

Anomalías renales congénitas en neonatos con reflujo vesicoureteral fetal. Detección con gammagrafía renal-^{99m}Tc-DMSA

A. Orsola^a, G.M.^a Fraga Rodríguez^b, J. Parra Roca^c, M. Estorch Cabrera^d,
E. Monserrat Esplugas^e, J.M.^a Garat Barredo^a, G. Ginovart Galiana^b y J. Cubells Riero^b

^aGrupo de Urología Pediátrica del Departamento de Urología Fundació Puigvert. Servicios de ^bPediatría, ^cGinecología, ^dMedicina Nuclear y ^eRadiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP). Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Barcelona. España.

Antecedentes

El reflujo vesicoureteral (RVU) "fetal" se caracteriza por una preponderancia masculina, reflujo de alto grado y anomalías parenquimatosas renales, estableciéndose una asociación entre RVU estéril y lesión renal.

Objetivos

Determinar, mediante gammagrafía renal con ^{99m}tecnecio ácido dimercapto-succínico (^{99m}Tc-DMSA), la incidencia de anomalías renales congénitas en lactantes con RVU detectado posnatalmente por hidronefrosis prenatal o por cribado familiar, y especular sobre los mecanismos de acción de estas lesiones.

Métodos

Se han revisado retrospectivamente las gammagrafías renales de lactantes con RVU y sin antecedentes de infección del tracto urinario (ITU), considerando anomalías renales: captación diferencial menor o igual al 40 % o presencia de defectos corticales. Los hallazgos gammagráficos se han correlacionado con los de la ecografía posnatal.

Resultados

Dieciocho pacientes cumplieron los criterios de inclusión; 15 niños y 3 niñas con RVU grado V, IV, III y II en 5, 10, 6 y 6 de las 36 unidades renales. La gammagrafía mostró alteraciones parenquimatosas en el 50 % (9/18) de los pacientes y el 33 % (9/27) de las unidades renales refluventes; la mayoría fueron niños (7 niños, 2 niñas) con RVU de GV o GIV (6/9; 66%). La sensibilidad de la ecografía posnatal para detectar signos de lesión renal fue baja (22%).

Conclusiones

Lactantes con RVU estéril, especialmente varones con RVU de alto grado, pueden presentar ya al nacimiento

anomalías parenquimatosas renales, lo cual sugiere una etiopatogenia congénita de lesión renal independiente de la ITU. Estos defectos identificados por gammagrafía con frecuencia no son detectados en la ecografía posnatal. Por ambos motivos recomendamos la gammagrafía renal DMSA en la evaluación inicial de lactantes con RVU fetal.

Palabras clave:

Reflujo vesicoureteral. Infección urinaria. Riñón. ^{99m}tecnecio ácido dimercapto-succínico. Medicina nuclear.

CONGENITAL RENAL ABNORMALITIES IN NEONATES WITH FETAL VESICOURETERAL REFLUX. DETECTION BY ^{99m}TECHNETIUM^M-DIMERCAPTOSUCCINIC ACID RENAL SCINTIGRAPHY

Background

"Fetal" vesicoureteral reflux (VUR) is characterized by predominance among males, high grade reflux and renal parenchymal abnormalities, indicating an association between sterile VUR and kidney lesions.

Objectives

To determine, using technetium^{99m}-dimercaptosuccinic acid (^{99m}Tc-DMSA) renal scan, the incidence of congenital renal abnormalities in infants with sterile VUR detected during the postnatal evaluation of prenatal hydronephrosis or sibling reflux screening and to speculate on the mechanisms of these lesions.

Methods

We retrospectively reviewed the DMSA renal scans of infants with VUR without a history of urinary tract infection

Correspondencia: Clínica Plató-Fundació Privada.
Plató, 21. 08006 Barcelona. España.
Correo electrónico: annaorsola@hotmail.com

Recibido en diciembre de 2002.
Aceptado para su publicación en junio de 2003.

(UTI). DMSA differential uptake less than or equal to 40% or cortical defects were considered as renal abnormalities. The findings were correlated with those of postnatal renal ultrasonography.

Results

Eighteen patients (15 boys and 3 girls) were included with VUR grade V, IV, III and II in 5, 10, 6 and 6, respectively, of the 36 renal units. DMSA revealed parenchymal abnormalities in 50% (9/18) of the patients and in 33% (9/27) of the renal units with VUR; most of the patients were boys (7 boys, 2 girls) with VUR grade V or IV (6/9; 66%). Postnatal ultrasonography showed low sensitivity (22%) to renal injury.

Conclusions

In infants with sterile VUR, especially boys with high grade VUR, kidney abnormalities can already be present at birth suggesting a pathophysiology of renal injury independent of UTI. Moreover, renal parenchymal defects detected by DMSA renal scan are frequently not identified by postnatal renal ultrasound. Therefore, we recommend DMSA scanning in the initial evaluation of infants with VUR.

Key words:

Vesicoureteral reflux. Urinary tract infection. Kidney. Technetium^{99m} dimercaptosuccinic acid. Nuclear medicine.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico ecográfico de hidronefrosis prenatal ha incrementado la detección de lactantes con reflujo vesicoureteral (RVU) en el período neonatal. En consecuencia, el denominado RVU fetal¹ se ha convertido en la principal uropatía fetal de detección prenatal². En este grupo pueden incluirse también los RVU diagnosticados por cribado neonatal de hermanos de pacientes afectados. El RVU fetal se caracteriza por una preponderancia masculina de hasta el 80% y una elevada frecuencia de reflujo de alto grado (GV y GIV)³. Típicamente se asocia a alteraciones parenquimatosas renales sin la coexistencia o la historia previa de infección del tracto urinario (ITU)⁴. Estos rasgos contrastan enormemente con los del RVU detectado a consecuencia de una ITU, que suele afectar a niñas y tratarse de RVU de grado medio o bajo (GIII a GI). En estos casos, la lesión renal se ha considerado, desde los estudios de Ransley y Risdon⁵, secundaria a la afectación parenquimatosa por episodios de pielonefritis.

Los niños con RVU fetal, en cambio, gracias a la sospecha ecográfica prenatal y a la profilaxis antibiótica, son detectados antes de presentar una ITU. En consecuencia, estudios recientes mediante gammagrafía renal confirman una elevada incidencia de afectación renal en casos de RVU fetal e implican que ésta puede producirse durante la embriogénesis y en ausencia de ITU^{4,6,7}. Estas observaciones han generado un profundo debate sobre la naturaleza de esta lesión, respecto a si se trata de una dis-

plasia congénita o es secundaria a los efectos de la presión del RVU estéril durante el desarrollo renal en el período embriológico.

El hecho de que el RVU detectado prenatalmente se asocie a lesión renal y ocurra básicamente en varones, sea frecuentemente bilateral y de alto grado, en contraste con el RVU detectado en las niñas (que suele presentarse con disfunción vesical, ITU recurrentes y RVU de bajo grado), sugiere que la historia natural del RVU es diferente en varones y mujeres. Evidencias urodinámicas y anatómicas sobre las presiones vesicales y el desarrollo esfinteriano durante la embriogénesis han sentado las bases de la hipótesis de que estas diferencias probablemente resulten del retraso de la maduración del sistema vesicoesfinteriano en el varón, con el consecuente papel que la disfunción del suelo pélvico desempeñaría en la patogénesis del RVU.

Con estas nuevas visiones sobre su patogénesis, la presentación, evaluación y manejo del RVU ha sufrido cambios significativos. Actualmente la identificación de lesión renal en recién nacidos con RVU permite establecer con más fiabilidad el pronóstico de su afectación renal, en cuanto a hipertensión y nefropatía. Asimismo influye en la decisión terapéutica, que con la nueva concepción de su patogénesis, podría dirigirse a modificar las presiones vesicales mientras el RVU se resuelve espontáneamente.

El objetivo principal de este estudio es definir la relación entre el daño renal y el reflujo estéril y especular sobre los mecanismos de acción de estas lesiones y sus implicaciones clínicas. Para ello se ha determinado la incidencia de anomalías renales por gammagrafía renal con ácido dimercapto-succínico marcado con tecnecio 99m (^{99m}Tc-DMSA) en lactantes con RVU fetal. Por otra parte, como los neonatos con reflujo son seguidos con ecografía, se ha evaluado la correlación de los hallazgos ecográficos con las alteraciones detectadas mediante gammagrafía.

PACIENTES Y MÉTODOS

En nuestro centro, los niños diagnosticados de hidronefrosis prenatal, definida como diámetro piélico superior o igual a 5 mm en cualquier ecografía prenatal, son incluidos desde 1997 en un protocolo prospectivo. Éste comprende inicio de quimioprofilaxis, ecografía posnatal (pasados los primeros 4 días de vida), sedimento y cultivo de orina y cistouretrografía miccional seriada (CUMS) con gradación del RVU de acuerdo al International Reflux Study Classification⁸. De acuerdo con dicha clasificación se considera; RVU GI, relleno ureteral bajo; RVU GII, relleno ureteral y pielocalicial sin dilatación (máxime cálices algo romos); RVU GIII, relleno ureteral y pielocalicial, amputación de los cálices y dilatación leve o moderada de la pelvis renal sin tortuosidad del uréter; RVU GIV, dilatación de toda la vía urinaria con tortuosidad leve; RVU GV, dilatación y tortuosidad masiva de toda la vía. Los ca-

En los casos en que se confirma la existencia de RVU son sometidos a una gammagrafía renal con ^{99m}Tc -DMSA en los siguientes meses, para evaluar el estado del aparato urinario superior.

De este registro de hidronefrosis prenatales se han revisado retrospectivamente aquellos casos en que se evidenció RVU, evaluando las gammagrafías renales. Asimismo se han evaluado los lactantes con RVU identificado por cribado familiar (un hermano mayor afectado de RVU) a quienes también de forma rutinaria se les practica una CUMS, y en caso de que ésta muestre RVU, una gammagrafía. Sólo se han incluido pacientes que hubieran iniciado la quimioprofilaxis al nacimiento, en los que el sedimento y cultivo de orina fuera negativo y la gammagrafía hubiera sido realizada durante los primeros 6 meses de vida. Los casos con historia o sospecha (cuadros febriles) de infección urinaria, evidencia de estenosis de la unión pieloureteral u obstrucción infravesical han sido excluidos.

La gammagrafía renal se realizó a las 4 h de la inyección intravenosa del ^{99m}Tc -DMSA, adecuando la dosis a la superficie corporal del paciente⁹, y se obtuvieron imágenes posteriores y posterior-oblicua de cada riñón. La captación diferencial se calculó delimitando áreas de interés alrededor de cada riñón sobre la imagen posterior. A partir de estas áreas se obtuvo la actividad renal corregida por actividad de fondo, es decir, el DMSA incorporado por parte de cada riñón, lo que permite hacer el cálculo de la función diferencial. Para este estudio los hallazgos gammagráficos se han considerado indicativos de lesión renal si la captación renal diferencial era inferior al 40% o en caso de existir lesiones corticales focales. Todas las gammagrafías han sido evaluadas por el mismo médico nuclear (ME) y los resultados se han correlacionado con el grado y la lateralidad del RVU de acuerdo con la CUMS.

Finalmente, como todos los pacientes fueron sometidos a una ecografía posnatal, los hallazgos de ésta en cuanto a grado de hidronefrosis, tamaño y aspecto (parénquima) renal se han comparado con los gammagráficos, correlacionándolos con el grado de RVU. Los resultados se han expresado por caso (paciente) y por unidad renal refluente.

RESULTADOS

Del total de 78 pacientes con hidronefrosis prenatal o cribado familiar de RVU identificados y seguidos durante el período del estudio, 18 casos presentaban RVU y cumplían estrictamente los criterios de inclusión (15 niños y 3 niñas). Quince casos eran lactantes con diagnóstico prenatal de hidronefrosis y los tres restantes fueron identificados como resultado de cribado familiar. El RVU era bilateral en 9 casos y unilateral en los otros 9. En cuanto a la distribución por grados; de las 27 unidades renales con RVU, 5 (18,5%) tenían G-V; 10 (37%) tenían G-IV; seis

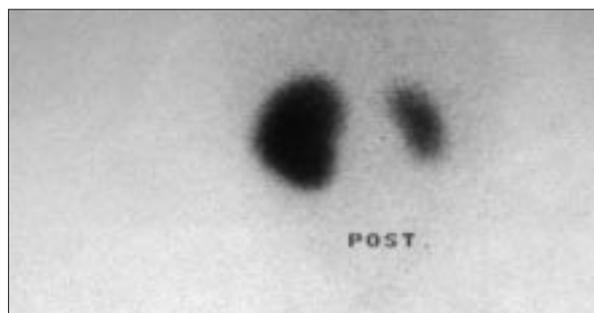


Figura 1. Imagen gammagráfica de hipocaptación global del radiotrazador (riñón derecho) y CUMS correspondiente, en uno de los pacientes en que se identificó este tipo de lesión renal.

(22%) GIII y 6 (22%) GII. La edad media a la que se practicó la gammagrafía fue de 2,17 meses (15 días-5 meses), algo mayor que la de la ecografía (1,6 meses). En 4 pacientes se confirmó en los estudios posnatales una sospecha prenatal de duplicidad pieloureteral.

La gammagrafía con ^{99m}Tc -DMSA identificó anomalías parenquimatosas en el 50% (9/18) de los pacientes y el 33% (9/27) de las unidades renales con RVU. Ocho riñones presentaban hipocaptación del radiotrazador (fig. 1) y sólo en un caso se demostraron defectos corticales. La bilateralidad del reflujo no fue factor de riesgo para la existencia de afectación parenquimatosa con una distribución similar, 5 pacientes tenían RVU bilateral y 4, unilateral. La mayoría de los casos (77%) fueron varones (7 niños y 2 niñas).

De acuerdo con los datos de la figura 2 del total de unidades renales refluente, presentaron afectación parenquimatosa en la gammagrafía 3 riñones con RVU GV; tres con GIV; dos con GIII y uno con GII. Dicha tabla muestra también la sensibilidad de la ecografía para detectar afectación parenquimatosa renal, que fue del 22%; sólo 2 de los 9 riñones con anomalías en la gammagrafía mostraron sospecha ecográfica de alteraciones suges-

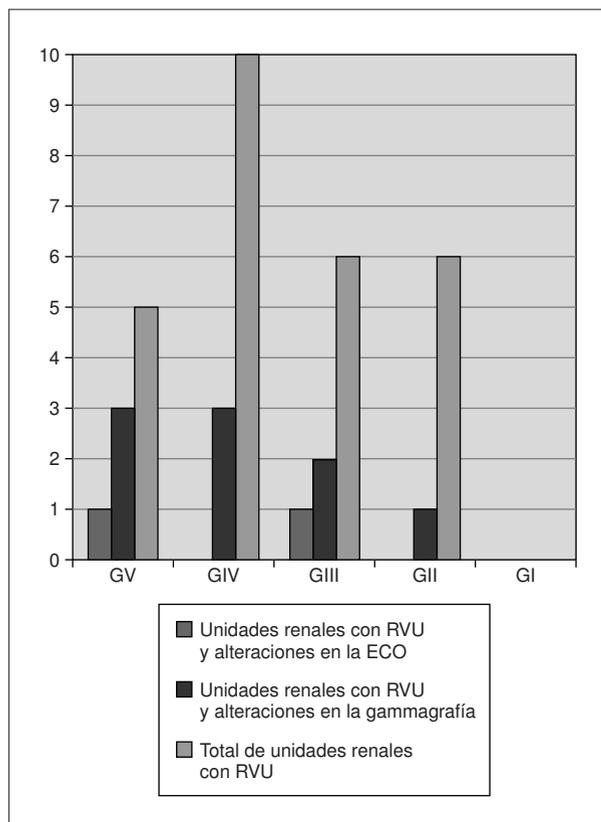


Figura 2. Unidades renales con reflujo vesicoureteral (RVU) mostrando la distribución por grados (columnas posteriores) así como aquellos casos con afectación parenquimatosa en la gammagrafía (columnas del medio) y correlación con ecografía (columna anterior).

tivas de lesión renal, es decir, tamaño inadecuado para la edad, adelgazamiento cortical o hiperecogenicidad. La figura 3 muestra la distribución por grados de los riñones con alteraciones gammagráficas con un predominio de RVU de alto grado; 66% (6/9) RVU GV y GIV. Volviendo al estudio ecográfico posnatal, de los 27 riñones con RVU, 13 presentaban hidronefrosis en la dicha ecografía (14 de 27 riñones [52%] fueron normales en la ecografía). Esto significó una sensibilidad global del 48% para la detección de "signos de sospecha de RVU". La ecografía fue normal en todos los riñones gammagráficamente normales.

DISCUSIÓN

En este estudio se observa que un número significativo de lactantes con RVU fetal, es decir, aquel identificado neonatalmente por una hidronefrosis prenatal o por cribado familiar, tienen alteraciones renales en ausencia de ITU. Esta lesión está presente en el 50% de los pacientes y el 33% de las unidades renales refluyentes, siendo la mayoría varones (77%) y con RVU predominante de GIV y V (66%). Se confirma pues que en lactantes con

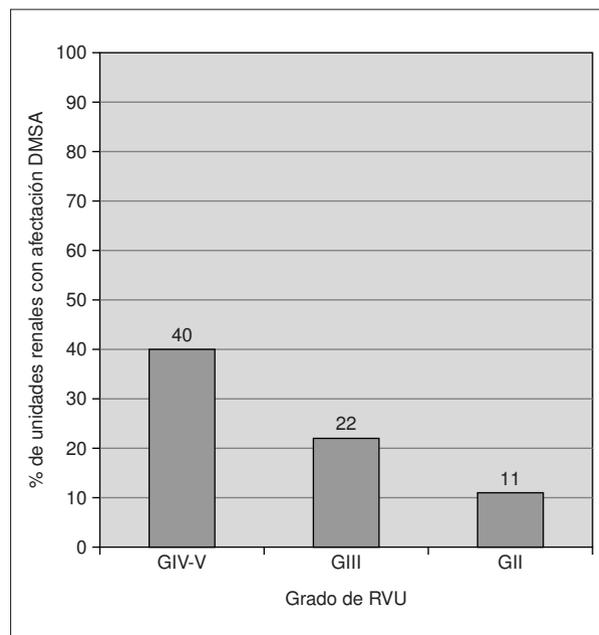


Figura 3. Correlación entre grado de reflujo vesicoureteral (RVU) y afectación parenquimatosa renal por gammagrafía renal ^{99m}Tc-DMSA. De las 9 unidades renales con alteraciones gammagráficas, seis se asociaron a reflujo de alto grado (3 unidades presentaron RVU GV y 3 GIV), dos a reflujo GIII y uno a reflujo GII.

RVU estéril, especialmente varones con RVU grave, las anomalías parenquimatosas renales pueden estar ya presentes al nacimiento. Otra observación relevante de este trabajo es la escasa sensibilidad demostrada por la ecografía posnatal para identificar signos sugestivos de lesión renal y la moderada sensibilidad para detectar signos indirectos de RVU (hidronefrosis).

El hecho de que la serie forma parte de un grupo de pacientes incluido en un protocolo prospectivo con idéntico seguimiento y criterios de tratamiento, aporta solidez a los resultados. Aunque el número de casos es pequeño, no hemos hallado otros estudios en nuestro país que planteen estos interrogantes. Una de las limitaciones del estudio es que no incluye la evolución de los casos; esto hubiera permitido ver si se confirma la más elevada tendencia a la resolución espontánea del RVU fetal en los primeros 2 años de vida, que en alguna serie alcanza el 70% en RVU moderados (GI-III) y el 43% en los graves (GIV-V)⁴. Por otro lado, el hallazgo de un caso con lesión focal tiene importancia específica en el debate sobre la naturaleza de la afectación renal, pues la presentación gammagráfica propia de la lesión renal congénita es la disminución global de la captación diferencial del radio-trazador^{4,9}. Sin embargo, los defectos polares han sido previamente descritos dentro los posibles patrones de alteraciones renales asociadas al RVU^{7,10} y atribuidos a los efectos directos del reflujo intrarrenal estéril⁷.

La población de pacientes con RVU fetal de esta serie se caracteriza por un predominio masculino (5 varones por 1 mujer) y una elevada incidencia de RVU de grado elevado. El predominio masculino del RVU fetal fue observado inicialmente por Scott¹ y, con proporciones que varían entre el 82 y el 60%, es una constante en la literatura^{4,7,11-13}. El 55% (15/27) de RVU grave (GIV y V) es mayor, hasta del 87%, en series más numerosas en las que afecta casi exclusivamente a varones^{4,7}. De todos estos pacientes con RVU fetal, entre el 17 y el 65% presentan alteraciones renales^{4,7,12,14,15}. Uno de los estudios más recientes y con mayor número de casos identificó lesiones parenquimatosas por gammagrafía ^{99m}Tc-DMSA en el 41% (24/59) de las unidades renales reflucentes y 22 (el 65%) de los 34 recién nacidos estudiados de los cuales 19 eran varones⁷. En la serie de Yeung et al⁴ los varones presentaban también alteraciones renales con mayor frecuencia (40%), frente a sólo un 12% en las unidades renales femeninas.

En cuanto a la ecografía posnatal, la escasa sensibilidad (22%) para reconocer signos indicativos de lesión renal, que en otras series alcanza el 41%⁷, demuestra que ésta no debe emplearse como sustituto de la gammagrafía. Además, el grado de RVU no delimitó a todos los pacientes con riesgo de presentar lesión parenquimatosa, pues, aunque raro, también se halló lesión renal en RVU de bajo grado (22% RVU GIII y 11% GII). Por otro lado, la ecografía posnatal fue normal en el 52% de los riñones que mostraron RVU, lo que significa el 48% de sensibilidad de esta prueba para detectar hidronefrosis u otro signo indirecto de RVU tras un diagnóstico prenatal. Este hallazgo, como han mostrado ya otras publicaciones¹⁶, apoya que un estudio ecográfico posnatal normal no descarta la existencia de RVU y subraya la importancia de estudiar con cistografía a los pacientes con hidronefrosis prenatal, independientemente de los hallazgos ecográficos posnatales. El matiz de qué diámetro piélico prenatal debe considerarse subsidiario de estudio escapa al alcance de este trabajo.

La principal implicación de las observaciones de este estudio es pronóstica, pues el riesgo de nefropatía e hipertensión es superior en los casos de afectación parenquimatosa renal¹⁷. La detección precoz de estas alteraciones renales es particularmente importante en este grupo de pacientes con RVU de alto grado que tienen un riesgo aumentado de sufrir ITU con el potencial de nuevas lesiones renales. Reconocer la existencia de una afectación renal preexistente antes de un episodio de ITU puede, en algunos casos, prevenir la mala interpretación de estas lesiones como nuevas o progresivas y, en consecuencia, influir en la decisión de tratamiento quirúrgico frente a médico. Además, la lesión renal es el único factor que modifica las indicaciones de tratamiento recomendadas por la American Academy of Pediatrics (AAP) para un determinado grado y lateralidad de RVU¹⁸.

Las características de afectación predominante en varones, RVU de alto grado, ausencia de ITU, alta tasa de resolución los primeros 2 años, etc., apoyan el supuesto de que el RVU fetal es distinto del diagnosticado a raíz de una ITU (con frecuencia, niñas con RVU grados medio y bajo) y sugieren una etiopatogenia de lesión renal independiente de la ITU. Diversos estudios consideran que la lesión renal observado en este tipo de RVU es debido a la asociación con displasia renal. Mackie y Stephens¹⁹ propusieron que un incorrecto apareamiento o oposición entre la yema ureteral y el blastema renal durante la embriogénesis temprana resultaba en displasia renal y una unión ureterovesical incompetente. Durante mucho tiempo esta teoría de la yema ureteral anómala ha servido para describir la asociación entre RVU estéril y lesión renal, sin embargo, no explica las mencionadas características diferenciales.

Cada vez hay más evidencias urodinámicas de que recién nacidos con RVU grave tienen con frecuencia inestabilidad y elevadas presiones vesicales^{20,21}. Sillen et al²⁰ mostraron que el patrón urodinámico difiere significativamente entre niños y niñas con RVU, siendo para los varones predominantemente el de hipercontractilidad con muy baja capacidad y altas presiones de vaciado (de hasta 150 cm H₂O) sin evidencia de obstrucción. La confirmación de estos hallazgos con estudios de micción espontánea (*free-voiding*)²² sugiere que "la disfunción vesical en neonatos con RVU" podría tratarse del proceso normal de maduración vesical. Todavía más interesante es su hallazgo de que esta hipercontractilidad raramente persiste después del primer año de vida. Experimentalmente en la oveja se han demostrado hallazgos similares²³. En ausencia de obstrucción anatómica identificable, Yeung et al⁴, en su serie de Great Ormond Street, mostró, en niños, un aumento del grosor vesical y una sorprendente tendencia al RVU con una elevada resolución espontánea los primeros 2 años de vida. Además de las evidencias urodinámicas, elegantes estudios anatómicos del desarrollo embrionario del esfínter uretral externo²⁴ apoyan la hipótesis de una inmadurez del complejo vesicoesfinteriano en el varón durante dicho período. Este fenómeno podría ser responsable de una obstrucción anatómica transitoria, inductora de altas presiones vesicales que interfieren en el desarrollo del riñón fetal, y que tal vez persista hasta el final del primer o segundo año de vida (fig. 4). Esto supone una explicación más plausible de la génesis del daño parenquimatoso, la elevada incidencia de RVU graves y la alta tasa de resolución de éste en el grupo de recién nacidos varones.

De esta hipótesis se derivan importantes implicaciones terapéuticas respecto al RVU fetal. La detección y el tratamiento agresivo precoz del RVU en neonatos asintomáticos que presentan afectación de la función y el crecimiento renal ofrece, en teoría, la mejor oportunidad de prevenir la progresión de la lesión renal en la juventud y

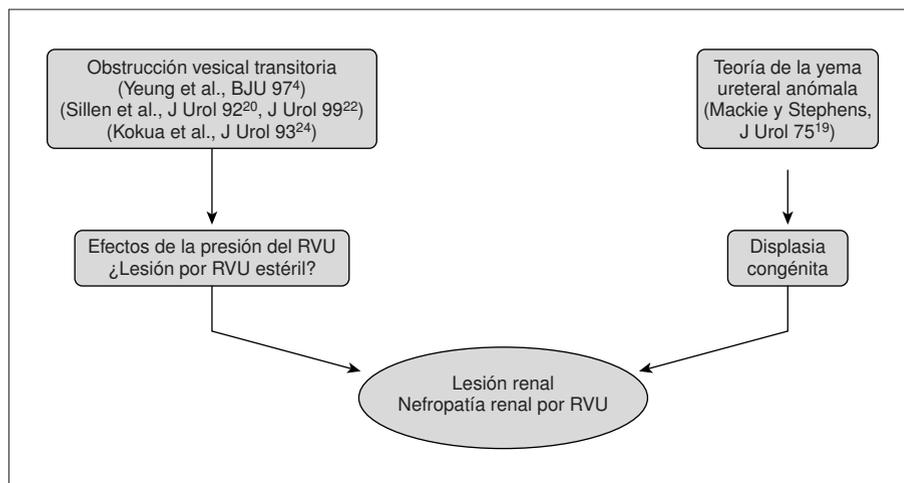


Figura 4. Hipótesis de la génesis de la lesión renal asociada al reflujo vesicoureteral (RVU) fetal.

la vida adulta. El tratamiento inicial debe tener en cuenta la posible obstrucción transitoria y dirigirse a disminuir las altas presiones vesicales. Esto puede realizarse por medio de medicación, de cateterismo intermitente, o según algunos autores incluso de vesicostomía, mientras la disfunción vesical se corrige de forma espontánea.

Considerando pues que la afectación parenquimatosa renal cambia tanto el pronóstico, como el seguimiento y el tratamiento, y teniendo en cuenta la escasa sensibilidad de la ecografía, entendemos que estos pacientes deberían ser estudiados con gammagrafía independientemente del grado de reflujo en la CUMS inicial y de los hallazgos ecográficos. Esto ampliaría las indicaciones habituales y más conservadoras para la gammagrafía que convencionalmente incluyen sólo los RVU de alto grado, los casos con sospecha ecográfica de afectación renal o los episodios de infección urinaria febril.

En el futuro experimentos con modelos animales deberían dirigirse a estudiar con más detalle la afectación renal primaria (congénita) y el papel del RVU estéril en estos riñones todavía en desarrollo. Otros temas como la evolución a largo plazo, la utilidad de la urodinámica, la terapéutica anticolinérgica o el cateterismo intermitente en el RVU fetal deben también ser evaluados en estudios futuros. Probablemente el RVU no debe ser considerado como una única entidad²⁵ y este trabajo contribuye al cambio que la visión que esta enfermedad esta sufriendo últimamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott JE. Fetal ureteric reflux. *Br J Urol* 1987;59:291-6.
2. Scott JE, Renwick M. Screening for fetal urological abnormalities: how effective? *Br J Urol Int* 1999;84:693-700.
3. Elder JS. Commentary: Importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992;148:1750-4.
4. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in

male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997;80:319-27.

5. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology and intra-renal reflux in the young pig. *Urol Res* 1975;3:105-9.
6. Anderson PA, Rickwood AM. Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol* 1991;67:267-71.
7. Nguyen HT, Bauer SB, Peters CA, Connolly LP, Gobet R, Borer JG, et al. 99m Technetium dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000;164:1674-8.
8. International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981;67:392-400.
9. Piepsz A, Hahn K, Roca I, Ciofetta G, Toth G, Gordon I, et al. A radiopharmaceuticals schedule for imaging in paediatrics. Paediatric Task Group European Association Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med* 1990;17:127-9.
10. Wallin L, Bajc M. The significance of vesicoureteric reflux on kidney development assessed by dimercaptosuccinate renal scintigraphy. *Br J Urol* 1994;73:607-11.
11. Anderson NG, Abbott GD, Mogridge N, Allan RB, Maling TM, Wells JE. Vesicoureteric reflux in the newborn: relationship to fetal pelvic diameter. *Pediatr Nephrol* 1997;11:610-6.
12. Burge DM, Griffiths MD, Malone PS, Atwell JD. Fetal vesicoureteral reflux: Outcome following conservative postnatal management. *J Urol* 1992;148:1743-5.
13. Marra G, Barbieri G, Moiola C, Assael BM, Grumieri G, Caccamo ML. Mild fetal hydronephrosis indicating vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;70:147-9.
14. Assael BM, Guez S, Marra G, Secco E, Manzoni G, Bosio M, et al. Congenital reflux nephropathy: A follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Br J Urol* 1998;82:252-7.
15. Crabbe DC, Thomas DF, Gordon AC, Irving HC, Arthur RJ, Smith SE. Use of ^{99m}technetium-dimercaptosuccinic acid to study patterns of renal damage associated with prenatally detected vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992;148:1229-31.
16. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hidronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 1993;187:157-60.
17. Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Dillon MJ, Barratt TM. The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. *J Urol* 1990;144:584-7.

18. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr., Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997;157:1846-51.
19. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: A correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975; 114:274-80.
20. Sillen U, Hjalmas K, Aili M, Bjure J, Hanson E, Hansson S. Pronounced detrusor hypercontractility in infants with gross bilateral reflux. *J Urol* 1992;148:598-9.
21. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux. *Br J Urol* 1998;81:461-7.
22. Sillen U, Hellstrom AL, Hermanson G, Abrahamson K. Comparison of urodynamic and free voiding pattern in infants with dilating reflux. *J Urol* 1999;161:1928-33.
23. Gobet R, Cisek LJ, Zotti P, Peters CA. Experimental vesicoureteral reflux in the fetus depends on bladder function and causes renal fibrosis. *J Urol* 1998;160:1058-62.
24. Kokoua A, Homsy Y, Lavigne JF, Williot P, Corcos J, Laberge I, et al. Maturation of the external urinary sphincter: A comparative histotopographic study in humans. *J Urol* 1993;150: 617-22.
25. Thomas DF. Prenatal diagnosis: Does it alter outcome? *Prenat Diagn* 2001;21:1004-11.