated with the Department of Pathological Anatomy, Neonatology and Gynecology I of the “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, as well as with the Department of Urology of the Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca and the Service of Pathological Anatomy of the Pediatric Clinical Hospital Cluj-Napoca.

### **Study 1. Identification of deceased cases with known or unknown reno-ureteral anomalies (correlated with the cause of death) and presence of other associated anomalies**

The retrospective study was performed over a period of 16 years (April 1994 – May 2010) in 918 fetuses, newborns, children and adolescents deceased and autopsied in the Service of Pathological Anatomy of the Pediatric Clinical Hospital Cluj-Napoca. The working method consisted of the study of autopsy protocols and for statistical processing, the R software for statistical calculation, version 1.15.1, was used. The normality of data was evaluated using the Shapiro-Wilk normality test, quantile-quantile graphs, histograms, logrank test and Cox proportional hazard regression model.

The incidence of congenital renal anomalies and their percentage of the total number of autopsies performed in the studied period are shown in decreasing order of their frequency in Table I:

**Table I.** Frequency of congenital renal anomalies in the total number of autopsies performed in the period April 1994 – May 2010 in the Service of Pathological Anatomy of the Pediatric Clinical Hospital Cluj-Napoca

Type of congenital renal anomaly	Number of cases (%)
Bilateral hydronephrosis	30 (3.27%)
Congenital polycystic kidney	18 (1.96%)
Left hydronephrosis	10 (1.09%)
Right renal hypoplasia	9 (0.98%)
Bilateral ureterohydronephrosis	9 (0.98%)
Left ureterohydronephrosis	8 (0.87%)
Right hydronephrosis	8 (0.87%)
Left renal hypoplasia	8 (0.87%)
Bilateral renal hypoplasia	6 (0.65%)

Left renal agenesis	6 (0.65%)
Right ureterohydronephrosis	5 (0.54%)
Horseshoe kidney	5 (0.54%)
Congenital nephrotic syndrome	5 (0.54%)
Bilateral cystic renal dysplasia	5 (0.54%)
Left renal ectopia	3 (0.33%)
Right renal agenesis	3 (0.33%)
Discoid kidney	2 (0.22%)
Congenital renal osteodystrophy	2 (0.22%)
Bilateral renal ectopia	2 (0.22%)
Renal arterial anatomic variants	2 (0.22%)
Left cystic renal dysplasia	2 (0.22%)
Congenital nephrolithiasis	2 (0.22%)
Single renal cyst	1 (0.12%)
Congenital renal tubular acidosis	1 (0.11%)
Right renal ectopia	1 (0.11%)
Renal venous anatomic variants	1 (0.11%)
Right cystic renal dysplasia	1 (0.11%)
Bilateral renal agenesis	1 (0.11%)

In addition to the mentioned congenital renal anomalies, we detected the presence of other macroscopic renal changes such as bilateral nephromegaly in 21 cases, left nephromegaly in 6 cases, and right nephromegaly in 5 cases. In 4 cases, compensatory hyperplasia of the right kidney (3 cases) and left kidney (1 case) was evidenced. In two cases, reno-ureteral malformations were associated with bilateral renal lithiasis. Macroscopic renal examination also evidenced the presence of dystrophic kidney (2.8%), cholemic nephrosis (2.1%) and nephroangiosclerosis (1 case). In 0.44% of the cases, fetal lobulation was maintained.

The arterial anatomic variants identified were represented in one case by the division of the right renal artery into two branches at approximately 1 cm from its emergence from the aorta, and in another case, a renal artery and vein insertion anomaly in the right kidney was found.

The associated reno-ureteral malformations in patients with Down syndrome, Edwards syndrome and Patau syndrome are shown in Table XXXXX.

**Table XXXXX.** Reno-ureteral malformations diagnosed in chromosomal syndromes

Chromosopathies	Trisomy 13	Trisomy 18	Trisomy 21	P-value
Right renal hypoplasia	0	0	1	0.252
Left renal hypoplasia	0	0	1	0.227
Left hydronephrosis	0	0	1	0.276
Right hydronephrosis	0	0	1	0,256
Bilateral hydronephrosis	1	0	1	0.117
Bilateral ureterohydronephrosis	0	0	1	0,176
Left renal agenesis	0	0	1	0,218
Cystic renal dysplasia	0	0	1	0.227
Right megaureter	0	0	1	0.576
Horseshoe kidney	0	1	1	0.026

The incidence of reno-ureteral malformations in the autopsies performed was 19.3%, a percentage that correlates with other studies carried out in the South-Eastern European population. Multicystic dysplasia is the second most frequent renal malformation found in newborns after hydronephrosis and the most frequent congenital renal anomaly found in children. In our study, the most frequent diagnosed renal anomaly was congenital hydronephrosis in 48 cases, followed by congenital polycystic kidney and cystic renal dysplasia (26 cases). Multicystic dysplastic kidney (MCDK) and obstructive renal dysplasia (ORD) are two different types of dysplasia, frequently associated with urinary tract obstruction. However, the mechanism by which obstruction causes the development of renal dysplasia during embryogenesis is not known. In both disorders, the formation of many cysts, predominantly in the subcapsular nephrogenic zone, has been evidenced. The differentiation between autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) and autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is sometimes difficult; genetic tests allow for a high accuracy, but these are expensive and require an extended length of time.

Patients with mullerian duct anomalies (MDAs) frequently have associated urinary tract anomalies, which is explained by the interconnection at embryological level of the development of the urogenital sinus, Wolff duct and Muller duct. In our study, the most frequent association of mullerian duct anomalies was with unilateral renal agenesis, followed by unilateral ureteral agenesis and cystic renal dysplasia. Unlike other studies, we also identified the association of MDAs with unilateral fallopian tube agenesis and esophageal atresia. In one case, the Mayer-Rokitansky syndrome was evidenced, the following association being found: hypoplastic uterus, atresia of the upper third of the vagina, left renal and ureteral agenesis, left ovarian agenesis, left pulmonary agenesis, and esophageal atresia. In our study, the most frequent uterine anomalies that were associated with renal malformations were didelphic uterus, hypoplastic uterus, and unicorn uterus.

Ectopic kidney represents a relatively common congenital anomaly and is more frequently found in males. In our study, ectopic kidney was identified with an equal frequency in males and females, and the highest incidence was that of left pelvic ectopic kidney. Of the six cases of renal ectopia, two cases were associated with spina bifida and Arnold-Chiari malformation, and two cases were associated with supernumerary spleen. In our study, ectopic kidney was associated with other malformations: esophageal atresia, anorectal atresia, rectovaginal fistula, athrepsy, duodenal atresia, inclusion of the pancreas at subpyloric level, cardiac and pulmonary anomalies, as well as renal arterial anatomic variant.

Renal arterial anatomic variants may originate not only in the lumbar aorta, but also in the iliac arteries, superior and inferior mesenteric arteries, celiac trunk, middle colic artery, lumbar artery, median sacral artery, as well as in the contralateral renal arteries.

The matching of clinical diagnosis with anatomopathological diagnosis was total in 58.1% of the cases and absent in 30.4% of the cases. In 11.4% of the cases, we identified the partial matching of clinical and anatomopathological diagnosis. This confirms the importance of autopsy in deceased fetuses, newborns and children and emphasizes the contribution of the anatomopathologist and of the multidisciplinary management of congenital anomalies detected pre-/post-natally, with the possibility of subsequent genetic counseling.

Renal malformations can be a component of chromosomal or sporadic (non-syndromic) syndromes. Renal malformations are an important cause of perinatal mortality and morbidity. Although ultrasound examination is particularly important for the prenatal diagnosis of congenital renal anomalies, in the case of medical abortion or perinatal death, fetal autopsy and the histopathological examination of the kidneys play an essential role in the confirmation of clinical diagnosis.

## **Study 2. The anatomo-ontogenetic substrate of reno-ureteral malformations**

The anatomo-ontogenetic substrate of reno-ureteral malformations was evidenced in a retrospective study performed in 561 cases of deceased fetuses and newborns, autopsied in the Laboratory of Pathological Anatomy of the Cluj County Clinical Emergency Hospital, in the period January 2009 – December 2011. Renal malformations were diagnosed in six cases of fetuses and newborns studied by us. Of these, three cases had associated reno-ureteral malformations as part of plurimalformative syndromes, one case had CHARGE syndrome, one case was diagnosed with Meckel-Gruber syndrome, and one case was diagnosed with a suspicion of Kallmann syndrome. In five cadavers, we studied the anatomic characteristics of the kidneys without malformations at different ages of embryonic development. The kidneys with the detected renal malformations were studied both macroscopically and microscopically. In our study, the reno-ureteral malformations evidenced in CHARGE syndrome were bilateral hydronephrosis, bilateral ureteral stenosis and persistent fetal lobulation. Other anomalies identified in the patient diagnosed with CHARGE syndrome were adrenal gland hypoplasia, cheilognathopalatoschisis, flattening of the implantation base of the nose, arhinencephaly, vermis agenesis, polydactyly, atrial septal defect, ventricular septal defect, right ventricle with double ejection pathway, incomplete pulmonary lobation of the right lung, and additional scissures in the left lung. The case diagnosed by us with CHARGE syndrome also had digestive tract anomalies, which are rarely mentioned in the literature, i.e. hypoplastic gallbladder, subhepatic cecum and appendix. Renal malformations are more frequent in patients diagnosed with Kallmann syndrome than it was previously believed, the most frequent being unilateral or bilateral renal agenesis, renal hypoplasia, renal malrotation, horseshoe kidney, hydronephrosis, vesicoureteral reflux and ureteral duplication. In our study, the reno-ureteral malformations detected in the patient diagnosed with Kallmann syndrome were right multicystic kidney disease, left hydronephrosis, left renal hypoplasia, and ureteral stenosis. The patient had associated olfactory tract and bulb agenesis, testicular ectopia and malformations of the external genital organs, cardiovascular and digestive system anomalies. Clinical diagnosis was correlated with anatomopathological diagnosis in the aborted fetus diagnosed with CHARGE syndrome. In the case diagnosed with Meckel-Gruber syndrome, there was no matching between clinical and anatomopathological diagnosis. The absence of matching or the partial matching between clinical and anatomopathological diagnosis emphasize the importance of neonatal autopsy for the diagnosis of plurimalformative syndromes.

## **Study 3. Malformations and/or reno-ureteral anatomic variants in the neonatal period**

As part of our doctoral research project, we aimed to study the prevalence of reno-ureteral malformations in newborns, their profile, possible etiopathogenetic factors, the association with other malformative urogenital disorders or non-renal malformations/non-malformative disorders, as well as the matching of prenatal diagnosis with postnatal diagnosis.

The retrospective study was conducted in the period January 2009 – December 2011, in 41 newborns with reno-ureteral malformations of a total number of 6546 newborns from the Clinic of Gynecology I Cluj-Napoca. The working method consisted of the study of clinical, paraclinical and imaging data present in the observation sheets of the patients, and for statistical processing, the R software for statistical calculations, version 1.15.1, was used. The normality of data was evaluated using the Shapiro-Wilk normality test, quantile-quantile graphs, histograms.

Congenital reno-ureteral malformations can be diagnosed not only prenatally, but also during childhood or even at adult age. Prenatally diagnosed hydronephrosis may be a predictive factor for a variety of renal disorders, of which we mention posterior urethral valves (PUV), ureteropelvic junction obstruction (UPJO), vesicoureteral junction obstruction, megaureter, cloacal dysgenesis, and

vesicoureteral reflux. Postnatal ultrasound examination is the initial diagnostic method used for the evaluation of fetal hydronephrosis. This is indicated to be performed several days after birth.

The mild grades of hydronephrosis diagnosed in the newborn are in some cases renal anatomic variants. Recent progress in prenatal diagnosis has allowed for the recognition of anatomic variants and pathological architectural changes in the kidneys and urinary tract.

#### **Study 4. Evaluation of urological surgery indications in reno-ureteral anomalies in children. Results. Prospects.**

Congenital urinary tract anomalies are associated with an increased rate of mortality in children, particularly if these are represented by structural development anomalies of the kidneys. Prenatal ultrasound diagnosis of non-lethal renal malformations is extremely important for the early initiation of postnatal treatment.

Although the percentage of prenatally diagnosed renal malformations has improved over the past years, there are few literature data regarding the indications and the optimal time of urological surgery for reno-ureteral anomalies in children.

Starting from the literature data and our results presented in the previous chapters, we aimed to evaluate urological surgery indications in reno-ureteral anomalies in children. We also aimed to evaluate the results obtained through the modern treatment of renal malformations and the prospects of the new diagnostic and treatment methods in pediatric urology.

The treatment of children with reno-ureteral malformations was performed in the Service of Pediatric Urology of the Department of Urology of the Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca, coordinated by Prof. Dr. Ioan Coman in collaboration with Dr. Dan V. Stanca. We evaluated the medical data and operative protocols of the children operated in the period January 2007 – January 2012.

We recorded the types of diagnostic procedures performed as part of the preoperative diagnostic evaluation in order to establish the urological surgery indication, the type of surgery performed (classical or minimally invasive), the number of patients subjected to surgery, the results obtained and the future prospects in the context of the development of laparoscopic surgery and robotic surgery.

The preoperative diagnostic protocols included the following investigations: abdominal ultrasound, renal scintigraphy, urography, retrograde cystography, urethroscopy, diagnostic laparoscopy. Surgery was performed in the operative theatre of the Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca.

In the period January 2007 – January 2012, at the Service of Pediatric Urology of the Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca, 153 patients with urinary tract malformations were operated, of which 101 (66%) children with congenital reno-ureteral anomalies. The median age of the operated children with reno-ureteral malformations was 5 years [2-10], with a minimum age of 1 year and a maximum age of 18 years. Of these, 68% came from an urban environment and 63% were male pediatric patients.

Over the past 20 years, there has been a significant increase in the total number of nephrectomies for multicystic dysplastic kidney, while the proportion of nephrectomies for vesicoureteral reflux has remained constant. The development of new surgical techniques has determined an increase in the number of partial nephrectomies compared to the percentage of total nephrectomies in patients with localized renal involvement, with the attractive alternative of preserving the functional renal parenchyma. Over the past decade, the new principles of treatment of multicystic dysplastic kidney have caused a decrease in the number of nephrectomies performed and

an increased incidence of the conservative therapeutic approach by the ultrasound monitoring of pediatric patients with cystic renal dysplasia. The most frequent congenital renal anomaly diagnosed in our study was congenital hydronephrosis through ureteropelvic junction obstruction (44.5%), followed by vesicoureteral reflux (22.7%) and primary obstructive megaureter (13.8%).

Children diagnosed with multicystic dysplastic kidney have an increased incidence of contralateral or ipsilateral congenital renal anomalies, particularly vesicoureteral reflux (15%) and ureteropelvic junction obstruction (3-12%). In our study, children with multicystic dysplastic kidney had associated lower urinary tract malformations (distal penile urethrocutaneous fistula, penile hypospadias and urethral stricture) and congenital cardiac malformations (mitral valve prolapse and mitral insufficiency).

In our study, we evidenced in the children operated in the Service of Urology of the Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca in the period January 2007 – January 2012 the association of syndromes such as Down syndrome, Poland-Moebius syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome. The prenatal diagnosis of reno-ureteral malformations in the children operated in the Service of Urology of the Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca was made in a low percentage (2.9). The low proportion of the prenatal diagnosis of reno-ureteral malformations suggests the need for routine ultrasound examination both prenatally and postnatally, before discharge from the maternity hospital.

## **General conclusions**

1. The incidence of reno-ureteral malformations in the deceased fetuses, newborns and children autopsied in the Service of Pathological Anatomy of the Pediatric Clinical Hospital Cluj-Napoca was 19.3%. Reno-ureteral malformations were more frequent in male fetuses and children (67.7%).

2. In the autopsied cases, renal parenchyma anomalies were the most frequent (81.9%), while ureteropelvic system anomalies represented 18% of all reno-ureteral malformations.

3. Congenital reno-ureteral anomalies in the autopsied cases had an increased incidence in newborns.

4. The most frequent renal anomaly diagnosed in the deceased and autopsied cases was congenital hydronephrosis, followed by congenital polycystic kidney and multicystic dysplastic kidney.

5. In the deceased and autopsied fetuses, newborns and children, we evidenced the highest incidence in the case of bilateral reno-ureteral anomalies (44.6%), followed by left reno-ureteral malformations (30.5%). The most frequent ureteral anomaly was left ureteral atresia.

6. Isolated reno-ureteral malformations in the autopsied cases had a low incidence; in 96% of the cases, congenital renal anomalies were diagnosed as part of complex multisystemic anomalies.

7. In the deceased fetuses, newborns and children autopsied in the Service of Pathological Anatomy of the Pediatric Clinical Hospital Cluj-Napoca, renal malformations were most frequently associated with congenital cardiovascular anomalies (23.8%), followed by digestive anomalies (17.4%), locomotor system anomalies (14%) and genito-urinary system anomalies (11.1%). The least frequent anomalies associated with reno-ureteral malformations were endocrine system anomalies (0.7%). The statistically significant association in the deceased pediatric patients between reno-ureteral malformations and genito-urinary malformations was evidenced in cases diagnosed with ureterohydronephrosis, left ureteral atresia, left ureteral stenosis, right megaureter, ectopic ureter and discoid kidney.

8. The most frequent cardiovascular malformations that were associated with renal



malformations in the deceased and autopsied cases were ostium secundum atrial septal defect (16.4%), right ventricular hypertrophy (10.1%) and persistent arterial duct (9%). The most frequently associated digestive malformation in the autopsied children with reno-ureteral anomalies was esophageal atresia (8.5%). The osteo-muscular system anomalies most frequently associated with renal malformations in the autopsied cases were dorso-lumbar spina bifida (8.5%), followed by laparoschisis (4.5%) and cheilognathopalatoschisis (2.8%). Of respiratory system anomalies, the most frequently associated with renal malformations in the deceased and autopsied pediatric patients were pulmonary septation anomalies and left bronchial isomerism (3.9%), while the genito-urinary anomaly with the highest incidence was bilateral cryptorchidism (8.4%).

9. The most frequent plurimalformative syndromes and hereditary disorders diagnosed in the deceased and autopsied fetuses, newborns and children that were associated with reno-ureteral malformations were cystic fibrosis (1.4%), trisomy 21 (1%), VA(C)TER(L) association (0.7%), and Di George syndrome (0.5%).

10. Our study evidenced in the autopsied cases the presence of rare associations between syndromes such as: the association between cystic fibrosis and Down syndrome, cystic fibrosis and Patau syndrome, Di George syndrome and Down syndrome, Noonan syndrome and congenital renal osteodystrophy. We also identified in the autopsied pediatric patients the presence of reno-ureteral malformations as part of plurimalformative syndromes that the literature reports extremely rarely or never to be associated with a renal malformation: Ivemark syndrome, Pierre-Robin syndrome, Kostmann syndrome, Arnold-Chiari malformation, Caroli syndrome.

11. The high incidence of syndromes left undiagnosed after the standard prenatal and perinatal evaluation, as well as the increased recurrence risk of some renal malformations and syndromes associated with renal malformations should draw attention to the importance of neonatal autopsy for subsequent genetic counseling. Neonatal autopsy is decisive for the diagnosis of plurimalformative syndromes.

12. The incidence of reno-ureteral malformations in the deceased fetuses and newborns autopsied in the Laboratory of Pathological Anatomy of the Cluj County Clinical Emergency Hospital in the period January 2009 – December 2011 was 1.07%.

13. Reno-ureteral malformations in fetuses and newborns are frequently associated with head anomalies (somatic component) and incomplete pulmonary lobation.

14. Renal ectopia, developing through the arrest of the ascent of the kidneys in the lumbar region, is frequently associated with testicular ectopia occurring due to the delayed descent of the testicles through the inguinal canal into the scrotum, the mechanisms of this association being incompletely understood.

15. Reno-ureteral malformations were evidenced in 0.6% of all newborns from the Clinic of Gynecology I Cluj-Napoca in the period January 2009 – December 2011, being most frequently diagnosed in males (56.1%). Bilateral renal malformations were statistically significantly more frequent in male newborns ( $p=0.010$ ).

16. Hydronephrosis and polycystic kidney are the most frequent renal malformations identified by prenatal ultrasound examination.

17. The reno-ureteral malformations diagnosed in newborns are frequently associated (43.9%) with other cardiac, cerebral, digestive, bone malformations or other malformations of the genito-urinary tract, some of which as part of plurimalformative syndromes.

18. The most frequent congenital anomalies associated with renal malformations in newborns were urogenital malformations (16.9%), of which bilateral hydrocele was the most frequent, and cardiac malformations (14.4%), with persistent arterial duct occupying the first place.

19. Renal malformations in the newborns were frequently associated (78%) with non-malformative respiratory, neurological, cardiocirculatory, cutaneous disorders.

20. There was no increased risk for renal malformations in dysmature and premature newborns.

21. The prenatal ultrasound diagnosis of bilateral renal malformations was made at a lower gestational age (23.5 weeks) compared to the prenatal diagnosis of unilateral renal malformations (28 weeks).

22. The prenatal diagnosis of renal malformations allows for the prophylactic treatment of urinary infections and reduces the risk of their severe complications. The postnatal ultrasound confirmation of diagnosis and the monitoring of renal function, potential genital anomalies and development of vesicoureteral reflux are recommended.

23. The spectrum of urological surgery indications has followed a rather conservative trend over the past years, with a decrease in the number of nephrectomies performed for congenital hydronephrosis through ureteropelvic junction obstruction and an increase in the number of pyeloplasties.

24. The disorders for which minimally invasive treatment techniques were used were ureteropelvic junction obstruction, multicystic dysplastic kidney and ureteral stenosis. Laparoscopic nephrectomy, the endoscopic insertion of a ureteral stent, laparoscopic pyeloplasty and robotic-assisted minimally invasive pyeloplasty were performed.

25. The incidence of reno-ureteral malformations was increased in male pediatric patients (63%), the median age of the operated children with reno-ureteral malformations being 5 years. The renal malformations with the highest incidence that were treated by surgery in our study were represented by congenital hydronephrosis through ureteropelvic junction obstruction (44.5%) and vesicoureteral reflux (22.7%).

26. Reno-ureteral malformations in the operated children were associated with lower urinary tract malformations and plurimalformative syndromes such as Down syndrome, Poland-Moebius syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome.

27. Robotic-assisted minimally invasive surgery is a valuable prospect in the treatment of various pediatric urological disorders; procedures such as pyeloplasty and vesico-ureteral reimplantation for vesico-ureteral reflux allow for laborious dissections within limited spaces, the performance of micro-anastomoses and the significant reduction of the hospitalization duration.