

# FACTORI DE RISC IMPLICAȚI ÎN ANOMALIILE CONGENITALE RENALE ȘI ALE TRACTULUI URINAR LA COPII

CZU: 616.61/.62-007-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.25.3-78.08>Academician **Eva GUDUMAC**<sup>1</sup>E-mail: [eva.gudumac@usmf.md](mailto:eva.gudumac@usmf.md)ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8474-4338>Medic rezident pediateru **Ana ȚURCAN**<sup>2</sup>E-mail: [anaceinac@gmail.com](mailto:anaceinac@gmail.com)ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8265-5464>Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Jana BERNIC**<sup>1;2</sup>E-mail: [jana.bernic@usmf.md](mailto:jana.bernic@usmf.md)ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6991-9814>Doctorandă **Ludmila BOCEAROVA**<sup>2</sup>E-mail: [bocearova78@gmail.com](mailto:bocearova78@gmail.com)ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1598-6880>Membru corespondent al AȘM **Emil CEBAN**<sup>2</sup>E-mail: [emil.ceban@usmf.md](mailto:emil.ceban@usmf.md)ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1583-2884>Asistent universitar **Victor ROLLER**<sup>1;2</sup>E-mail: [victor.roller@usmf.md](mailto:victor.roller@usmf.md)ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3003-6886>Rezident **Valentin BERNIC**<sup>3</sup>E-mail: [bernic.valentin@email.umfiasi.ro](mailto:bernic.valentin@email.umfiasi.ro)ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4644-6721>Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Angela CIUNTU**<sup>2</sup>E-mail: [angela.ciuntu@usmf.md](mailto:angela.ciuntu@usmf.md)ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4249-3555><sup>1</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului<sup>2</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”<sup>3</sup> Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România

## RISK FACTORS ASSOCIATED WITH CONGENITAL RENAL AND URINARY TRACT ANOMALIES IN CHILDREN

**Summary.** Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are among the leading causes of chronic kidney disease in children and adolescents, with an increasing global incidence. These structural malformations originate during early embryonic and fetal development and are influenced by genetic, maternal, perinatal, environmental, and socio-demographic factors. This paper provides a synthetic analysis of recent scientific literature, highlighting the importance of early recognition of risk factors associated with CAKUT. Early identification of these factors, along with the application of modern prenatal and postnatal screening techniques, may substantially improve prevention and effective management of these conditions. Moreover, optimizing maternal health, providing genetic counseling, and minimizing exposure to teratogens are key measures for reducing the risk of anomaly development. Recent studies support the usefulness of advanced genetic investigations, such as exome sequencing, in identifying the monogenic etiology of these malformations.

**Keywords:** congenital renal anomalies, risk factors, prenatal screening, children.

**Rezumat.** Anomaliile congenitale ale rinichilor și tractului urinar (CAKUT) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de boală cronică renală în rândul copiilor și adolescenților, cu o incidență globală în creștere. Aceste anomalii structurale apar în perioada embrionară și fetală timpurie, fiind influențate de factori genetici, materni, perinatali, de mediu și socio-demografici. Lucrarea de față oferă o analiză sintetică a literaturii științifice recente, evidențiind impor-

tanța recunoașterii timpurii a factorilor de risc asociați cu CAKUT. Identificarea precoce a acestor factori, împreună cu aplicarea tehnicilor moderne de screening prenatal și postnatal, poate contribui semnificativ la prevenția și gestionarea eficientă a afecțiunilor respective. În plus, optimizarea sănătății materne, consilierea genetică și evitarea expunerii la teratogeni sunt măsuri esențiale în reducerea riscului de apariție a anomaliilor. Studiile recente susțin utilitatea investițiilor genetice avansate, precum secvențierea exomului, în identificarea etiologiei monogenice a acestor malformații.

**Cuvinte-cheie:** anomalii congenitale renale, factori de risc, screening prenatal, copii.

## INTRODUCERE

Anomaliile congenitale renale și ale tractului urinar (CAKUT – *Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract*) reprezintă un spectru variat de afecțiuni structurale care debutează în perioada embrionară și fetală timpurie, afectând rinichii, ureterele, vezica urinară și uretra. Cercetările arată că acestea constituie principala cauză a bolii cronice de rinichi (BCR) la copii și adolescenți, fiind responsabile pentru 30–50% dintre cazurile de insuficiență renală în această grupă de vârstă [1-5]. Chiar dacă pot fi asimptomatice la naștere, CAKUT pot evolua spre afectarea renală severă în lipsa unui diagnostic și a unui tratament precoce [3; 6; 7].

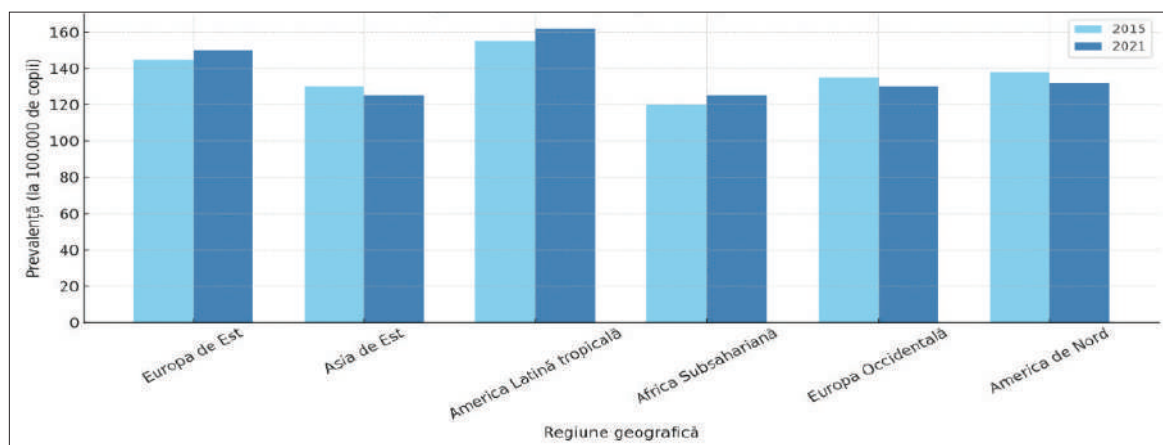
Studiile anterioare au raportat că prevalența CAKUT variază între 3 și 10 cazuri la 1.000 de nou-născuți vii la nivel global, cu o incidență raportată de aproximativ 5-6 la 1.000 de nou-născuți vii în Europa și America de Nord (Figura 1) [8]. În diagnosticul acestor anomalii, un rol important îl au screeningul prenatal prin ecografie, rezonanța magnetică fetală și monitorizarea postnatală riguroasă [9], iar incidența variază în funcție de tipul CAKUT, de la forme ușoare de hidronefroză la agenezie renală bilaterală, care este incompatibilă cu viața. Aceste anomalii au un impact major asupra morbidității pediatrice, fiind frecvent asociate cu riscul crescut de BCR și necesitatea unor intervenții nefrologice complexe [2; 10; 11]. Revizuirea sistematică și meta-analiza din 2025 raportează o incidență globală de 13,6 la 1.000 de nașteri

(CI 4–45,7) și 4,9 la 1.000 în rândul sugariilor la termen fără alte anomalii – în tendință ascendentă [12].

Etiopatogenia acestor anomalii este multifactorială, implicând interacțiuni complexe între factori genetici, epigenetici, ambientali, materno-fetali etc. [8; 9]. Totodată, progresul în tehnicile de screening prenatal și postnatal a îmbunătățit detectarea afecțiunilor respective, dar descifrarea completă a factorilor de risc, a mecanismelor patofiziologice și moleculare rămâne discutabilă. În prezent, persistă întrebarea dacă diagnosticul și tratamentul de primă intenție sunt chirurgicale sau endoscopice. Diferența dintre rezultatele precoce și cele pe termen lung ale acestor abordări, precum și fezabilitatea lor sunt, de asemenea, importante.

## SCOPUL

În studiul de față este raportată o analiză și sinteză atât a datelor recente din literatura de specialitate privind factorii de risc implicați în dezvoltarea CAKUT la copii, cât și a datelor epidemiologice, precum și diagnosticul prenatal și postnatal. Lucrarea are ca obiectiv evaluarea importanței recunoașterii precoce a acestor factori de risc – genetici, materni, perinatali, ambientali și socio-demografici etc., ceea ce ar permite elaborarea unor strategii de prevenție, consiliere genetică, monitorizare obstetrică ținută și de intervenție terapeutică timpurie, cu scopul reducerii morbidității renale pediatrice asociate CAKUT.



**Figura 1.** Prevalența malformațiilor congenitale renale la copii în diferite regiuni geografice, în perioada 2015–2021 [15-18].

## MATERIALE ȘI METODE

Această lucrare prezintă o revizuire a literaturii recente, fiind analizate articole și alte materiale din bazele de date științifice (PubMed, Scopus, Web of Science), cu utilizarea următoarelor cuvinte-cheie: *CAKUT*, *congenital renal*, *congenital anomalies*, *risk factors*, *prenatal diagnosis*. Au fost incluse studii observaționale, meta-analize, recenzii sistematice și ghiduri clinice relevante, publicate în limba engleză.

## REZULTATE

Etiologia anomaliilor renale la copii este multifactorială, implicând predispoziția genetică, factori de mediu și factorii predictorii materni. Identificarea acestor factori de risc este esențială pentru prevenție, consiliere genetică și intervenție precoce.

### 1. Factori genetici

Studiile genetice au demonstrat că mutațiile genetice au un rol major în dezvoltarea sistemului renal și pot fi asociate cu *CAKUT*. Peste 10-20% dintre cazuri sunt atribuite unor cauze monogenice [17], iar aceste mutații afectează gene implicate în semnalizarea celulară, diferențierea tisulară, morfogeneza rinichilor și a întregului sistem urinar [8].

#### 1.1. Mutații monogenice

Mai multe studii arată că gene precum **PAX2**, **HNF1β**, **TBX18**, **SIX2**, **NRIP1** sau **BMP4** au fost asociate cu *CAKUT*. Astfel, mutațiile în **PAX2** sunt implicate atât în sindromul renal-colobom, cât și în formele izolate de *CAKUT* [18], iar mutațiile în **HNF1β** determină, frecvent, fenotipuri heterogene, incluzând chisturi renale, diabet și anomalii urogenitale [14; 19]. Aceste mutații pot fi identificate prin tehnici de secvențiere a întregului exom, precum și a genelor candidate sau panouri genetice specializate, ceea ce permite stabilirea factorilor cauzali în aproximativ 10-20% dintre pacienții cu *CAKUT* [20]. Totodată, într-o analiză efectuată pe 453 de pacienți s-a demonstrat că doar 3 prezentau mutații ale genei **PAX2** și doar un caz prezenta o mutație în **HNF1β**, ceea ce sugerează o prevalență generală scăzută a acestor mutații la scară largă [21].

#### 1.2. Variații ale numărului de copii (CNV)

Variațiile numărului de copii (CNV) reprezintă deleții sau duplicări ale unor regiuni cromozomiale care pot modifica expresia unor gene critice. CNV-urile au fost implicate în aproximativ 5% dintre cazurile de *CAKUT* [22]. Exemple relevante includ delețiile care implică **HNF1β** pe cromozomul 17q12 sau CNV-uri care afectează genele (**PAX2**) [23]. CNV-urile sunt îmbogățite în formele sindromice și în cele non-sindromice de *CAKUT* și pot altera dozajul genetic nece-

sar pentru o dezvoltare renală normală [24]. Mai mult, aceste variații pot apărea ca mutații *de novo* sau pot fi moștenite cu penetranță incompletă, ceea ce complică evaluarea riscului familial [25].

### 1.3. Moduri de moștenire și variabilitate fenotipică

S-a demonstrat că *CAKUT* poate fi moștenit autosomal dominant, recesiv sau legat de cromozomul X. Deși fenotipul este adesea prezent la mai mulți membri ai familiei, expresivitatea variabilă și penetranța incompletă sunt frecvente, făcând dificilă predicția riscului [8]. În cazurile familiale, trăsătura se transmite adesea ca o trăsătură autosomal dominantă cu penetranță incompletă, influențată de mutații hipomorfe sau factori modificatori. Studiul efectuat de E. Andres Rivera-Munoz a raportat că, printre gene candidate pentru *CAKUT*, au fost identificate 3 pentru care există, în prezent, suficiente dovezi ce susțin o expansiune fenotipică implicând *CAKUT*: *ADNP*, *PHIP* și *SETD5* [26].

### 1.4. Factorii epigenetici în *CAKUT*

Studiile recente arată că epigenetica joacă un rol crucial în reglarea expresiei genelor în timpul dezvoltării embrionare a sistemului urinar. Modificările epigenetice, precum metilarea ADN-ului și modificările histonelor, pot activa sau inhiba gene esențiale fără a schimba secvența ADN-ului [27].

### 1.5. Metilarea ADN și dezvoltarea renală

ADN-metiltransferazele, precum **DNMT1**, au un rol fundamental în menținerea metilării ADN-ului în celulele progenitoare renale. Studii efectuate pe modele murine au demonstrat că absența **DNMT1** în celulele **Six2+** duce la anomalii severe în dezvoltarea renală, ceea ce subliniază importanța acestei enzime în nefrogeneză [28; 29].

### 1.6. Specificitatea tisulară și provocările metodologice

Atât specificitatea tisulară a modificărilor epigenetice, cât și dinamismul lor în timpul dezvoltării embrionare îngreunează evaluarea epigenomului în *CAKUT*. Astfel, analiza modificărilor epigenetice relevante trebuie efectuată pe țesuturi embrionare afectate, într-un interval temporal specific nefrogenezei [27].

### 1.7. Fertilizarea *in vitro* și reproducerea asistată

Studiile fundamentate pe baza de date AGORA din Olanda au arătat că inseminarea artificială, fertilizarea *in vitro* sau utilizarea suplimentelor de folat pot constitui factori de risc pentru dezvoltarea *CAKUT*, chiar dacă mecanismele implicate rămân deocamdată contradictorii. De exemplu, în cazul folatului, unele studii au indicat asupra rolului protector, în timp ce altele l-au asociat cu risc crescut [30].

### 1.8. Spectrul fenotipic CAKUT

CAKUT prezintă un spectru clinic foarte variabil, de la anomalii izolate (ex.: agenezie renală, duplicare ureterală, reflux vezicoureteral), până la malformații multiple și complexe. De asemenea, severitatea bolii depinde de tipul și momentul perturbării survenite în embriogeneză [8; 19]. Comunicarea deficitară între mezenchimul metanefric și mugurele ureteric constituie un eveniment critic ce poate conduce la diferite tipuri de CAKUT [22]. Poziția de emergență a mugurelui ureteric influențează în mod direct tipul de anomalie: astfel, o inserție joasă este asociată cu reflux vezicoureteral, iar una înaltă – cu uropatie obstructivă [31]. De asemenea, CAKUT se poate asocia simultan cu anomalii extrarenale în cadrul unor sindroame genetice [18].

### 2. Factorii de mediu

S-a demonstrat că etiologia CAKUT este complexă, implicând factori genetici, epigenetici, de mediu ș.a. Factorii de mediu joacă un rol esențial, în special prin influența directă asupra stării intrauterine, unde se desfășoară procesul critic al organogenezei renale.

#### 2.1. Impactul mediului și al tehnologiilor de reproducere asistată

Factorii de mediu, precum stresul oxidativ, nutriția maternă, expunerea la toxine, pot influența profilul epigenetic, iar utilizarea tehnologiilor de reproducere asistată (ART) poate altera expresia genică prin inducerea unor anomalii epigenetice și genomice (aneuploidii, rearanjamente cromozomiale, CNV-uri), întrucât aceste modificări apar într-un moment critic al remodelării epigenetice embrionare [28].

#### 2.2. Afecțiuni materne și condiții asociate

Factorii materni și obstetricali joacă un rol semnificativ în apariția CAKUT la făt. Printre aceștia, diabetul matern, fie preexistent, fie gestațional, este unul dintre cei mai importanți, fiind asociat cu o creștere a riscului de CAKUT între 39-97%.

Cel mai studiat factor de risc potențial pentru CAKUT este obezitatea maternă. În 2021, L. Jadresić și colab. au efectuat o meta-analiză care a arătat un risc crescut de a avea un copil cu CAKUT atunci când mamele erau obeze (rata probabilității (OR) 1,14, interval de încredere 95% (IC) 1,02-1,27) [32]. Alte studii au confirmat această asociere, despre care se presupune că este cauzată de niveluri mai ridicate de glucoză din sânge, care pot interfera cu înmugurirea ureterală, precum și de creșterea inflamației și modificări ale nivelurilor hormonilor steroizi [33; 34].

Dezechilibrele hormonale materne, în diverse etape, în special tulburările tiroidiene precum hipotiroidismul sau hipertiroidismul în timpul sarcinii, pot influența negativ embriogeneza renală, iar obe-

zitatea maternă, înainte de concepție, a fost corelată cu o probabilitate crescută de apariție a refluxului vezico-ureteral și a altor tipuri de anomalii congenitale urinare [13]. Afecțiunile obstetricale preexistente, precum preeclampsia, hipertensiunea arterială maternă, boala cronică de rinichi (BCR), pot perturba perfuzia placentară și declanșa stresul oxidativ, accentua inflamația cronică și afecta diferențierea celulară și morfogeneza renală. Astfel, aceste stări contribuie la o susceptibilitate crescută pentru CAKUT și, în același timp, subliniază importanța monitorizării și gestionării adecvate a sănătății materne în perioada prenatală [19; 35].

#### 2.3. Dezechilibre nutriționale în timpul sarcinii

Nutriția maternă are un rol crucial în dezvoltarea fetală, mai ales în ce privește organele sensibile, precum rinichii. Deficitul de vitamina A sau excesul de acid folic în timpul sarcinii sunt asociate destul de frecvent cu apariția CAKUT, posibil prin influențarea căilor de semnalizare epigenetică implicate în organogeneză [36; 37]. S-a demonstrat că vitamina A joacă un rol esențial în activarea căii acidului retinoic, un morfogen important în embriogeneză, iar studiile au arătat că atât deficitul, cât și excesul pot fi asociate cu anomalii structurale renale.

O. Ozisik și colab. au descoperit o asemănare semnificativă între genele țintă ale vitaminei A și genele despre care se știe că ar cauza anomalii congenitale ale rinichilor și tractului urinar, ceea ce sugerează că vitamina A joacă un rol în semnalizarea celulară, creșterea și dezvoltarea rinichilor și a tractului urinar. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a clarifica aspectele specifice, inclusiv perioadele de dezvoltare vulnerabilă la variațiile vitaminei A și ale dozelor [36].

O meta-analiză care a inclus șase studii a sugerat că nivelurile excesive sau deficitare de vitamina A în timpul sarcinii pot afecta dezvoltarea și creșterea rinichilor și a tractului urinar la descendenți. Studiile anterioare au arătat că descendenții femeilor cu niveluri deficitare de vitamina A prezentau rinichi mai mici în timpul sarcinii [36]. În mod similar, deficitul de folat, un nutrient implicat în metilarea ADN-ului și sinteza purinelor în timpul embriogenezei, poate afecta expresia genică, contribuind la dezvoltarea CAKUT. Malnutriția maternă, în special, dietele sărace în proteine, poate afecta diferențierea celulară renală și reduce numărul de nefroni formați [33] și acest factor de risc este foarte important, având în vedere că nefroogeneza continuă până în jurul săptămânii 36 de gestație, expunând astfel fătul pe o perioadă extinsă în care poate fi influențat de statutul nutrițional matern [38].

#### 2.4. Nașterea prematură și greutatea mică la naștere

Factorii perinatali, precum prematuritatea și greutatea mică la naștere sunt asociați cu un risc crescut de apariție a anomaliilor congenitale renale [39]. Atât nașterea prematură, înainte de 37 de săptămâni de gestație, cât și greutatea corporală sub 2500 g indică un proces de dezvoltare fetală incomplet, în special la nivel renal, ceea ce poate favoriza dezvoltarea CAKUT. Astfel, prematuritatea extremă (< 1000 g) este asociată cu un număr redus de nefroni, fapt ce crește riscul de hipertensiune arterială și de boală cronică de rinichi (BCR) ulterioară [40; 41]. Studii histologice efectuate *post-mortem* au arătat că bebelușii prematuri prezintă o densitate nefronică semnificativ mai scăzută comparativ cu cei născuți la termen, reflectând o întrerupere prematură a nefrogenezei.

De asemenea, prezența anomaliilor lichidului amniotic – în special oligohidroamnios sau polihidroamnios – este considerată un predictor important pentru un risc crescut de anomalii ale tractului urinar. Unele studii raportează un risc de până la nouă ori mai mare comparativ cu sarcinile fără astfel de complicații. De asemenea, sexul masculin este recunoscut ca factor predispozant pentru anumite tipuri de CAKUT, precum valvele uretrei posterioare, reflectând susceptibilități embriologice și hormonale în dezvoltarea sistemului urinar [33; 34].

#### 2.5. Consumul de substanțe toxice și droguri

Expunerea maternă la alcool, cocaină și tutun în timpul sarcinii a fost implicată în apariția CAKUT. Etanolul poate concura cu retinolul (vitamina A) pentru metabolizare prin calea alcool-dehidrogenazei, generând astfel un deficit funcțional de acid retinoic, ceea ce afectează dezvoltarea rinichilor [43; 44]. De asemenea, s-a demonstrat că expunerea prenatală la cocaină este asociată cu o incidență de până la 14% a CAKUT la fete [45].

O meta-analiză a 80 de studii observaționale privind impactul expunerii prenatale la opioide asupra rezultatelor neonatale a constatat o creștere a probabilității de naștere prematură, reducere a greutății la naștere și spitalizare prelungită cu expunere *in utero* la opioide [46].

#### 2.6. Medicamente cu potențial nefrototoxic

Expunerea prenatală (în trimestrele II și III) la diverse substanțe toxice din mediul înconjurător sau la anumite medicamente poate influența negativ dezvoltarea renală fetală și poate crește susceptibilitatea la malformații congenitale ale rinichilor și tractului urinar. Utilizarea unor medicamente cu potențial nefrototoxic precum corticosteroizii, antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) și antiepilepticele administrate

în perioada prenatală poate afecta atât morfologia rinichilor, cât și funcționalitatea lor postnatală.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) și AINS pot interfera cu dezvoltarea normală a sistemului renin-angiotensină fetal, esențial pentru dezvoltarea glomerulilor și tubilor renali [35; 47; 48]. Totodată, cercetările recente sugerează o posibilă legătură între expunerea intrauterină la radiații electromagnetice provenite de la dispozitive mobile și un risc crescut de apariție a CAKUT, deși această relație necesită validare suplimentară prin studii extinse [19; 35]. Mai recent, studii clinice au raportat o asociere semnificativă între administrarea de glucocorticoizi sistemici în timpul sarcinii și creșterea riscului de BCR la copil, mai ales în cazul nașterii premature și al dozelor crescute. De asemenea, administrarea AINS în trimestrele târzii ale sarcinii a fost asociată cu un risc crescut de BCR la copii [42].

#### 2.7. Expunerea la substanțe toxice din mediu

Poluantii industriali, precum bisfenol A, ftalații, metalele grele și dioxinele potențial perturbă căile epigenetice și hormonale implicate în nefrogeneză. Unele date emergente sugerează că radiațiile electromagnetice provenite de la dispozitive mobile ar putea contribui la apariția CAKUT, însă aceste corelații necesită studii suplimentare și confirmare ulterioară [19; 35].

#### 3. Factori socio-demografici

Vârsta maternă extremă, atât în cazul mamelor foarte tinere, cât și în cazul celor de vârstă avansată, a fost asociată cu un risc crescut de anomalii congenitale renale la nou-născuți. Această asociere este influențată și de nivelul socio-economic, întrucât un nivel scăzut este frecvent corelat cu acces limitat la servicii medicale de calitate, cu o monitorizare prenatală insuficientă și cu expunere crescută la factori de risc ambientali sau comportamentali. Prin urmare, combinația dintre vârsta maternă nefavorabilă și condițiile socio-economice precare poate contribui semnificativ la apariția anomaliilor congenitale renale [1].

#### CONCLUZII

Anomaliile congenitale ale rinichilor și tractului urinar (CAKUT) constituie una dintre cele mai frecvente și semnificative cauze de BCR la copil, având un impact important asupra sănătății publice și asupra calității vieții pacienților afectați. Etiologia lor complexă și multifactorială reflectă o interacțiune dinamică între predispoziția genetică, modificările epigenetice, influențele de mediu și condițiile materne, atât prenatale, cât și perinatale. Mutațiile monogenice, variațiile numărului de copii (CNV), precum și mecanismele epigenetice, inclusiv metilarea ADN-ului și

modificările histonale, pot altera profund dezvoltarea renală, în special în etapele timpurii ale embriogenezei. Aceste anomalii genetice, deși prezente doar într-o parte dintre cazuri, joacă un rol esențial în înțelegerea substratului biologic al bolii și pot ghida strategii personalizate de diagnostic și tratament.

Totodată, factorii extrinseci, precum bolile materne (diabet, hipertensiune, tulburări endocrine), malnutriția, expunerea la substanțe toxice sau utilizarea tehnologiilor de reproducere asistată, pot influența negativ mediul intrauterin și dezvoltarea nefrogenezei. Prematuritatea, greutatea mică la naștere și complicațiile amniotice contribuie suplimentar la vulnerabilitatea sistemului urinar în perioada critică de dezvoltare. Prin urmare, recunoașterea importanței influenței mediului matern și a stilului de viață în prevenirea CAKUT este crucială.

Dimensiunea socială accentuează vulnerabilitatea, în special pentru gravidele tinere sau de vârstă avansată, provenind din medii defavorizate, unde accesul limitat la îngrijiri medicale, educație sanitară și nutriție adecvată favorizează apariția anomaliilor. Astfel, o abordare eficientă a prevenției și managementului CAKUT trebuie să fie una holistică, care să includă nu doar monitorizarea sarcinii și intervenția medicală, ci și componenta socială, educațională și psihologică.

Recomandările practice evidențiază importanța optimizării sănătății materne înainte de sarcină și în timpul sarcinii, prin utilizarea tehnicilor moderne de diagnostic prenatal (ecografiile trimestriale și secvențierea exomului (WES)), a consilierii prenatale și genetice adaptate fiecărui caz. Implementarea screeningului ecografic postnatal la nou-născuții cu factori de risc permite diagnosticarea precoce și inițierea rapidă a tratamentului, reducând astfel morbiditatea și sporind șansele unui prognostic favorabil [48; 49].

În concluzie, CAKUT trebuie abordat ca o entitate complexă, cu numeroase fațete etiologice și clinice, care necesită o strategie multidisciplinară, centrată pe prevenție, educație, diagnostic precoce și intervenție personalizată. O înțelegere aprofundată a acestor factori implică atât eforturi medicale, cât și sociale, orientate spre protejarea sănătății materno-fetale și reducerea incidenței acestor malformații în rândul populației pediatrice.

## BIBLIOGRAFIE

1. Cheong, H.I.; Han, K.H.; Cho, H.Y.; Park, Y.S. Epidemiologic burden of congenital anomalies of the kidney and urinary tract in children: A global review. In: *Pediatr Nephrol.* 2023;38(5):1045-1055, DOI: 10.1007/s00467-022-05687-9

2. Shaikh, N.; Kinnard, P.; Craig, J.C.; Bowen, D.K.; Hoberman, A. Prevalence of congenital anomalies of the kidney and urinary tract and risk of chronic kidney disease. In: *Pediatrics.* 2019;143(3):e20182103, DOI: 10.1542/peds.2018-2103

3. Nicolaou, N.; Renkema, K.Y.; Bongers, E.M.; Giles, R.H.; Knoers, N.V. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. In: *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(6):311-323, DOI: 10.1038/s41581-020-0254-0

4. Revenco A.; Bernic J.; Ciuntu A.; Gudumac E. Anomaliile congenitale reno-urinare la copii. În: *ZPI 2024. Conferința Națională Zilele Pediatriei Iașene „N.N. Trifan”*. Ediția a XXXVI-a. Volum de rezumate. România. 2024, p. 260.

5. Bernic J.; Roller V.; Ciuntu A.; Revenco A. Megaureterohidronefroza obstructivă la copii. În: *Buletin de perinatologie*, 2020, 2(87), 3-9.

6. Ciuntu, A.; Revenco, N.; Bernic, J.; Calistru, T.; Buzurniuc, T. Evoluția refluxului vezicoureteral asociat cu disfuncție a vezicii urinare la copil (caz clinic). În: *Buletin de Perinatologie*, 2020; 4(89), 71-76.

7. Ciuntu, A.; Beniș, S.; Gavriluța, V.; Bernic, J.; Băluțel, T.; Postolache, S. Evoluția refluxului vezico-ureteral spre Boala Cronică Renală. În: *Materialele Conferinței: Managementul interdisciplinar al copilului. Chișinău, Conferința științifică națională cu participare internațională biennială. Chișinău - Sibiu, 2022, ediția a 5-a, 132-136.*

8. Sanna-Cherchi, S.; Westland, R.; Hensle, T.; Gharavi, A.G. Genetic basis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. In: *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(8):492-507, DOI: 10.1038/s41581-018-0028-4

9. Zhou, J.; Zhang, X.; Li, W.; Chen, R.; Wang, H. Prenatal risk factors and congenital kidney anomalies: a population-based case-control study. In: *Sci Rep.* 2024;14:1256, DOI: 10.1038/s41598-024-51288-1

10. Ciuntu, A.; Bernic, J. Diagnosticul malformațiilor congenitale reno-urinare la copil. În: *Materialele Conferinței naționale cu participare internațională de pediatrie „Actualități în practica pediatrică: provocări și succese”*, 16 septembrie 2022. În: *Buletin de Perinatologie*, ediție online, 46-53.

11. Bernic, J.; Gavriluța, V.; Marcova, N.; Băluțel, T.; Ciuntu, A. Aghenezia renală la copil cu reflux vezico-ureteral în rinichi distopiat pelvin contralateral. *Prezentare de caz clinic.* În: *Materialele Conferinței naționale cu participare internațională de pediatrie „Actualități în practica pediatrică: provocări și succese”*, 16 septembrie 2022. În: *Buletin de Perinatologie*, ediție online, 63-67.

12. Wisnu, P.N.; Situmorang, G.R.; Wahyudi, I.; Rodjani A.; Fahlevi R.; Raharja P.A. Factors affecting the incidence of congenital anomaly of the kidney and urinary tract: a systematic review and meta-analysis. *Early Hum Dev.* 2025;205:106252.

13. Wang, X.; Zhang, Y.; Gao, J.; Li, S.; Liu, B.; Li, Y; et al. Global burden and trends of congenital anomalies of the kidney and urinary tract from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. In: *Sci Rep.* 2023;13:12987.

14. Sun, Y.; Liu C.; Zhang Y.; Wu L.; Zhao, J.; Chen, X., et al. Global, regional, and national burden of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, 1990–2021: Analysis from the GBD Study. In: *BMC Nephrol.* 2024;25:269.
15. Zhong, Y.; Liu, Y.; Qin, Y.; Wang, L.; Li, Z.; Li, X., et al. Congenital kidney and urinary tract anomalies: global prevalence and survival patterns in childhood. In: *Pediatr Nephrol.* 2023;38(2):395–404, DOI: 10.1007/s00467-022-05630-0
16. Academia de Științe a Moldovei. Malformațiile congenitale la copii: pronosticul impactului evolutiv. Chișinău: Academia de Științe a Moldovei, 2022. 120 p.
17. Van der Ven, A.T.; Vivante, A.; Hildebrandt, F. Novel insights into the pathogenesis of monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. In: *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:36–50, DOI: 10.1681/ASN.2017050561
18. Deng, H.; Zhang, Y.; Xiao, H., et al. Diverse phenotypes in children with PAX2-related disorder. In: *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:e701, DOI: 10.1002/mgg3.701
19. Capone, V.P.; Morello, W.; Taroni, F.; Montini, G. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract: the current state of play. In: *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):796, DOI: 10.3390/IJMS18040796
20. Nicolaou, N.; Pulit, S.L.; Nijman, I.J., et al. Prioritization and burden analysis of rare variants in 208 candidate genes suggest they do not play a major role in CAKUT. In: *Kidney Int.* 2016;89:476–486, DOI: 10.1016/j.kint.2015.10.015
21. Verbitsky, M.; Westland, R.; Perez, A., et al. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. In: *Nat Genet.* 2019;51:117–127, DOI: 10.1038/s41588-018-0281-y
22. Murugapoopathy, V.; Gupta, I.R. A primer on congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT). In: *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:723–731. DOI: 10.2215/CJN.12581019
23. Verbitsky, M.; Westland, R.; Perez, A., et al. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. In: *Nat Genet.* 2019;51(1):117–127. doi:10.1038/s41588-018-0281-y
24. Nicolaou, N.; Renkema, K.Y.; Bongers, E.M.H.F.; Giles R.H.; Knoers, N.V.A.M. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. In: *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(12):720–731, DOI:10.1038/nrneph.2015.140.
25. Van der Ven, A.T.; Connaughton, D.M.; Ityel H., et al. Whole-exome sequencing identifies causative mutations in families with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. In: *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2348–2361, DOI: 10.1681/ASN.2018030290
26. Rivera-Munoz, E.A.; Zhao, X.; Rosenfeld J.A., et al. Clinical exome sequencing efficacy and phenotypic expansions involving non-isolated congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT+). In: *Eur J Hum Genet.* 2025, DOI: 10.1038/s41431-025-01929-3
27. Nicolaou, N.; Renkema, K.Y.; Bongers, E.M.H.F.; Giles, R.H.; Knoers, N.V.A.M. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. In: *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:720–731, DOI: 10.1038/nrneph.2015.140
28. Li, S.-Y., et al. DNMT1 regulates kidney development. In: *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:594–609.
29. Wanner, N. et al. Epigenetic control in nephrogenesis. In: *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:63–78.
30. Groen In 't Woud, S. et al. Maternal risk factors involved in specific congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study. In: *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016; 106:596–603.
31. Westland, R.; Renkema, K.Y.; Knoers, N.V.A.M. Clinical integration of genome diagnostics for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. In: *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:128–137, DOI: 10.2215/CJN.14661119
32. Jadresić, L.; Au, H.; Woodhouse, C.; Nitsch, D. Pre-pregnancy obesity and risk of congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT)-systematic review, meta-analysis and ecological study. In: *Pediatr Nephrol.* 2021, 36:119–132.
33. Zhou P.; Guan, H.; Guo, Y.; Zhu, L.; Liu, X. Maternal high-fat diet programs renal peroxisomes and activates NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in the rat fetus. In: *J Inflamm Res.* 2021, 14:5095–5110.
34. Fang, N.W.; Huang Y.S.; Yin C.H.; Chen J.S.; Chiou, Y.H. (2023) Maternal risk factors in offspring with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in Asian women. In: *Pediatr Nephrol.* 2023, 38:3065–3070.
35. Winyard, P.J.D. Development of the kidneys and urinary tract in relation to renal anomalies. In: Fisk NM, Rodeck CH, editors. *Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice.* 3rd ed. London: Elsevier; 2019, 114–120.e2.
36. Ozisik, O.; Ehrhart, F.; Evelo, C.T.; Mantovani, A.; Baudot, A. Overlap of vitamin A and vitamin D target genes with CAKUT-related processes. *F1000Res.* 2021;10:395. DOI: 10.12688/f1000research.51018.1
37. Padmanabhan N, et al. Maternal nutrition and fetal kidney development: Implications for nephron endowment. In: *Pediatr Nephrol.* 2023;38:1235–1245.
38. Blom HJ, et al. Folate, methylation, and congenital anomalies: Mechanisms and clinical implications. In: *Nutrients.* 2023;15(4):952, DOI: 10.3390/nu15040952
39. Ciuntu, A., Băluțel, T., Bernic, J. Prematuritatea și boala cronică de rinichi. În: Conferința națională cu participare internațională Copilul prematur – realități și perspective în conduita medicală multidisciplinară, Chișinău, 28 noiembrie 2024, 61–65.
40. Brenner, B.M. et al. The hyperfiltration theory: A paradigm shift. In: *Kidney Int.* 2001.
41. Slater, M.B. et al. Identifying high-risk medications associated with AKI in critically ill patients. In: *Paediatr Drugs.* 2017; 19:59–67.
42. Tain, Y.L.; Li, L.C.; Kuo, H.C.; Chen, C.J.; Hsu, C.N. Gestational Exposure to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Childhood. In: *JAMA Pediatr.* 2025; 179:171–178.
43. Goodyer, P. et al. Effects of maternal vitamin A status on kidney development: A pilot study. In: *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:209–214.

44. Clagett-Dame, M.; DeLuca, H.F. The role of vitamin A in mammalian reproduction and embryonic development. In: *Annu Rev Nutr.* 2002; 22:347-381.

45. Kandhasamy, S.; Lepigeon, K.; Baggio, S., et al. Risk of adverse obstetrical and neonatal outcomes in women consuming recreational drugs during pregnancy. In: *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2025;25:456, DOI: 10.1186/s12884-024-07062-1

46. Graeve, R.; Balalian, A.A.; Richter, M.; Kielstein, H.; Fink, A.; Martins, S.S., et al. Infants' prenatal exposure to opioids and the association with birth outcomes: A systematic review and meta-analysis. In: *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2022;36(1):125-43.

47. Sekine, T.; Miura, K.; Takahashi, K.; Igarashi, T. Children's toxicology from bench to bed-Drug-induced re-

nal injury: The toxic effects of ARB/ACEI on fetal kidney development. In: *J Toxicol Sci.* 2009; 34(Suppl 2):SP245- SP250.

48. Gilbert, T.; Vilar J.; Moreau, E.; Merlet-Bénichou, C. Angiotensin II controls nephron development. In: *Dev Biol.* 1998;203(1):153-163, DOI:10.1006/dbio.1998.9035

49. Roller, V.; Ciuntu, A.; Țarcă, E.; Ionescu, N.S.; Drăgoiu, T.S.; Bernic, J., et al. Prenatal diagnosis of reno-urinary malformations in a tertiary center of the Republic of Moldova. In: *Diagnostics.* 2024;14(19):2243, DOI:10.3390/diagnostics14192243

50. Gudumac, E.; Bernic, J.; Curajos, B.; Mișina, A.; Roller, V.; Ciuntu, A. Diagnosticul antenatal al malformațiilor congenitale reno-urinare la copil. *Compendium. Chișinău: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 2024. 85 p.*



Aurel David. *Arșiță*, 1961, ulei, pânză, 64 × 59 cm (colecția MNAM).