

Doença Renal Poliquística Autossómica Dominante: Casuística de uma Consulta de Nefrologia Pediátrica

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Case Series of an Outpatient Paediatric Nephrology Unit

Patrícia Cardoso¹, Carolina Faria¹, Carolina Cordinhã², Carmen do Carmo², Clara Gomes², António Jorge Correia²

1. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal;

2. Unidade de Nefrologia Pediátrica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:141-6

Resumo

Introdução: A doença renal poliquística autossómica dominante é a doença renal hereditária mais comum e importante causa de insuficiência renal crónica no adulto. O diagnóstico precoce pode melhorar o prognóstico. Este trabalho teve como objetivo avaliar as manifestações clínicas e a evolução na idade pediátrica.

Métodos: Estudo retrospectivo descritivo dos casos de doença renal poliquística autossómica dominante, admitidos entre janeiro de 1991 e dezembro de 2014 na consulta de Nefrologia Pediátrica de um hospital de nível III.

Resultados: Foram incluídos 43 doentes (56% género masculino, idade média na primeira avaliação $6,1 \pm 5,1$ anos). Em 37 doentes havia história familiar de doença renal poliquística autossómica dominante. Os motivos de diagnóstico foram rastreio familiar em 26 crianças, sintomas urinários em seis, alteração na ecografia pré-natal em seis e achado ecográfico incidental em cinco. Durante o período de seguimento ($5,7 \pm 4,7$ anos), três crianças desenvolveram proteinúria, uma hipertensão arterial, uma hematuria e três tiveram pelo menos uma infeção urinária. Na última avaliação foi possível calcular a taxa de filtração glomerular em 30 doentes, um dos quais apresentava uma ligeira diminuição ($65 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), associada a proteinúria. A dimensão renal referida ao eixo bipolar aumentou em média no rim direito de 1,8 para 3,3 *standard deviation score* ($n = 16, p > 0,05$) e no rim esquerdo de 1,4 para 2,0 *standard deviation score* ($n = 16, p > 0,05$).

Discussão: A história familiar deve ser valorizada para se proceder ao rastreio na criança. Apesar de ser uma doença típica do adulto, nesta amostra observou-se a existência de complicações na idade pediátrica cujo tratamento precoce poderá melhorar o prognóstico.

Palavras-chave: Criança; Rim Poliquístico Autossómico Dominante/complicações; Rim Poliquístico Autossómico Dominante/diagnóstico; Rim Poliquístico Autossómico Dominante/epidemiologia

Abstract

Introduction: Autosomal dominant polycystic kidney disease is the most common hereditary renal disorder and an important cause of end-stage renal disease in adults. Paediatric diagnosis can identify preventable complications. We aimed to assess outcomes of patients followed in a paediatric nephrology unit.

Methods: We performed a retrospective review of medical records of patients diagnosed with Autosomal dominant polycystic kidney disease admitted between January 1991 and June 2014 to the paediatric nephrology unit of a level III hospital.

Results: There were 43 patients (56% male, mean age at first evaluation 6.1 ± 5.1 years). A family history of ADPKD was present in 37 patients. Diagnosis was made by family screening in 26 patients, urinary symptoms in six, prenatal ultrasound in six and incidental ultrasound finding in five. During follow-up (5.7 ± 4.7 years), three children developed significant proteinuria, one had arterial hypertension, one had haematuria and three had at least one urinary infection. At the last evaluation glomerular

filtration rate was calculated in 30 patients, one of whom had a slight decrease ($65 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), associated with proteinuria. Bipolar renal length increased in the right kidney by a mean of 1.8 to 3.3 standard deviations ($n = 16, p > 0.05$) and in the left kidney by a mean of 1.4 to 2.0 standard deviations ($n = 16, p > 0.05$).

Discussion: Family history should be taken into account for effective screening in children. Although Autosomal dominant polycystic kidney disease is typically an adult disease, this sample showed that there are manifestations in paediatric patients whose early diagnosis and treatment can improve prognosis.

Keywords: Child; Polycystic Kidney, Autosomal Dominant/complications; Polycystic Kidney, Autosomal Dominant/diagnosis; Polycystic Kidney, Autosomal Dominant/epidemiology

Introdução

A doença renal poliquística autossómica dominante (DRPAD) é a doença renal hereditária mais comum.

Tem uma elevada incidência, atingindo de 1 a 400, por cada 1000 nados vivos. Tal como sugerido pelo nome, é herdada de forma autossómica dominante; atinge igualmente os géneros masculino e feminino e também todas as raças e etnias.¹

A DRPAD é causada por uma mutação em um de dois genes, *polycystic kidney disease* (PKD) 1 e PKD2, que codificam as proteínas policistina-1 e policistina-2, respetivamente. Estas proteínas estão interrelacionadas na regulação do cálcio intracelular, encontrando-se nos cílios primários das células epiteliais do túbulo renal.² A policistina-1 é também expressa noutros órgãos como o fígado, pâncreas, coração e nos vasos sanguíneos. As mutações do gene PKD1, presente no braço curto do cromossoma 16, encontram-se em aproximadamente 85% dos doentes com DRPAD, que apresentam habitualmente uma progressão mais rápida da doença. Nos restantes 15%, devem-se a mutações do gene PKD2, localizado no braço longo do cromossoma 4,³ e apresentam habitualmente uma evolução lenta da doença, tanto no aparecimento de quistos como na progressão para doença renal crónica (DRC) (idade média de 74 anos *versus* 54 anos no gene PKD1).⁴ A investigação genética pode ser necessária quando os resultados imagiológicos são duvidosos ou quando é necessário um diagnóstico definitivo, como é o caso de potenciais dadores vivos.⁵ A DRPAD caracteriza-se principalmente pela formação e crescimento de quistos renais, que progressivamente substituem o parênquima renal normal, junto com áreas de fibrose e inflamação intersticial. Podem coexistir quistos noutros órgãos incluindo o fígado, pâncreas, vesículas seminais e membrana aracnoideia, assim como associar-se a anomalias cardiovasculares (aneurismas e dolicoectasias intracranianas, dilatação da raiz aórtica e aneurisma dissecante da aorta torácica, prolapso mitral e hipertrofia ventricular esquerda) ou hérnias da parede abdominal,^{1,6} comportando-se assim como uma doença multissistémica. Apesar de ser uma doença típica do adulto, pode apresentar-se em todas as idades, desde o período pré-natal até à adolescência. A sua identificação tem sido cada vez mais frequente na população pediátrica, quer pela generalização dos exames ecográficos pré-natais, quer pelo maior reconhecimento da doença na infância.⁷ Nos períodos pré-natal e neonatal, a ecografia renal pode mostrar rins normais ou de dimensões ligeiramente aumentadas, com hiperecogenicidade do córtex relativamente à medula e, por vezes, pequenos quistos no córtex, medula ou em ambos.⁸ Na infância, a maioria dos casos é assintomática e muito raramente progride para insuficiência renal crónica (IRC). No adulto é causa de mais de 5% dos casos de DRC terminal.³

De forma a prevenir e atrasar as complicações a longo

prazo, é necessária investigação dos casos suspeitos na fase pré-sintomática.

Existem poucos dados na literatura sobre esta patologia em idade pediátrica. Pelas razões apresentadas, este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência e gravidade das manifestações clínicas, assim como a evolução da DRPAD em idade pediátrica, nos casos seguidos na consulta de nefrologia pediátrica de um hospital de nível III.

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo através da análise dos processos clínicos de crianças e adolescentes com DRPAD admitidos na consulta de nefrologia pediátrica de um hospital de nível III, entre janeiro de 1991 e dezembro de 2014.

Foram avaliados parâmetros demográficos (género e idade no diagnóstico, na primeira consulta e na última avaliação), motivo de referência para a consulta, presença de história familiar de DRPAD, manifestações renais e extra-renais e evolução do número de quistos e das dimensões renais, avaliadas através de ecografia renal.

O diagnóstico de DRPAD foi estabelecido de acordo com os seguintes critérios ecográficos^{9,10}:

- História familiar de DRPAD presente e idade inferior a 15 anos – presença de um quisto renal;
- História familiar de DRPAD presente e idade compreendida entre 15 e 39 anos – existência de pelo menos três quistos renais unilaterais ou bilaterais;
- História familiar ausente – presença de múltiplos quistos bilaterais (10 ou mais quistos em cada rim).

O diagnóstico pré-natal foi feito através da ecografia do terceiro trimestre, observando-se rins aumentados, hiperecogénicos e, por vezes, com quistos visíveis.⁸ Nenhum doente realizou estudo genético.

Em relação às manifestações extra-renais, os doentes com diagnóstico de DRPAD apresentaram indicação para rastreio de alterações cardíacas através do ecocardiograma.⁶ A presença de sintomas ou história familiar de aneurisma intracraniano foram indicações para rastreio com angiografia por ressonância magnética.¹¹ A presença de quistos hepáticos, assim como outras alterações intra-abdominais, foram rastreadas através de ecografia abdominal periódica.

Os doentes foram seguidos em ambulatório, anualmente, com realização de ecografia abdominal anual ou bianual, de acordo com as características dos quistos.

A pressão arterial foi avaliada através de esfigmomanómetros automáticos. A hipertensão arterial (HTA) foi definida como uma pressão sistólica e/ou diastólica

superior do percentil 95 para o género, idade e percentil de altura, medida em três ocasiões separadas.¹²

A taxa de filtração glomerular (TFG), determinada pela fórmula de Schwartz, considerou-se diminuída quando era igual ou inferior a dois desvios padrão (DP) para a idade,¹³ e aumentada quando era igual ou superior a 140 mL/min/1,73 m².^{14,15}

A proteinúria foi avaliada por colheita de urina de 24 horas ou, quando indisponível, pela relação proteína / creatinina urinária. Definiram-se como proteinúria significativa valores entre 4-40 mg/m²/hora ou relação proteína / creatinina numa amostra de urina entre 20-200 mg/mmol, e como proteinúria nefrótica valores superiores a 40 mg/m²/hora ou a 200 mg/mmol, respetivamente.

O valor da dimensão renal foi transformado em *standard deviation score* (SDS), calculado com base na medição do eixo bipolar de cada rim, usando a seguinte fórmula¹⁶:

SDS dimensão renal = (diâmetro bipolar - diâmetro bipolar médio) / DP

Os dados recolhidos foram tratados estatisticamente através do programa SPSS® *Statistics* versão 21.0. Foi realizada a análise estatística descritiva e, quando adequado, foi feita a comparação de médias através do teste de t. Foi considerado um nível de significância de 0,05.

Resultados

Foram incluídos 43 doentes, provenientes de 41 famílias, com DRPAD, admitidos na consulta no período de estudo.

Eram do género masculino 24 (56%) doentes. A média da idade na primeira consulta era de 6,1 ± 5,1 anos e na última avaliação de 11,8 ± 4,9 anos.

Nos casos sem diagnóstico pré-natal (n = 37), a média da idade no diagnóstico foi 6,8 ± 5,3 anos, sendo a idade mínima de 2 dias e máxima de 16,5 anos.

Havia história familiar de DRPAD em 37 doentes (86%), sendo a linhagem materna a mais afetada (62%). Neste grupo, 26 doentes foram diagnosticados por rastreio familiar (média da idade no diagnóstico 6,5 ± 4,9 anos), cinco por alterações urinárias - infeção urinária (n = 3), hematúria macroscópica (n = 1) e dor abdominal (n = 1) -, três por alterações na ecografia pré-natal e três por achado em ecografia realizada por motivo distinto. Em dois casos o diagnóstico de DRPAD na criança motivou o diagnóstico da doença nos progenitores.

Nos seis doentes sem história familiar de DRPAD, três foram diagnosticados por alterações ecográficas pré-natais, dois por achado ecográfico incidental e um por dor abdominal associada a proteinúria nefrótica. Nos

doentes sem diagnóstico pré-natal a média da idade ao diagnóstico foi de 8,6 ± 6,3 anos.

No momento do diagnóstico, 10 crianças (23%) apresentavam quistos renais unilaterais e uma adolescente apresentava quistos renais e hepáticos.

Tabela 1. Características da amostra na altura do diagnóstico (n = 43)

| Características | n (%) |
|---|---------|
| Idade ao diagnóstico | |
| Pré-natal | 6 (14) |
| [0-1 anos] | 7 (16) |
| [1-9 anos] | 18 (42) |
| [10-18 anos] | 12 (28) |
| Avaliação ecográfica | |
| Quistos renais bilaterais | 33 (77) |
| Quistos renais unilaterais | 10 (23) |
| Alterações extra-renais (quistos hepáticos) | 1 (2) |

Algumas características na apresentação dos casos estão descritas na Tabela 1.

A média do período de seguimento na consulta de nefrologia pediátrica foi de 5,7 ± 4,7 anos.

Em dois doentes foi detetada proteinúria significativa não nefrótica - aos 9,6 e 11,7 anos - e num outro proteinúria nefrótica aos 11,3 anos, e iniciaram tratamento com enalapril. Uma adolescente desenvolveu hipertensão arterial aos 17 anos, sendo tratada com nifedipina e atenolol.

Na última avaliação foi possível calcular a TFG em 30 doentes. O valor médio da TFG foi de 155 ± 34 mL/min/1,73 m². Apresentavam hiperfiltração 19 casos (média da idade 13,8 ± 3,6 anos) e um tinha diminuição ligeira da TFG (adolescente do sexo feminino, de 17 anos, com quistos renais e hepáticos, proteinúria significativa e TFG de 65 mL/min/1,73 m²).

A dimensão renal (eixo bipolar) aumentou em média no rim direito de 1,8 para 3,3 SDS (n = 16, p > 0,05) e no rim esquerdo de 1,4 para 2,0 SDS (n = 16, p > 0,05).

Durante o período de seguimento, nenhum doente desenvolveu IRC e não foram diagnosticadas outras manifestações extra-renais.

Discussão

Com este estudo pretendeu-se avaliar as manifestações no período infanto-juvenil de uma patologia considerada classicamente como sendo do adulto. Na amostra estudada detetaram-se alterações renais no período

pré-natal em 14% dos casos e outros 14% apresentaram manifestações do sistema genito-urinário ao diagnóstico (infecção urinária em 7%, dor abdominal e proteinúria em 5%, hematuria macroscópica em 2%), o que demonstra a precocidade de sintomatologia. Num estudo anterior,⁷ a apresentação no período pré-natal ocorreu em 18% dos casos, e o diagnóstico foi precipitado por manifestações urinárias em 24% dos casos, em 13% ocorrendo infecção urinária, valores estes ligeiramente superiores aos agora obtidos. Por outro lado, 86% dos doentes do presente estudo eram assintomáticos, valor superior ao encontrado na literatura (43-76%).^{7,17}

De acordo com o esperado para uma doença autossômica dominante, houve uma distribuição de casos equilibrada entre géneros.

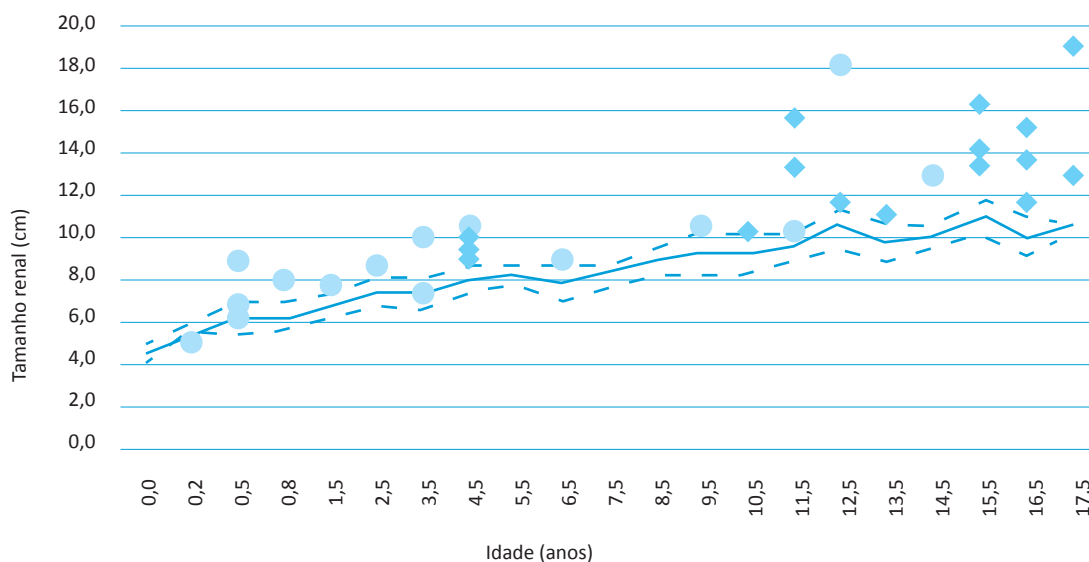
O diagnóstico na infância e adolescência pode ser incidental, durante a realização de um exame imagiológico por outras indicações, no contexto de rastreio familiar por DRPAD conhecida ou durante investigação de sinais e sintomas como hematuria, proteinúria, hipertensão, dor lombar, infeções urinárias ou urolitíase.³

O rastreio dos pais é recomendado quando se encontra uma criança com quistos renais, e nesta amostra o diagnóstico em duas crianças permitiu identificar doença nos progenitores. À semelhança do descrito na literatura, verificou-se que nove em cada 10 doentes tinham história familiar de DRPAD na altura do diagnóstico.⁷ Apesar deste ter sido o motivo que conduziu ao diagnóstico em 70% dos doentes com história familiar positiva, o rastreio ocorreu em média aos 7 anos e um dos doentes já apresentava proteinúria. Apesar de não existir consenso na literatura sobre o rastreio da doença

na idade pediátrica, alguns autores sugerem que o diagnóstico atempado oferece uma oportunidade para cuidados antecipatórios e o benefício de novas terapias.³ Neste estudo, registaram-se complicações em 20% dos casos (infecção urinária e proteinúria em 7%, hematuria, HTA e diminuição da TFG em 2%), com necessidade de terapêutica crónica em quatro crianças. Num estudo semelhante incluindo 55 crianças com DRPAD, ao diagnóstico e com uma mediana para a idade de 8,7 anos, 22% dos casos apresentavam HTA, 7% proteinúria e 2% uma diminuição significativa da função renal,⁷ enquanto noutro estudo incluindo 52 crianças com média de idades de 10 ± 4 anos, a HTA e TFG diminuída foram observadas em 6% e 12% dos casos, respetivamente,¹⁸ o que demonstra a prevalência variável de complicações na idade pediátrica.

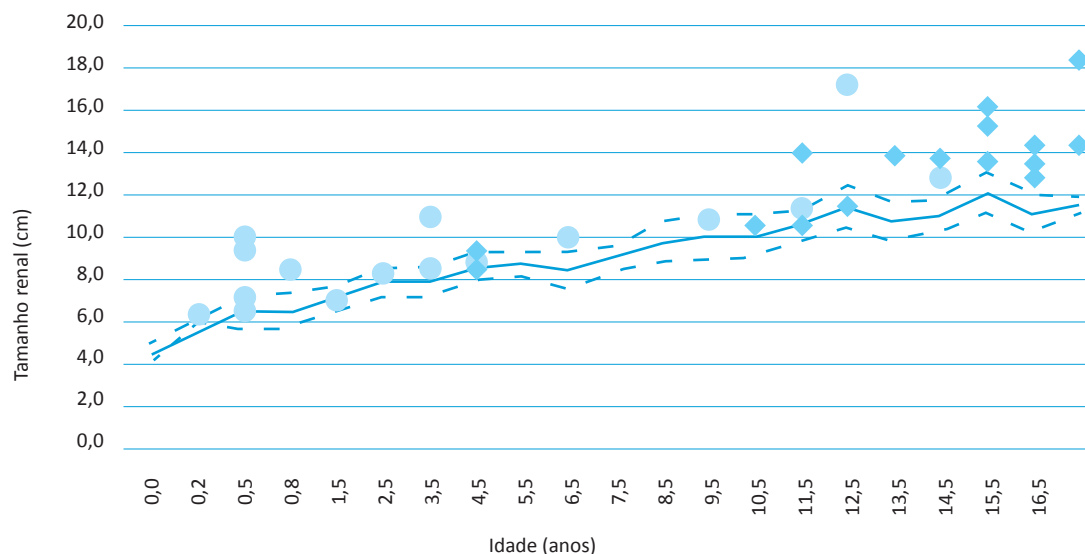
Crianças e adolescentes com complicações como HTA, hematuria, proteinúria maciça ou rins volumosos podem ter maior risco para uma rápida progressão da doença.³ O diagnóstico e tratamento precoces de algumas complicações, nomeadamente da HTA, proteinúria e infecção urinária, podem retardar a evolução para DRC terminal. As recomendações para o tratamento da DRPAD incluem^{3,19}:

- Tratamento de suporte, com uma dieta equilibrada em sal, proteínas e calorias, e evicção de cafeína;
- Tratamento da HTA e proteinúria quando presentes, preferencialmente com inibidores da enzima convertora de angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina II, contribuindo para a lentificação da progressão da doença;
- Tratamentos futuros promissores em investigação.



SDS - standard deviation score.

Figura 1. Tamanho do rim direito na primeira (●) e última (◆) avaliação, comparativamente ao tamanho renal médio (—) e SDS (---) (n = 16).



SDS - standard deviation score.

Figura 2. Tamanho do rim esquerdo na primeira (●) e última (◆) avaliação, comparativamente ao tamanho renal médio (—) e SDS (---) (n = 16).

Existem novas estratégias terapêuticas em estudo, nomeadamente a redução dos níveis séricos de hormona antidiurética, relacionada com a formação e aumento dos quistos renais quando em níveis séricos elevados, através do aumento da ingestão de água diária ou da administração de um inibidor do receptor V2 daquela hormona (tolvaptan), este apenas aprovado no Japão até ao momento.¹⁹ Estudos mostraram que análogos da somatostatina (octreótido e lanreótido), atuando na inibição da adenilciclase, com redução dos níveis de AMP cíclico nos quistos renais e hepáticos, foram eficazes na lentificação do seu crescimento; no entanto, são necessários mais estudos para a sua aprovação neste contexto.¹⁹ A pravastatina mostrou retardar o crescimento de quistos em crianças com DRPAD, no entanto sem evidência suficiente para generalizar esta atitude.²⁰ Os sinais e sintomas extra-renais não são comuns em idade pediátrica. Nesta amostra apenas uma adolescente desenvolveu quistos hepáticos, taxa muito inferior ao que se verifica nos adultos com DRPAD, em que dois em cada três doentes apresentam quistos hepáticos.²¹ Nenhum doente teve indicação para realizar ressonância magnética por suspeita de aneurisma. Não se verificaram outras manifestações extra-renais ao longo do seguimento.

Está descrito na literatura que maiores taxas de aumento das dimensões renais estão associadas ao declínio mais rápido da função renal.^{14,22} Este estudo mostrou um aumento na dimensão renal durante o período de seguimento destes doentes, mas possivelmente por este ser curto, não se registaram diferenças estatisticamente sig-

nificativas. Nos casos em que foi avaliado o aumento das dimensões renais não houve registo de complicações.

De acordo com o descrito na literatura, nenhum doente desenvolveu IRC, embora uma criança apresentasse deterioração ligeira da TFG durante o período de seguimento. Em dois terços dos casos (19/30) em que foi possível calcular a TFG constataram-se valores compatíveis com hiperfiltração, uma característica que pode anteceder a perda de função renal e ser uma manifestação precoce na evolução da DRPAD.^{14,15} No entanto, a fórmula de Schwartz apresenta limitações, principalmente em situações que cursam com hiperfiltração, em que pode haver uma correlação negativa significativa entre TFG estimada e a fração real de filtração.^{15,23}

Deve salientar-se o valor do rastreio familiar para o diagnóstico precoce de DRPAD. Apesar desta doença ser mais frequente no adulto pode manifestar-se em idade pediátrica. Em algumas crianças e adolescentes é possível identificar e tratar complicações que poderão adiar a progressão para DRC terminal.

O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- Na idade pediátrica, a doença renal poliquistica autossómica dominante é maioritariamente assintomática, e o diagnóstico é muitas vezes incidental ou no contexto de rastreio familiar.
- As manifestações de doença renal poliquistica autossómica dominante podem ocorrer precocemente e a existência de complicações como hipertensão arterial, hematúria, proteinúria maciça ou rins volumosos pode conferir maior risco para a rápida progressão da doença.
- O diagnóstico atempado, com valorização do rastreio familiar, e tratamento precoces das complicações são fundamentais para retardar a evolução da doença.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Patrícia Cardoso
patricia_neves_cardoso@hotmail.com

Recebido: 07/08/2015

Aceite: 22/12/2015

Referências

- Iraola G, Lens Neo X. Poliquistosis renal autosómica dominante. In: García Nieto V, Rodríguez FS, Iturbe BR, editors. *Nefrología pediátrica*. 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 2006.p.883-92.
- Yoder BK, Hou X, Guay-Woodford L. The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and cystin, are co-localized in renal cilia. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2508-16.
- Dell KM. The spectrum of polycystic kidney disease in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:339-47.
- Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggarr-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999;353:103-7.
- Huang E, Samaniego-Picota M, McCune T, Melancon JK, Montgomery RA, Ugarte R, et al. DNA testing for live kidney donors at risk for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplantation* 2009;87:133-7.
- Ivy DD, Shaffer EM, Johnson AM, Kimberling WJ, Dobin A, Gabow PA. Cardiovascular abnormalities in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2032-6.
- Tee JB, Acott PD, McLellan DH, Crocker JF. Phenotypic heterogeneity in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease at first presentation: A single-center, 20-year review. *Am J Kidney Dis* 2004;43:296-303.
- Chung EM, Conran RM, Schroeder JW, Rohena-Quinquilla IR, Rooks VJ. From the radiologic pathology archives: Pediatric polycystic kidney disease and other ciliopathies radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2014;34:155-78.
- Belibi FA, Edelstein CL. Unified ultrasonographic diagnostic criteria for polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:6-8.
- Chapman AB. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Time for a change? *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1399-407.
- Rossetti S, Harris PC. The genetics of vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Curr Hypertens Rev* 2013;9:37-43.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
- Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M, Friend K, Gitomer B, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2399-418.
- Helal I, Reed B, McFann K, Yan XD, Fick-Brosnahan GM, Cadnapaphornchai M, et al. Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2439-43.
- Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL. Sonographic assessment of renal length in normal children. *Am J Roentgenol* 1984;142:467-9.
- Seeman T, Dusek J, Vondrák K, Bláhová K, Simková E, Kreisinger J, et al. Renal concentrating capacity is linked to blood pressure in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Physiol Res* 2004;53:629-34.
- Selistre L, de Souza V, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Cochat P, Dubourg L. Early renal abnormalities in children with postnatally diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1589-93.
- Grantham JJ. Rationale for early treatment of polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1053-62.
- Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:889-96.
- Nicolau C, Torra R, Bianchi L, Vilana R, Gilibert R, Darnell A, et al. Abdominal sonographic study of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Ultrasound* 2000;28:277-82.
- Higashihara E, Nutahara K, Okegawa T, Shishido T, Tanbo M, Kobayashi K, et al. Kidney volume and function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:157-65.
- Huang SH, Sharma AP, Yasin A, Lindsay RM, Clark WF, Filler G. Hyperfiltration affects accuracy of creatinine eGFR measurement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:274-80.