

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

## КЛИНИЧКИ ТЕК И ИСХОД КАЈ ПАЦИЕНТИ СО РАНО ДИЈАГНОСТИЦИРАНИ КОНГЕНИТАЛНИ МАЛФОРМАЦИИ НА БУБРЕЗИТЕ И УРИНАРНИОТ ТРАКТ

Наташа Алулоска<sup>1</sup>, Илија Кировски<sup>1</sup>, Анет Папазовска Черепналковски<sup>2</sup>, Снежана Палчевска<sup>3</sup>, Христина Бицевска Манџуковска<sup>1</sup>, Гордана Китева Тренчевска<sup>4</sup>, Велибор Тасиќ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Универзитетска клиника за детски болести, Медицински факултет, Скопје, Република Македонија

<sup>2</sup> Клиника за акушерска и гинекологија, Клинички центар, Медицински факултет, Сплит, Хрватска

<sup>3</sup> Клиничка болница Адзибадем Сестина, Скопје, Република Македонија

<sup>4</sup> Универзитетска клиника за неврологија, Медицински факултет, Скопје, Република Македонија

### Извадок

**Цитирање:** Алулоска Н, Кировски И, Папазовска Черепналковски А и сор. Клинички тек и исход кај пациенти со рано дијагностицирани конгенитални малформации на бубрезите и уринарниот тракт. Арх Ј Здравје 2017; 9 (2): 5-11

**Клучни зборови:** малформации, бубрези, уринарен тракт, клинички тек, исход.

**\*Кореспонденција:** проф. д-р Велибор Тасиќ, Оддел нефрологија, Универзитетска клиника за детски болести, Скопје, Македонија. E-mail: vtasic2003@gmail.com

**Примено:** 7-мај-2017; **Ревидирано:** 30-авг-2017; **Прифатено:** 15-сеп-2017; **Објавено:** 30-дек-2017

**Печатарски права:** © 2017 Наташа Алулоска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригинално(ите) автор(и) и изворот.

**Конкурентски интереси:** Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Конгениталните малформации на бубрезите и уринарниот тракт (congenital anomalies of the kidney and urinary tract- CAKUT) се чести во детската возраст и сочинуваат помеѓу 20 и 30% од сите конгенитални аномалии во перинаталниот период. Значењето на конгениталните аномалии на бубрезите и уринарниот тракт е ризикот што тие го носат за влошување на бубрежната функција со развој на прогресивна бубрежна болест и бубрежна инсуфициенција. Целта на оваа студија беше да се опише клиничкиот тек и исходот кај пациентите со рано дијагностициран CAKUT. Студијата беше дизајнирана како ретроспективна опсервациона студија. Таа опфати 100 испитаници со пренатално поставено сомнение за конгенитална малформација на бубрезите и уринарниот тракт. Пациентите беа прегледани на Универзитетската клиника за детски болести, Скопје. Резултатите ги прикажуваат клиничкиот тек и исходот кај пациентите со рана дијагноза на конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт. Уринарни инфекции во тек на следењето беа регистрирани кај 30% од пациентите, почесто кај девојчиња (65%), во поголем процент застапени кај пациенти со валвула на задна уретра, VUR (vesicouretral reflux) и UPJO (ureteropelvic junction obstruction). Оперативен третман беше неопходен кај 28% од пациентите, а хронична бубрежна болест беше дијагностицирана кај 4%. Оваа студија има за цел да придонесе во разбирањето на карактеристиките на рано детектираните конгенитални малформации и поставување на стратегија за рана постнатална потврда на пренатално поставеното сомнение за малформација и ран, оптимизиран третман, со цел редукција или одложување на прогресија на детериорација на бубрежната функција и терминална бубрежна болест.

CLINICAL SCIENCE

## CLINICAL COURSE AND OUTCOME IN PATIENTS WITH EARLY DIAGNOSED CAKUT

Natasha Aluloska<sup>1</sup>, Ilija Kirovski<sup>1</sup>, Anet Papazovska Cherepnalkovski<sup>2</sup>, Snezana Palchevska<sup>3</sup>, Hristina Bicevska Mandzukovska<sup>1</sup>, Gordana Kiteva Trenchevska<sup>4</sup>, Velibor Tasic<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University Clinic for children diseases, Medical Faculty, Skopje, Macedonia

<sup>2</sup> Clinic for gynecology and obstetrition, Medical Faculty, Split, Croatia

<sup>3</sup> Clinical Hospital Adzibadem Sistina, Skopje, Macedonia

<sup>4</sup> University Clinic for neurology, Skopje, Macedon

### Abstract

**Citation:** Aluloska N, Kirovski I, Papazovska Cherepnalkovski A et al. Clinical course and outcome in patients with early diagnosed CAKUT. Arch Pub Health 2017;9 (2):5-11[Macedonian]

**Key words:** malformations, kidneys, urinary tract, clinical course, outcome

**\*Correspondence:** prof. d-r Velibor Tasic, University Clinic for children diseases, Medical Faculty, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: vtasic2003@gmail.com

**Received:** 7-May-2017; **Revised:** 30-Aug-2017; **Accepted:** 15-Sep-2017; **Published:** 30-Dec-2017

**Copyright:** © 2017. Natasha Aluloska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

**Competing Interests:** The author have declared that no competing interests

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract- CAKUT are common childhood pathology accounting for 20-30% of all perinatally detected congenital anomalies. The importance of CAKUT is the risk they represent to kidney function deterioration and end-stage renal disease development.

The aim of this study was to analyze the clinical course and outcome in patients with early diagnosed CAKUT. The study was designed as retrospective observational study. A total of 100 patients with early diagnosed CAKUT at University Children's Hospital, Skopje, were enrolled in the study. The results obtained in this study present the clinical course and outcome in the study group. Urinary tract infections were seen in 30% of patients enrolled in this study; they were predominantly girls (65%), mostly diagnosed with posterior urethral valve, VUR (vesicouretral reflux) and UPJO (ureteropelvic junction obstruction). Surgical treatment was required in 28% of patients, and chronic renal failure was diagnosed in 4% of the total number of patients in this study.

This study aims to contribute to understanding the early diagnosed CAKUT as well as to establishing a protocol for early detection and adequate treatment in order to prevent renal function deterioration.

## Вовед

Конгениталните малформации на бубрезите и уринарниот тракт (congenital anomalies of the kidney and urinary tract-САКУТ) се најчеста причина за хронична бубрежна болест кај децата и возрасните. Редуцираната маса на нефрони пре-диспонира на хронични болести по адолесценцијата, како што се хипертензија и хронична бубрежна инсуфициенција<sup>1,2</sup>.

САКУТ претставуваат широк спектар малформации кои се јавуваат со инциденција од 3-6 на 1000 новородени. Стапката на САКУТ кај живи и мртвородени новороденчиња изнесува од 0,3 до 1,6 на 1000<sup>3,4,5</sup>. Се проценува дека овие малформации претставуваат причина за смрт кај 1:2000 раѓања<sup>6</sup> кога се работи за сложени малформации (билатерална ренална агенезија поврзана со малформација на други системи), кои се инкомпатибилни со живот.

Конгениталните малформации на бубрезите и уринарниот тракт сочинуваат помеѓу 20 и 30% од сите конгенитални аномалии кои се детектираат во перинаталниот период<sup>7</sup>. САКУТ опфаќаат различни ентитети кои ги афектираат бубрезите (ренална агенезија, хипоплазија или дисплазија, мултицистична дисплазија), уринарните патишта (хидронефроза, мегауретер, двоен канален систем, уретеропелвична опструкција), бешиката (везикоуретрален рефлукс, уретероцела), уретрата (валвула на задна уретра) или во исто време и бубрезите и уринарните патишта<sup>7</sup>.

Значењето на конгениталните аномалии на бубрезите и уринарниот тракт е ризикот што тие го носат за влошување на бубрежната функција со развој на прогресивна бубрежна болест и бубрежна инсуфициенција. Тие се најчеста причина за бубрежна инсуфициенција и ренална заместителна терапија во детството<sup>8</sup>. Во САД конгениталните аномалии на бубрезите и уринарниот тракт се причина за хронична бубрежна болест кај 34-59% од пациентите и за бубрежна инсуфициенција кај 31%<sup>9,10,11</sup>.

Пациентите со САКУТ имаат хетероген клинички тек. Новородените со најтешките форми рано прогредираат кон акутна бубрежна инсуфициенција во тек

на првите неколку месеци од животот. Кај другите пациенти со САКУТ, бубрежната функција се стабилизира во периодот околу 3-4 година и останува стабилна сè до пубертетот. Во адолесценција се случува вториот акцелериран напредок кон терминална бубрежна болест. Околу 25% од пациентите со билатерален САКУТ во тек на првите две декади од животот имаат потреба од ренална заместителна терапија. Има малку податоци за пациентите со САКУТ што се случува по адолесцентниот период<sup>12,13,14</sup>.

Употребата на ренална заместителна терапија во детството води до тешко нарушување на физичкиот развој и на психолошкиот интегритет. Овие пациенти имаат застој во растот, нарушување во сексуалната матурација и други мулти-системски компликации. Сето ова води до неможност за нормален професионален и социјален живот. Сознанието за компликациите на САКУТ води до неопходност од експериментални и клинички истражувања за да се добијат нови откритија во дијагнозата, превентивните и терапевтските методи со цел да се подобри исходот кај оваа група болести<sup>15,16</sup>.

Не постојат доволно студии за клиничкиот тек и исходот на рано дијагностицираните конгенитални малформации на бубрезите и уринарните патишта. Целта на оваа студија беше да се анализираат клиничкиот тек и исходот кај пациентите со пренатално дијагностицирани конгенитални малформации на бубрезите и уринарниот тракт.

## Материјал и методи

Студијата беше дизајнирана како ретроспективна опсервациона студија. Опфати 100 испитаници со рано дијагностицирана конгенитална малформација на бубрезите и уринарниот тракт, прегледани на Универзитетската клиника за детски болести, Скопје во периодот 2013-2015 година. Дијагнозата беше поставена во неонаталниот и раниот доенечки период врз база на податок од родилниот картон за пренатално поставено сомнение со фетална ултрасонографија. Таа беше дефинирана со микциона уретроцистографија (MCUG),

и.в. пиелографија кај поголемите деца, диуретска сцинтиграфија (Tc99- DTPA скен), кортикална сцинтиграфија (Tc99- DMSA), поретко компјутеризирана томографија и нуклеарна магнетна резонанца. Пациентите беа следени во период од две години. Беа следени параметри за клинички тек на болеста (број на уринарни инфекции, потреба од хируршка интервенција, влошување на параметрите на бубрежна функција, појава на сигнификантна протеинурија) и исход дефиниран како подобрен наод со повлекување на хидронефрозата, потреба од хируршка интервенција и развој на прогресивна бубрежна болест. Отсуството на уропатија беше класифицирано како идиопатска хидронефроза. Асоцирана хидронефроза беше дефинирана доколку постоеја други алтерации како што се мегауретер или ологохидрамнион.

Анализата ги вклучи следните варијабли: пол, унилатерална/билатерална бубрежна болест, изолирана или хидронефроза асоцирана со аномалии на уринарниот тракт. Пиелоластика беше индицирана кај испитаниците со ureteropelvic junction obstruction (UPJO), со ренален uptake помал од 40%. Хронична бубрежна болест беше дефинирана како GFR (гломеруларна филтрациона рата)  $\leq 89$  ml/min за  $1.73$  m<sup>2</sup> во две последователни мерења. GFR беше пресметувана по формулата на Schwartz et al.<sup>17</sup>

За потребите на оваа студија беше направена база на податоци во која за секој од испитаниците беа внесени демографски податоци - име и презиме на испитаникот, пол, возраст на иницијална дијагностика, фамилијарна оптовареност, иницијална дијагноза и екстраренални манифестации, клинички тек на болеста (инфекции на уринарниот тракт GFR). Исходот беше дефиниран како подобрен (повлекувањена хидронефрозата), статичен со потреба од клиничко следење и третман, или влошен (со потреба од оперативен третман или ренална заместителна терапија).

Потребата од хируршка интервенција беше евалуирана во однос на абнормалнос-

та на уринарниот тракт (пиелоластика за UPJO, реконструкција на валвула на задна уретра, хеминефректомија за третман на уретероцела, реимплантација на уретер поради мегауретер и везикоуретрален рефлукс (VUR)). Уринарни инфекции беа нотирани како дистрибуција по пол, честота на јавување и дистрибуција според типот на аномалијата на уринарниот тракт.

Податоците беа сумирани и анализирани со употреба на дескриптивна статистика. Беа пресметувани фреквенции и пропорции и тие се табеларно прикажани со Microsoft Excel.

## Резултати

Во оваа студија беа вклучени 100 испитаници селектирани со пренатално поставено сомнение за уринарна малформација и рано постнатално поставена дијагноза. Сите испитаници вклучени во оваа студија имаат рано дијагностициран САКУТ. Постоеше преобладација на машки испитаници (78%), во однос на испитаниците од женски пол (22%). Средната возраст на иницијална дијагностика, дефинирана како постнатална проценка со која се потврдува пренатално поставеното сомнение за САКУТ е 43 дена; во првиот месец дијагнозата на САКУТ беше поставена кај 58%, а во првите 3 месеци кај 90% од испитаниците. Фамилијарна предиспозиција беше најдена кај 21% од испитаниците. Најчести малформации на бубрезите и уринарниот тракт кај испитаниците вклучени во оваа студија беа: хидронефроза - 24% од испитаниците, VUR-23%, опструкција на пиелоуретеричниот спој и везикоуретрална стеноза имаше кај 30%, ектопичен бубрег кај 2% од испитаниците. Паренхимни бубрежни болести (диспластични или хипопластични бубрези, мултицистични диспластични бубрези и ренална агенезија) беа најдени кај 32% од испитаниците. Екстраренални манифестации беа најдени кај 23% од испитаниците во оваа студија. Клиничките и демографските карактеристики на испитаниците од оваа студија се прикажани на табела 1. Во однос на имиџинг иследувања-

та, 98,7% од испитаниците имаа барем еден постнатален ренален ултразвучен преглед; кај 57% од испитаниците беше реализиран DMSA скен. MCUG беше реализирана кај 70% од испитаниците.

**Табела 1.** Клинички и демографски карактеристики на пациентите со САКУТ

Карактеристики	%
<b>Етницитет</b>	
Македонски	55
Албански	30
Ромски	12
Останати	3
<b>Пол</b>	
Женски	22
Машки	78
<b>Фамилијарна анамнеза</b>	
Не	79
Да	21
<b>Екстраренални малформации</b>	
Не	23
Да	77
<b>Возраст при иницијална дијагностика (денови)</b>	
0-30	58
30-90	90

**Табела 2.** Исход кај пациентите со рано дијагностициран САКУТ

Исход	%
<b>Подобрен</b>	
Резолуција на хидронефрозата	20
<b>Статичен со потреба од следење</b>	
Уринарни инфекции	48
1 инфекција	16
2 инфекции	8
3 и повеќе инфекции	6
<b>Влошен</b>	
Оперативен третман	28
Хронична бубрежна болест	4

Испитаниците вклучени во оваа студија беа следени во текот на две години. Клиничкиот тек на болеста беше евалуиран преку параметрите на уринарни инфекции, потреба од хируршка интервенција, влошување на параметрите на бубрежна функција со абнормална GFR. Уринарни инфекции во тек на следењето беа регистрирани кај 30% од пациентите. Од нив 16% имаа една уринарна инфекција, 8% од децата имаа две регистрирани

уринарни инфекции, а 6% имаа три или повеќе уринарни инфекции. Поголем процент од пациентите со инфекции на уринарниот тракт беа девојчиња (65%). Уринарните инфекции беа почесто најдени кај 70% од пациентите со валвула на задната уретра и уретероцела, VUR кај 43%, кај 50% од пациентите со пиелуретерична стеноза и кај 15% од пациентите со изолирана хидронефроза.

28% од испитаниците во оваа студија имаа потреба од хируршка интервенција. Следниве хируршки интервенции беа направени кај пациентите: пилеопластика кај 12% (најчесто применувана постапка), аблација на валвула на задна уретра кај 3%, хеминефректомија и други процедури за уетроцела беа потребни кај 2% од пациентите и кај 13% од пациентите со уретеровезикална опструкција имаше потреба од уретерокутаностома со консекутивна реимплантација на уретерот.

Хронична бубрежна болест, дефинирана како GFR од 27,0 ml/min на 1,73 m<sup>2</sup> развија 4% од испитаниците. Средната вредност на GFR беше 120 ml/min на 1,73m<sup>2</sup>.

Исходот беше дефиниран како подобрен (резолуција на хидронефрозата), статичен со потреба од клиничко следење и третман, или влошен (со потреба од оперативен третман или ренална заместителна терапија). Повлекување на хидронефрозата имаше кај 20%, состојбата бараше оперативен третман или отпочнување на ренална заместителна терапија кај 32% од испитаниците. Резултатите од исходот кај пациентите со рано дијагностициран САКУТ се прикажани на табела 2.

## Дискусија

Оваа ретроспективна студија претставува приказ на клиничкиот исход кај неселектирани пациенти кај кои сомнението за конгенитална малформација на уринарниот тракт е поставено пренатално, а дијагнозата е потврдена во раниот постнатален период. Она што произлегува како главен заклучок од оваа студија е фактот дека клиничкиот тек на пациентите со САКУТ е хетероген. Раната дијагноза на конгениталните малформации на бубрезите и уринарниот тракт овозможува ран третман и хируршка интервенција и ја одложува појавата на бубрежна инсуфициенција.

Најчеста дијагноза опишана кај испитаниците од оваа студија е дилатација на горните уринарни патишта, најдена

кај 27% од вкупниот број испитаници<sup>18</sup>. Клиничкиот тек на болеста кај децата со изолирана хидронефроза беше со бениген тек; 20% од испитаниците во оваа студија имаа изолирана хидронефроза со резолуција во периодот на следење. Една мета-анализа на идиопатски пренатални хидронефрози индицираше дека спонтаната резолуција има кај повеќето хидронефрози кога антерио постериорниот дијаметар е под 12 mm<sup>19</sup>.

Ова е во согласност со големит препораки за следење на лесен степен на дилатација на пиелон (<15 mm) минимум во тек на една година<sup>20</sup>. Постои група на високоризични пациенти за развој на бубрежна болест, во прв ред оние кај кои постои хидронефроза поврзана со аномалија на долниот уринарен тракт или со диспластични бубрези. Податоците од оваа студија се слични со податоците објавени во големи опсервациони студии, а се однесуваат на поголем ризик од лош исход кај пациентите со поголем степен на хидронефроза<sup>21</sup>.

Инфекциите на уринарниот тракт се почести кај испитаниците со тешка хидронефроза, кај комбинација со аномалија на долниот уринарен тракт како валвула на задната уретра, уретероцела, VUR, пиелуретерична стеноза и слично. Тие се присутни кај 40% од пациентите со комплицирани форми на хидронефроза<sup>22</sup>. Профилактичка употреба на антибиотици е рационална кај оваа група испитаници со цел превенција на бубрежната функција<sup>23</sup>. Во нашата студија уринарните инфекции беа со сигнификантна стапка (30%), почести кај женскиот пол, што е во корелација со податоците објавени од Quirino и сор. во нивната голема ретроспективна студија. Најголемиот број уринарни инфекции беа нотирани во првите три години од животот<sup>24</sup>.

Точната стапка на инфекции на уринарниот тракт не е секогаш лесно да се прикаже, со оглед на фактот дека дел од уринарните инфекции сепак остануваат препознаени во групата на фебрилности од непознато потекло, посебно во групата на доенчињата. Хируршка интервенција беше индицирана кај 28% од нашите испитаници. Воголема студија од 2012 година, Quirino и

сор.<sup>24</sup> дадоа проценка за развој на хронична бубрежна болест од 6% за период од 10 години. Инциденцијата била поголема кај момчињата и кај пациентите со алтерации на долниот уринарен тракт и испитаниците со хиподиспластични бубрези. Нашата студија покажа детериорација на бубрежната функција кај 4% од испитаниците. Останува фактот дека за појава на лабораториски параметри на бубрежна оштета кај некои ентитети од САКУТ групата, како на пример рефлукс нефропатија, потребно е подолгорочно следење<sup>24,25,26</sup>.

Постојат лимитирани податоци за текот на хроничната бубрежна болест. Во големата мултицентрична студија на Wühl и сор. од 2013 година, беше објавено дека иако инциденцијата на примена на ренална заместителна терапија е очекувано да е повисока во детството, изненадува фактот дека повеќе од две третини од пациентите развиле терминална бубрежна болест во возрасно доба, а 50% немале потреба од ваква терапија пред четвртата деценија од животот<sup>27</sup>.

## Заклучок

Конгениталните аномалии на бубрезите и уринарниот тракт претставуваат ризик за влошување на бубрежната функција со развој на прогресивна бубрежна болест и бубрежна инсуфициенција. По повеќегодишното систематско истражување на пренатално детектирани уропатии, останува заклучокот дека овие пациенти треба да се следат до периодот кога ќе бидат возрасни лица поради можна појава на покачен крвен притисок и лабораториски параметри за бубрежна функција, посебно високоризичните новородени со голем степен на хидронефроза и асоцирани аномалии.

Оваа студија дава придонес во анализата на клиничкиот тек и исходот кај пациентите со пренатално дијагностицирани конгенитални малформации на бубрезите и уринарниот тракт.

## Референци:

1. Hattori S, Yosioka K, Honda M et al. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *PediatrNephrol* 2002;17; 456–461
2. Moritz KM, Singh RR, Probyn ME et al. Developmental programming of a reduced nephron endowment: more than just a baby's birth weight. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296; F1–F9
3. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002;266(3);163
4. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet* 2005;48(2);131
5. Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA, Hawnaur JM. Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme". *BMJ*. 1989;298(6685);1421
6. Reuss A, Wladimiroff JW, Niermeijer MF. Antenatal diagnosis of renal tract anomalies by ultrasound. *Pediatric Nephrology* 1987;1(3);546
7. Song R, Yosypiv I. V. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatric Nephrology* 2011;26(3);353–364
8. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nat Rev Genet* 2007;8; 791–802
9. Rosborough AD, Luger AM, Nolph KD. Familial unilateral renal agenesis and focal and segmental glomerulosclerosis. *American Journal of Kidney Diseases* 1993;21(6); 663–668
10. Murugasu B, Cole RB, Hawkins EP, Blanton SH, Conley SB, Portman RJ. Familial renal adysplasia. *American Journal of Kidney Diseases*. 1991;18(4); 490– 494

11. Eccles MR, Bailey RR, Abbott GD, Sullivan MJ. Unravelling the genetics of vesicoureteric reflux: a common familial disorder. *Human Molecular Genetics*. 1996;5;1425-1429
12. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F. Epidemiology of chronic renal failure in children: Data from the Italkid project. *Pediatrics* 2003;111; e382-e387
13. González Celedón C, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol* 2007;22;1014-1020
14. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 2009;76;528-533
15. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 849-853
16. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010; 375: 1296-1309
17. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34; 571-590
18. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C. EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: An analysis of 709,030 births in 12 European Countries. *Eur J Med Genet* 2005;48;131-44
19. Sifhu G et al. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol* 2006;21;218-224
20. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, Lee R, Perez-Brayfield M, Metcalfe P, Yerkes E, Cendron M, Campbell JB. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2010;6; 212-231
21. Mallik M, Watson AR.: Antenatally detected urinary tract abnormalities: More detection but less action. *Pediatr Nephrol* 2008;23;897-904
22. Lee JH, Choi HS, Kim JK, Won HS, Kim KS, Moon DH, Cho KS, Park YS. Nonrefluxing neonatal hydronephrosis and the risk of urinary tract infection. *J Urol* 2008;179;1524-1528
23. Walsh TJ, Hsieh S, Grady R, Mueller BA: Antenatal hydronephrosis and the risk of pyelonephritis hospitalization during the first year of life. *Urology* 2007;69; 970-974
24. Quirino I, Diniz JS, Bouzada CF, Pereira A, Lopes T, Paixao G, Barros N, Figueiredo L, Cabral A, Silva AC, Oliviera E. Clinical course of 822 children with prenatally detected nephrouropathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(3); 444-451
25. Silva JM, Diniz JS, Silva AC, Azevedo MV, Pimenta MR, Oliveira EA. Predictive factors of chronic kidney disease in severe vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006;21;1285-1292
26. Smellie JM, Jodal U, Lax H, Möbius TT, Hirche H, Olbing H, Writing Committee, International Reflux Study in Children (European Branch): Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr* 2001;139; 656-663
27. Wühl et al. Timing and Outcome of RRT in CAKUT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8; 67-74