

# Konjenital Böbrek Anomalileri

Zeynep Nagehan YÜRÜK YILDIRIM\*

## Konjenital Böbrek Anomalileri

Konjenital organ malformasyonları arasında en sık görülen anomali böbrek ve üreterin konjenital anomalileridir. Üriner sistem enfeksiyonu, hipertansiyon ve böbrek yetersizliğine yol açması nedeni ile önemli morbiditeye sahip hastalıklardır. Çocuklarda son dönem böbrek yetersizliği nedenlerinin %30-50'sini oluşturur. Genetik olarak heterojen hastalıklardır, fakat tek gen hastalıkları veya kromozom bozuklukları da anomaliye yol açabilir. Bu anomaliler alt ya da üst üriner sistem anomalileri olarak görülebilir. Bu yazıda böbreğin (üst üriner sistem) konjenital malformasyonları değerlendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Konjenital, böbrek, çocuk, anomali, renal

Çocuk Dergisi 2013; 13(4):141-146

## Congenital Malformations of Kidney

The most common congenital organ anomalies in human beings are congenital anomalies of the kidney and the urinary tract (CAKUT), which as a whole is an important cause of morbidity due to such complications as urinary tract infections, hypertension, and renal failure. Up to 30-50% of the end-stage renal disease is due to CAKUT. CAKUT is a group of genetically heterogeneous, but single gene disorders or chromosomal abnormalities which can lead to these anomalies. These anomalies can involve both the lower and/or upper urinary tract. Congenital malformations of the kidney (upper urinary tract) were evaluated in this paper.

**Key words:** Congenital, kidney, renal, malformation, child

J Child 2013; 13(4):141-146

## GİRİŞ

Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri en sık görülen konjenital organ malformasyonlarıdır ve 1000 doğumda 0.3-1.6 oranında görülür <sup>(1,2)</sup>. Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri oldukça geniş bir spektrumdur. Birçoğu sporadik ve izole üriner sistem anomalileri olmasına karşın, bir sendromun parçası olarak da görülebilirler; değişik fenotipik özellikler gösterebilen, genetik olarak heterojen kompleks gelişimsel anomalilerdir. Bununla birlikte, tek gen hastalıkları da böbrek ve üriner sistemde konjenital anomaliye yol açabilir; aile öyküsünde benzer vakalar saptanabilir <sup>(3-5)</sup>. Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri üriner sistem enfeksiyonları, hipertansiyon ve böbrek yetersizliğine yol açabilir <sup>(6,7)</sup> ve çocuklarda son dönem böbrek yetersizliğinin %30-50'sini oluşturur <sup>(8,9)</sup>. Bu vakaların yaklaşık olarak yarısı da alt üriner sistem anomalileridir <sup>(10)</sup>. Böbrek ve alt üriner siste-

min organogenezi çeşitli büyüme, transkripsiyon faktörleri ve hücre sinyalleri arasındaki ilişkiler ile koordine edilir <sup>(11)</sup>.

Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri üst üriner sistem (böbreğin konjenital malformasyonları) ve alt üriner sistem anomalileri (toplayıcı sistem, mesane ve üretra anomalileri gibi) olarak iki gruba ayrılabilir. Bu makalede böbreğin konjenital malformasyonları irdelenecektir.

## BÖBREĞİN KONJENİTAL ANOMALİLERİ

Böbreğin konjenital anomalileri böbreğin anatomik özelliklerine göre renal agenezi, basit renal hipoplazi, renal displazi, renal displazi/hipoplazi, renal füzyon olarak sınıflandırılabilir <sup>(12)</sup>. Malformasyonlar bilateral ya da unilateral olabilir.

## RENAL MALFORMASYONLARIN SAPTANABİLEN GENETİK NEDENLERİ

Renal konjenital malformasyonlar sıklıkla sporadik ve izoledir. Konjenital böbrek anomalisi yapan 30'dan fazla gen tanımlanmıştır ve bunların çoğunluğu bir sendromun parçasıdır (Tablo 1).

**Alındığı tarih:** 25.12.2014

**Kabul tarihi:** 23.01.2015

\* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Zeynep Nagehan Yürük Yıldırım, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Çapa, Fatih / İstanbul

**e-posta:** znyuruk@gmail.com

## Brakio-Oto-Renal Sendrom

Brakio-oto-renal (BOR) sendromu, renal hipoplazi, işitme kaybı (malforme kulak kepçesi, kulak kanalı atrezileri, orta kulak anomalileri, koklea ve semisirküler kanal anomalileri ile birlikte), brankial ark defektlerinin bir arada olduğu bir sendromdur (14,15). BOR sendromu yaklaşık olarak 40,000 doğumda 1 oranında görülür (16). Bilateral veya unilateral renal agenezi, hipoplazi, dizplazi ve üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, üreteral duplikasyon, vezikoureteral reflü gibi alt üriner sistem anomalileri görülebilir (13-15). BOR sendromlu çocukların %67'sinde renal anomali tespit edilmiştir (15). BOR sendromu için geliştirilen tanı kriterlerinde majör kriterleri sağırılık, brankial anomaliler, periaurikular çukurluk ve renal anomaliler oluşturmaktadır. Minör kriterler ise dış kulak yolu anomalileri ve lakrimal kanal stenozu olarak belirlenmiştir. Aile öyküsü varsa tek bir majör kriter tanı için yeteriyken aile öyküsü yoksa üç majör kriter veya iki majör ve iki minör kriter tanı için gereklidir (12,17). Çoğunluğu kromozom 18q13.3'te bulunan EYA1 mutasyonlarına bağlıdır (18). Kalıtım değişken ekspresite ve inkomplet penetrans ile birlikte otozomal dominant geçişlidir. BOR sendromlarının yaklaşık %40'ı EYA1 ilişkili mutasyonlara bağlıdır (19,20). Seksen civarında EYA1 mutasyonu tanımlanmıştır (13). Farelerde EYA1 eksikliğinde renal agenezi ve GDNF ekspresyon yetersizliği saptanmıştır (21). BOR sendromuna yol açan başka bir gen de SIX genidir. EYA tarafından düzenlenen gelişimsel yolda SIX ailesi transkripsiyonel faktör olarak rol alır ve SIX1 ve SIX5 gen mutasyonları BOR sendromuna yol açabilir (22).

## Renal Kolobom Sendromu

Papillorenal sendrom olarak da adlandırılan renal kolobom sendromu renal hipoplazi, vezikoureteral reflü ve optik sinir kolobomu birlikteliği olan otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur (23). Renal malformasyonlar neredeyse tüm hastalarda saptanır ve sıklıkla göz anomalilerinden önce saptanır (12). Renal malformasyonlar ve göz bulguları oldukça çeşitlilik gösterir. Hipoplazi, displazi, multistikistik displastik böbrek ve vezikoureteral reflü en sık görülen malformasyonlardandır (24). Optik sinir kolobomunda, disk çukurlaşmış, gri gliotik doku görülür. Retinal damarlar fazlalaşmıştır ve tortiyozite gösterir.

Optik sinir kistleri, mikroftalmi, retinal kolobom görülebilir (24). 10q24-25 lokalizasyonunda bulunan Pax2 gen mutasyonları hastalığın yarısından sorumludur. Bu gende 30'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır (12,25,26).

## Renal Tubuler Disgenezi

Prenatal dönemde proksimal tubulun yetersiz ya da hiç farklılaşmaması sonucu oluşan bir hastalıktır. Şiddetli oligohidramniyoz görülür ve hastalar Potter sendromu bulguları gösterir (27,28). Etkilenmiş bireyler sıklıkla perinatal dönemde kaybedilir (12). Postnatal dönemde ölümler sıklıkla pulmoner hipoplazi ve kranial sutur diastazisine bağlı kranial hipoplaziye bağlıdır (29). Yenidoğan döneminden sonra yaşam çok enderdir. Bazı ailelerde renin aldosteron sisteminde mutasyonlar tanımlanmıştır (27). Genetik geçiş heterojen ve otozomal resesiftir (27,28).

## Renal Kist ve Diyabet Sendromu

Hepatosit nükleer faktör 1 (HNF1) geni (TCF2) mutasyonları ilk olarak MODY tip 5 diyabet olarak tanımlanmıştır (30). Daha sonra renal fenotip belirlenmiştir. Otozomal dominant geçişli sendrom genç erişkin döneminde görülen diyabet, diyabetik olmayan ilerleyici nefropati ve karaciğer disfonksiyonu ile karakterizedir (31,32). En sık görülen renal bulgu kist olduğu için sendroma adını vermiştir. Kistler sıklıkla bilateraldir. Kortikal ve küçük kistler görülür. Ayrıca genital malformasyonlar da görülebilir (31,32).

## Townes-Brocks Sendromu

Otozomal dominant geçiş gösteren bu sendrom imperfore anüs, polidaktili, kulak anomalileri, işitme kaybı, böbrek, kalp ve ürogenital sistem anomalileri ile karakterizedir (33,34). Ekstremiteler, böbrek, kalp ve sinir sistemini gelişimi için gerekli olan SALL1 mutasyonuna bağlıdır (34).

Diğer renal malformasyon yapan sendromlar Tablo 1'de verilmiştir. Doğumsal metabolik hastalıkların bazıları da renal malformasyona yol açabilmektedir (Tablo 2). Renal malformasyonların eşlik ettiği kromozomal anomaliler Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 1. Renal malformasyonların görüldüğü sendromlar.**

Hastalık	Renal Bulgu	Gen
Alagille sendromu	Kist, multikistik displazik böbrek, hipoplazi	JAGGED1
Beckwith-Wiedeman sendromu	Displazi	P57
Brankio- oto-renal sendrom	Agenezi, displazi, hipoplazi, topalayıcı sistem anomalileri	EYA1, SIX1, SIX5
Duane-radial ray sendromu	Agenezi, ektoپی, malrotasyon	SALL4
Ehlers-Donlas sendromu	Hipoplazi, medüller sünger böbrek	COL5A, COL3A
Fraser sendromu	Agenezi, displazi	FRAS1
HDR (hipotiroidi, renal anomali, iştme kaybı) sendromu	Displazi	GATA3
Kallmann sendromu	Agenezi	KAL1, FGFR1, PROK2, PROK2R
Pallister-Hall sendromu	Displazi	GLI3
Renal-kolobom sendromu	Hipoplazi, displazi, veziköretoral reflü	PAX2
Renal tubuler disgenezi	Tubuler displazi	RAS
Renal kist ve diyabet sendromu	Displazi, hipoplazi	HNF1 Beta
Simpson- Golabi- Behmel sendromu	Medüller displazi	GPC3
Semit- Lemli- Opitz sendromu	Displazi, agenezi, duplikasyon üretero pelvik bileşke darlığı, veziköretoral reflü	7- hidroksi kolesterol redüktaz
Townes- Brocks sendromu	Agenezi, hipoplazi, displazi	SALL1
Tuberoz skleroz	Renal kist, polikistik böbrek hastalığı	TSC1, TSC2
Zellweger sendromu	Kistik displazi	PEX1

**Tablo 2. Renal malformasyon yapan doğumsal metabolik hastalıklar.**

Hastalık	Renal malformasyon
Mitokondrial hastalık	Kist, displazi
Glikolizasyon bozukluğu tip 1	Kist
Glutarik asidüri tip 1	Mikrokist, polikistik böbrek, nefromegali, disgenezi
Karnitin-palmitoil transferaz eksikliği tip 2	Disgenezi

### İZOLE RENAL MALFORMASYONLARIN NONSENDROMİK GENETİK NEDENLERİ

Renal malformasyonların çoğu izole anomalilerdir. Tespit edilen mutasyonların çoğunluğu TCF2 (HNF-1beta), PAX2 mutasyonlarına bağlıdır. EYA1 ve SALL mutasyonlarına bağlı vakalar da bildirilmiştir. Glia türevi nötrofilik faktör (GDNF) veya onun üreterik tomurcukta eksprese olan reseptörü (RET) inaktivasyonu üreterik tomurcuk gelişiminde yetersizliğe yol açar<sup>(35)</sup>. Farelerde yapılan çalışmalarda GDNF'yi aktive ya da inaktive eden genler tanımlanmıştır. Pax2 ve WT1 gibi transkripsiyon genleri eksik olan

farelerde de renal agenezi gösterilmiştir<sup>(36,37)</sup>. FOXc2 mutasyonları da renal hipoplazi ile ilişkili bulunmuştur<sup>(38)</sup>.

### Renal Agenezi

Bilateral renal agenezi 1/5000 fetusta görülür<sup>(13,39)</sup>. Karakteristik olarak amniyotik sıvı yokluğuna bağlı olarak fasiyal displazisi ve pulmoner hipoplazinin görüldüğü Potter sendromu ortaya çıkar. Şiddetli oligohidramniyoz ikinci trimesterde belirginleşir. Oligohidramniyoz nedeni ile pulmoner hipoplazi ağır olabilir ve pnömotoraks gelişebilir. Periton diyalizi başlanması düşünülebilir. Ancak pulmoner hipoplazinin derecesi, yaşla bağdaşıp bağdaşmadığı periton diyalizine başlarken göz önünde bulundurulması gereken konulardır. Önceki dönemlerde daha kötü prognozlar bildirilirken<sup>(40)</sup>, özellikle yenidoğan yoğun bakımdaki gelişmeler ve son dönem böbrek yetersizliği tedavisindeki tecrübelerin artması ile daha iyi prognozlar bildirilmeye başlanmıştır<sup>(41,42)</sup>.

**Tablo 3. Renal malformasyonların eşlik ettiği kromozom anomalileri.**

Sendrom	Renal anomali	Kromozom anomalisi
Down sendromu (Trizomi 21)	Hipoplazi, glomerüler mikrokist, megaüreter, obstrüktif üropati, VUR	47, XY, +21 47, XX +21
Klinefelter sendromu	Renal agenezi, renal kist	47, XXY
Turner sendromu	At nalı böbrek, çift sistem	45, XO
DiGeorge sendromu	Renal agenezi, multikistik displazik böbrek	21q11 delesyonu

Unilateral renal agenezi otopsi serilerinde 1/1000, sütçocuklarında 1/2900 oranında bildirilmiştir <sup>(43,44)</sup>. Unilateral renal agenezi tanısı diğer böbreğin pelviste ya da ektopik lokalizasyonda saptanmamasına bağlıdır. Kontralateral böbrekte kompansatuar hipertrofi gelişir. Kontralateral böbrekte hipertrofi gelişmemesi renal displazi göstergesi olabilir. Prognoz kontralateral böbreğin fonksiyonel durumuna bağlıdır. Kontralateral böbrek normal ise prognozun çok iyi olduğu söylenebilir. DMSA yapılması kontralateral böbreğin fonksiyonunu gösterebilir ve ektopik böbrek ayırıcı tanısı yapılabilir. Bazı çalışmalarda uzun dönemde proteinüri ve hipertansiyon gelişebildiği bildirilmiştir <sup>(45)</sup>. Bu nedenle bu hastalarda periyodik kan basıncı ve idrar analizi yapılması önerilmektedir. Ayrıca unilateral renal agenezi ile iç kulak, genital sistem ve aksiyal sistem anomalileri birlikteliği bildirilmiştir <sup>(46,47)</sup>.

### Renal Hipoplazi ve Displazi

Renal hipoplazi (oligomeganefroni) yapısal olarak böbreklerin normal fakat küçük olduğu primer olarak nefron sayısının az olması olarak tanımlanabilir. Diğer malformasyon birliktelikleri yoksa renal hipoplazi asemptomatik olabilir. Unilateral hipoplazi antenatal tanı yoksa sıklıkla görüntülemeler sırasında rastlantı sonucu saptanır. Bilateral renal hipoplazi renal yetersizlik ve kronik böbrek yetersizliğine ve hipertansiyona yol açabilir <sup>(48)</sup>.

Renal displazi ise metanefritik mezenkimal dokunun anormal gelişimi ile malforme böbrek dokusunun olmasıdır. Patolojide mezenkimal ve epitelyal yapıda anormal farklılaşma, nefron sayısının azalması ve kortikomedüller dokunun kaybı ve displastik yapılar (kemik, kartilaj) saptanır. Displastik böbrekler kistlerin eşlik ettiği büyük böbrekler veya kistin eşlik ettiği ya da etmediği küçük böbrekler şeklinde görülebilir <sup>(12,13)</sup>. Displastik böbrekler sıklıkla küçük boyutlu olmakla birlikte, büyük boyutlu da olabilir. Patolojide normal böbrek dokusu ile birlikte kartilaj ve kemik doku saptanır. Bilateral renal displazi oligohidramniyoz ve ilerleyici renal yetersizlik ile karakterizedir. Üriner sistem ultrasonografisinde bilateral ekoben böbrekler, kortikal diferansiyasyon kaybı ve kortikal kistler görülebilir <sup>(12,13)</sup>. Renal displaziler veziköretoral reflü (VUR), posterior üretral valv ya da obstrüktif üropatiler ile birliktelik gösterebilir <sup>(12,13,49,50)</sup>.

### Multikistik Displastik Böbrek (MKDB)

Multikistik displazik böbrekler prenatal ultrasonografide 1/3640 oranında görülür <sup>(51)</sup>. Ultrasonografide geniş ince duvarlı, böbrek dokusu içermeyen kitle şeklinde görülür. Doppler ultrasonografide (USG) renal arter görülemez. Nükleer sintigrafilerde çoğunlukla fonksiyone böbrek parenkimi saptanmaz. Bazen minimal parenkimal aktivite görülebilir. Bilateral olan durumlar oldukça enderdir ve sıklıkla ölümcüldür <sup>(52)</sup>. Unilateral olduğu durumlarda karşı taraf böbreği çok iyi değerlendirilmelidir. Çünkü displazik böbrekle birliktelik gösterebilir. Seri USG'ler ile karşı taraf böbreğin kompansatuar hipertrofisi gösterilmelidir. Ayrıca karşı taraf böbreğine %25 oranında veziköretoral reflü görülebilmektedir ve bu nedenle voiding sistoüretografi (VCUG) DMSA'nın yanında yapılmalıdır. MKDB'lerde renal hücreli karsinom ve Wilms tümörü bildirilmiştir fakat genel toplumdan yüksek olmadığı bildirilmektedir <sup>(53)</sup>. MKDB karşı taraf böbreğinde obstrüktif üropatiler ile de birliktelik gösterebilir. USG takibi ilk yıl 3 ayda bir, 5 yaşına kadar ya da kitle küçülene kadar ayda 1 yapılması önerilmektedir <sup>(12)</sup>. Hipertansiyon %3 oranında bildirilmiştir ve hastalara tansiyon arteriyel takibi yapılmalıdır <sup>(54)</sup>.

### Ektopik Böbrek

Böbrekler normalde retroperitoneal renal fossada ve lomber bölgede psoas kası anteriorunda bulunurlar. Böbrek fetal dönemde assendan bir yol ile pelvisten renal fossaya çıkar. Böbreğin migrasyon ve rotasyonunu antenatal 8. haftada tamamlanır. Embriyogenez sırasında bu göçün tam olarak gerçekleştirilememesi ektopik böbrek patolojisine yol açar <sup>(12,13)</sup>. En sık olarak pelvis girişi ya da pelviste görülür ve pelvik böbrek olarak adlandırılır. Böbrek karşı tarafta lokalize olması çapraz ektopi olarak adlandırılır. Daha nadir olarak toraks içi lokalizasyonunda bölgede görülebilir <sup>(55)</sup>.

Ektopik böbrek asemptomatik olabilir. Antenatal dönemde tanı alabilir ya da daha sonraki dönemde rastlantı sonucu saptanabilir. Semptomatik hastalarda semptomlar sıklıkla idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkilidir. Ektopik böbreklerde %20-30 oranında veziköretoral reflü (VUR) saptanır. Bilateral ektopik böbrekte reflü olasılığı çok daha yüksektir. Reflü dışında

renal displazi, hipospadias ve kriptorşidizm saptanabilir<sup>(56)</sup>. Nükleer sintigrafik çalışmalarda ektopik böbreğin fonksiyonu sıklıkla düşük bulunur<sup>(12)</sup>. Üriner sistem USG anatomiyi belirlemek için yapılıdır. DMSA; diferansiyel böbrek fonksiyonunun ve böbreğin tam lokalizasyonunun saptanması için gereklidir. Özellikle hidronefroz varsa VCUG yapılmalıdır.

### Renal Füzyon Anomalileri

İki böbreğin birleşik olduğu durumları belirtir. En sık görüleni at nalı böbrektir. At nalı böbrek 1/400-600 oranında ve erkeklerde daha sık görülür<sup>(57)</sup>. At nalı böbrek patolojisinde böbrekler sıklıkla alt polden füzyonedir ve çoğunlukla orta hatta birleşirler, ancak lateralde de olabilir. Turner sendromunda daha sık olmakla birlikte, bazı sendromlarla birlikte olabilir<sup>(57)</sup>. Sıklıkla asemptomatiktir. Semptomatik olanlarda en sık bulgu karın ağrısıdır. Vezikoureteral reflü ve eksternal basıya bağlı olarak hidronefroz görülebilir. USG yanında DMSA ve VCUG yapılmalıdır.

İkinci sıklıkla görülen füzyon anomalisi çapraz ektopik füzyone böbrektir. Böbrek orta hattı geçerek karşı taraf böbreğe füzyone olur. Üreter sıklıkla ters fakat normal tarafta mesaneye girer. Böbreğin füzyon şekline göre inferior ektopi, sigmoid veya S şeklinde böbrek, lump (topak şeklinde) böbrek, L şeklinde böbrek, disk böbrek ve superior ektopi şeklinde sınıflandırılabilir<sup>(58)</sup>. En sık görülen formu inferior ektopidir. At nalı böbrekte olduğu gibi kromozomal, ürogenital, iskelet sistemi ve nörolojik anormalliklerle birlikte görülebilir<sup>(59)</sup>. Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Obstrüktif üropati, VUR, nefrolitiyazis ile birlikte gösterebilir<sup>(12,13)</sup>. Bu nedenle bu hastalara da DMSA ve VCUG yapılması önerilmektedir.

Sonuç olarak, konjenital böbrek anomalileri özellikle son dönem böbrek yetersizliğine yol açması nedeni ile dikkatle değerlendirilmesi ve multidisipliner olarak yakın takip edilmesi gereken önemli hastalıklardır.

### KAYNAKLAR

1. **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;266:163-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-001-0265-4>

2. **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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2005.02.003>
3. **Sanyanusin P, McNoe LA, Sullivan MJ, Weaver RG, Eccles MR.** Mutation of PAX2 in two siblings with renal-coloboma syndrome. *Hum Mol Genet* 1995;4:2183-4. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/4.11.2183>
4. **Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT.** Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet* 2006;43:84-90. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2005.032854>
5. **Song R, Yosypiv IV.** Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2011;26:353-64. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-010-1629-4>
6. **Neild GH.** Primary renal disease in young adults with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1025-32. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp653>
7. **Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT.** Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol* 2010;30:374-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.06.004>
8. **Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A.** Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2003;18:796-804. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-003-1158-5>
9. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (2008) NAPRTCS Annual report. Available at <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf>
10. **Piscione TD, Rosenblum N.** The malformed kidney: disruption of glomerular and tubular development. *Clin Genet* 1999;56:343-58. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0004.1999.560502.x>
11. **Reidy KJ, Rosenblum ND.** Cell and molecular biology of kidney development. *Semin Nephrol* 2009;29:321-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.03.009>
12. **Rosenblum ND, Salomon R.** Disorders of Kidney Formation in Geary DF, Schaefer F eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st ed. Philadelphia, PA, USA: Mosby Elsevier. 2008: 131-41.
13. Paul Doodyer. *Renal Dysplasia/Hypoplasia in Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N eds. Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 2009:107-20
14. **Fraser FC, Ling D, Clogg D, Nogrady B.** Genetic aspects of the BOR syndrome-branchial fistulas, ear pits, hearing loss and renal anomalies. *Am J Med Genet* 1978;2:241-52. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320020305>
15. **Chen A, Francis M, Ni L et al.** Phenotypic manifestations of branchio-oto-renal syndrome. *Am J Med Genet* 1995;58:365-70. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320580413>
16. **Fraser FC, Sproule JR, Halal F.** Frequency of the branchio-oto-renal (BOR) syndrome in children with profound hearing loss. *Am J Med Genet* 1980;7:341-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320070316>
17. **Chang EH, Menezes M, Meyer NC et al.** Branchio-oto-renal syndrome: The mutation spectrum in EYA1 and its phenotypic consequences. *Hum Mutat* 2004;23:582-9. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.20048>
18. **Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R et al.** A human homologue of the Drosophila eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nat Genet* 1997;15:157-64. <http://dx.doi.org/10.1038/ng0297-157>
19. **Orten DJ, Fischer SM, Sorensen JL et al.** Branchio-oto-renal syndrome (BOR): novel mutations in the EYA1 gene, and a review of the mutational genetics of BOR. *Hum Mutat* 2008;29:537-44. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.20691>
20. **Krug P, Moriniere V, Marlin S et al.** Mutation screening of the EYA1, SIX1, and SIX5 genes in a large cohort of patients harboring branchio-oto-renal syndrome calls in to question the pathogenic role of SIX5 mutations. *Hum Mutat* 2011;32:183-90. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.21402>

21. **Xu P-X, Adams J, Peters H, et al.** Eya1 deficient mice lack ears and kidneys and show abnormal apoptosis of organ primordia. *Nat Genet* 1999;23:113. <http://dx.doi.org/10.1038/12722>
22. **Smith RJH.** Branchio oto renal spectrum disorders. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD et al. (eds). *Gene Reviews™* (Internet). University of Washington, Seattle, WA, (Accessed Mar 19, 1999. Updated 2013 Jun 20; at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1380/>).
23. **Weaver RG, Cashwell LF, Lorentz W et al.** Optic nerve coloboma associated with renal disease. *Am J Med Genet* 1988;29:597-605. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320290318>
24. **Lisa A Schimmenti.** Renal coloboma syndrome. *European J Hum Genet* 2011;19:1207-12. <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2011.102>
25. **Salomon R, Tellier AL, Attie-Bitach T, et al.** PAX2 mutations in oligomeganephronia. *Kidney Int* 2001;59:457-62. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.059002457.x>
26. **Ford B, Rupps R, Lirenman D, et al.** Renal-coloboma syndrome: prenatal detection and clinical spectrum in a large family. *Am J Med Genet* 2001;99:137-41. [http://dx.doi.org/10.1002/1096-8628\(2000\)9999:999<00::AID-AJMG1143>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1096-8628(2000)9999:999<00::AID-AJMG1143>3.0.CO;2-F)
27. **Gribouval O, Gonzales M, Neuhaus T, et al.** Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nat Genet* 2005; 37:964-8. <http://dx.doi.org/10.1038/ng1623>
28. **Allanson JE, Hunter AG, Mettler GS, Jimenez C.** Renal tubular dysgenesis: a not uncommon autosomal recessive syndrome: review. *Am J Med Genet* 1992;43:811-4. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320430512>
29. **Kumar D, Moss G, Primhak R, Coombs R.** Congenital renal tubular dysplasia and skull ossification defects similar to teratogenic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Med Genet* 1997;34:541-55. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.34.7.54>
30. **Coffinier C, Thepot D, Babinet C, Yaniv M, Barra J.** Essential role for the homeoprotein vHNF1/HNF1beta in visceral endoderm differentiation. *Development* 1999;126:4785-94.
31. **Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, et al.** A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet* 1999;8:2001-8. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/8.11.2001>
32. **Ulinski T, Lescure S, Beaufils S, et al.** Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1 beta (TCF2) mutations in pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:497-503. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005101040>
33. **Townes PL, Brocks ER.** Hereditary syndrome of imperforate anus with hand, foot and ear anomalies. *J Pediatr* 1972;81: 321-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(72\)80302-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(72)80302-0)
34. **Kohlhase J.** SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome and related disorders. *Hum Mutat* 2000;16:460-6. [http://dx.doi.org/10.1002/1098-1004\(200012\)16:6<460::AID-HUMU2>3.0.CO;2-4](http://dx.doi.org/10.1002/1098-1004(200012)16:6<460::AID-HUMU2>3.0.CO;2-4)
35. **Schuchardt A, D'Agati V, Pachnis V, et al.** Renal agenesis and hypodysplasia in ret-k mutant mice result from defects in ureteric bud development. *Development* 1996;122:1919-29.
36. **Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, et al.** WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993;74:679-91. [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90515-R](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(93)90515-R)
37. **Brophy PD, Ostrom L, Lang KM, et al.** Regulation of ureteric bud overgrowth by Pax2- dependent activation of the glial derived neutrophilic factor gene. *Development* 2001; 128:4747.
38. **Kume T, Deng K, Hogan BL.** Murine fork head/winged helix genes Foxc1 (Mf1) and Foxc2 (Mfh1) are required for the early organogenesis of the kidney and urinary tract. *Development* 2000;127:1387-95.
39. **McPherson E.** Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney. *Genet Med* 2007;9:298-302. <http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3180544516>
40. **Gloor JM, Ogburn PL Jr, Breckle RJ, Morgenstern BZ, Milliner DS.** Urinary tract anomalies detected by prenatal ultrasound examination at Mayo Clinic Rochester. *Mayo Clin Proc* 1995;70:526-31. <http://dx.doi.org/10.4065/70.6.526>
41. **Klaassen I, Neuhaus TJ, Mueller-Wiefel DE, et al.** Antenatal oligohydramnios of renal origin: long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:432-9. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl591>
42. **Carey WA, Talley LI, Sehring SA, et al.** Outcomes of dialysis initiated during the neonatal period for treatment of end-stage renal disease: a North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies special analysis. *Pediatrics* 2007; 119:468-73. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-1754>
43. **Doroshov LW, Abeshouse BS.** Congenital unilateral solitary kidney: report of 37 cases and a review of the literature. *Urol Surv* 1961;11:219-29.
44. **Parikh CR, McCall D, Engelman C, et al.** Congenital renal agenesis case-control analysis of birth characteristics. *Am J Kidney Dis* 2002;39:689-94. <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.31982>
45. **Schreuder MF1, Langemeijer ME, Bökenkamp A, et al.** Hypertension and microalbuminuria in children with congenital solitary kidneys. *J Paediatr Child Health* 2008;44(6): 363-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2008.01315.x>
46. **Rai AS, Taylor TK, Smith GH, et al.** Congenital abnormalities of the urogenital tract in association with congenital vertebral malformations. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:891-5. <http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.84B6.11814>
47. **Li S, Qayyum A, Coakley FV, et al.** Association of renal agenesis: and mullerian duct anomalies. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:829-34. <http://dx.doi.org/10.1097/00004728-200011000-00001>
48. **Keller G, Zimmer G, Mall G, et al.** Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020549>
49. **Haecker FM, Wehrmann M, Hacker HW, et al.** Renal dysplasia in children with posterior urethral valves: a primary or secondary malformation? *Pediatr Surg Int* 2002;18:119-22. <http://dx.doi.org/10.1007/s003830100656>
50. **Matsell DG, Mok A, Tarantal AF.** Altered primate glomerular development due to in utero urinary tract obstruction. *Kidney Int* 2002;61:1263-9. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00274.x>
51. **James CA, Watson AR, Twining P, et al.** Antenatally detected urinary tract abnormalities: changing incidence and management. *Eur J Pediatr* 1998;157:508-11. <http://dx.doi.org/10.1007/s004310050865>
52. **D'Alton M, Romero R, Grannum P, et al.** Antenatal diagnosis of renal anomalies with ultrasound. IV. Bilateral multicystic kidney disease. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:532-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90597-1](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(86)90597-1)
53. **Kuwertz-Broeking E, Brinkmann OA, Vonlengerke HJ, et al.** Unilateral multicystic dysplastic kidney experience in children. *BJU Int* 2004;93:388-92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2003.04623.x>
54. **Rudnik-Schoneborn S, John U, Deget F, et al.** Clinical features of unilateral multicystic renal dysplasia in children. *Eur J Pediatr* 1998;157:666-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s004310050908>
55. **Hawass ND, Kolawole TM, el Badawi MG, et al.** Intrathoracic kidneys: report of 6 cases and a review of the literature. *Eur Urol* 1988;14:83-7.
56. **Guarino N, Tadini B, Camardi P, Silvestro L, Lacey R, Bianchi M.** The incidence of associated urological abnormalities in children with renal ectopia. *J Urol* 2004;172:1757-9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000138376.93343.74>
57. **Natsis K, Piagkou M, Skotsimara A, Protogerou V, Tsitouridis I, Skandalaki P.** Horseshoe kidney: a review of anatomy and pathology. *Surg Radiol Anat* 2014;36:517-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s00276-013-1229-7>
58. **Solanki S, Bhatnagar V, Gupta AK, Kumar R.** Crossed fused renal ectopia: Challenges in diagnosis and management. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2013;18:7-10. <http://dx.doi.org/10.4103/0971-9261.107006>
59. **Glodny B, Petersen J, Hofmann KJ, et al.** Kidney fusion anomalies revisited: clinical and radiological analysis of 209 cases of crossed fused ectopia and horseshoe kidney. *BJU Int* 2009;103:224-35. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07912.x>